



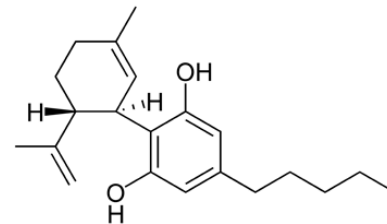
Nevrobiologiske sider ved cannabisbruk

Fagdag FMR; cannabis og hjernen

Vigdis Vindenes, spesialist i klinisk farmakologi, PhD
Seksjonsleder, Seksjon for rusmiddelforskning, KLM

Oslo Universitetssykehus
Forsker ved SERAF

10.11.17



Dagens tema



- Cannabis farmakokinetikk
- Innhold i cannabis
- Sporadisk versus kronisk cannabis bruk
- Cannabis farmakodynamikk
- Akutte og kroniske cannabis effekter



Cannabis



- *Fra Cannabis sativa planten*

I hovedsak tre produkter av cannabisplanten

Marihuana

Hasjisj

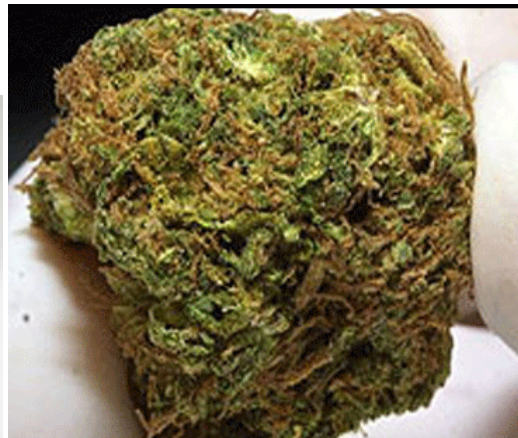
Cannabisolje

- Inneholder >60 cannabinoider, eks:
 - Δ^9 -**Tetrahydrocannabinol** (THC)
 - Cannabidiol (CBD)
- I tillegg dannes et stort antall omdannelsesprodukter (eks 11-OH-THC)

THC- og CBD-innhold i ulike planteprodukter



Marjhuana
THC 3-7 %
CBD lav



Sinsemilla
THC 10-30 %
CBD ingen-lav



Hasjisj
THC 10-40 %
CBD lav-høy



Olje
THC 30-50%
CBD Medium-høy

Utvikling av THC-innhold i cannabis internasjonalt

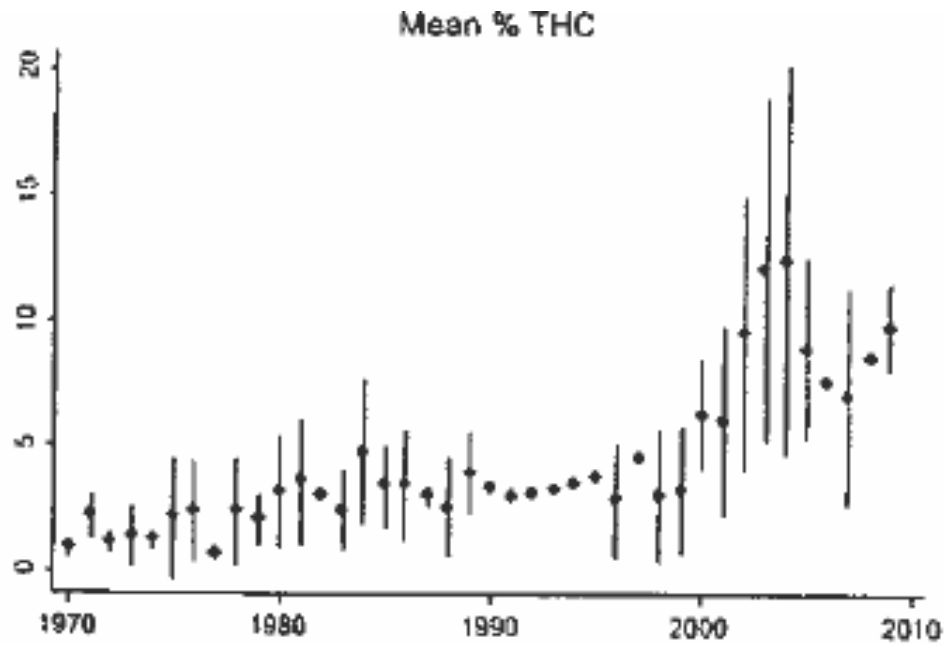
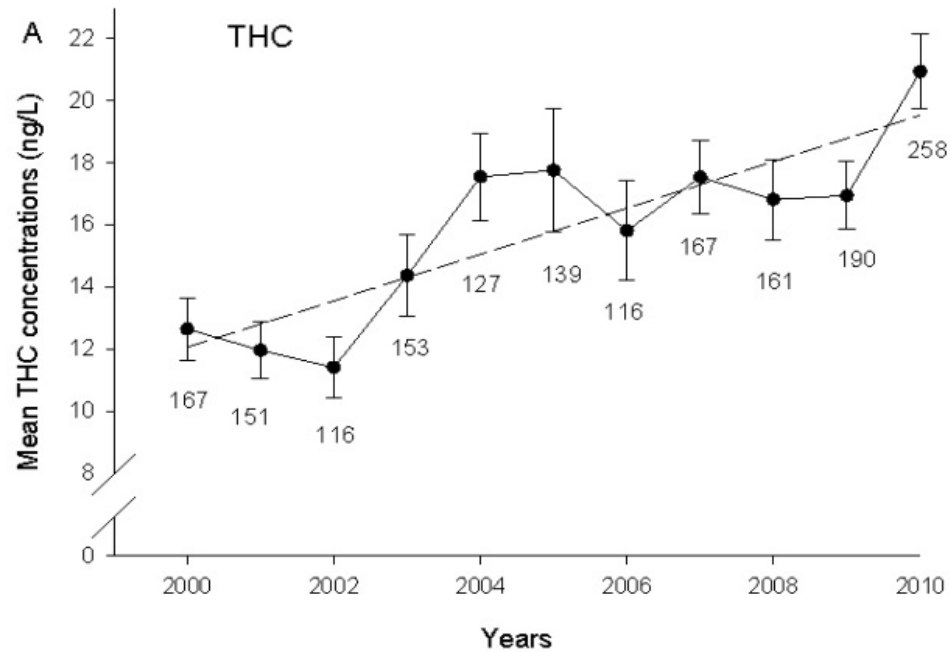


Fig. (3). Per-year meta-analysis graph showing the mean THC value with 95% CI.

