



UPPSALA
UNIVERSITET

Cannabis effekter på utvecklingen av det centrala nervsystemet under puberteten

Simon Eckerström Liedholm

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Cannabis är en av vår tids mest populära droger. Kunskapen om dess effekter på utvecklingen av hjärnan under puberteten är dock fortfarande relativt liten, trots den stora förekomsten av unga cannabisbrukare. Detta arbete sammanfattar de framsteg inom området, som har gjorts på senare år, bland annat hur cannabis påverkar känslomässigt beteende, socialt beteende, psykisk hälsa, kognitiva funktioner, risken för cannabisberoende och risken för missbruk av tyngre droger. Många studier har gjorts, framförallt på råttor, där ett antal neurofysiologiska förändringar vid cannabisbehandling har uppmäts, som ger tänkbara förklaringar till de observationer som gjorts hos människor. Studier på människor har dock en inneboende problematik vid valet av undersöksmetod, då försökspersonernas uppväxtmiljö och liknande faktorer varierar kraftigt. Resultaten pekar bland annat på negativa effekter på arbetsminnet, ökad risk för depression och schizofreni och en ökad preferens för tyngre droger efter pubertalt bruk av cannabis. Bilden som framträder är även att cannabis negativa effekter accentueras vid tidigt missbruk och tendenser till könsskillnader kan även skönjas, där unga tjejer verkar vara mer utsatta för riskerna än unga killar.

Inledning

Cannabis är en drog som har använts under flera årtusenden och på senare år har användningen spridit sig till stora delar av världen (Nyberg 2011). Drogen framställs ur växten hampa (*Cannabis sativa*) och kan intas på flera olika sätt; genom rökning, oralt intag, och även injiceras, vilket dock inte är lika vanligt. De vanligaste formerna av cannabis är hasch och marijuana. Marijuana består av cannabisväxtens torkade blomställningar och ibland även växtens blad och stam medan hasch består av utsöndrad koda från cannabisplantans trikomer (hårlika utväxter på växtens yta) (Nyberg 2011).

Det verksamma ämnet i cannabis är THC (Δ -9-tetrahydrocannabinol), vilket påverkar hjärnans belöningssystem och leder bland annat till frisättning av dopamin, vilket ger en känsla av välbefinnande (Nyberg 2011). THC, som klassas som en cannabinoid, är en agonist (aktiverar receptorerna) till CB1 och CB2 (cannabinoid receptor typ 1 och typ 2) och agerar således på samma sätt som endocannabinoiderna (de kroppsegna cannabinoiderna) (Nyberg 2011). CB1 är den cannabinoidreceptor som är uttryckt till största delen i hjärnan och kommer därför diskuteras i detta arbete. Genen för CB1-receptorn är lokaliserad till kromosom 6 hos oss människor, och sekvenserades i början av 90-talet av Matsuda *et al.* (1990), vilket öppnade stora möjligheter att studera effekterna av cannabis.

Debatten i svenska medier om de negativa effekterna av cannabisbruk har varit intensiv under den senare delen av 1900-talet och början av 2000-talet. Påståenden om den ena eller den andra ståndpunktens brist på vetenskapliga fakta har varit vanligt förekommande. Därför har jag valt att göra denna sammanfattande uppsats i ämnet för att undersöka vad forskningen har kommit fram till.

Många cannabisbrukare kommer i kontakt med drogen relativt tidigt på grund av den allmänna uppfattningen om cannabis som en mildare och mindre farlig drog (Nyberg 2011). I Sverige har 8 procent av pojkarna och 5 procent av flickorna i 9e klass testat cannabis (år 2011), vilket gör det till det mest använda illegala narkotikapreparatet i den årskullen (Henriksson & Leifman 2011). Koncentrationen av THC i cannabispreparaten har dessutom ökat stadigt de senaste decennierna (Ramström 2009). Uppsatsen inriktar sig därför framförallt på hur hjärnans utveckling under puberteten kan påverkas av cannabisbruk. Anledningarna till att jag valt att skriva om effekterna på hjärnan under puberteten är att det är

en period som är lätt att definiera (perioden då individen når könsmognad). Flera studier om cannabis har även visat att inte bara människor, utan även möss och råttor i puberteten är särskilt mottagliga för cannabis negativa effekter (för sammanfattningar se Schneider 2008, Ramström 2009).

Hjärnans belöningssystem

När hjärnans belöningssystem först upptäcktes på 50-talet, var det genom försök med så kallad intrakraniell självstimulering. Olds & Milner (1954) kunde visa att elektrisk stimulering av vissa områden i hjärnan hos råttor gav ett förstärkt beteende. De inplanterade elektroder i olika delar av råttors hjärnor och om råttorna tryckte ner en pedal gavs en elektrisk stimulering i den delen av hjärnan. Om stimuleringen i hjärnområdet gav en belönande effekt skulle råttan vara mer benägen att trycka på pedalen igen. Om ingen sådan belöningsignal uppstod skulle den varken trycka oftare eller mer sällan på pedalen såvida inga negativa effekter upplevdes. På detta vis kunde de finna de fysiska substraten till hjärnans belöningssystem.

Nyckelområden för hjärnans belöningssystem är VTA (ventrala tegmentala arean), nucleus accumbens (accumbenskärnan) och frontala cortex (främre delen av hjärnbarken) (Nylander 2011). Även hippokampus medverkar genom att lagra minnet av tidigare belöningsstimuli och amygdala (mandelkärnan) har en roll i att reglera känslor (Nylander 2011). Nervbanor projicerar från VTA till nucleus accumbens, amygdala och frontala cortex. Forskaren Roy Wise kunde på 1970-talet visa att dessa nerver framförallt signalerar med neurotransmittorn dopamin, genom studier av effekten av dopaminhämmande medel (Wise 1978). Dessa nervbanor kallas med ett samlingsnamn för mesocorticolimbiska nervbanor, eller enbart mesolimbiska nervbanor (då borträknat cortex). Numera vet vi att fler neurotransmittorer ingår i belöningssystemet, inte bara dopamin. Vi vet även att förstärkande effekter på den slutgiltiga dopaminfrisättningen i frontala cortex är något gemensamt för alla kända beroendeframkallande substanser (Nylander 2011).

Belöningssystemets funktion är viktig ur ett evolutionärt perspektiv, som motiverande kraft att bland annat fortplanta sig och söka föda (Nylander 2011). De ökade nivåerna av dopaminfrisättning som uppstår av starka droger, som till exempel amfetamin, överstiger dock kraftigt de ökningarna som vanliga belöningsstimuli uppnår (Nylander 2011). Detta kan vara en av förklaringarna till att personer som fastnar i missbruk av tyngre droger har svårt att ta hand om sin personliga hygien och sina sociala relationer, hjärnan så att säga kapas av den nya drogen (Nylander 2011).

