

PROBLEMSTILLING:

**HVILKE VARIGE
SKADEVIRKNINGER HAR LANG TIDS
BRUK AV CANNABIS
PÅ KOGNITIVE FUNKSJONER?
EN LITTERATURSTUDIE**

Prosjektoppgave ved Medisinsk Fakultet, UiO, 2007

Veileder: Helge Waal, Professor ved Institutt for Psykiatri, UiO

Skrevet av Stud.med Knut Marius Olsen, H02

Innholdsfortegnelse:

Abstract

Innledning

Epidemiologi

Farmakokinetikk og farmakodynamikk for THC

Metode

Resultater

Diskusjon

Referanseliste

Abstract

Background: Cannabis is the world's most commonly used illicit drug, being used by about 4% of the total global population between 15 and 64 years of age. After the discovery of the endocannabinoid system there has been an increase in the research about cannabis and THC and its potential use as a therapeutic drug. Hence there has also been renewed interest in its possible negative effects.

Aims: To highlight recent knowledge and literature about the possible non-acute irreversible effects of long-term cannabis use on cognitive functions. And if possible draw conclusions on the subject.

Method: A systematic search on the databases Pubmed and Cochrane Library with key words; cannabis, cannabinoids, hashish, marijuana, cognition, cognitive dysfunction, learning, memory, long-term and non-acute. Among other inclusion criteria was a controlled abstinence period from cannabis of at least 25 days for participants.

Conclusions: 8 studies that matched all criteria. In two of these the authors concluded there were no evidence for cognitive impairments 28 days or more after end of use. One of them was the only longitudinal study with pre-THC-debut data of participants. A third study found that early-onset users exhibited poorer cognitive performance than late-onset users. This finding was supported by yet another. The only meta-study found only small significant differences on the learning and forgetting domains. Three studies also measured brain activity in cannabis users and all found alterations compared to non-using controls, but only one also found dose-related differences in test performance.

Cannabis



common hemp

Scientific classification

Kingdom: [Plantae](#)
Division: [Magnoliophyta](#)
Class: [Magnoliopsida](#)
Order: [Rosales](#)
Family: [Cannabaceae](#)
Genus: ***Cannabis***
[L.](#)

Species

[*Cannabis sativa* L.](#)
[*Cannabis indica* Lam.](#)
[*Cannabis ruderalis* Janisch.](#)

Innledning

Substansen: cannabis, marijuana, marihuana, pot, dope, grass, weed, mary jane, doobie, bud, ganja, hashish, hash, bhang

Følelsen: stein, høy, skev

Cannabis Sativa er navnet på planten hvorfra man utvikler rusmidlene hasj, marijuana og cannabisolje. Planten vokser vilt men dyrkes også over svært store deler av verden. Marijuana består av tørkede blader, stilk, toppskudd, frø og blomster, mens hasj er konsentrert plantesaft. I tillegg fins altså cannabisolje. Både hasj og marijuana røykes som sigaretter, i pipe/vannpipe eller lignende og brukeren får dermed i seg den psykoaktive komponenten fra planten ved inhalasjon av røyken.

Cannabis har i tusener av år blitt brukt som et reaksjonelt rusmiddel i store deler av verden. Ikke bare blir det brukt i Nord-Afrika og Østen hvor mye av cannabisproduksjonene foregår, men også i de fleste andre deler av verden. Ifølge FNs rusmiddelrapport var det i 2004 på global basis så mange som 4 % av den voksne befolkningen mellom 15 og 64 år som brukte cannabis regelmessig (UN Drug World Report 2004). For den yngre del av befolkningen er andelen regulære brukere mye høyere, enkelte studier har vist opp mot 20 % (Ashton 2001). I tillegg til å være et rusmiddel er cannabis lansert som et legemiddel, og synes å ha lovende potensiale på områder som kvalmedempning, appetittap, smertebehandling med mer. Spesielt etter at man oppdaget det endogene cannabinoide system økte denne interessen.

De kortvarige virkningene av cannabis er da også velkjente og det foreligger relativt omfattende forskning på temaet. Blant disse er de umiddelbare effektene på kognitive funksjoner med affeksjon av korttids hukommelse, oppmerksomhet, persepsjon, læring, verbale ferdigheter og problemløsningshastighet (Kalant 04). Det er også påvist en sannsynlig sammenheng mellom bruk av cannabis og schizofreni (Khiabani et al., 07). Av mer somatisk karakter er det påvist effekter som gir kroniske bronkiale inflammatoriske endringer og precancerøse stadier i bronkialt epitel (Kalant 04) og kardiovaskulære virkninger med økt hjerterytme og endringer i blodtrykk som kan gi økt infarktisiko hos personer med hjertesykdom (Grotenhermen 03).

Langtidsvirkningene synes det imidlertid å være både mindre konsensus og vitenskapelig baserte data på. En rask og overfladisk gjennomgang av generelle artikler på nettet, oversikter i Pubmed og bøker bekreftet dette inntrykket. Dersom THC skal kunne brukes som et terapeutisk medikament må man kjenne potensielle skadevirkninger, spesielt eventuelle irreversible skader som først kommer etter langvarig bruk. At cannabis er et stoff som er svært utbredt blant ungdom gjør det også viktig å kjenne hvilke eventuelle skadelige virkninger det har.