Cascini et al. 2012

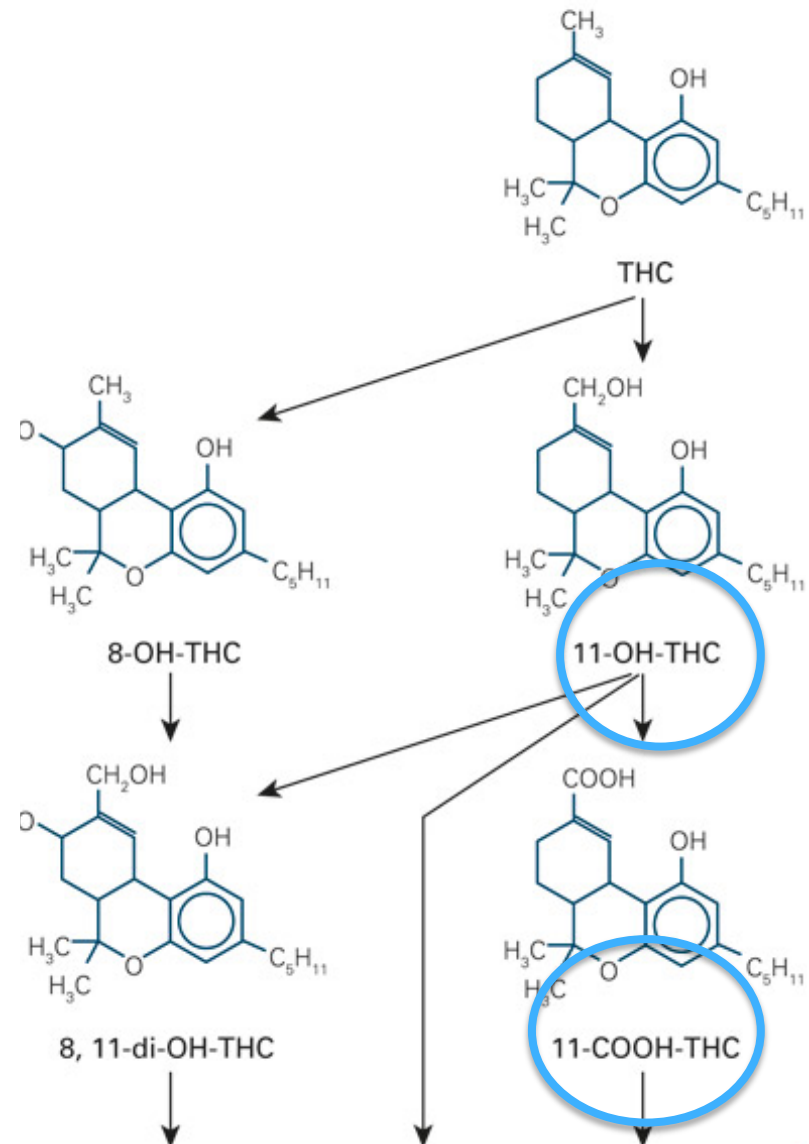
Eksponering for THC blant bilførere pågrepet i Norge

Figure 1



Amfetamin og
etanol
uforandret ila perioden

Noen tetrahydrocannabinol (THC) omdannelsesprodukter



Farmakokinetikk

Læren om hvordan kroppen absorberer, distribuerer, omdanner og skiller ut legemidler/rusmidler



Inntak av cannabis



- Virkestoffet i cannabis er ikke løselig i vann, og dette begrenser andre inntaksmåter
- Kan tilsettes ulike matvarer og spises, eller drikkes
- Aktivt stoff frigjøres ved oppvarming (krever høy temp)
- Inntaksmåten påvirker effektene av cannabis og hvilke omdannelsesprodukter som dannes i kroppen

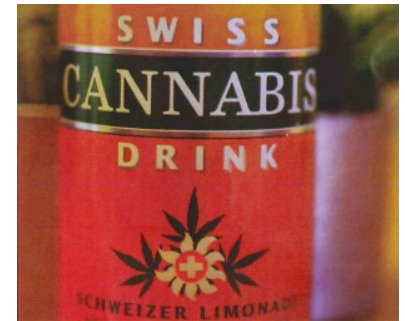
Inntak av cannabis



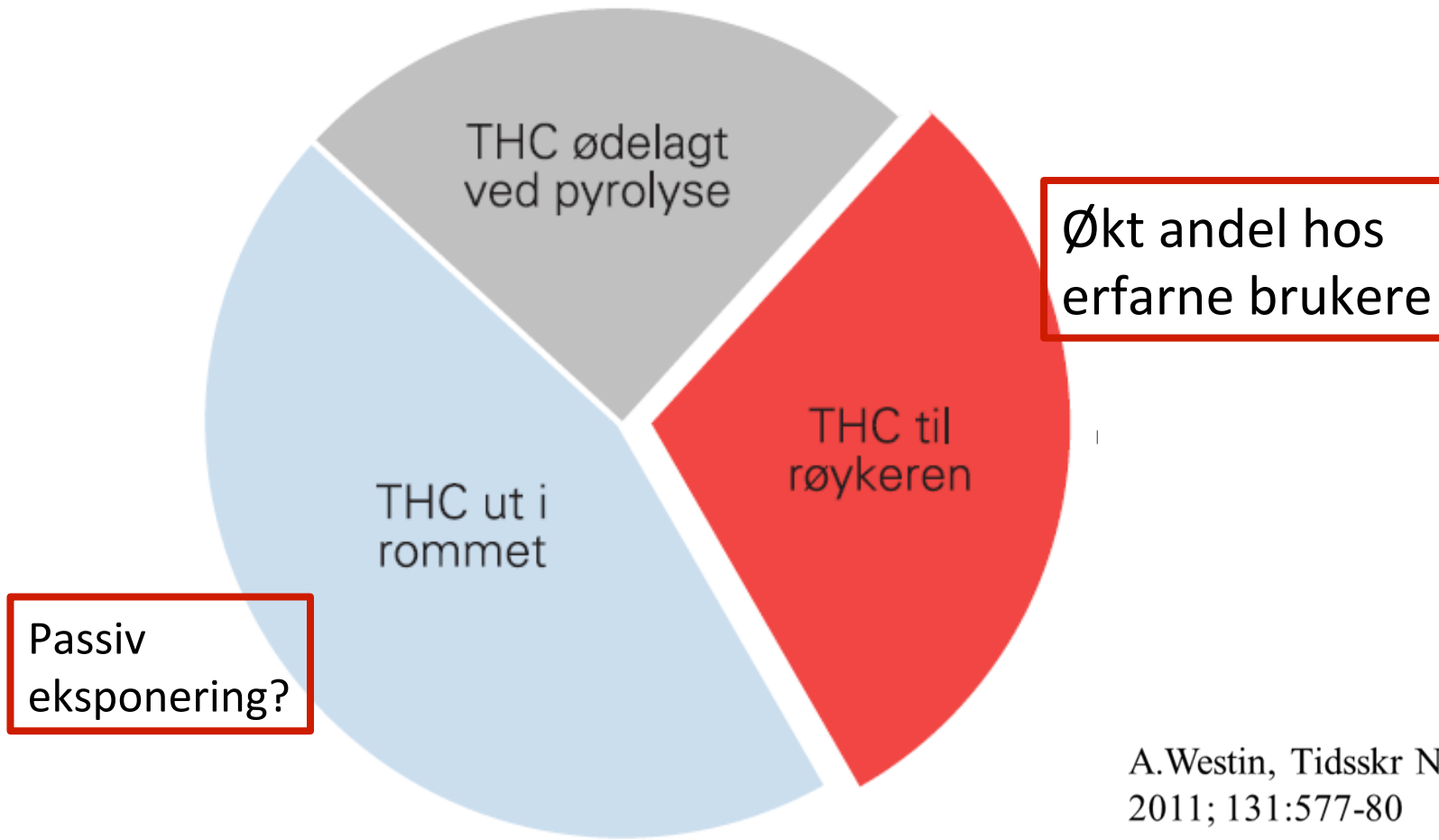
- Cannabis inntas vanligvis ved røyking
- Effektiv levering av THC til hjernen, som ved iv adm.
- Raskt innsettende virkninger
- Rask leveranse av rusmidler til hjernen bidrar til økt risiko for utvikling av avhengighet ved røyking

Absorpsjon – spise/drikke

- Spise/drikke noen eksempler:
 - I kake
 - I te
 - Kryddertilsats i mat og bakverk



