

Cannabinoidernas förlängda effekt

Vad vi vet idag

Thomas Lundqvist
Leg Psykolog & docent i psykologi
April 2017

Vad menas med kronisk rus/påverkan

- Synonymer (enligt svensk synonymbok) till "Kronisk" är långvarig, ständig, varaktig, permanent, ihållande, förlängd, obotlig. Motsatsord är akut, tillfällig.
- Innebörden av ordet rus är definierat som ett fysiologiskt tillstånd som påverkar psyket och beteendet, inklusive omdömet.

Att för hålla sig till: Psykofarmakologiska aspekter

- Hjärnbarken, särskilt frontalloben, hippocampus, cerebellum och basala ganglierna har hög täthet av receptorer. Receptorerna sitter framförallt vid utflödeskärnorna i dessa områden.
- Receptorernas placering indikerar en involvering i kognitiv funktion, speciellt exekutiv funktion.
- Cannabinoiderna förstärker GABA systemets aktivitet och försvagar därigenom individens förmåga att utnyttja sin intellektuella kapacitet. Hjärnans neuropsykologiska nätverk fragmenteras.

Att för hålla sig till:

Psykofarmakokinetiska aspekter

- En hypotes till den långvariga kognitiva funktionsnedsättningen kan vara att det efter en viss tid i eliminationsprocessen,
- ger THC inte den psyko-aktiva effekt längre,
- utan den fortsatta GABA påverkan medför en nedreglering av aktiviteteten i de exekutiva funktionerna,
- och påverkar såvitt vi kan förstå idag inte belöningssystemet excitatoriskt.
- Individen är inte hög i sex veckor.
- Effekten är beroende av intensitet och dos och ackumuleras. Kliniskt har vi kunnat identifiera den kronisk påverkan som funktionell nedsättning efter att ha intagit cannabis tre gånger per vecka eller mer i ca sex månader.

De olika tillstånden som cannabinoiderna ger individen är:

- Akut påverkan som har två faser
- Högdos effekt = utåtriktad och aktiv
- Låg dos effekt = inåtriktad och aktiv
- Kronisk/Förlängd påverkan som utvecklas i förhållande till frekvens, dos och tid i missbruk
- Låg dos effekt = inaktiv

100% THC

Akūt påverkan

50

Eliminering

1/3 till blodbanan

2/3 till urinblåsan

1

2

3

4

5

En del av THC fäster till cellytan och blir kvar

6 veckor
10 veckor
15 veckor
20 veckor
25 veckor
30 veckor
35 veckor
40 veckor
45 veckor
50 veckor
55 veckor
60 veckor
65 veckor
70 veckor
75 veckor
80 veckor
85 veckor
90 veckor
95 veckor
100 veckor

Kronisk/Förlängd påverkan är ett tillstånd som växer fram efter ett antal års (?) regelbundet användande av cannabis.

Det karakteriseras av:

- att den passiva perioden efter att det akuta ruset har avtagit tenderar att bli längre och längre,
- att när detta passiva och "sega" tillstånd blir för utmärkande så ger det akuta ruset cannabisrökaren en känsla av att bli "normal".