Det er i hvilken grad det foreligger vitenskapelig basert kunnskap om varige skader av kognitive funksjoner etter langvarig bruk av cannabis jeg ønsker å undersøke nærmere i denne prosjektoppgaven. Jeg vil først si litt om epidemiologi, da det store omfang av bruk er essensielt. Deretter vil jeg med en kort farmakologisk gjennomgang vise til hva vi vet om cannabis og THC's innvirkning på organismen. Videre vil jeg redegjøre for resultater fremkommet ved en systematisk gjennomgang av litteraturen etter søk i Pubmed og Cochrane library og avslutningsvis diskutere disse resultatene og vurdere om det er grunnlag for å trekke konklusjoner.

Epidemiologi:

Cannabis er uten sammenlikning det mest brukte og utbredte illegale rusmiddelet som eksisterer i dag og det har blitt brukt til å ruse seg på av mennesker i tusener av år. Ifølge UN World Drug Report var det i 2004 ca 160 millioner brukere av cannabis, noe som på global basis tilsvarer ca 4 % den voksne befolkningen mellom 15 og 64 år. Det betyr at det er flere konsumenter av cannabis enn det er brukere av alle andre illegale stoffer til sammen. I enkelte land har over halvparten av den unge befolkningen prøvd cannabis minst en gang (Harvey 07). Denne rapporten viser til at prosentandelen av befolkningen som var brukere i Norge i 2004 var 4,6. Tilsvarende tall i andre land var for Nord-Amerika 10,7 %, Afrika 7,7 % og øvrige Europa 7,4 %. Til sammenlikning var det 0,6 % som brukte amfetaminer og 0,3 % som brukte kokain. Når det gjelder utviklingen av andel brukere i befolkningen har det for alle de illegale rusmidlene kun vært små endringer de siste femten årene.

Prosentandelen av befolkningen som er cannabisbrukere blir svært mye høyere hvis man utelukkende ser på gruppen med unge mennesker. En undersøkelse fra New Zealand viste at så mange som 70 % av unge under 21 år hadde prøvd cannabis minst en gang (Harvey 07). Tilsvarende studier blant 3075 universitetsstudenter i England viste at 60 % av studentene hadde prøvd cannabis minst en gang, 25 % mer enn en gang og 20 % var regelmessige brukere (Ashton 01).

Farmakokinetikk og farmakodynamikk:

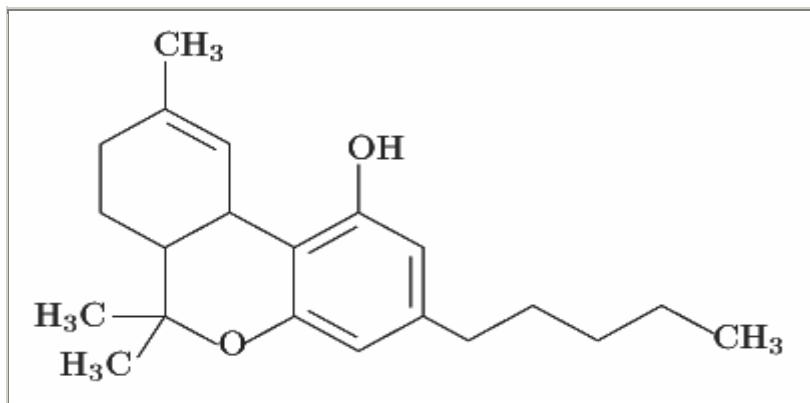
Den psykoaktive komponenten i cannabis har det kjemiske navnet DELTA(9)-Tetrahydrocannabinol eller bare THC. I tillegg til THC er det senere identifisert en rekke andre cannabinoider. Den cannabinoiden det fins mest av i et cannabis ekstrakt er THC. De to andre som det etter THC fins størst mengder av er THC's forløper cannabidiol (CBD), og cannabinol som spontant dannes av THC (Guy 04). THC's psykotrope og øvrig somatiske virkning skjer via det endogene cannabinoid system og de G-proteinkoblede reseptorene CB1 og CB2. Se mere nedenfor.

Marijuana inneholder vanligvis 1-6% THC, hasj 6-10% og cannabisolje 15-60% (Khiabani 07). Konsentrasjonen av THC i en sigarett marijuana har imidlertid endret seg nokså dramatisk de senere årene. På 60-tallet var det ca 10 mg THC mens innholdet i dag kan måles opp mot 150 mg THC (Ashton 01). Dette som en følge av genetisk foredling, krysninger og bedre dyrkningsformer.

De psykologiske virkningene av THC har Grotenhermen delt inn i:

- 1 - Affektive, med følelse av eufori og letthet for latter.
- 2 - Sensoriske, med økt persepsjon for ekstern stimuli samt av egen kroppsfølelse.
- 3 - Somatiske, med følelse av letthet, kroppen flyter eller kroppen synker.
- 4 - Kognitive med forstyrret tidsoppfatning, hukommelsestap, konsentrasjonsvansker med mer.

Følelsen av økt velvære og avslapning, det å være "high", kan imidlertid bli erstattet med angst, panikkanfall og evt. dysforiske faser. Dette særlig etter overdosering eller ved første gangs bruk med høy dose (Grotenhermen 03).