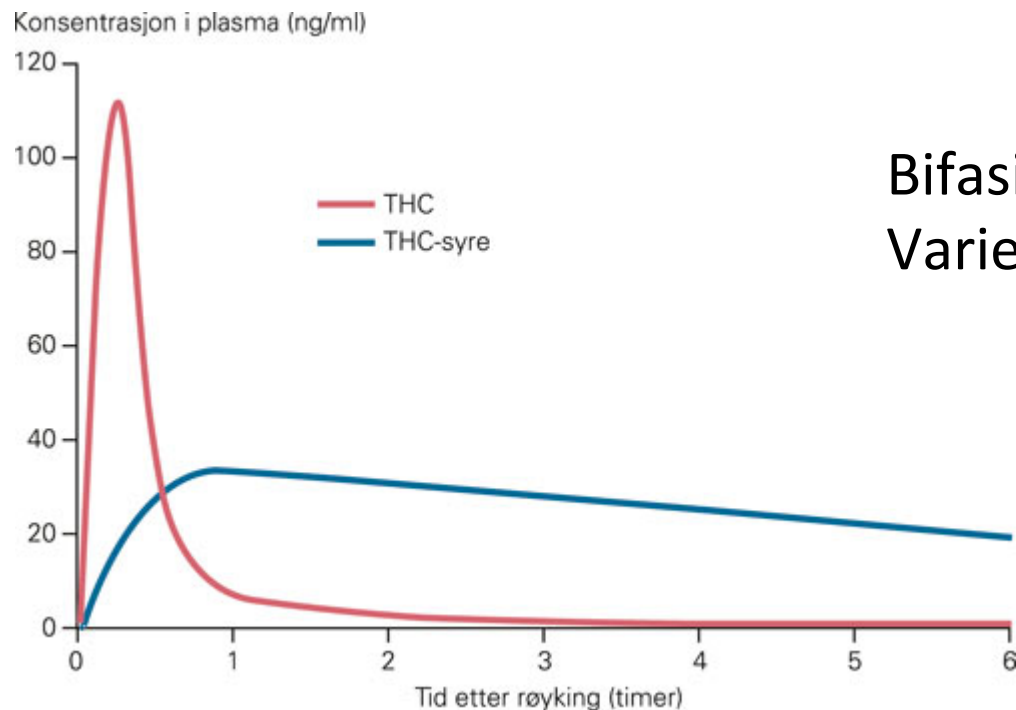
Hva skjer med THC ved røyking?



A. Westin, Tidsskr Nor Legeforen
2011; 131:577-80

THC røyking

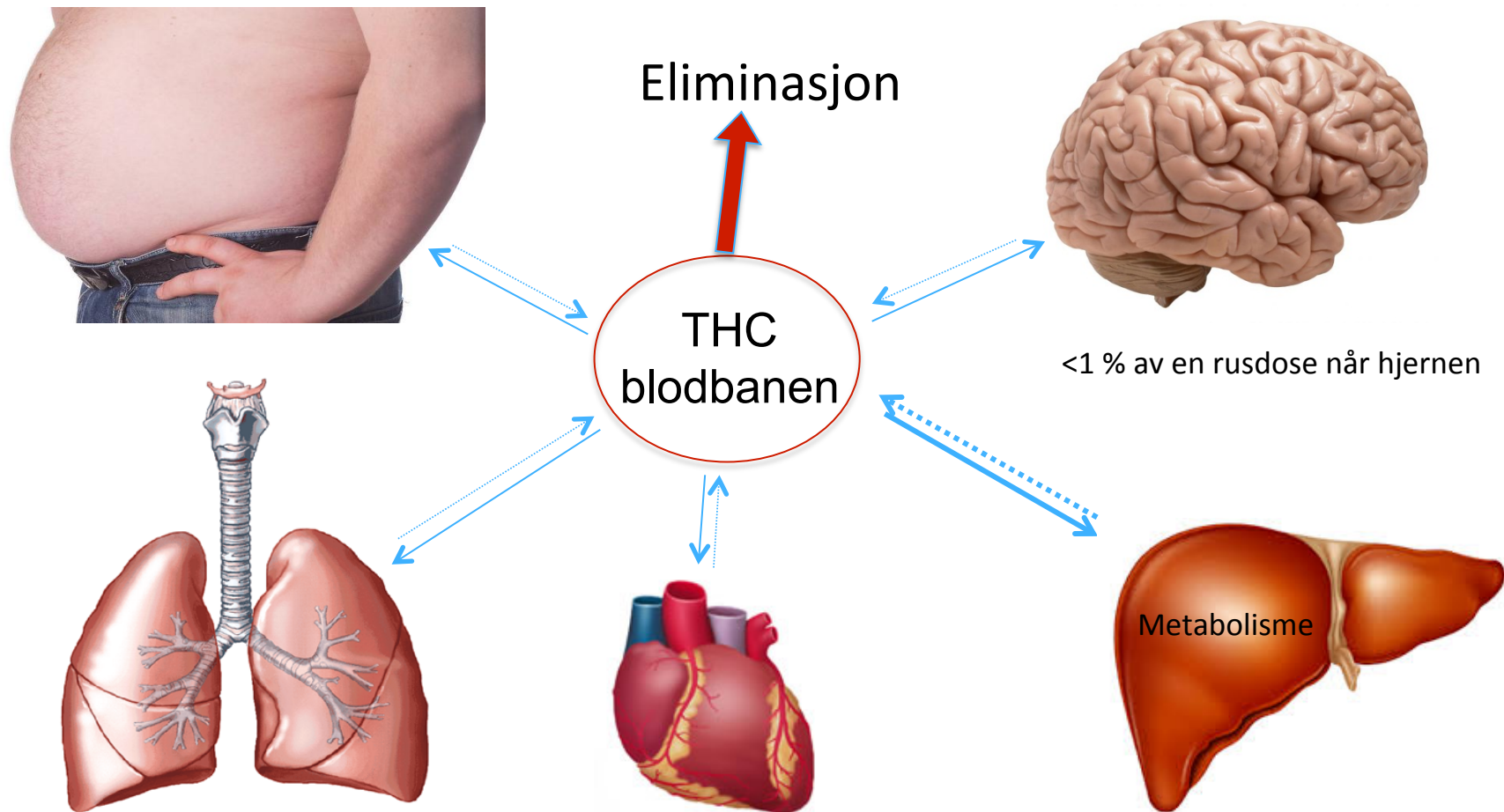
- C_{\max} under/få minutter etter røyking
- Systemisk biotilgjengelighet 10-50 %



Bifasisk kurve
Varierende halveringstid

A. Westin, Tidsskr Nor Legeforen
2011; 131:577-80

Distribusjon THC



Distribusjon - THC

- Distribueres i stor grad til vev utenfor blodbanen, særlig fettvev
- Etter distribusjon/deponering i fettvev skjer en redistribusjon tilbake til blodbanen
- Langsom frigjøring av stoffet fra fettvev og en signifikant enterohepatisk resirkulasjon er årsaken til lang halveringstid i beta-fasen

Konsentrasjonskurver etter røyking av cannabis hos kroniske og sporadiske brukere