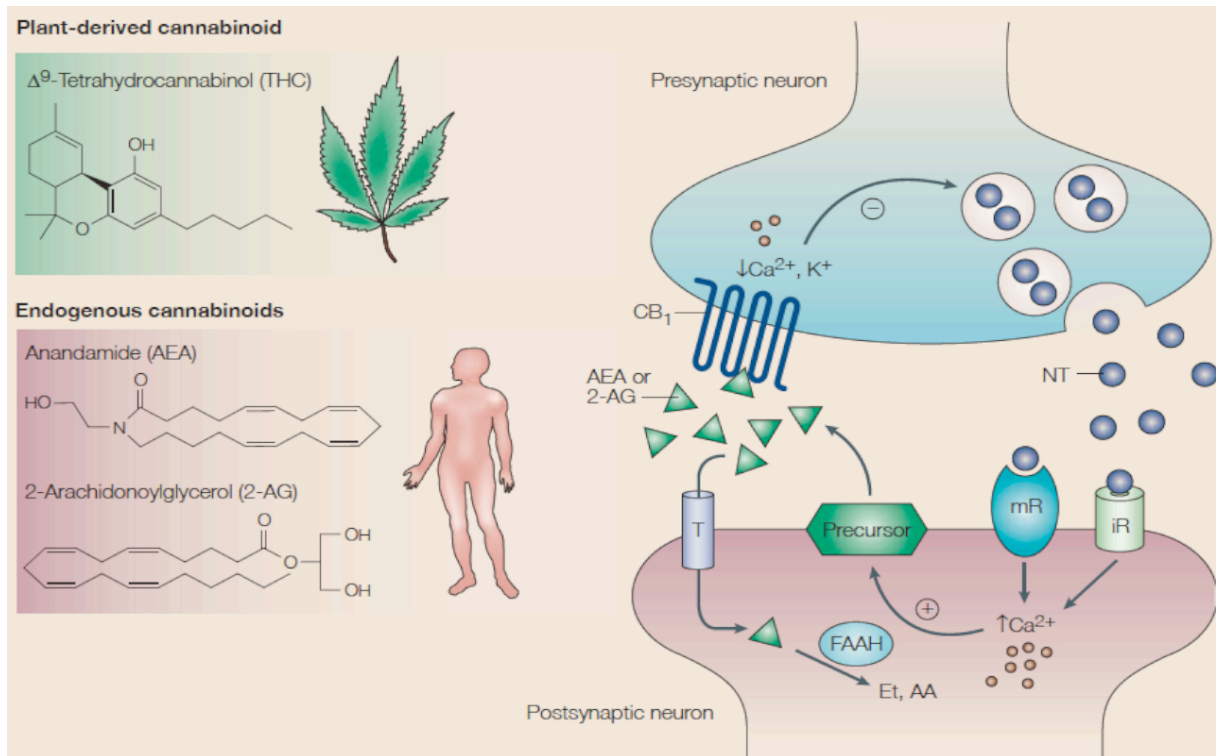
Det endocannabinoida systemet

Molekylär bakgrund

Det finns flera olika typer av endocannabinoider som verkar i CNS (det centrala nervsystemet) och nästan alla är lipider (fettlösliga ämnen). Man har dock på senare år funnit att även peptiden hemopressin kan binda till och inhibera CB1-receptorn, men dess exakta funktion är fortfarande något oklar (Heimann 2007). De viktigaste endocannabinoiderna är dock 2-AG (2-arachidonoylglycerol) och anandamid (N-arachidonyl ethanolamide, AEA). Endocannabinoiderna som grupp skiljer sig på en avgörande punkt från de flesta övriga neurotransmittorer, vilka förmedlar information från den presynaptiska sidan (förmedlare av nervsignaler) av en synaps till den postsynaptiska sidan (mottagare av nervsignaler). Endocannabinoiderna frisätts, till skillnad från dessa, från den postsynaptiska sidan och binder till receptorer på den presynaptiska sidan, och hämmar på så sätt frisättningen av

neurotransmittorer däriifrån (figur 1) (Nyberg 2011). Endocannabinoider klassas som neuromodulatorer, vilket innebär att de inte förmedlar någon nervsignal utan modulerar den synaptiska överföringen av redan existerande nervsignaler. Nettoeffekten av denna reglering beror naturligtvis på om den ursprungliga signalen som förmedlats av neurotransmittorerna är aktiverande eller hämmande (Nyberg 2011).

Endocannabinoiderna bildas som membranbundna propeptider (ofärdiga inaktiva proteiner som kan aktiveras genom posttranslationell modifiering) i nervceller (Guzmán 2003).



Figur 1. Schematisk beskrivning av det endocannabinoida systemet. Neurotransmittorer (NT) frisätts från den presynaptiska nervcellen på grund av en anländande aktionspotential. Dessa binder till receptorerna mR och iR (mR = metabotrop receptor (receptor som ger en indirekt verkan på membranpotentialen via metaboliska förändringar i nervcellen), iR = jonotrop receptor (ligandstyrd jonkanal som direkt påverkar membranpotentialen i nervcellen med hjälp av ett selektivt jonflöde)). Receptoraktivering leder till ett ökat Ca^{2+} -inflöde vilket leder till frisättning av cannabinoider genom klyvning från membranbundna propeptider (precursor). cannabinoiderna diffunderar över den synaptiska klyftan och binder till CB1-receptorer (cannabinoid receptor 1) på den presynaptiska sidan. Detta leder till en minskning av de intracellulära koncentrationerna av Ca^{2+} och K^{+} . Följden av detta blir en minskad neurotransmittorfrisättning, och kretsen är sluten med en så kallad negativ feedback. Endocannabinoidernas aktivitet stoppas genom intransport av en transportör på den postsynaptiska nervcellen (T) och väl inne bryts de ner med hjälp av enzymet FAAH (fatty acid amide hydrolase) till de inaktiva beståndsdelarna arakidonsyra (AA, arachidonic acid) och etanolamin (Et). Från Guzmán (2003), med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Anandamid bildas genom hydrolys av N-arakidonylfosfatidyletanolamin, katalyserat av bland annat fosfolipas D, men även genom andra cellulära processer (Tsuboi *et al.* 2011). Den aktiva delen klyvs från den membranbundna delen när den intracellulära halten Ca^{2+} ökar. Denna ökning av Ca^{2+} sker till följd av att neurotransmittorer binder till receptorerna på nervcellens dendriter och öppnar Ca^{2+} -kanaler (Guzmán 2003). Endocannabinoiderna diffunderar då över den synaptiska klyftan och binder till CB1-receptorer på den

presynaptiska sidan (Nyberg 2011). Aktiveringen av CB1-receptorerna inhiberar aktiviteten av enzymet adenylyl cyklas och på grund av detta går koncentrationen cyklist adenodinmonofosfat (cAMP) ner (Elphick & Egertová 2001). Detta leder till öppnandet av K⁺-kanaler på grund av en lägre aktivitet hos proteinkinasa A (PKA), som är beroende av cAMP för dess funktion. När PKA:s aktivitet går ner minskar fosforyleringen av K⁺-kanalerna varpå de öppnas. Det sker även en stängning av Ca²⁺-kanaler på grund av en direkt inhibering från de G-proteiner som separerats från CB1-receptorerna (Elphick & Egertová 2001). Båda dessa processer resulterar i en hyperpolarisering av membranpotentialen (membranpotentialen går mot ett ännu lägre värde och längre ifrån aktiveringen av en aktionspotential) i den presynaptiska nervcellen, med en minskad neurotransmittorfrisättning som följd (Elphick & Egertová 2001). Endocannabinoidernas aktivitet avslutas genom en membranbunden transportör som transporterar in dem i den postsynaptiska nervcellen (Guzmán 2003). Väl inne i cellen verkar enzymet FAAH (fatty acid amide hydrolase) genom att hydrolysera och följaktligen inaktivera endocannabinoiderna. Inaktiveringen av anandamid sker genom bildningen av arakidonsyra (arachidonic acid, AA) och etanolamin från anandamid (Cravatt *et al.* 1996). Sammanfattningsvis kan sägas att endocannabinoiderna utgör en negativ feedback till de nervsignaler som aktiverade dem (Guzmán 2003).

Det endocannabinoida systemets funktion

Hampson *et al.* (2011) kunde påvisa negativa effekter på minnet hos råttanar vid behandling med den syntetiska cannabinoidagonisten WIN 55 212-2, som har samma verkningsmekanism som THC. De kunde även se en motsatt effekt när råttorna administrerades rimonabant som är en inverterad agonist (inverse agonist, ett ämne som hämmar receptorernas aktivitet) till CB1-receptorn. Inverterade agonister till receptorer skiljer sig från antagonister till receptorer genom att de inte enbart blockerar kontakten mellan receptorn och de aktiverande ämnena utan även sänker receptorns inneboende sporadiska självaktivering. Hampson *et al.* (2011) testade effekten genom inplanterade elektroder i hippokampus, och studerade hur signaleringen förändrades. Författarna menade att detta visar på endocannabinoidernas funktion för minnet, att endocannabinoiderna till största delen agerar för att inhibera oönskad minnesinlagring. Att Rimonabant gav en förbättrad processering i hippokampus utan någon extern behandling med cannabinoider ger även det stöd för hypotesen att endocannabinoiderna verkar vid minnesmodulering.