Tetrahydrocannabinol, også kjent som THC, Δ^9 -THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (delta-9-tetrahydrocannabinol) (Wikipedia)

Absorpsjon:

Absorpsjon av THC skjer oftest via pulmonær inhalasjon ved at brukeren røyker hasj eller marijuana. Da oppnås den psykotrope effekten etter sekunder til få minutter. Alternativt ved oralt inntak av for eksempel bakervarer tilsatt cannabis og dermed intestinal absorpsjon. Ved pulmonær inhalasjon oppgir brukere at de når maks subjektiv "high" etter mellom 15-30 min, etter 2-3 timer er denne subjektive effekten avtagende og baseline rapporteres etter ca 4 timer. Ved oralt inntak vil den psykotrope effekten kunne komme mye senere enn ved pulmonær inhalasjon da absorpsjon via tarmen tar lengre tid. Dermed kan effekten komme etter 30-90 min, med maks plasmanivå etter 1-7 timer, og ha varighet på 4-12 timer (Grotenhermen 03). Etter inhalasjon kan maks plasmanivå THC måles etter ca 3-8 min.

De somatiske effekten av THC gir bl.a. økt hjerterytme, endringer i blodtrykk og rødforing av conjunctiva. Hjerterytmen når maks økning etter 1-5 min og er ved baseline ca 3 timer etter inntak ved pulmonær inhalasjon.

Metabolisme og eliminasjon:

THC metaboliseres hovedsakelig i lever via cyto-P450 komplekser. Nær hundre metabolitter har blitt identifisert og i tillegg til lever er en rekke andre vev i stand til å metabolisere cannabis, bl.a. hjerte og lunger, men i en mye mindre grad enn leveren. Hydroxylysing av THC gir de viktigste metabolittene 11-OH-THC og videre oksidering til THC-COOH. Den siste glukoroniseres til 11-nor-9-carboxy-THC glukoronid som hovedsakelig skilles ut i urin og faeces. Etter en enkelt dose THC kan metabolitter detekteres i urinen i opptil 12 dager, men vanligvis i 3-5 (Grotenhermen 03).

Forskjellige studier viser en noe ulik eliminasjonshalvtid for THC, varierende fra ca 20 til 35 timer. Imidlertid kan enkelte av de andre metabolittene måles i lang tid senere (Guy 04).

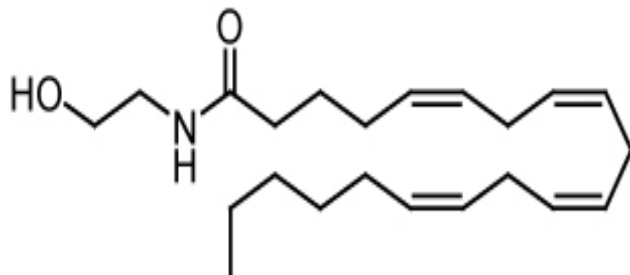
Eliminasjonstiden for THC er et viktig punkt i forhold til problemstillingen til prosjektoppgaven. Ettersom spørsmålet dreier seg om eventuelle vedvarende skadelige effekter etter at den akutte virkningen har gått over blir det viktig å måle disse effektene etter at stoffet er helt ute av kroppen og ikke lengre har noen virkning. Pope snakker om, som jeg vil komme nærmere inn på senere, det han kaller "residual effects" (Pope 02).

Toleranseutvikling og avhengighet:

Organismen utvikler toleranse for de fleste av effektene til THC. Dette kan hovedsakelig tilskrives til farmakodynamiske endringer, trolig basert på reseptor nedregulering og/eller reseptor desensitivisering. Ved brå stopp etter langvarig inntak av høye doser THC har subjekter rapportert indre uro, irritabilitet, søvnløshet, hetetokter, svetting, rhinorè, diarè, hikke og anorexi. Disse abstinenssymptomene er hos mennesker imidlertid relativt milde og faren for fysisk og psykologisk avhengighet synes lav sammenliknet med andre stoffer som opoider, tobakk, alkohol og benzodiazepiner (Grotenhermen 03).

Det endogene cannabinoide system:

DELTA(9)-tetrahydrocannabinols virkning skjer via kroppens endocannabinoide system. Dette systemet består av reseptorene CB1 og CB2 og deres endogene ligander. CB1 reseptorer dominerer i sentralnervesystemet mens CB2 reseptorer dominerer i immunceller (B-celler, monocytter, T-celler etc) og immunt vev (tonsiller, milt, etc). CB reseptorene finnes i nesten alle typer vev og signalene fra CB reseptorene viderefremmes ved aktivering av G-proteiner som videre aktiverer en rekke ionekanaler og enzymer (Guy 04). CB1 reseptorenes fordeling i sentralnervesystemet, i neuroner i cerebrale cortex, limbiske områder (inkludert hippocampus og amygdala), basalganglier, cerebellum, thalamus, hjernestammen samt i det perifere nervesystem, kan være med å forklare flere av THC farmakologiske egenskaper, f.eks. den hemmende effekten på kognisjon og hukommelse, affeksjon av motorisk kontroll og evnen til å produsere analgesi (Ashton 01).



Strukturformel for kroppens endogene cannabinoid, anandamide (Wikipedia).