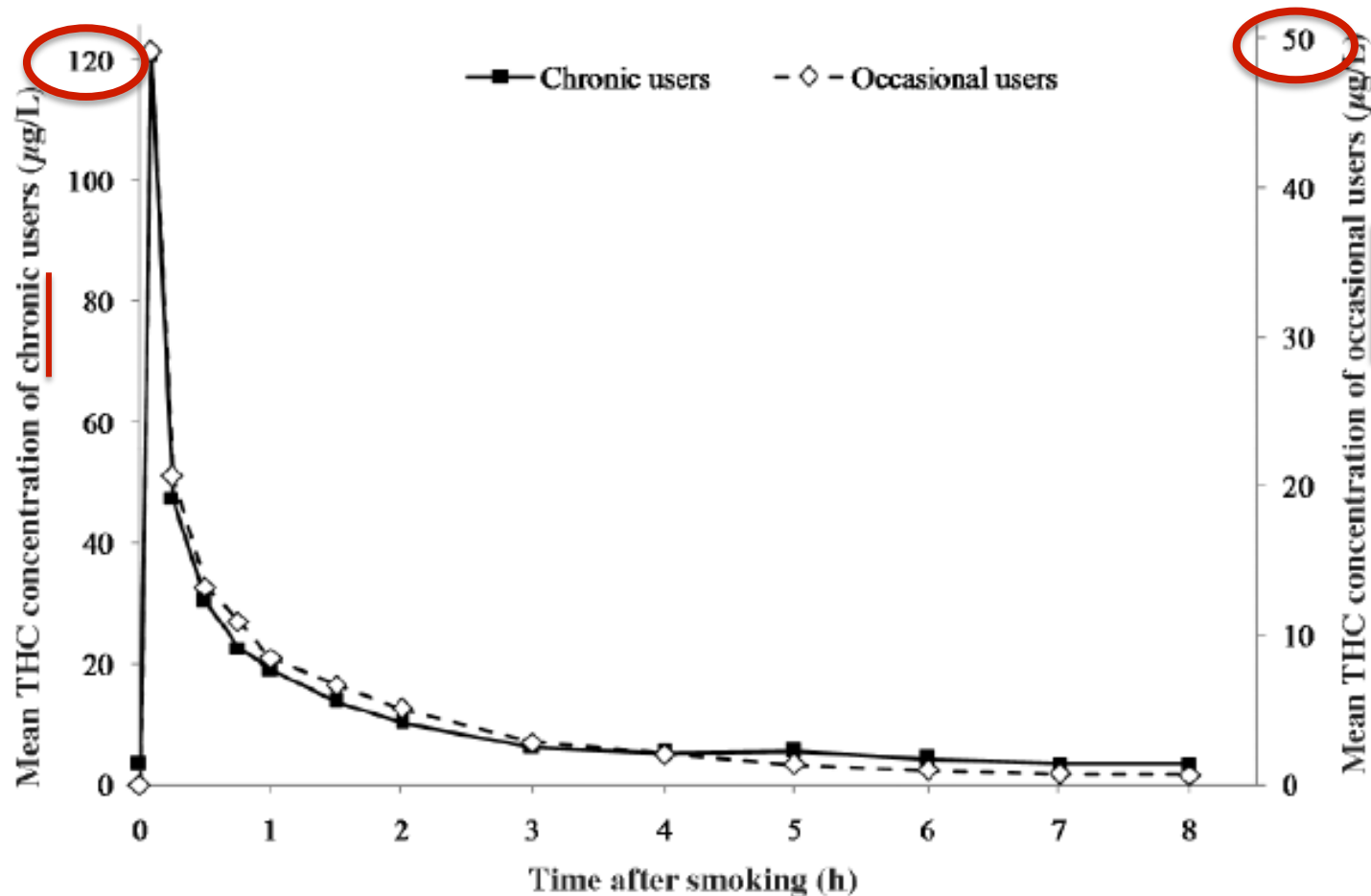
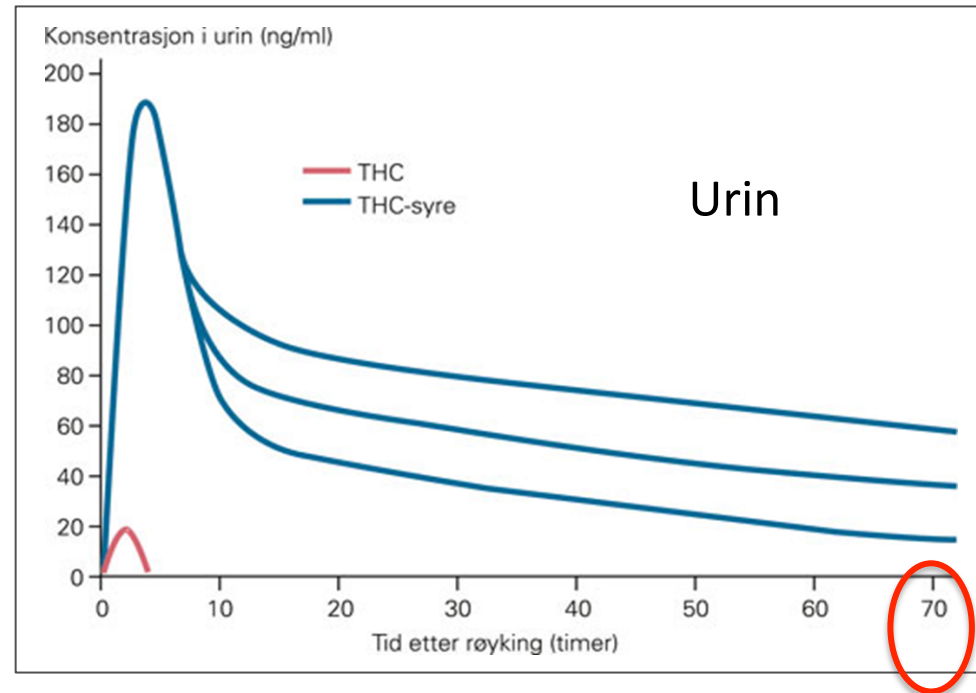
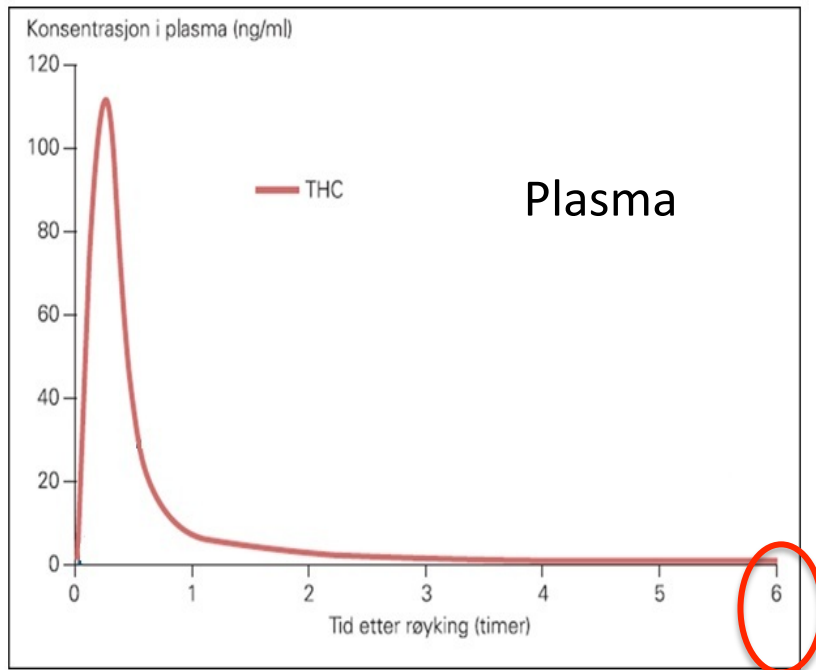


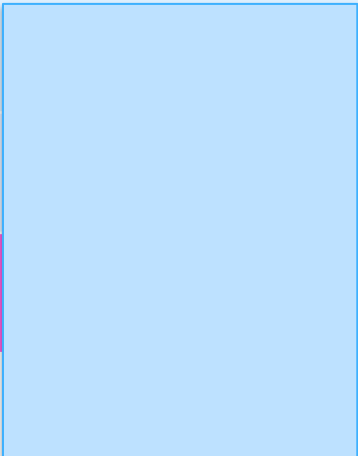
Figure 1. Overlay of the mean THC concentrations in occasional ($n = 11$) and heavy users ($n = 12$), each on a separate y-axis to normalize scaling.