Det finns även forskning som visar att endocannabinoiderna modulerar plasticiteten hos andra nervceller än just de i hippokampus, genom olika typer av förändringar av styrkan på synapsinteraktionerna. Bland annat sker långtidsvagning (long term depression, LTD), och korttidsvagning (short term depression, STD) av synapserna (Puente *et al.* 2011). 2-AG inducerar STD och anandamid inducerar LTD, och dessa kan vara verksamma i samma nervcell samtidigt (Puente *et al.* 2011). Denna aktivitet sker vid flera olika typer av synapser, både aktiverande (till exempel med neurotransmittorn glutamat) eller inaktiverande (till exempel med neurotransmittorn GABA (gamma-aminobutyric acid)) (Puente *et al.* 2011). Denna reglering fyller en funktion i hjärnans ständiga förändring och anpassning till ny information (Puente *et al.* 2011).

Det endocannabinoida systemet reglerar även en rad andra funktioner i människokroppen, bland annat aptit (som man studerat genom genetiskt modifierade möss som saknade CB1-receptorn, så kallade knockoutmöss) (Cota *et al.* 2003), känslor, hämmande av smärtsignaler från ryggmärgen, stressrespons och frisättning av glukokortikoider (Nyberg 2011).

Det endocannabinoida systemets påverkan på hjärnans belöningssystem

CB1-receptorer kan uttryckas både på hämmande och exciterande neuroner och även återfinns i många olika delar av hjärnan. På grund av detta finns ingen enkel och entydig bild av hur endocannabinoiderna påverkar hjärnans belöningssystem och inte heller exakt hur eventuella exogena cannabinoider stör detta samband och påverkar individens beteende. Dock är det tydligt att det sker neurobiologiska förändringar vid sådan behandling. Studier på råttor har även visat att olika delar av hjärnan kan påverkas på olika och ibland till synes motstridiga sätt (Robbe *et al.* 2003, Massi *et al.* 2008), med vissa delar av hjärnan som aktiverar belöningssystemet vid endocannabinoidfrisättning (Robbe *et al.* 2003), medan andra inhiberar belöningssystemet vid sådan frisättning (Massi *et al.* 2008).

Sperlágh *et al.* (2009) studerade frisättningen av dopamin i nucleus accumbens vid behandling med WIN 55 212-2 hos råttanar. De använde sig av skivor av råttthjärnor, och behandlade dessa med WIN för att kunna konstatera om transmittorfrisättningen av dopamin förändrades. De kunde se att neuroner som signalerade med transmittorsubstansen GABA inhiberades av WIN. Dessa GABA-neuroner innerverade mesocorticolimbiska dopamin-neuroner i nucleus accumbens. Hämmandet av inhiberande signaler verkar följaktligen aktiverande och som studien visade ökade frisättningen av dopamin. Detta är en av de första studierna som lyckats visa ett tydligt samband mellan det endocannabinoida systemet och hjärnans belöningssystem.

Effekter av cannabis på kognitiva funktioner

Studier genomförda på människor

Ehrenreich *et al.* (1999) genomförde en studie på 99 personer som initierat sitt cannabisbruk mellan åldrarna 12 och 23 år, för att se om cannabisbruket påverkar hur de senare presterar i ett test gällande visuell avsökningsförmåga, som kan räknas till en av hjärnans kognitiva funktioner (tänkande). De fick se ett antal fyrkanter och skulle sedan så fort som möjligt avgöra huruvida någon av fyrkanterna bara hade tre kanter. Reaktions tiden visade sig vara längre om cannabisbruket hade inletts före 16 års ålder. Tidigare studier hade visat att den visuella avsökningsförmågan utvecklas som snabbast under puberteten och detta kan vara en av orsakerna till att den visuella avsökningsförmågan inte utvecklats helt normalt när cannabisbruk sker under samma period.

Ett problem med denna studie och i princip alla liknande studier på människor, är att flera parametrar inte kan hållas konstanta. Trots att personerna alla var studenter och därför hade relativt snarlik sociodemografisk bakgrund, kunde deras drogintag inte kontrolleras och administreras, av etiska skäl, så att alla fått samma dos. Till exempel kan det tänkas att personer som påbörjat sitt cannabisbruk tidigare hade fått en större livsdos (life dose) och därför påverkats mer än övriga testpersoner. Däremot visar det faktum att de personer som initierat sitt cannabisbruk efter 16 års ålder inte skilde sig signifikant från kontrollgruppen, även när den uppskattade livsdosen hade inkluderats i beräkningarna, vilket gör resultatet mer trovärdigt.

En annan studie av Pope *et al.* (2001) kunde inte visa några bestående effekter av tungt cannabisbruk (hit räknades personer som rökt cannabis över 5 000 gånger i sitt liv och rökte dagligen vid experimentets början). Försökspersonerna testades med flera olika typer av intelligenstester som bedömde personernas abstraktionsförmåga, förmågan att bibehålla uppmärksamheten, hur väl språket flyter (verbal fluency), personernas verbala minne (förmågan att lära sig och minnas ny verbal information) och deras visuella minne. Även om inga långsiktiga effekter uppmättes fann man kortvariga effekter på verbal inläring och

verbalt minne, som inte sågs efter en 28 dagar lång cannabis-fri period. Detta kan betyda att effekterna enbart var direkta effekter av cannabis och inte bestående. Denna studie gjorde dock ingen skillnad på personer som inlett sitt missbruk tidigt och personer som inlett sitt bruk senare, vilket lämnar frågan om tiden för initieringen av bruket obesvarad.

Jacobsen *et al.* (2004) studerade arbetsminnet hos personer som hade inlett sitt cannabisbruk kring 13-14 års ålder (ungefär åldern för puberteten), med hjälp av funktionell magnetresonanstomografi (functional magnetic resonance imaging, fMRI). De kunde se att de som brukat cannabis hade svårare än kontrollgruppen att minnas tidigare ord i en ordföljd, vilket eventuellt kan förklaras med den förlängda aktiveringen av hippokampus (den del av hjärnan som hjälper till vid lagring av minnen) som kunde uppmätas med hjälp av fMRI-scanning. Korta så kallade interneuroner i hippokampus som signalerar den hämmande neurotransmittorn GABA har visat sig påverkas av exogena cannabinoider (inte kroppsegna) i bland annat en tidigare postmortem studie (efter avlivning) på råttor (Hoffman & Lupica 2000). Denna verkningsmekanism framstår som en möjlig anledning till den uppmätta förändringen. Ett problem med studien av Jacobsen *et al.* (2004) är dock den potentiellt stora skillnaden i miljö för de personer som brukar cannabis och de som aldrig gjort det, det vill säga kontrollgruppen. Det kan vara andra faktorer som till exempel alkoholkonsumtion och utbildningsnivå som kan ge dessa skillnader, och det är svårt att fastställa ett kausalt samband (orsak och verkan) på grund av detta. Problemet förvärras även eftersom författarna till artikeln endast visar en tabell över utbildningsnivå och alkoholkonsumtion för de olika grupperna men inte beskriver hur eller om de har tagit med resultaten i beräkningarna.

I en studie av Pope *et al.* (2003) kunde man se att personer som initierat sitt cannabisbruk innan 17 års ålder hade ett signifikant lägre verbalt IQ-värde (verbalt IQ mäts genom tester av bland annat ordförståelse och vokabulär). Detta samband behöver dock inte nödvändigtvis betyda att cannabis försämrar intelligensen. Ett tänkbart alternativ är att personer med ett lägre verbalt IQ är mer benägna att påbörja sitt cannabisbruk tidigt i livet. Ett annat tänkbart alternativ till resultaten kan vara att personer som brukat cannabis från tidig ålder har försummat sin skolgång till viss del och inte genomgått samma utveckling av sitt språk som jämnåriga. Experimentet skulle då inte avspegla personernas IQ på ett korrekt sätt. Men det kan som sagt tänkas att hjärnan har påverkats av eventuella toxiska effekter av cannabis och de försämrade IQ-värdena kan tillskrivas denna förändring. Författarna till rapporten beskrev även ett bra sätt att kringgå dessa problem i kommande studier. De menar att man först kan använda sig av neurofysiologiska beteendetester innan någon av försöksdeltagarna kommit i kontakt med cannabis (ungefär vid 10 års ålder). Sedan kan man, när vissa individer eventuellt påbörjat ett cannabisbruk, genomföra tester på dessa försöksdeltagare. Detta gör att man kan studera vilka förändringar som uppstått efter initieringen av cannabisbruket och vilka skillnader som funnits hos dessa personer redan från början. Problemet med denna typ av studie är att den troligtvis måste vara mycket omfattande för att statistiskt sett kunna säkerställa några eventuella samband. Åtminstone en tidigare studie bygger dock på detta upplägg, men har inte tagit hänsyn till abstinensperioden efter bruk av cannabis (Block & Ghoneim 1993). Detta gör det svårt att diskriminera mellan vad som är abstinenssymptom och vad som är verkliga effekter av cannabis konstaterar Pope *et al.* (2003).