De to viktigste endogene ligandene i det endocannabinoide systemet er arachidonyletanolamid (anandamid) og 2-arachidonylglycerol. Anandamid ble oppdaget i 1992 av Devane og medarbeidere og ble oppkalt etter ordet ananda som på sanskrit betyr salighet (Devane 92). Begge antas å være neurotransmittere eller neuromodulatorer som sentralt og perifert interagerer med neurotransmitterne Ach, Dopamin, GABA, histamin, serotonin, glutamat, noradrenalin og prostaglandiner m.fl. Det endogene cannabinoide systemet har vist seg å ha tonisk aktivitet med bl.a økte konsentrasjoner av endocannabinoider i hjernen etter smertestimuli og økt antall cannabinoide reseptorer etter nerveskade hos rotter. Slik tonisk aktivitet har også blitt demonstrert i sammenheng med appetittkontroll og i forbindelse med oppkast i kvalmesentre i hjernen (Grotenhermen 03). THC virker på samme måte som de endogene cannabinoidene, agonistisk på CB1 reseptorer. Det er flere grunner til å anta at en av de viktigste rollene til det endocannabinoide systemet er å være neuromodulator som opprettholder homeostase ved sykdom og helse ved å hindre utvikling av for høy nevronal aktivitet i CNS. For det første, CB1 reseptorer er funnet hovedsakelig i terminalene til sentrale og perifere nevrone. For det andre er det gode beviser for at disse reseptorene kan

mediere inhibisjon av pågående utslipp av en rekke eksitatoriske og inhibitoriske transmittere. Og til sist virker trolig endocannabinoidene som retrograde synaptiske transmittere (Pertwee 07).

Medikamentell bruk:

Med oppdagelsen av det endogene cannabinoide systemet ble interessen og oppmerksomheten for mulighetene til å studere THC til terapeutisk bruk markant høyere. Slik det i sin tid også ble det for opoider da man oppdaget at den menneskelige organismen hadde endogene reseptorer for disse stoffene. På enkelte områder har man da også kunnet vise veldokumenterte effekter av THC i terapeutisk bruk. Dette gjelder bl.a. behandling av kvalme og oppkast under pågående cancerbehandling og ved appetitttap ved anorexi og cachexi ved HIV/AIDS. Relativt veldokumenterte effekter av THC foreligger for dempning av spastisitet ved ryggmargsskade og MS samt som smertedempende ved en del kroniske smertetilstander. Lovende forskningsresultater har i tillegg vist at THC trolig kan virke neuroprotektivt ved hypoksi og ischemi etter traumatisk hodeskade og slag (Grotenhermen 03). En av fordelene med THC i forhold til andre nye legemidler er jo nettopp det at det har blitt brukt som rekreasjonelt rusmiddel i tusener av år. Dermed er det lite sannsynlig at det vil dukke opp nye og helt ukjente bivirkninger, som det ofte gjør en tid etter at en ny medisin er tatt i bruk.

Skadelige effekter av cannabis:

For rotter var median dødelig dose 800-1900 mg/kg. (Grotenhermen, 03). For mennesker er det usikkert om akutte effekter av cannabis kan gi dødsfall. Når det gjelder øvrige skadevirkninger har Harold Kalant i en oversiktsartikkel fra 2004 sett på skadevirkninger av cannabis og konkluderte der med at frekvensen av kroniske bronkiale inflammatoriske endringer og precancerøse stadier i bronkialt epitel hos lang-tids cannabisrøykere klart har blitt demonstrert (Kalant 04). Studier gjort den senere tiden synes å vise en klar sammenheng mellom bruk av cannabis og schizofreni. THC er trolig ikke tilstrekkelig årsak til sykdommen, men kan forverre den og hos enkelte disponerte virke utløsende (Khiabani 07). Cannabis kardiovaskulære virkning med økt hjerterytme samt endringer i blodtrykk kan gi økt infarktisiko hos personer med hjertesykdom.

De umiddelbare og akutte effektene på kognitive og psykomotoriske ferdigheter, dvs når man fortsatt er påvirket av cannabis, er veldokumenterte. Særlig er det korttids hukommelse, oppmerksomhet, persepsjon, læring og verbale ferdigheter som er affektert og i tillegg settes problemløsningshastigheten ned (Kalant 04). For eksempel er eksplisitt hukommelse basert på en økning i styrken til eksitatoriske (glutaminerge) synaptiske forbindelser i hippocampus og det er av flere påvist CB1 reseptorer i slike nerveendinger (Di Forti 07). Nedsatte motoriske ferdigheter som kjøreferdigheter er også påvist (Khiabani 07). Etter lengre tids høyt forbruk kan disse nevropsykologiske effektene måles i opptil flere døgn etter siste inntak. Dermed er det klart at et varig forbruk vil ha konsekvenser for kognitive funksjoner på kontinuerlig basis så lenge inntaket av THC også er kronisk. Etter at man har avsluttet sitt inntak er det imidlertid mer usikkert i hvilken grad disse effektene vedvarer og om de er irreversible.

Man har også den senere tid vist at stort cannabisforbruk i ung alder øker risikoen for senere schizofreni-liknende psykoser. Cannabis er verken en nødvendig eller tilstrekkelig årsak til schizofreni, men kan virke forsterkende eller deltakende hos pre-disponerte individer (Di Forti 07).