Konsentrasjoner i plasma og urin etter enkeltinntak



A. Westin. Tidsskr Nor Legeforen
2009;129-13

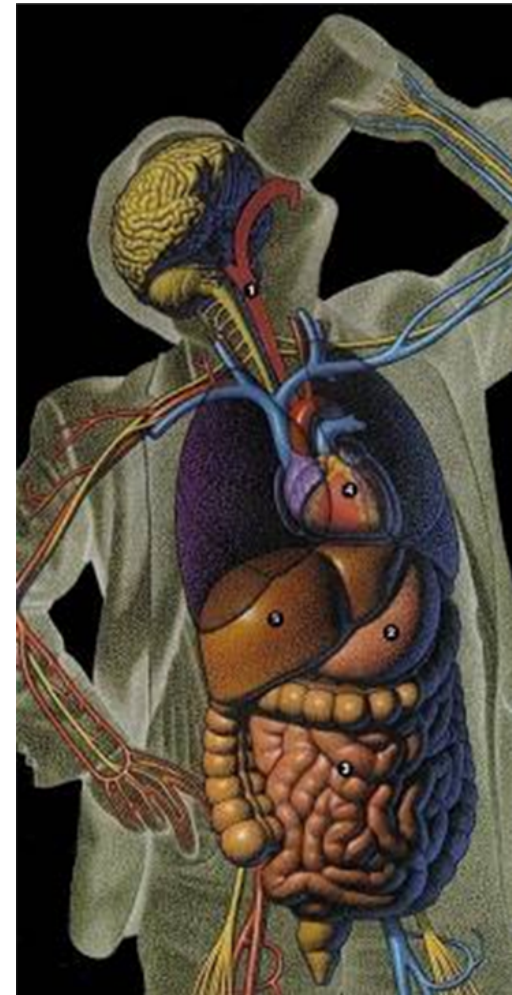
THC syre - påvisningstid urin

Inntakets omfang	Påvisningstid
Enkeltinntak	
Moderat bruk (ikke hver dag)	
Kronisk daglig bruk	
Kronisk daglig svært høyt bruk	

OUS, Rettsmedisinske fag

Farmakodynamikk

Læren om legemidlenes effekter og hvordan de virker på eller i organismen

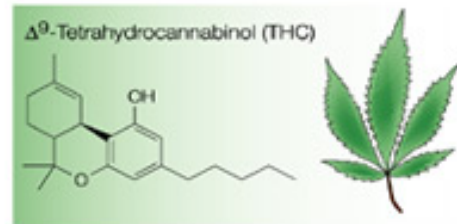


Det endogene cannabinoid reseptor-systemet

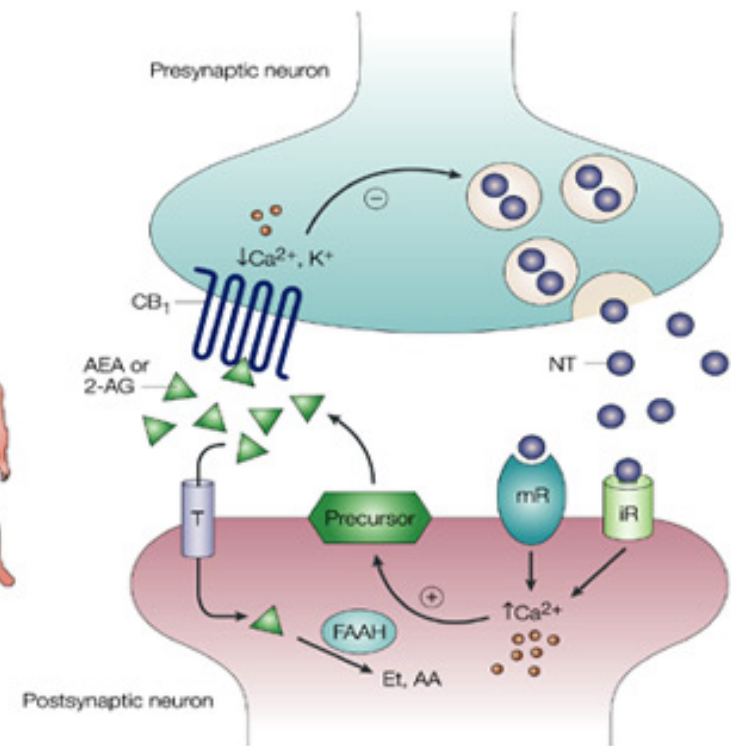
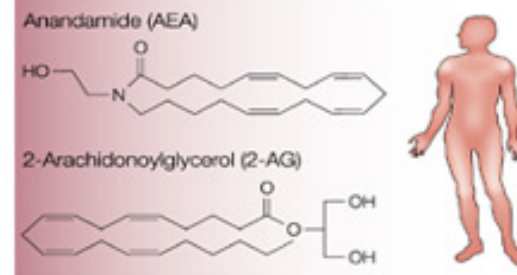
«Nye» reseptorer – klonet for første gang i 1990/1993

Modulerer neural aktivitet i andre neurotransmitter-systemer

Plant-derived cannabinoid



Endogenous cannabinoids



Nature Reviews | Cancer

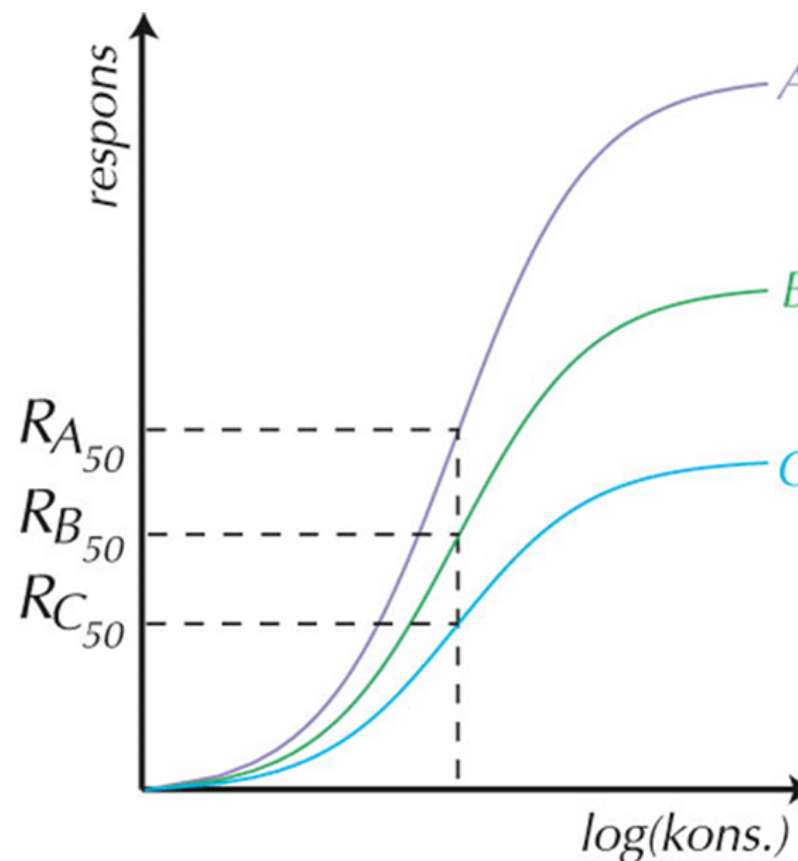
Cannabinoid (CB)-reseptorer

- Typer
 - CB1 – hovedsakelig i cns
 - CB2 – hovedsakelig i perifere vev/immunsystemet
 - CB3?
- G-koplede reseptorer
- Inhiberer adenylat cyclase og aktiverer MAP-kinase