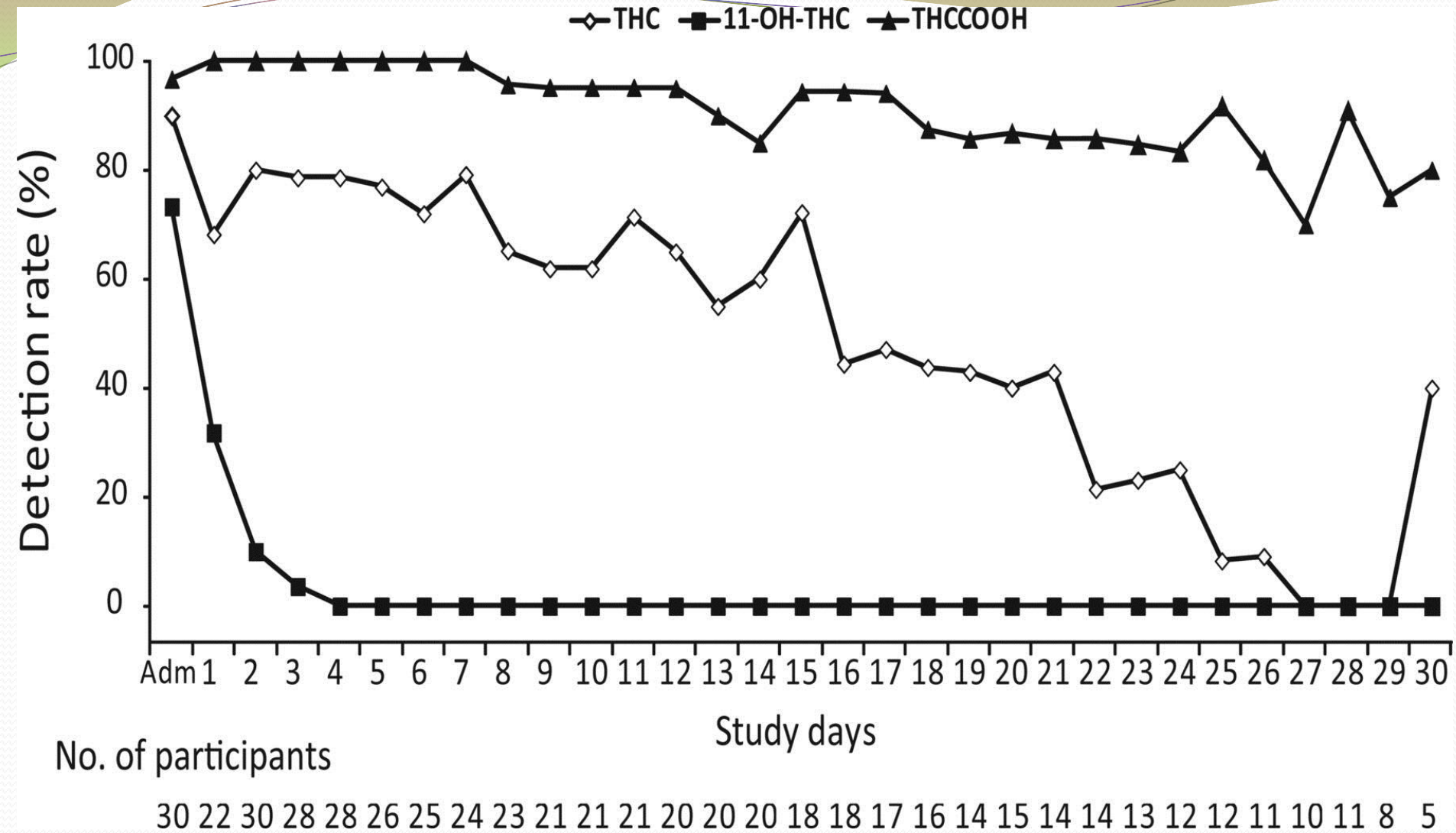
En **HYPOTES** kan vara att efter en viss tid i eliminationsprocessen,

- så ger THC inte den psyko-aktiva effekten,
- utan GABA påverkan medför en nedreglering av aktiviteten i de exekutiva funktionerna och påverkar såvitt vi kan förstå idag inte belöningssystemet excitatoriskt.

Den forskning som stödjer upp detta är

- Agurell, S, Halldin, M., Lindgren, J-E., Ohlsson, A., Widman, M., Gillespie, H., and Hollister, L.E. (1986). Pharmacokinetics and metabolism of delta-1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacological reviews*. Vol.38, No. 1: 21-43.
- Johansson, G., Pharmacokinetic studies on cannabinoids in man. *Acta Universitatis Upsaliensis, comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the faculty of Pharmacy* 1988.
- Bergamaschi MM et al. (2013). Impact of Prolonged Cannabinoid Excretion in Chronic Daily Cannabis Smokers' Blood on Per Se Drugged Driving Laws. *Clinical Chemistry*. 2013 Mar;59(3):519-26.

Impact of Prolonged Cannabinoid Excretion in Chronic Daily Cannabis Smokers' Blood on Per Se Drugged Driving Laws



Bergamaschi MM et al *Clinical Chemistry*. 2013 Mar;59(3):519-26.