Metode

For å finne studier som kunne gi svar på problemstillingen her jeg gjort søk i databasene PubMed og Cochrane Library med søketermene: cannabis, cannabinoider, hasj, marijuana, cognition, cognitive dysfunction, learning, memory, long-term og non-acute.

Jeg har inkludert både oversiktsartikler, metaanalyser og originalartikler i utvalgskriteriene og søkt etter slike. Svært mange studier oppgir en avholdenhetsperiode på mellom 24 timer og inntil 1 uke. Jeg har satt som inklusjonskriterie at det måtte være minimum 25 eller flere dagers kontrollert avholdenhet av cannabis hos deltagerne i studiene for at de skulle inkluderes. Med kontrollert avholdenhet menes at deltagerne opp mot forsøkene ble testet vha urinprøver for å være sikre på at de var helt ”cannabisfrie”.

Grunnen til at jeg har valgt å sette minimum 25 dagers avholdenhet fra cannabis som inklusjonskriterie er at i studier der avholdenhetsperioden har oversteget 1 uke og opp mot 25 dager, endrer resultatene i kognitive tester og effektene seg ettersom tiden går. Dvs. der hvor man etter bare 24 timer eller enda 7 dager finner klare sammenhenger mellom bruk av cannabis og negative effekter på kognitive funksjoner, kommer man etter lengre tid i mye mindre grad komme til samme konklusjoner (Pope 2002). Dermed kan det synes som en ukes avholdenhet er for kort tid etter siste inntak av THC til å si noe om varige og eventuelt irreversible effekter stoffet har på kognitive funksjoner.

I tillegg måtte studiene ha kontrollert testpersonene for variabler som (1) annen psykiatrisk sykdom, (2) tidligere rusmisbruk annet enn cannabis, (3) tidligere hodeskader el skade på CNS og (4) studien måtte innebære en kontrollgruppe.

Av et opprinnelig utvalg på 27 studier som matchet søkekriteriene endte jeg opp med 8 studier som oppfylte inklusjonskriteriene. Først og fremst var det kriteriet om avholdenhetsperiode på mer enn 7 dager som gav eksklusjoner. De fleste oversiktsartiklene inneholdt ingen informasjon om metode eller inklusjonskriterier og to av studiene omhandlet rotter. Av de 8 studiene som er gjennomgått er syv originalstudier og 1 er en metaanalyse.

Jeg vil først gjennomgå hver og en av studiene med tanke på hvilke resultater og svar de gir på spørsmålsstillingen. Deretter vil jeg i diskusjonsdelen sammenfatte funnene fra de enkelte studiene og diskutere om man ut fra disse kan si noe konklusivt om sammenhengen mellom langvarig bruk av cannabis og ikke akutt irreversibel affeksjon av kognitive funksjoner.

Resultater

Jeg har gjennomgått 8 artikler som oppfylte inklusjonskriteriene. Av disse 8 er det 1 meta-analyse og 7 originalartikler. Av originalartiklene er 4 rene kliniske studier hvor man har utført ulike nevropsykologiske tester for kognitive funksjoner, den ene av disse er en longitudinell studie og den eneste hvor man hadde pre-cannabis-debut data på deltagerne. 2 av studiene er kombinerte nevropsykologiske samtidig som man har gjort hjerneavbildning, mens den siste utelukkende er neurobiologisk hvor cerebral blodgjennomstrømming ble undersøkt med transkranieell doppler sonografi.

Den første studien er en meta-analysen av Grant og medarbeidere (Grant 03). Dette er omfangsmessig den største studien og at den har dels strenge inklusjonskriterier for hva som ble tatt med og den sammenfatter mye av forskningen gjort frem til 2002. Til slutt inkluderte den 704 cannabisbrukere og 484 ikke brukere, fra 15 ulike studier som alle har undersøkt vedvarende skader på kognitive funksjoner av cannabisbruk etter langvarig cannabisbruk. Utvalgs-kriteriene innebar bl.a. at studier som skulle tas med måtte ha en ordentlig kontrollgruppe. Subjektene i brukergruppen måtte være rusfrie under testene, man måtte kjenne deltakeres tidligere rushistorie og utelukke deltakere med tidligere misbruk av annet enn cannabis. Det måtte være kontrollert for psykiatriske diagnoser og tidligere hodeskade og studiene måtte inneholde informasjon om abstinensperiode. Abstinensperioden skulle være kontrollert med urinprøver og var alt fra 19-1008 timer. I tillegg måtte det foreligge tilstrekkelig data til å kunne kalkulere effektstørrelser.