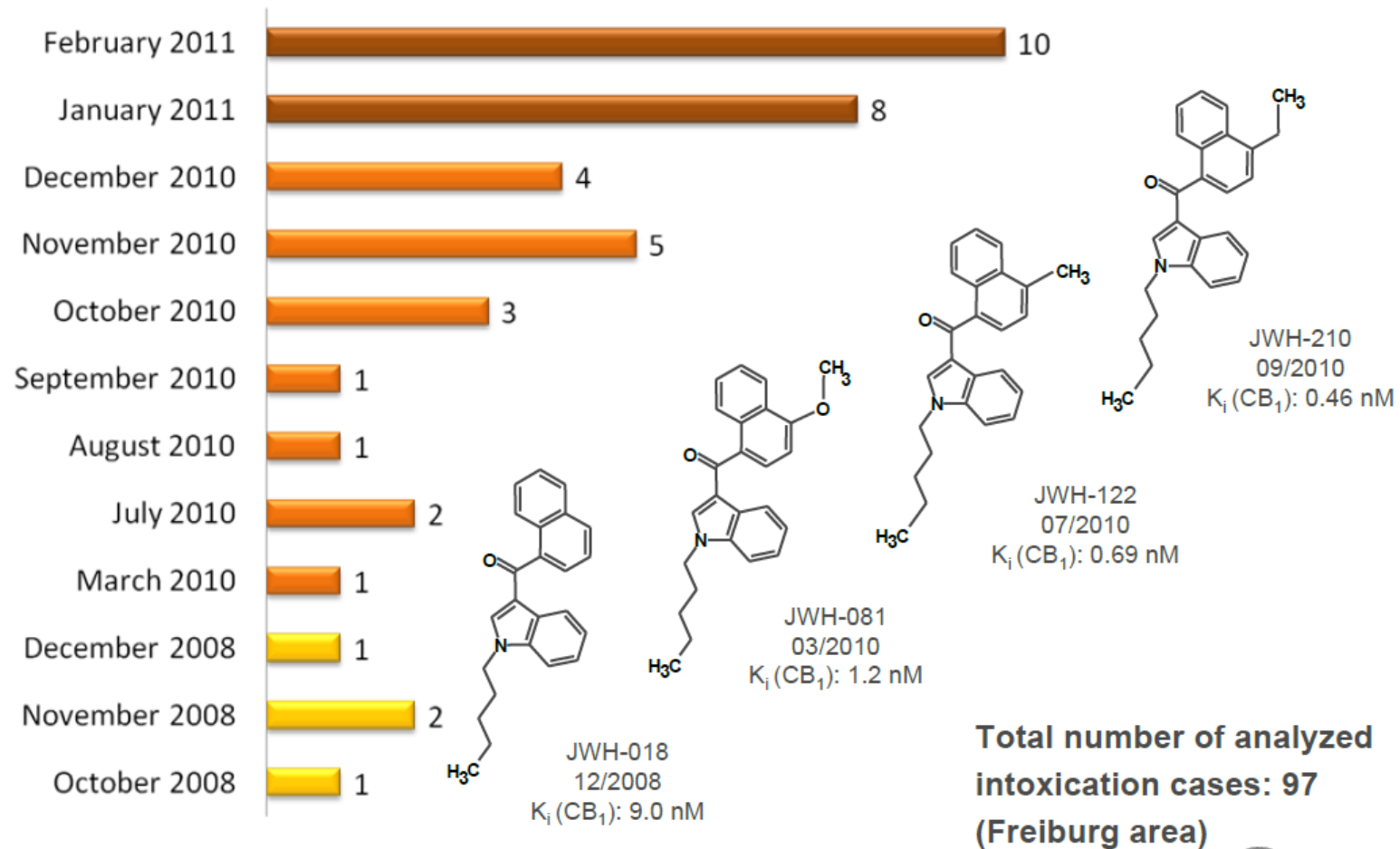


Cannabinoid reseptorer

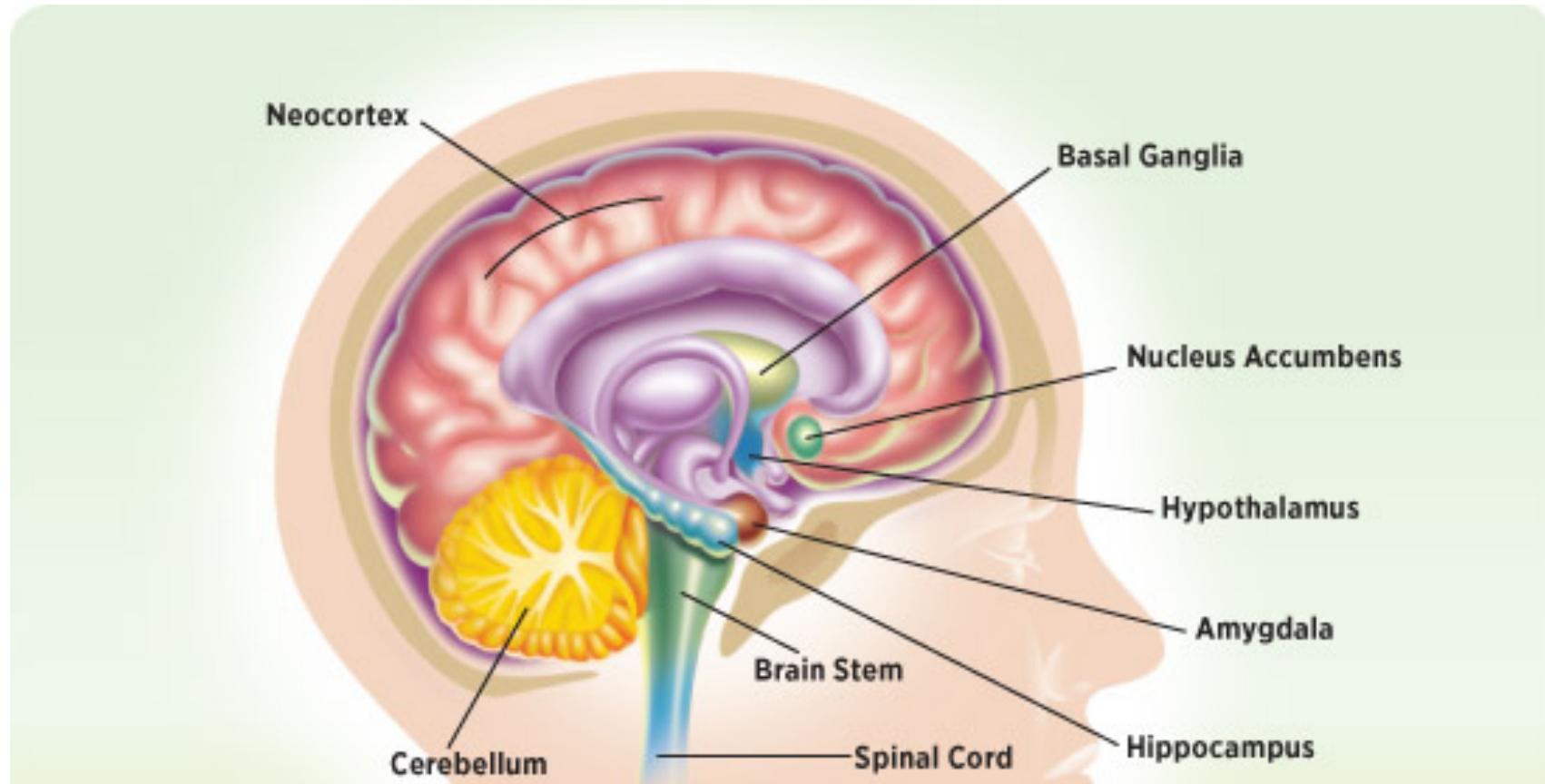
- CB-agonister
 - Endogene (anandamid)
 - Cannabisprodukter (THC)
 - Ekstrakter (Sativex, Bediol)
 - Syntetiske (Marinol, syntetiske cannaboinider)
- CB-antagonister
 - Alle syntetiske (eks Rimonabant)
 - Cannabisprodukter? CBD?