Wilson *et al.* (2000) genomförde en studie på 57 vuxna personer som hade initierat sitt bruk före 17 års ålder. De kunde se en signifikant mindre mängd grå massa och signifikant större mängd vit massa i hjärnan hos de personer som initierat sitt bruk före 17 års ålder. Denna skillnad var tydligast i frontalloberna. Vad detta innebär är svårt att säga men denna signifikanta skillnad i hjärnans uppbyggnad lär påverka dess funktion. Det kan tänkas att

denna förändring utgör en fysiologisk förklaring till hypotesen att ett lägre verbalt IQ beror på toxiska effekter av cannabis (Pope *et al.* 2003). Dessa testpersoner hade även ett högre cerebralt blodflöde, och både männen och kvinnorna som initierat sitt bruk av cannabis tidigt var både kortare och vägde mindre. Den minskade tillväxten kan ha med cannabis påverkan på sekretionen av hormoner att göra, som bland annat setts hos råttor (Wenger *et al.* 1988), men vad förändringen i cerebralt blodflöde beror på är dock oklart.

Studier genomförda på djur

Studier på råttor har visat att det finns ett liknande samband som det som Ehrenreich *et al.* (1999) fann hos människor. O'Shea *et al.* (2004) studerade effekten av cannabis på rattors förmåga att skilja på nya och gamla objekt. Det visade sig att de råttor som administrerats med den syntetiska cannabinoidagonisten CP 55,940 hade svårare att skilja nya objekt i miljön från redan kända. Mindre tid spenderades att undersöka nyligen introducerade objekt än i kontrollgruppen, vilket kan ses som ett tecken på försämrat arbetsminne (Ennaceur *et al.* 1989, Ennaceur & Delacour 1988). Visuellt avsningsförmåga som studerades av Ehrenreich *et al.* (1999) ingår i begreppet arbetsminne och det kan argumenteras att studien som genomfördes av O'Shea *et al.* (2004) ger ökad trovärdighet till hypotesen att exogena cannabinoider försämrar arbetsminnet.

Det finns ytterligare studier på råtthanar som visar hur det sociala minnet och minnet av objekt kan påverkas av pubertal behandling med WIN 55 212-2 (Schneider *et al.* 2008). Vuxna individer, räknat från och med 80 dagar postnatalt (efter födseln), behandlades med WIN och jämfördes med individer som behandlats med WIN under puberteten (40-65 dagar postnatalt). Flera intressanta skillnader kunde ses mellan de två grupperna och mellan dem och kontrollgruppen. De som administrerats med WIN under puberteten hade signifikant sämre objektminne och socialt minne och effekterna tycktes vara bestående. I gruppen med individer som behandlats med WIN i vuxen ålder återfanns inget signifikant samband i någon av testerna, dock syntes en svagare trend liknande den i gruppen som behandlats med WIN under puberteten. I studien genomfördes även direkta tester vid administreringen av WIN som även där visade ett kraftigare försämrat objektminne och socialt minne hos de unga råtthanarna, men inte hos de vuxna individerna.

Även om bestående negativa effekter av cannabis kan argumenteras vara av större intresse, så kan även övergående effekter av cannabis vara problematiska. Till exempel finns risken för minnesförlust vid cannabisintag, som är både problematisk för cannabisbrukare men även för eventuella försök att medicinera olika åkommor med THC (Puighermanal *et al.* 2009). En orsak till denna effekt har föreslagits vara det endocannabinoida systemets roll att motverka aversiva minnen (Marsicano *et al.* 2002), och en överbelastning av detta kan då skapa minnesförlust. (Puighermanal *et al.* 2009).

Effekter av cannabis på känslomässigt beteende, socialt beteende och psykisk hälsa

Studier genomförda på människor

Rolfe *et al.* (1993) visade i en studie genomförd i Gambia på personer med svåra psykiska störningar såsom schizofreni, att det fanns en koppling till användandet av cannabis. De kunde se att antalet cannabisbrukande personer med svåra psykoser var 4,4 gånger högre än i kontrollgruppen. Studien var dock inte inriktad på att studera hur effekten på personer i olika åldrar såg ut, men visade intressant nog att personerna med svåra psykoser som brukade cannabis inte hade någon familjehistoria av sådana sjukdomar. Detta talar för att psykiska sjukdomar som till exempel schizofreni hos cannabisbrukare inte beror på ärftlighet, utan att

cannabisbruk i vissa fall kan leda till psykiska sjukdomar oberoende av ärftliga riskfaktorer. Det går dock inte att dra slutsatser om hur tiden då cannabisbruket initierades påverkar frekvensen av psykos utifrån denna studie.

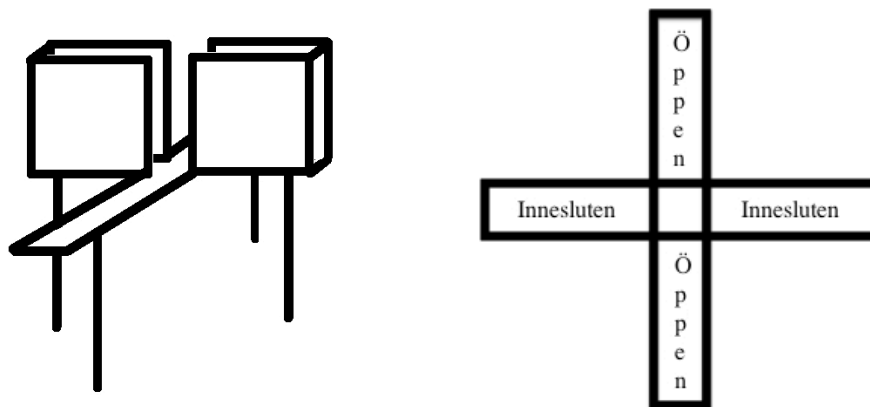
En kohortstudie (studie över lång tid) genomförd på 3 239 australiensiska ungdomar visade ett signifikant samband mellan cannabisbruk och ångeststörningar och depression (Hayatbakhsh *et al.* 2007). Även när sociala faktorer som familjeförhållanden, ekonomisk status och föräldrarnas utbildningsnivå tagits med i beräkningarna kvarstod ett signifikant samband, med en 3,4 gånger ökad risk för ångeststörningar och depression. Även användandet av andra illegala droger togs med i beräkningen men den signifikanta påverkan av cannabis på dessa sjukdomar kvarstod. I studien undersöktes även om det kunde finnas ett samband mellan uppkomna ångeststörningar och depression under uppväxten och ett ökat cannabisbruk i vuxen ålder. Inget samband kunde finnas, vilket också stärker hypotesen att det är cannabis som leder till en ökad risk för dessa sjukdomar och inte tvärt om. Risken för dessa sjukdomar ökade även om personen inlett sitt missbruk tidigt (före 15 års ålder) och om det tidiga bruket var ett kraftigt bruk av cannabis. Tidigare liknande studier har visat samma sak, men har även sett en stor skillnad mellan pojkar och flickor. Patton *et al.* (2002) kunde se att risken för senare ångeststörningar och depressioner ökade mer än femfaldigt hos flickorna om de använt cannabis dagligen under tonåren, medan effekten hos pojkarna var betydligt lägre. Fergusson *et al.* (2002) visade också på ett troligen kausalt samband mellan cannabisbruk och depression, men kunde dock inte se någon ökad risk om initieringen av cannabisbruket inletts under tonåren snarare än senare i livet.