Tross det relativt store omfang og strenge utvelgelses-kriterier fant forfatterne av studien få klare sammenhenger mellom bruk av cannabis og vedvarende kognitive skader. Resultatene fra de nevropsykologiske testene for deltagerne i de 15 ulike studiene ble gruppert i 8 ulike kognitive ferdighetsdomener. Disse var oppmerksomhet, abstraksjon, glemming (svikt i hukommelse eller gjenkjennelse), læring, motorikk, persepsjon, enkel reaksjonstid og verbale evner. Bare på to av disse domenene fant man signifikante effektstørrelser som kunne indikere en sammenheng mellom cannabisbruk og negative effekter på kognitive funksjoner. Disse var glemming (svikt i hukommelse eller gjenkjenning) og læring. På alle de øvrige seks områdene fant man at effekt størrelsen ikke kunne skilles fra null. Statistisk signifikante negative effekter ble funnet på områdene glemming og læring, og ifølge forskerne kan dette tyde på at kronisk bruk av cannabis kan gi en hukommelsesdefekt. Imidlertid påpeker de at effektstørrelsene for disse to områdene (læring: -0.21 99 % CI, glemming -0.27 99 % CI) var så små og selektive at det vil være tvilsomt om de i det virkelige liv vil kunne ha noen betydning. Konklusjonene i denne studien var dermed at det er svært begrensede funn som peker mot en sammenheng mellom cannabisbruk og vedvarende skader av kognitive funksjoner.

Dette til tross for at en del av studiene som ble inkludert oppga en avholdenhetstid fra cannabis ned mot 24 timer. At en del av studiene som ble inkludert har såpass kort avholdenhetstid mener Grant kan være med på å forklare resultatene som viste at cannabisbruk kan gi vedvarende hemming vedrørende læring og hukommelse av ny informasjon. Mao at akutte effekter har påvirket resultatene pga for kort avholdenhetsperiode. For som Pope og medarbeidere (Pope 02) viste i sin studie, kan man fortsatt en uke etter siste inntak av cannabis få utslag på neurokognitive tester, utslag som etter 28 dager ikke lenger kan måles. Pope mente dette kan forklares av såkalte "residual effects" dvs effekter av gjenværende små nivåer av THC, av abstinensfenomener eller av begge.

I en omfattende studie for å finne mulige sammenhenger mellom langtids bruk av cannabis og varige endringer i kognitive funksjoner har Pope og medarbeidere gitt 122 tunge brukere av marijuana og 87 kontroller en rekke nevropsykologiske tester. Det var 77 som hadde et pågående bruk hadde røyket minimum 5000 sigaretter marijuana i sitt liv og 45 som tidligere hadde hatt et tungt bruk tidligere måtte ha røykt minimum 5000 ganger i sitt liv, men mindre enn 12 ganger siste 3 mnd (Pope et al., 2002). Kontrollene hadde minimum prøvd cannabis en gang og maks 50 i sitt liv. For å hindre eventuelle confoundere ble alle med hodeskader eller annen sykdom med mulig affeksjon av kognitive funksjoner, alle som brukte medisin med psykotrop virkning, alle med tidligere alkoholmisbruk eller livstidsbruk av mer enn 100 ganger av andre illegale rusmidler og alle med psykiatrisk diagnose ekskludert.

Cannabisbrukerne gjennomgikk så 28 dagers kontrollert avholdenhet.

Deltagerne i alle gruppene fikk et batteri med 4 nevropsykologiske tester på dag 0, dag 1, dag 7 og 10 på dag 28. Forsøkene var blant annet en test på hukommelse av ordlister og testing av romlig-visuell hukommelse, generelle intellektuelle ferdigheter, ordassosiasjon, m.m. På dag 28 fikk deltagerne i tillegg 6 andre tester. Alle disse testene målte oppmerksomhets og eksekutive funksjoner samt verbal og visuell-romlig hukommelse.

Under analysene ble det kontrollert for variabler som kunne innvirke uavhengig av cannabisbruk, som alder, kjønn, etnisitet, foreldres inntekt og utdanning samt første ledds slektninger med psykiatrisk sykdom eller rusmisbruk. Det ble også kontrollert for verbal IQ (VIQ). Dette siste fordi vokabularet ifølge forfatterne kan påvirkes av cannabisbruk, mulig som en følge av akutte effekter av cannabis som gjør at brukere utvikler et dårligere ordforråd i skolen enn ikke brukere.

Resultatene av analysene viste at på tre av de fire testene gitt på alle tidspunktene fant man ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Deltagerne med et pågående stort forbruker skilte seg derimot klart ved testing av hukommelse på dagene 0, 1 og 7, hvor de scoret signifikant dårligere enn de andre gruppene. Imidlertid fant man på dag 28 ikke lengre noen signifikante forskjeller blant gruppene på noen av testene. Deltagerne i gruppen med tidligere høyt forbruk skilte seg ikke signifikant fra kontrollene på noen av testene på noen av dagene.

Pope og medarbeidere har i en annen studie med et liknende kildemateriale gjort andre analyser og dermed undersøkt sammenhengen mellom når i livet brukeren startet med cannabis og grad av varig kognitiv svikt (Pope et al., 03). Det kan virke som deltagerne i denne studien er de samme som var med i studien gjennomgått over, men dette kommer ikke eksplisitt frem i artikkelen.

Her analyserte de 122 brukere med langvarig høyt bruk av marijuana med 87 kontroller. Deltagerne ble delt i tre grupper. Den første var personer med pågående bruk og hadde røykt mer enn 5000 sigaretter marijuana i sitt liv, den andre tidligere brukere med et livstidsforbruk på mer enn 5000 men som ikke hadde røykt siste tre mnd og sist ikke brukere som minimum hadde røykt en gang og ikke mer enn 50. Alle deltagerne gjennomgikk en kontrollert periode på 28 dager med urinprøver for kontrollert avholdenhet. På dag 28 fikk alle deltagerne ti nevropsykologiske testersom alle på ulike måter målte verbal- og romlig-visuell hukommelse, oppmerksomhet og eksekutive funksjoner.