Forgiftningstilfeller syntetiske cannabinoider

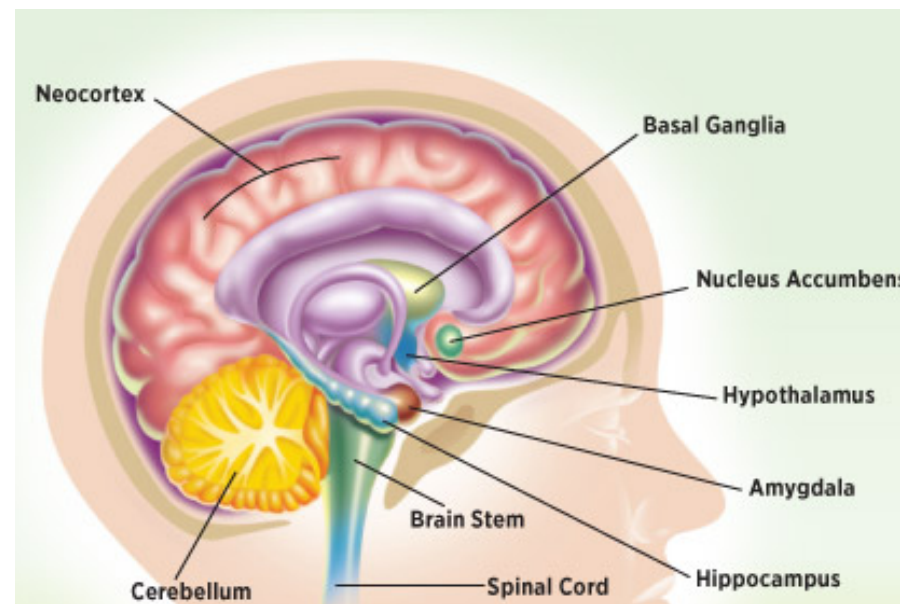


Distribusjon av cannabinoid reseptorer i hjernen



Områder som er spesielt involvert i belønning, hukommelse og kognitiv kontroll

Cannabinoid reseptorer i hjernen

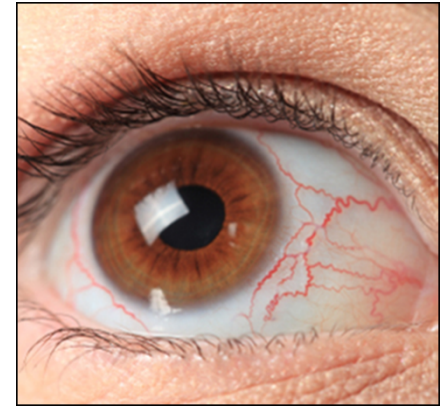


Brain Structure	Regulates
Amygdala	emotions, fear, anxiety
Basal Ganglia	planning/starting a movement
Brain Stem	information between brain and spinal column
Cerebellum	motor coordination, balance
Hippocampus	learning new information
Hypothalamus	eating, sexual behavior
Neocortex	complex thinking, feeling, and movement
Nucleus Accumbens	motivation and reward
Spinal Cord	transmission of information between body and brain

The brain structures illustrated above all contain high numbers of CB receptors

Fysiologiske korttidseffekter

- Økt puls
- Økt diastolisk blodtrykk
- Røde øyne
- Munntørrhet
- Økt matlyst
- Nedsatt respirasjonsfrekvens



Følelse av «high» sammenliknet med THC-konsentrasjoner etter røyking

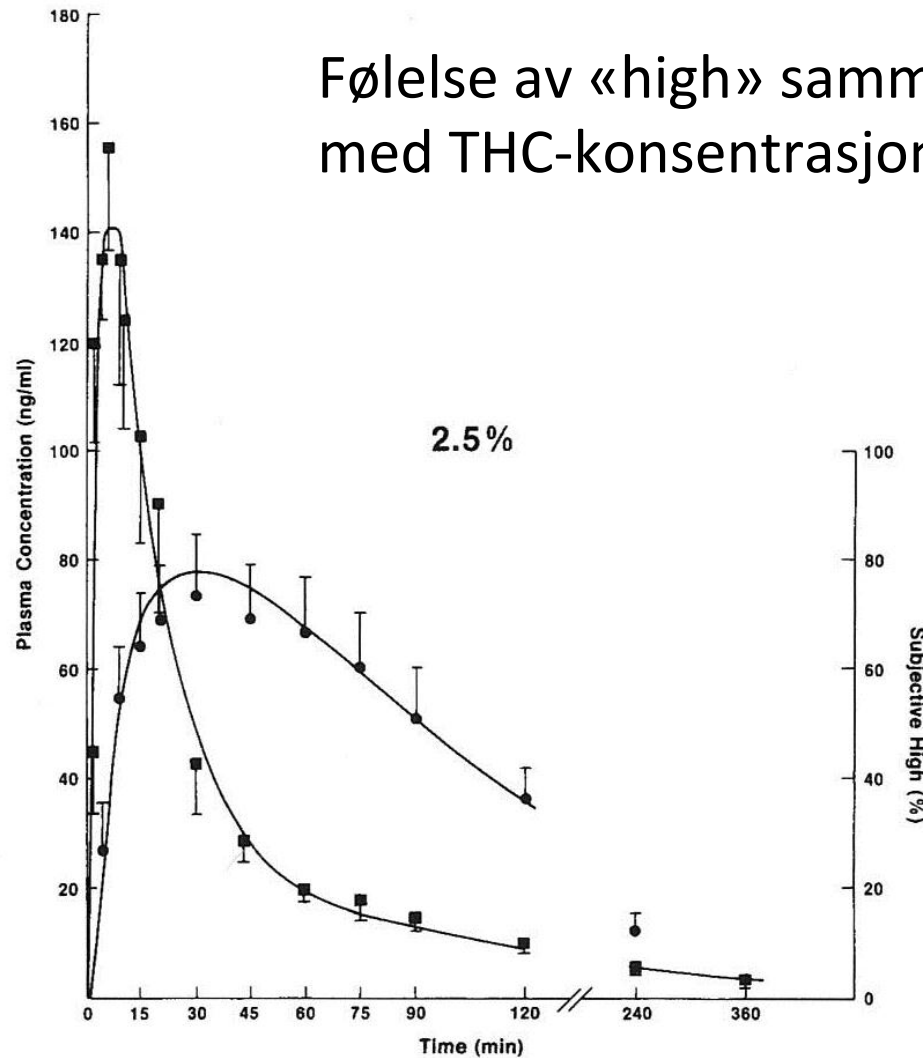


Fig. 2. Plasma THC concentration–time (■) and subjective high–time (●) after smoking one 2.5% THC cigarette ($\bar{X} \pm SE$; $n = 6$). Solid curves are computer fits to the data.

Chiang et al
1984

Effekter av CBD



- **Eksperimentelle**

- *Motsatte effekter av THC og CBD på psykotiske symptomer hos menneske*
Bhattacharyya et al (2010)
- *CBD inhiberer THC-utløst paranoide symptomer og hippocampus-avhengig hukommelsestap* *Englund et al (2013)*

- **Naturalistiske**

- *Cannabis med høy CBD assosiert med færre psykotiske episoder*
Schubart et al (2011)
- *Sub-kronisk påvirkning på kognisjon, psykose-liknende symptomer og psykologisk velvære* *Morgan et al (2012)*

Review: Zhornitsky et al Pharmaceuticals 2012



Usikker betydning av CBD i cannabis produkter på THC-effekter

- CBD dosene gitt i de eksperimentelle studiene som viser at CBD kan motvirke THC effekter har gitt høyere dose CBD enn THC
- Beslag inneholder ikke CBD i slike store mengder

THC og CBD i cannabis beslag

Cannabis seizures		1980 - 1990	2000 - 2010
England			
	<i>Tetrahydrocannabinol (THC)</i>	3-4%	6-14%
	<i>Cannabidiol (CBD)</i>	0.3%	<1%
Australia			
	<i>Tetrahydrocannabinol (THC)</i>	2-4%	13-16%
	<i>Cannabidiol (CBD)</i>	?%	0.1%
USA			
	<i>Tetrahydrocannabinol (THC)</i>	2-4%	5-10%
	<i>Cannabidiol (CBD)</i>	<1%	0.4%