Studier genomförda på djur

Rubino *et al.* (2008) studerade hur råttor reagerade på THC-behandling strax före och under puberteten. De kunde se en signifikant effekt av THC-behandlingen på bland annat densiteten av CB1-receptorer i områden i hjärnan som ansvarar för känslomässiga responser och belöningskänslor, dock mest uttalat hos råtthonorna. De hjärnområden som var påverkade var VTA, nucleus accumbens och amygdala. Alla dessa har viktiga uppgifter vid processering av känslomässig information (amygdala) och för belöningskänslor (VTA och nucleus accumbens). Både densiteten av CB1-receptorer och kopplingen till G-proteiner från dessa var lägre, speciellt hos råtthonor. Råtthonorna uppvisade även tydligare beteendemässiga förändringar än råtthanarna, till exempel genom att stå helt stilla under en längre tid när testerna inleddes (så kallad behavioral despair), vilket kan tolkas som att dessa individer hade depressionslika symptom. Både råtthonor och råtthanar uppvisade tecken på anhedoni (oförmåga att känna glädje och belöningskänslor). Detta kunde påvisas genom ett test där råttorna fick välja mellan att dricka av en sackaroslösning eller av en flaska med koksaltlösning. Intaget av sackaroslösningen var signifikant lägre hos både råtthonorna och råtthanarna som administrerats med THC. Detta kan tyda på att belöningskänslorna är svagare och följaktligen en svagare förstärkning av beteendet. I studien undersöktes även nivåerna av proteinet CREB (cAMP response element binding) hos råttorna som administrerats med THC. Tidigare forskning har visat att nivåerna av CREB är kopplade till depression hos människor och att personer som begått självmord ofta har ett liknande mönster, med ett lägre uttryck av CREB i delar av prefrontala cortex (den del av hjärnan som lite förenklat kan sägas ansvara för tänkandet) och hippocampus (Dwivedi *et al.* 2003). Flera antidepressiva preparat verkar genom att höja aktiviteten av CREB. I studien av Rubino *et al.* (2008) visade det sig att råtthonorna hade lägre aktivitet av CREB i just dessa områden, vilket ger validitet till de tidigare uppvisade beteendemässiga förändringarna och en möjlig neurofysiologisk grund till dessa.

I en annan studie på råttor kunde ett förändrat sexuellt beteende ses efter att de administrerats med den syntetiska cannabinoidagonisten CP-55,940. Råtthonorna som gavs CP-55,940 under uppväxten (mellan 35e och 45e dagen postnatalet) uppvisade liknande intresse för andra råtthanar som för andra råtthonor. I kontrollgruppen däremot var råtthonorna mer intresserade av råtthanar jämfört med andra råtthonor, vilket är för arten det normala beteendet (Chadwick *et al.* 2011).

Wegener & Koch (2008) studerade hur råtthanar som administrerats med WIN 55 212-2 under puberteten, betedde sig i olika tester i vuxen ålder. De testade eventuella förändringar i nervositet/ångestkänslor kontra äventyrligt beteende. Detta gjordes med en så kallad upphöjd pluslabyrint (elevated plus maze, EPM) (figur 2). Labyrinten är formad som ett kors, med två öppna armar (med risk för att falla ner) och två armar avskärmade med plexiglas. Metoden ger, utan att djuret på något sätt plågas, ett mått på råtthans upplevelse av ångest/nervositet i förhållande till råtthans nyfikenhet och drift att utforska nya områden (Lister 1987). Genom att jämföra andelen av tiden som råtthorna befinner sig i de avskärmade armarna med tiden de befinner sig på de öppna delarna, kan ett mått på ångestliknande effekter tas fram. I studien uppvisade råtthorna som gavs WIN under puberteten mindre ångest, det vill säga mer tid spenderades på de öppna armarna än kontrollgruppen. Samma effekt uppmättes i ett öppet-fält test (open field test). Mössen spenderade mer tid i de centrala och öppna delarna av testområdet än kontrollgruppen vilket även det tyder på minskad ångestupplevelse. Dessa resultat strider mot tidigare resultat av bland annat O'Shea *et al.* (2004). I den studien testades hur lång tid råtthonor interagerade med artfränder, när de presenterades för dem (ett så kallat socialt interaktionstest). Där observerades att de som gavs CP 55,940 uppvisade en signifikant kortare tid av social interaktion än kontrollgruppen, vilket kan vara ett tecken på nervositet/ångest (Lapiz-Bluhm 2008).



Figur 2. Schematisk bild över en upphöjd pluslabyrint (elevated plus maze, EPM). Labyrinten är formad som ett kors, med två öppna armar (med risk för att falla ner) och två armar avskärmade med plexiglas. Metoden ger, utan att råttan eller musen på något sätt plågas, ett mått på dess upplevelse av ångest/nervositet i förhållande till djurets nyfikenhet och drift att utforska nya områden. Detta görs genom att mäta andelen av tiden de befinner sig i de olika områdena, vilket ger en procentsats som kan användas för att jämföra olika individers ångest/nervositet. Omritad efter Lapiz-Bluhm (2008).

Anledningen till dessa motstridiga resultat kan dels bero på under vilka perioder som råttorna behandlades. I studien av O'Shea *et al.* (2004) påbörjades behandlingen fem dagar tidigare (35 dagar postnatalet istället för 40) än i studien genomförd av Wegener & Koch (2008) vilket kan ha påverkat resultatet, på grund av den korta pubertetsperioden hos råttor. Att O'Shea *et al.* (2004) bara studerade råtthonor men Wegener & Koch (2008) studerade råtthanar kan även spelat roll, speciellt med tanke på de tydliga könsskillnaderna som uppmättes i den tidigare nämnda studien av Rubino *et al.* (2008). Även valet av mätmetod av nervositet/ångest; social interaktion eller upphöjd pluslabyrint, kan ha påverkat resultaten i de olika rapporterna (Realini 2009). Men likväl är resultaten där, de tar inte ut varandra. Resultaten visar att cannabis kan skapa bestående förändringar på emotionellt beteende genom att både öka och minska den upplevda nervositeten, vilket i sin tur beror på vilken metod som använts för att mäta nervositeten.

I en liknande studie av Biscaia *et al.* (2003) som även den använde upphöjd pluslabyrint sågs en liknande minskning av ångestliknande beteende hos vuxna individer efter administrering av CP 55,940 under puberteten som Wegener & Koch (2008) påvisade i sin studie, vilket kan vara ett tecken på att utformningen av experimentet har betydelse för resultatet. Intressant nog sågs även här en signifikant könsskillnad, där råtthonorna påverkades mer av cannabinoiden än råtthanarna, liknande de resultat som Rubino *et al.* (2008) fann i sin studie.

Andra effekter på utvecklingen av hjärnan

Det har visat sig i studier gjorda på råtthonor att cannabis kan fördröja initieringen av puberteten och även skapa en ojämn menstruationscykel efter puberteten, om djuren administreras med THC under perioden direkt före puberteten (Wenger *et al.* 1988). Även antalet ägg i äggstockarna var lägre än i kontrollgruppen när de undersöktes vid början av puberteten och förändringarna bestod även upp i vuxen ålder. Detta kunde kopplas till förändringar i den neuroendokrina utsöndringen (nervceller som producerar hormoner och utsöndrar dem i blodet) av gonadotropiner från hypofysen vilka i sin tur stimulerar utsöndring av könshormoner (Wenger *et al.* 1988). Detta visar att perioden kring puberteten är känslig för störningar skapade av exogena cannabinoider och att dessa kan påverka hjärnan och även viktiga reproduktiva funktioner.

Cannabis som inkörsport till tyngre droger

Studier genomförda på människor

Om cannabis fungerar som en social språngbräda till kontakten med så kallade tyngre droger, såsom heroin, kokain och amfetamin, genom att dessa droger inklusive cannabis måste förvärfvas illegalt, torde denna aspekt av cannabisproblematiken lösas med en legalisering av cannabis. Nederländerna är därför, i och med cannabisprodukternas legala status, ett perfekt studieobjekt av den sociala förklaringen till gateway-teorin. I en studie av Lynskey *et al.* (2006) studerades 6228 nederländska tvillingar, där den ena tvillingen hade initierat sitt cannabisbruk innan 18 års ålder, och den andra efter 18 års ålder. De kunde se en signifikant ökad risk för senare bruk av tyngre droger som till exempel heroin och kokain för de personer som initierat sitt bruk före 18 års ålder. Genom att använda en tvilling-studie med monozygotiska tvillingar (med identisk arvs massa) kan mycket av den miljömässiga och all den genetiska variationen uteslutas. Även efter att de tagit med bland annat regelbrytande beteende i beräkningen kvarstod det signifikanta sambandet. Författarna anser dock att det troligen inte kan bero på biologiska faktorer som setts i studier på råttor (Singh *et al.* 2005, Ellgren *et al.* 2007, Wegener & Koch 2008) som diskuteras i nästa avsnitt. Detta på grund av att den högre och jämnt fördelade dosen som ges till råttor inte är densamma som den dos som en människa får i sig genom rökning. En intressant iakttagelse är att bruket av cannabis i

Nederländerna är lägre än i flera andra länder där bruket av cannabis fortfarande är olagligt, som till exempel USA och Australien (Vega *et al.* 2002). Detta kan betyda att cannabis fortfarande är relativt socialt stigmatiserat (inte accepterat) och de tvillingar som initierat sitt bruk av cannabis tidigt kan ha hamnat i grupperingar som mer eller mindre står utanför samhället och på så vis kommit närmare de tyngre drogerna.