I analysen la forskerne deltagerne i de to første gruppene sammen og delte dem i to nye grupper. I den ene brukere med høyt forbruk som hadde begynt å røyke før de fylte 17 år (n=69) og i den andre de med høyt forbruk som begynte å røyke marijuana etter fylte 17 år (n=53). Når forfatterne nå analyserte testresultatene og sammenliknet de som hadde begynt sitt bruk etter fylte sytten år og kontrollgruppen med ikke røykere fant de ingen signifikante forskjeller. Derimot viste det seg at de som hadde begynt å røyke marijuana før fylte 17 år skilte seg klart fra de som begynte etter fylte 17 og kontrollgruppen på flere områder. De største forskjellene fant man ved at brukerne med tidlig debut viste dårligere kognitive

ferdigheter enn de andre, spesielt for verbal IQ (VIQ). Når man så kontrollert for verbal IQ opphørte de fleste av disse sammenhengene å være signifikante.

Forfatterne fremsetter selv tre hypoteser som kan forklare årsakene til de forskjellene man ser mellom gruppene. (1) De personene som begynner tidlig å røyke har i utgangspunktet lavere VIQ enn andre og at dette er en predisponerende faktor for å begynne å bruke cannabis. (2) Verbal IQ er basert på en ordforrådstest og de som startet før fylte 17 år har ikke i utgangspunktet nedsatte kognitive funksjoner, men har ikke tilegnet seg verbale egenskaper sammenliknet med kontroller pga manglende utdanning. Imidlertid viser tidlig-start-gruppen og kontroller ingen forskjeller i ikke verbale tester. (3) Den siste hypotesen er at THC faktisk er den direkte årsaken fordi stoffet produserer en irreversibel nevrotoksisk effekt hos individer som begynner å bruke cannabis i tidlig alder.

En studie annen som støtter hypotesen om at alder for debut med bruk av cannabis og varige skader av kognitive funksjoner har en sammenheng er gjort av Jockers-Scherübl (Jockers-Scherübl 2006). I denne studien ønsket man i utgangspunktet undersøkte hvilke kognitive effekter kronisk bruk av cannabis har på schizofrene pasienter sammenliknet med friske kontroller, brukere og ikke-brukere. Deltagerne gjennomgikk så en kontrollert avholdenhetsperiode på 28 dager med ukentlige kontroller. Ettersom jeg i oppgaven bare ser på kognitive skadevirkninger har jeg her konsentrert meg om de friske kontrollene. Blant disse ble det gjort interessante funn i kontrollgruppa med friske personer som var brukere av cannabis og friske ikke-brukende kontroller. Blant kontrollene var det 18 cannabisbrukere (hadde brukt minimum 0,5g cannabis pr dag i minst 2 år) og 21 ikke brukere. Heller ikke her fant forskerne at det forelå noen forskjeller i kognitive ferdigheter når deltagerne utelukkende ble analysert og sammenliknet i forhold til sitt cannabisforbruk 28 dager etter siste inntak av stoffet. Det de imidlertid fant, var resultater som viste at cannabis kan ha effekter på utførelsen av kognitive tester avhengig av debutalder. De i kontrollgruppa som begynte å bruke cannabis før de fylte 17 år gjorde det signifikant dårligere på testene enn de som startet sitt bruk etter å ha blitt 17 år.

En studie der man har kunnet kontrollere for eventuelle systematiske forskjeller i kognitive funksjoner mellom gruppene fra før debut med cannabis, ble gjennomført av Fried og medarbeidere (Fried et al., 2004). Dette var en longitudinell studie hvor man ønsket å undersøke om man ville få parallelle funn dersom spesifikke kognitive funksjoner som generell IQ, hukommelse, handlingshastighet, abstrakt resonering og oppmerksomhet ble testet for, og det ble justert for deltagerens ferdigheter på hvert av disse områdene ut fra deres ferdigheter før de begynte med cannabis. Samtlige ble testet da de var mellom 9 og 12 år. Deltagerne hadde vært med i studien fra de ble født i 1978, da som et ledd i en undersøkelse av gravides bruk av lette rusmidler og effekt på barna. Så mange som 113 unge voksne deltok nå. Disse ble ut fra selvrapporing og urinanalyser delt i nåværende storbrukere (mer enn 5 joint pr uke, n=19) og nåværende lett brukende (under 5 joint pr. uke, n=19), tidligere storbrukere (n=16), og kontroller (aldri brukt cannabis, n=59). Deltagerne i gruppen med tidligere brukere kunne ikke ha røykt på over 3 måneder. Halvparten av disse hadde røykt i snitt 5 sigaretter marijuana eller mer i uka og i snitt 5000 i sitt liv.