Havig et al Forensic Science International 2017

THC og CBD i norske beslag

41 beslag fra Kripos 2013-2015

	Marihuana	Hasjisj
THC	1,9%	3,8%
CBD	0,01%	2,1%
THC/CBD	ca 200	ca 2

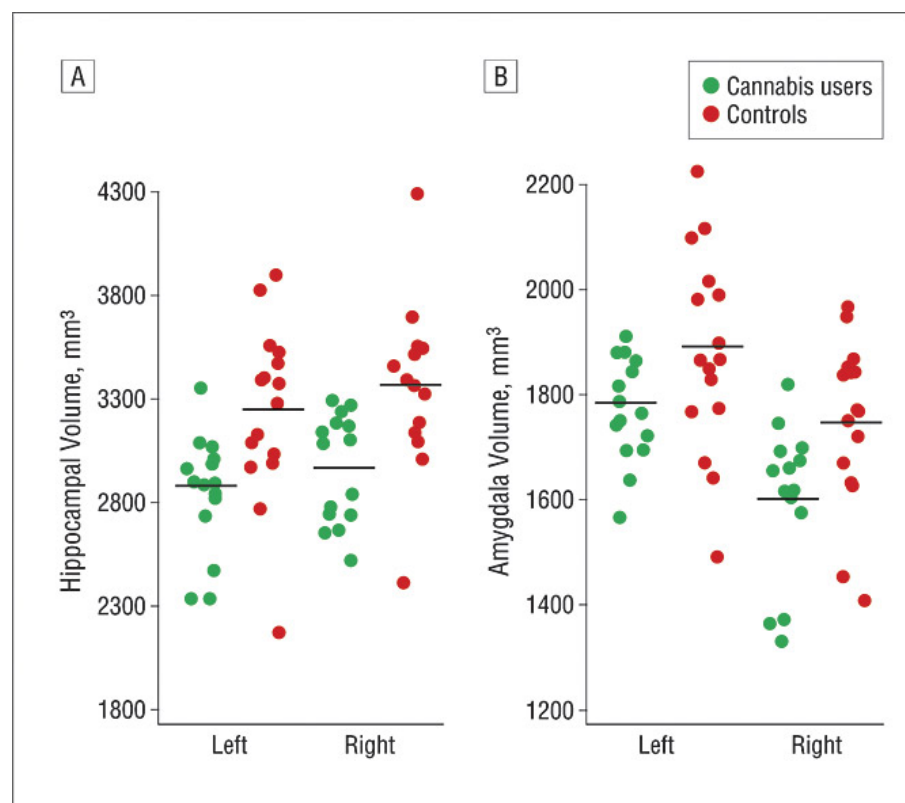


Cannabis – noen langtidsvirkninger

- Lungeskade, røyk fra marihuana inneholder mer enn 50 % flere potensielle mutagener enn vanlig sigarett røyk
Martinasek MP et al Respir Care 2016, Pletcher MJ et al JAMA 2012.
- Mulig sammenheng mellom cannabisbruk og akutt hjerte- og karsykdom Volkow N et al NEJM 2014
- Høyt bruk øker risiko for schizofreni hos personer som er genetisk disponert Andreassen et al Lancet 1987, Arsenaault et al MBJ 2002, Di Forti et al Biological Psychiatry 2012 and Lancet 2015.
- Høyt bruk før 17 års alder assosiert med økt risiko for suicidal forsøk, bruk av andre illegale rusmidler og utvikling av avhengighet Silins E et al, Lancet 2014

FORANDRINGER I STRUKTURER I HJERNEN

- 15 langtids- (>10 år) og tunge (>5 joints daglig) cannabisbrukere uten annet misbruk eller nevrologisk/psykiatrisk sykdom
- 16 ikke-brukere som kontroll



Yucel M 2008

Oppsummering cannabis

- Ulike cannabisprodukter har ulikt innhold av THC
- Bifasisk konsentrasjonskurve for THC
- Farmakokinetikken avhenger av inntaksmåte og mengden cannabis som brukes
- Aktive og inaktive omdannelsesprodukter
- Ulik påvisningstid for THC og omdannelsesproduktene
- Akutte og kroniske effekter

Takk for oppmerksomheten 😊

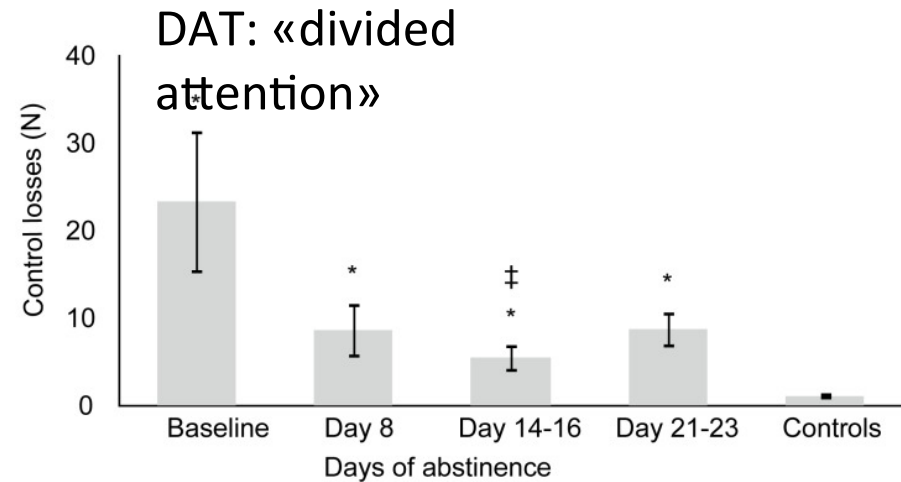
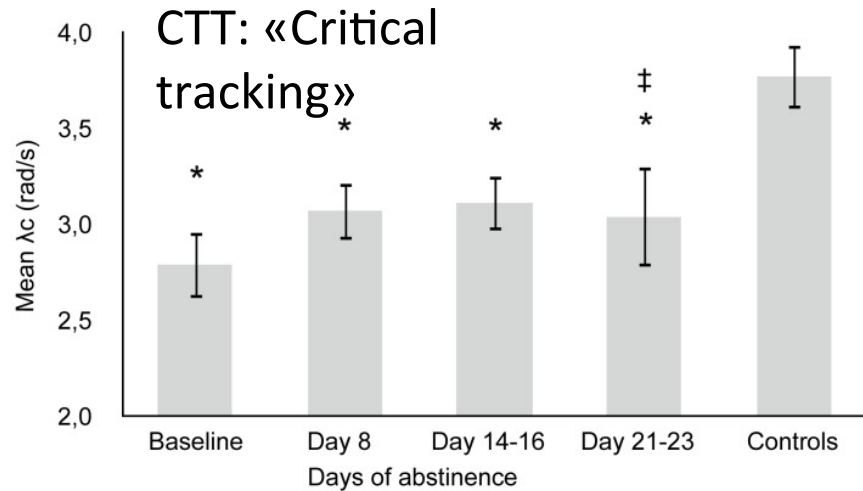
Vigdis Vindenes
vigvin@ous-hf.no



Cannabis og risiko for utvikling av psykose

- Longitudinelle studier viser økt risiko etter cannabis bruk
Andreasson et al 1987
- Økt risiko ved bruk av høyere doser/tidlig debut
Di Forti et al 2014
- Data støtter ikke selv-medikasjonshypotese
Chambers et al 2001
- Cannabis debut vanligvis flere år før førstegangs psykose
Degenhardt et al 2007 Stefanis et al 2013
- De fleste utvikler ikke psykose etter bruk av cannabis

Psykomotorisk påvirkning ved kronisk cannabisbruk



Resultatene indikerer redusert psykomotorisk funksjon hos kroniske cannabisbruker som kun delvis bedres etter 3 uker med kontinuerlig abstinens.