En viktig slutsats som kan dras av studien som Lynskey *et al.* (2006) genomförde är att oavsett orsaken till sambandet, så visar resultatet av rapporten att en legalisering inte nödvändigtvis bryter länken till bruk av tyngre droger, åtminstone inte hos personer som påbörjat sitt cannabisbruk tidigt i livet.

Studier genomförda på djur

Ellgren *et al.* (2007) visade att cannabis kan agera som förstärkare av andra droger. De testade hur preferensen för opioiden heroin förändrades hos vuxna råttor om de exponerats för THC under uppväxten. Det visade sig att de som hade fått THC administrerat till sig under uppväxten var benägna att göra mer för att få heroin injicerat efter ett visst antal pedaltryckningar (så kallad operant självadministrering). Ett förändrat uttryck kunde även ses av peptiden enkephalin i nucleus accumbens som troligtvis är kopplat till den förändrade preferensen för heroin, men på grund av bristen på studier inom området är det svårt att dra några tydliga slutsatser om detta. Denna studie visar att det kan finnas en neurobiologisk grund till gateway-teorin (mildare droger fungerar som inkörsport till tyngre droger). Troligtvis har just heroin och även morfin (som båda är opioider) relativt lika verkningsmekanismer som THC, till exempel är preferensen för morfin betydligt lägre hos knockoutmöss som saknar CB1-receptorn än hos vildtyp-mössen (Cossu *et al.* 2001).

I den tidigare nämnda studien av Wegener & Koch (2008) (se avsnittet "*Effekter av cannabis på känslomässigt beteende, socialt beteende och psykisk hälsa*") undersöktes även hur uttrycket av transkriptionsfaktorn och proteinet c-Fos förändrades i nucleus accumbens hos vuxna råttor som behandlats med WIN under puberteten. Genen som kodar för proteinet c-Fos är en gen som aktiveras snabbt och tillfälligt (tillhör genfamiljen immediate early genes, IEG) vid intensiv aktivering av nervcellen. I studien användes även den exogena dopaminreceptoragonisten (ämne som aktiverar dopaminreceptorer) apomorfin som har egenskaper liknande andra illegala droger, som till exempel heroin. I studien visade det sig att aktiveringen av c-Fos var större i nucleus accumbens efter behandling med apomorfin hos de råttor som administrerades med WIN under puberteten. Dessa råttor hade även en högre basnivå av c-Fos aktivitet. Dessa fynd visar på fysiologiska förändringar av WIN som kan påverka tyngre drogers verkningsmekanismer och följaktligen risken för missbruk av dessa. Tidigare liknande studier kunde se en kraftigare ökning av c-Fos till följd av heroinbehandling om råttan hade förbehandlats med THC under puberteten. I studien undersöktes även hur mycket råttan rörde sig efter att de behandlats med heroin. De som förbehandlats med THC hade en signifikant kraftigare aktivitet än kontrollgruppen som endast gavs heroin (Singh *et al.* 2005). Dessa resultat ger ytterligare stöd för kopplingen mellan det opioida systemets och det cannabinoida systemets neurobiologiska verkningsmekanismer.

Cannabisberoende

Chen *et al.* (2005) genomförde en studie på 3352 individer i USA, för att se om de fanns några skillnader i andelen personer som blev beroende av cannabis två år efter första kontakten med cannabis. De använde sig av DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders, version 4 från 1994), där tre av sex kriterier behövde uppfyllas för att

personen skulle räknas som beroende. Dessa kriterier bestod av bland annat utveckling av tolerans och behov av ökat bruk för samma effekt, svårigheter att avsluta sitt bruk trots en vilja att göra detta, och åsidosättandet av vänner, familj och jobb för att kunna upprätthålla bruket. De kunde se en signifikant ökad andel unga, speciellt i den senare delen av puberteten som senare utvecklade cannabisberoende. För dessa var risken nästan tre gånger så hög som de personer som börjat sitt cannabisbruk efter 18 års ålder. Vad detta beror på är dock svårare att svara på. Den ökade risken kan bero på bakomliggande sociala effekter, till exempel av att personen blivit relegerad från skolan eller andra riskfaktorer som yttrar sig i en gemensam risk för ett tidigt bruk och högre risk för beroende. Sambandet kan också tänkas vara ett resultat av en ökad sårbarhet under tonåren på grund av förändringar i hjärnan spekulerar författarna (Chen *et al.* 2005).

I en studie av Patton *et al.* (2004) på skolelever i USA och Australien i åldrarna 10-15 år, kunde man finna ett signifikant samband mellan det aktuella pubertetsstadiet och brukandet av cannabis, troligtvis då med en förhöjd risk för beroende (Chen *et al.* 2005), även när de kontrollerat för ålder. I den senare delen av puberteten var sannolikheten att eleven testat cannabis ungefär tre gånger så hög som de som var i pubertetens första fas. Författarna (Patton *et al.* 2004) spekulerade i att detta delvis kan bero på förändrade halter av könshormoner, som påverkar delar av hjärnan som styr sensationssökande beteende och sociala interaktioner.

Diskussion

Metodologiska problem

I denna uppsats har jag sammanfattat viktiga framsteg och upptäckter kring hur cannabis påverkar hjärnan under puberteten. Den intressanta aspekten i sammanhanget är dock hur cannabis påverkar hjärnan under puberteten hos *människor*, vilket direkt leder till problem vid tolkandet av resultaten från studier på djur. Dessa förhållanden och problem har onekligen till viss del reducerat de slutsatser som kan dras från de studier som sammanfattas i denna uppsats. Studier på djur, då främst råttor och möss, är trots allt ovärderliga för att få fram resultat kring neurobiologiska mekanismer på molekylnivå. Vid experimenten kan apparatur användas för att studera nervsignalering i realtid, med hjälp av inplantering av elektroder. Sådana ingrepp anses för oetiska för att utföras på människor. Post mortem studier är också vanliga på råttor och möss, där djuret avlivs när mätningen skall genomföras, vilket inte heller är en möjlig metod på människor.

En problematisk skillnad mellan människor och råttor och möss är att vi har en mycket längre pubertet och tonårsperiod som varar i flera år, medan de går igenom puberteten på ett tiotal dagar. Detta ställer till med problem vid behandlingen med cannabis eftersom dagsdosen måste ökas när antalet dagar minskar, om totaldosen ska vara den samma.

Fördelen med djurstudier är att miljön kan hållas konstant hos djuren och även de genetiska faktorerna kan kontrolleras via inavel av råttor och möss, genom att konsekvent para genetiskt besläktade individer. Trots att detta medför tydligare resultat med mindre bakgrundsbrus har de olika studierna på råttor och möss använt olika definitioner på pubertet, vilket kan medföra problem (Schneider 2008). Miljön och de sociala interaktioner som vi människor skapar är högst varierande och även här sätter vetenskapsetiken gränser för försöksmetodiken. Vi kan inte isolera försökspersonerna under i princip hela den första delen av deras liv, för att hålla variablerna konstanta.

Ett problem som tas upp i en rapport av statens folkhälsoinstitut (Ramström 2009) är att koncentrationen av THC i cannabispreparaten har ökat sedan 80-talet och skiljer sig även en hel del mellan olika länder. Detta kan leda till både överskattande och underskattande av cannabis verkliga konsekvenser. Tidigare låg koncentrationen THC i marijuana mellan 1 och 3 procent, men är nu betydligt mer varierande med variationer på uppemot 20 procent.