Sammanfattning av cannabis och Brain Imaging studier som styrker detta:

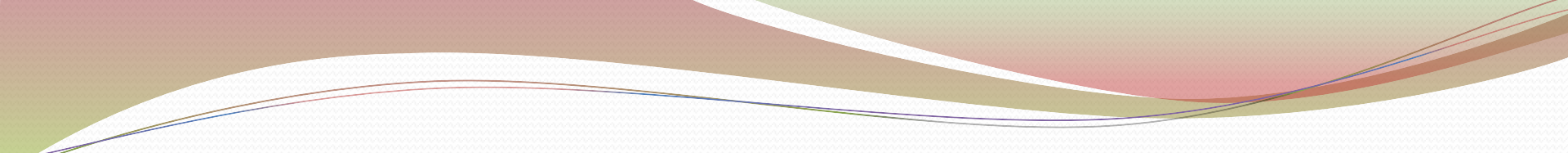
- 1. Cannabis producerar varierande metaboliska förändringar
- 2. När man ger oerfarna cannabisrökare cannabis minskar metabolismen i hjärnan.
- 3. När man ger erfarna cannabisrökare cannabis ökar metabolismen i hjärnan.
- 4. Effekten är särskilt uttalad i frontalloberna.
- 5. De som använder cannabis under en längre period tycks i vila ha lägre blodflödesvärden.
- 6. Efter avslutat långvarigt cannabisbruk finns en minskad metabolisering i frontalloberna.

LONG-TERM EFFECTS OF CANNABIS ON EXECUTIVE FUNCTIONS (3 weeks or longer since last use)

- Rebecca D. Crean, Ph.D.¹, Natania A. Crane, B.A.¹, and Barbara J. Mason, Ph.D.¹,✉ ¹ Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders; The Scripps Research Institute; La Jolla, CA, 92037, US. 2011
- An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions

For the purpose of this review, long-term effects refers to 21+ days since last using cannabis, which ensures that both the acute and residual effects of cannabis in the brain have been eliminated. Only a handful of researchers have examined these long-term effects of cannabis use on executive functions, as reviewed below.

- Cannabis appears to continue to exert impairing effects in executive functions even after 3 weeks of abstinence and beyond.
- While basic attentional and working memory abilities are largely restored,
- the most enduring and detectable deficits are seen in decision-making, concept formation and planning.
- Verbal fluency impairments are somewhat mixed at this stage. Similar to the residual effects of cannabis use, those studies with subjects having chronic, heavy cannabis use show the most enduring deficits.



Executive Function Measured	Acute Effects	Residual Effects	Long-Term Effects
Attention/Concentration	Impaired (light users) Normal (heavy users)	Mixed findings	Largely normal
Decision Making & Risk Taking	Mixed findings	Impaired	Impaired
Inhibition/Impulsivity	Impaired	Mixed findings	Mixed findings
Working Memory	Impaired	Normal	Normal
Verbal Fluency	Normal	Mixed findings	Mixed findings