Jag har under mitt arbete med denna uppsats upptäckt en viss problematik med att täcka in många studier. Det har under de senare åren genomförts många fler studier, som är mer eller mindre länkade till uppsatsens ämne, än vad som kan täckas in här. Ett annat problem som jag tycker mig upplevt var att de vetenskapliga rapporterna och sammanfattningarna ofta hade en tendens att citera och referera artiklar som står nära deras åsikter. Troligtvis är detta inte medvetet och jag kan inte utesluta att samma typ av omedvetna urval har skett i denna uppsats, trots att jag varit medveten om risken och försökt balansera den. Det finns forskning som visar att förutfattade meningar leder till att vi värderar information olika (så kallad konfirmeringsbias), bland annat i studier av hur personer uppfattar debattanter i en presidentvalsdebatt (Westen 2006). Eftersom frågan om legalisering av cannabis har varit under intensiv debatt de senaste åren kan det tänkas att denna effekt förstärks ytterligare.

Det har även varit svårt att göra en klar distinktion mellan begreppen bruk och missbruk. De flesta vetenskapliga artiklarna har inte heller någon klar definition på vad som skiljer dessa åt utan beskriver det i termer av tungt bruk kontra lättare bruk, med varierande drogintag som skiljelinje. Ett annat problem är att översättningen av orden missbruk, bruk och beroende till engelska inte låter sig göras så lätt.

Författarna till artiklarna som jag har läst har definierat tiden för puberteten hos råttor och möss olika och följaktligen har pubertal behandling skett inom något olika tidsintervall. Detta har lett till en del problem med att tolka resultaten eftersom hjärnan i olika stadier av utvecklingen kan reagera på olika sätt på behandling med exogena cannabinoider. Vissa studier har även använt begrepp som adolescens (på engelska adolescence) som anger övergången mellan barn och vuxen. Detta leder till ytterligare begreppsförvirring och svårigheter att jämföra olika forskningsresultat. I många studier på råttor och möss används även diverse syntetiska cannabinoidagonister, vilka har något annorlunda karaktäristika än THC. THC är inte en full agonist, alltså den ger inte maximal respons till receptorn, vilket de syntetiska cannabinoiderna gör. Det är möjligt att även detta påverkar effekten av dem (Schneider 2008).

Vid diskussionen om cannabis och dess effekter är det viktigt att hålla isär den eventuella medicinska användningen av cannabis från skador av icke förskrivet bruk. THC har bland annat visat sig kunna hjälpa mot kronisk smärta och multipel skleros (Nyberg 2011), men likväl beror effekterna på hur drogen administreras och kan fortfarande vara skadlig.

Effekter av cannabis på kognitiva funktioner

Med de tidigare nämnda omständigheterna i minnet kan de faktiska resultaten tolkas. Vad det gäller cannabis effekter på minne och andra kognitiva funktioner, visar de flesta resultaten att tyngre missbruk, speciellt under puberteten, bland annat kan kopplas till sämre arbetsminne (Ehrenreich *et al.* 1999, Pope *et al.* 2003, Jacobsen *et al.* 2004). Ett genomgående problem är dock svårigheten att fastställa orsaken till sambandet. Frågan om kausalitet är inte helt lätt att besvara, eftersom det kan finnas okända gemensamma riskfaktorer, som både ökar risken för cannabisbruk och ger sämre kognitiva funktioner. Studier på djur har då ett visst värde i detta sammanhang, då detta problem kan kringgås genom standardiserade tester som är identiska

för alla individer i testet. Där kunde man se effekter på både arbetsminne (O'Shea *et al.* 2004), socialt minne (Schneider *et al.* 2008) och kortvariga effekter som minnesförlust (Puighermanal *et al.* 2009).

Effekter av cannabis på känslomässigt beteende, socialt beteende och psykisk hälsa

Kopplingar mellan cannabis under puberteten och förändringar på känslomässigt beteende, socialt beteende och psykisk hälsa finns även dokumenterade i flertalet vetenskapliga artiklar. Schizofreni (Rolfe *et al.* 1993), ångeststörningar (Patton *et al.* 2002, Hayatbakhsh *et al.* 2007) och depression (Fergusson *et al.* 2002, Patton *et al.* 2002, Hayatbakhsh *et al.* 2007) har alla visat sig vara kopplade till cannabisbruk. Vissa studier har valt att inte studera åldern för initiering av cannabisbruket (Rolfe *et al.* 1993) och andra har inte funnit några samband mellan initieringen av bruket och en ökad risk för psykisk hälsa (Fergusson *et al.* 2002). De har dock funnit en allmän risk för dessa problem vid cannabisbruk, vilket även det är intressant när man diskuterar de negativa effekterna av cannabis. En aspekt som studier av Patton *et al.* (2002), Biscaia *et al.* (2003) och Rubino *et al.* (2008) pekar på är att negativa effekter som ångeststörningar och depression kan påverka kvinnor och män olika. Detta är något som behöver adresseras i kommande studier, för tillfället är kunskapen om dessa skillnader relativt liten.

Flera av de studier på råttor som studerar förändringar på känslomässigt beteende och socialt beteende efter pubertal behandling med exogena cannabinoider visar på liknande samband som de studier genomförda på människor har visat, dock med vissa konflikterande resultat. Detta ger styrka till hypotesen att cannabis troligtvis påverkar den pubertala hjärnan kraftigare än den fullt utvecklade.

Cannabis som inkörsport till tyngre droger

Den så kallade gateway-teorin beskriver hur lättare droger agerar som språngbräda till tyngre droger. Nästan alla inom området verkar vara ense om att ett sådant samband existerar, men vad orsaken till sambandet är finns det dock olika uppfattningar om. Studier av Cossu *et al.* (2001), Singh *et al.* (2005), Ellgren *et al.* (2007) och Wegener & Koch (2008) pekar på ett eventuellt neurobiologiskt samband där preferensen för tyngre droger ökar vid tidigare kontakt med exogena cannabinoider. Detta är en intressant upptäckt, eftersom den utgör en alternativ förklaring till gateway-teorin som inte innefattar en social förklaringsmodell. Om dessa resultat från studier på råttor går att applicera på människor, så samverkar troligtvis både sociala faktorer och dessa neurobiologiska faktorer till att förstärka länken till tyngre droger. De sociala och miljömässiga faktorerna går inte att bortse från, man kan inte bli brukare av tyngre droger utan att komma i kontakt med dem.

På grund av avsaknaden på studier rörande gateway-teorin är det dock svårt att göra en välgrundad bedömning av orsakerna, och följaktligen vilka åtgärderna som behövs. Dock kvarstår ett samband mellan tidigt cannabisbruk och risk för bruk av tyngre droger.

Cannabisberoende

Chen *et al.* (2005) kunde se en högre risk för beroende av cannabis vid tidig initiering av cannabisbruket. Patton *et al.* (2004) studerade inte risken för missbruk, men såg en ökning av bruket av cannabis vid pubertetens början. Författarna (Patton *et al.* 2004) menade att detta kan bero på förändrade halter av könshormoner i kroppen under den perioden, som har en inverkan på vårt beteende.

Slutsatser

Sammanfattningsvis kan sägas att trots en del konflikterande och motstridiga uppgifter visar de flesta studier att effekterna av cannabis under puberteten är många och generellt sett kraftigare än de som kan ses hos vuxna individer. Ett antal studier har även kunnat se skillnader mellan könen, där kvinnor tenderar att påverkas något mer än män. Alla studier tar dock inte upp några jämförelser mellan män och kvinnor vilket gör den tillgängliga informationen aningen knapphändert för att kunna dra riktiga slutsatser. Sekvenseringen av CB1-receptorn och upptäckten av de endogena cannabinoiderna har avsevärt underlättat forskningen, men ytterligare arbete kommer behövas för att bena ut effekterna av cannabis på hjärnan under puberteten.

Tack

Jag vill tacka Roos van der Spoel och Olof Vadell för värdefulla åsikter och förslag på förbättringar i texten och Henrik Viberg för stöd vid granskning av vetenskapliga rapporter och förslag på förbättringar i min uppsats.

Referenser

- Block RI, Ghoneim MM. 1993. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology* **110**: 219-228.
- Chadwick B, Saylor AJ, López HH. 2011. Adolescent cannabinoid exposure attenuates adult female sexual motivation but does not alter adulthood CB1R expression or estrous cyclicity. *Pharmacology, biochemistry and behaviour* **100**: 157-164.
- Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. 2005. Who becomes dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug and alcohol dependence* **79**: 11-22.
- Cossu G, Ledent C, Fattore L, Imperato A, Böhme GA, Parmentier M, Fratta W. 2001. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural brain research* **118**: 61-65.
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst ACE, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. 2003. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *The journal of clinical investigation* **112**: 423-431.
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. 1996. Molecular characterization of an enzymet hat degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* **384**: 83-87.
- Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. 2003. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of general psychiatry* **60**: 273-282.
- Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehe MR. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* **142**: 295-301.
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL. 2007. Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. **32**: 607-615.
- Elphick MR, Egertová M. 2001. The neurobiology and evolution of cannabinoid signaling. *Philosophical transactions of the royal society of London* **356**: 381-408.
- Ennaceur A, Cavoy A, Costa JC, Delacour J. 1989. A new one trial test for neurobiological studies of memory in rats, II: effects of piracetam and pramiracetam. *Behavioural brain research* **33**: 197-207.

- Ennaceur A, Delacour J. 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats, 1: behavioral data. *Behavioural brain research* **31**: 47-59.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N. 2002. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction* **97**: 1123-1135.
- Guzmán M. 2003. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature reviews cancer* **3**: 745-755.
- Hampson RE, Sweatt AJ, Goonawardena AV, Song D, Chan RHM, Marmarelis VZ, Berger TW, Deadwyler SA. 2011. Memory encoding in hippocampal ensembles is negatively influenced by cannabinoid CB1 receptors. *Behavioural pharmacology* **22**: 335-346.
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W. 2007. Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *American academy of child and adolescent psychiatry* **46**: 408-417.
- Henriksson C, Leifman H. 2011. Skolelevers drogvanor 2011. CAN rapport 129. Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning, Stockholm.
- Heimann AS, Gomes I, Dale CS, Pagano RL, Gupta A, Souza LL, Luchessi AD, Castro LM, Giorgi R, Rioli V, Ferro ES, Devi LA. 2007. Hemopressin is an inverse agonist of CB1 cannabinoid receptors. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* **104**: 20588-20593.
- Hoffman AF, Lupica CR. 2000. Mechanism of cannabinoid inhibition of GABA-A synaptic transmission in the hippocampus. *The journal of neuroscience* **20**: 2470-2479.
- Jacobsen LK, Mencl WE, Westerveld M, Pugh KR. 2004. Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Annals of the New York academy of sciences* **1021**: 384-390.
- Lapiz-Bluhm MDS, Bondi CO, Doyen J, Rodriguez GA, Bédard-Arana T, Morilak DA. 2008. Behavioural assays to model cognitive and affective dimensions of depression and anxiety in rats. *Journal of neuroendocrinology* **20**: 1115-1137.
- Lister RG. 1987. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* **92**: 180-185.
- Lynskey MT, Vink JM, Boomsma DI. 2006. Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of dutch twins. *Behavior genetics* **36**: 195-200.
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammers G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Marzo VD, Lutz B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* **418**: 530-534.
- Massi L, Elezagarai I, Puente N, Reguero L, Grandes P, Manzoni OJ, Georges F. 2008. Cannabinoid receptors in the bed nucleus of the stria terminalis control cortical excitation of midbrain dopamine cells in vivo. *The journal of neuroscience* **28**: 10496-10508.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. 1990. Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* **346**: 561-564.
- Nyberg F. 2011. Cannabis och cannabinoider. I: Franck J, Nylander I (red.). *Beroendemedicin*, ss. 169-181. Studentlitteratur, Polen.
- Nylander I. 2011. Beroendemekanismer. I: Franck J, Nylander I (red.). *Beroendemedicin*, ss. 51-65. Studentlitteratur, Polen.
- Olds J, Milner P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology* **47**: 419-427.
- O'shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. 2004. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *Journal of psychopharmacology* **18**: 502-508.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey, Hall W. 2002. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British medical journal* **325**: 1195-1198.

- Patton GC, McMorris BJ, Toumbourou JW, Hemphill SA, Donath S, Catalano RF. 2004. Puberty and the onser of substance use and abuse. *Pediatrics* **114**: 300-306.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd. 2003. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association?. *Drug and alcohol dependance* **69**: 303-310.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd. 2001. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch gen psychiatry* **58**: 909-915.
- Puente N, Cui Y, Lasselle O, Lafourcade M, Georges F, Venance L, Grandes P, Manzoni O. 2011. Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. *Nature Neuroscience* **14**: 1542-1549.
- Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. 2009. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nature neuroscience* **12**: 1152-1158.
- Ramström J. 2009. Skador av hasch och marijuana: en genomgång av vetenskapliga studier publicerade till och med år 2008. Reviderad upplaga. Statens folkhälsoinstitut, Östersund.
- Realini N, Rubino T, Parolaro D. 2009. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabis. *Pharmacological research* **60**: 132-138.
- Robbe D, Alonso G, Manzoni OJ. 2003. Exogenous and endogenous cannabinoids control synaptic transmission in mice nucleus accumbens. *New York academy of sciences* **1003**: 212-225.
- Rolfe M, Tang CM, Sabally S, Todd JE, Sam EB, Hatibn'jie AB. 1993. *British journal of psychiatry* **163**: 798-801.
- Rubino T, Vigano D, Realini N, Guidali C, Braida D, Capurro V, Castogioni C, Cherubino F, Romualdi P, Candeletti S, Sala M, Parolaro D. 2008. Chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology* **33**: 2760-2771.
- Schneider M. 2008. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addiction biology* **13**: 253-263.
- Schneider M, Schöming E, Leweke FM. 2008. Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addiction biology* **13**: 345-357.
- Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. 2005. Repeated exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol alters heroin-induced locomotor sensitisation and Fos-immunoreactivity. *Neuropharmacology* **49**: 1189-1200.
- Sperlágh B, Windisch K, Andó RD, Vizi ES. 2009. Neurochemical evidence that stimulation of CB1 cannabinoid receptors on GABAergic nerve terminals activates the dopaminergic reward system by increasing dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Neurochemistry international* **54**: 452-457.
- Trezza V, Campolongo P, Manduca A, Morena M, Palmery M, Vanderschuren LJMJ, Cuomo V. 2012. Altering endocannabinoid neurotransmission at critical developmental ages: impact on rodent emotionality and cognitive performance. *Frontiers in behavioral neuroscience* **6**: 1-12.
- Tsuboi K, Okamoto Y, Ikematsu N, Inoue M, Shimizu Y, Uyama T, Wang J, Deutsch DG, Burns MP, Ulloa NM, Tokumura A, Ueda N. 2011. Enzymatic formation of N-acyl ethanolamines from N-acyl ethanolamine plasmogen through N-acylphosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase D-dependent and -independent pathways. *Biochimica et biophysica acta* **1811**: 565-577.
- Vega WA, Aguilar-Gaxiola S, Andrade L, Bijl R, Borges G, Caraveo-Aduaga JJ, DeWit DJ, Heeringa SG, Kessler RC, Kolody B, Merikangas KR, Molnar BE, Walters EE, Warner LA, Wittchen HU. 2002. Prevalence and age of onset for drug use in seven international

- sites: results from the international consortium of psychiatric epidemiology. *Drug and alcohol dependence* **68**: 285-297.
- Wegener N, Koch M. 2009. Behavioural disturbances and altered fos protein expression in adult rats after chronic pubertal cannabinoid treatment. *Brain Research* **1253**: 81-91.
- Wenger T, Croix D, Tramu G. 1988. The Effect of chronic prepubertal administration of marihuana (delta-9-tetrahydrocannabinol) on the onset of puberty and the postpubertal reproductive functions in female rats. *Biology of reproduction* **39**: 540-545.
- Westen D, Blagov PS, Harenski K, Kilts C, Hamann S. 2006. Neural bases of motivated reasoning: an fMRI study of emotional constraints on partisan political judgement in the 2004 U.S. presidential election. *Journal of cognitive neuroscience* **18**: 1947-1958.
- Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. 2000. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of addictive diseases* **19**: 1-22.
- Wise RA. 1978. Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain research* **152**: 215-247.