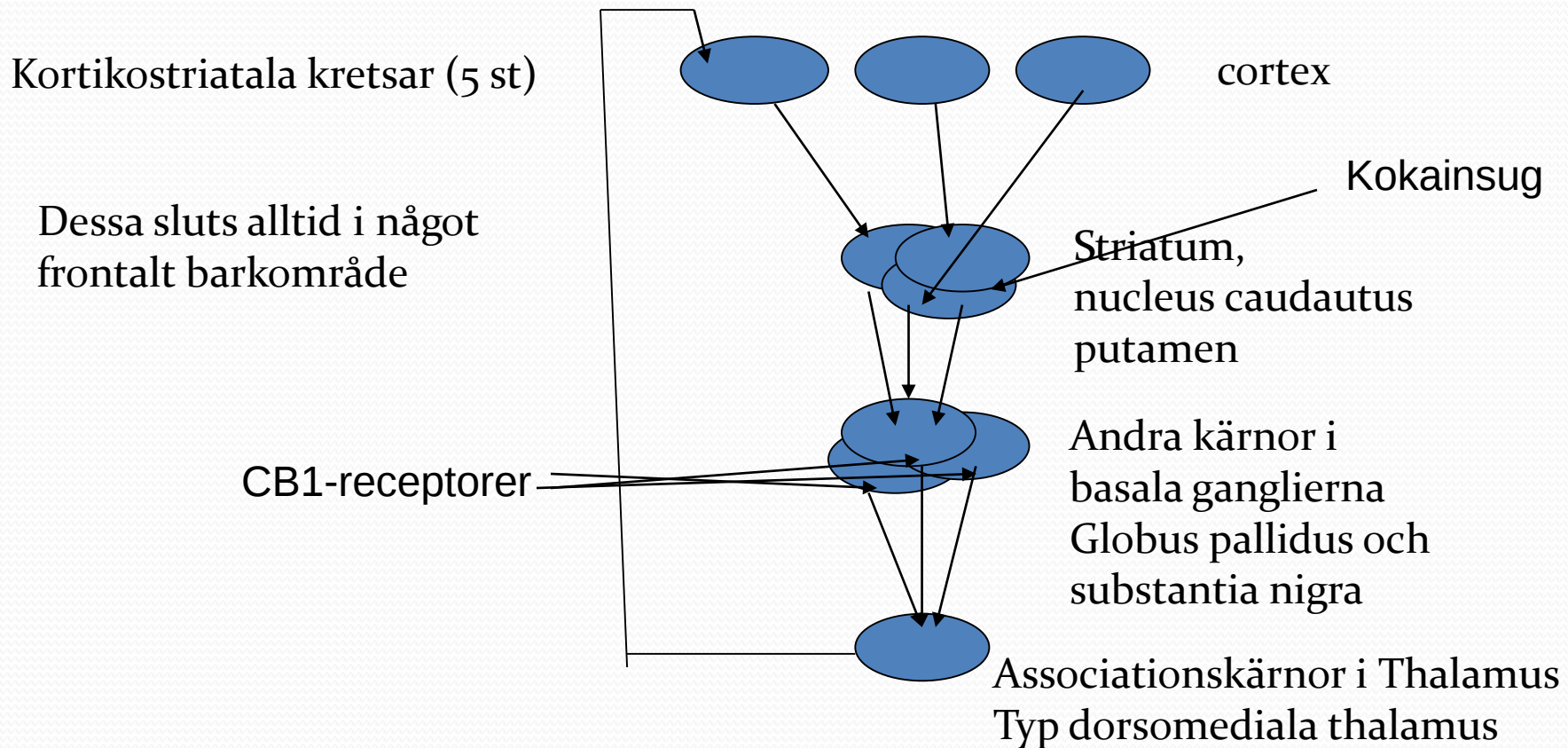
Note: Acute Effects denotes 0–6 hours after last cannabis use;
Residual Effects denotes 7 hours to 20 days after last cannabis use;
Long-Term Effects denotes 3 weeks or longer after last cannabis use.

Sammanfattning av Cannabis förlängda effekt neurobiologiskt och neuropsykologiskt

THC elimination i låg dos ger en påverkan på

- Fronto-limbiska bindningar
- Fronto-temporala bindningar
- Precunius
- Receptornedreglering - volymminskning
- Brain imaging-neuropsykologiska instrument
- Områden, verbal flöde, uppmärksamhet, koncentration

Basala ganglierna, striatum, medverkar i motoriska aktiviteter, och med stor sannolikhet är dessa kretsar involverade i intellektuella aktiviteter.



Dr. Madeline Meier Responds to Latest IQ and Marijuana Studies

- Dr. Meier stands firm by her previous research showing an up to 8-point reduction in IQ among heavy marijuana users.
- Our 2012 study (Meier et al. PNAS 2012) reported cognitive decline among individuals with a far more serious and far more long-term level of cannabis use. That is, we found cognitive decline in individuals followed up to age 38 who started cannabis use as a teen and who thereafter remained dependent on cannabis for many years as an adult.

Meier

- The new study reports cognitive test scores for individuals followed up to only age 17-20, fewer than half of whom had used cannabis more than 30 times, and only a fifth of whom used cannabis daily for > 6 months.
- The message from both studies is that short-term, low-level cannabis use is probably safer than very long-term heavy cannabis use.
- “Imagine if a study reported that teenagers drinking alcohol didn’t harm cognitive function by age 17-20, would you reasonably conclude from that study that persistent alcoholism for years cannot damage the cognitive function of adults in their late thirties? Hardly.”

Utveckling av kronisk/förlängd påverkan (tentativt)

- Ett regelbundet intag, 3 gånger per vecka eller mer ger följande bild vid kliniska observationer
- Ett hög potent THC med lite CBD ger efter tre månader en kognitiv funktionssänkning, exekutiv
- Normal THC och CBD ger efter sex månader en exekutiv funktionsättning
- Ju längre tid individen har haft ett regelbundet bruk ju längre varar den kroniska effekten (Solowij, 2002, Bolla et al., 2002, Pope et al., 2001; 2002; 2003 och Meier, 2012)
- Från enstaka intag till regelbundet användande i "normal" utvecklingen tar det ca två år till exekutiv funktionsnedsättning.
- Endocannabinoider