Som ventet fant man at gruppen av nåværende storbrukere scoret betydelig dårligere enn gruppen med ikke brukere på generell IQ, beslutningshastighet, umiddelbar og forsinket hukommelse. Dette mente forskerne er en naturlig følge av de akutte effektene av cannabis. Man hadde jo her ingen avholdenhetsperiode for denne gruppen. I gruppen for tidligere brukere, fant man derimot ingen nevrokognitive forskjeller sammenliknet med kontrollgruppa på utførelsen av noen av de kognitive testene. Heller ikke etter at man hadde

kontrollert testresultatene for resultatene av tester før cannabisdebut fant man noen signifikante forskjeller.

Man fant i tillegg at deltagerne med pågående bruk scoret signifikant lavere på IQ tester enn kontrollene også etter at man hadde kontrollert for precannabis IQ og særlig var det visuell prosesshastighet som gav negative utslag på testen. I lys av disse resultatene konkluderte forfatterne med at vedvarende marijuana assosierte kognitive skader observert hos unge brukere er et forbigående fenomen og at regelmessig, høyt forbruk av marijuana ikke skaper irreversible, nevrokognitive effekter. Imidlertid bemerker de selv at det relativt kortvarige tidsrom disse har vært brukere, kun noe over to og et halvt år, kan være for lite til å produsere eventuelle varige effekter.

De fire overgående studiene har alle utelukkende sett på eventuelle skadevirkninger på kognitive funksjoner målt ved kliniske tester. Andre forskere har brukt andre tilnærmelser og med ulike metoder forsøkt å finne mulige varige endringer i hjerneaktivitet hos brukere av cannabis. I to av disse har testpersonene samtidig med måling av hjerneaktivitet utført kognitive tester.

I den første av disse konkluderte Bolla og medarbeidere i en undersøkelse av personer med stort marijuanaforbruk, der de ved hjelp av PET-skann målte deltagerens hjerneaktivitet samtidig som de utførte en beslutningstakingstest ("the Iowa Gambling Task"(IGT)), at evnen til beslutningstaking og hjerneaktiviteten i visse deler av hjernen var nedsatt hos personer med et høyt daglig forbruk av marijuana (Bolla 04). Man hadde her en gruppe med brukere med stort forbruk hvor det var 11 personer og i en kontrollgruppe som ikke hadde røyket marijuana, også de 11 stykker. Selve testen ble utført etter at deltagerne hadde gjennomført 25 dagers kontrollert avholdenhet fra marijuana.

Resultatet av testene viste at brukergruppen etter 25 dagers avholdenhet hadde vedvarende neurokognitive og funksjonelle hjerne abnormaliteter. De scoret også signifikant dårligere enn kontrollene på tester for beslutningstaking. I tillegg viste de en svakere læringseffekt, dvs de greide ikke i samme grad som kontrollene å tilegne seg kunnskap som gjorde testen lettere fra gang til gang. Vedrørende hjerneaktivitet så man at brukergruppen hadde høyere aktivering av venstre cerebellum og mindre aktivering av høyre laterale orbitofrontale cortex (OFC) og i høyre dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) i forhold til kontrollgruppen.

Når gruppen med brukere av marijuana ble delt inn etter moderat forbruk (8-35 jointer pr uke) og stort forbruk (53-84 jointer pr uke) viste det seg at både testresultat- og hjerneaktiviteteffektene var størst i den siste gruppen. Signifikant læring ble ikke bare funnet i kontrollgruppen med ikke brukere men også i gruppen med moderat forbruk. Hos storforbrukerne var denne effekten imidlertid helt fraværende.

Mellom gruppene med moderat forbruk og kontrollene fant man verken forskjell i testresultater eller i hjerneaktivitet. Dette tolker forfatterne selv som et mulig tegn på at det fins en "terskelverdi" for den nevrokognitive effekten av cannabis.

Resultatene fra denne undersøkelsen kan tyde på at høyt forbruk av cannabis gir varige kognitive endringer i form av negativ affeksjon av beslutnings-takings funksjoner samt varige endringer i hjerneaktivitet, også etter en avholdenhetsperiode på så lenge som 25 dager. I enkelte områder av hjernen viste storforbruksgruppen høyere hjerneaktivitet. Dette tolkes av Bolla og medarbeidere som en mulig konsekvens av at personer med høyt forbruk av cannabis som en følge av de mulige permanente endringene i hjernen påført av høye og langvarige doser THC bruker alternative nettverk for å løse oppgavene.

I den andre studien hvor det både ble gjort undersøkelse av hjerneaktivitet samtidig som deltagerne utførte tester for kognitive funksjoner brukte Eldreth og medarbeidere PET-skann for å undersøke eventuelle ikke akutte effekter av marijuanas på hjerneaktivitet samtidig som det ble utført tester for kognitive funksjoner (Eldreth 04). Brukergruppen bestod av 11 personer med høyt forbruk av marijuana og 11 kontroller som ikke var brukere. Testen som ble brukt her var en modifisert versjon av the Stroop Task som brukes for å måle kognitiv kontroll. Denne testen aktiverer fremre singulære cortex (ACC) og laterale prefrontale cortex (LPFC) i en normal populasjon. Resultatene av undersøkelsene viste da at det forelå vedvarende forskjeller i hjerneaktiviteten hos marijuanabrukerne etter 25 dagers avholdenhet i forhold til kontrollene. Det man så var mindre aktivering i venstre ACC og venstre dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) og mer aktivering i hippocampus bilateralt når brukergruppen utførte oppgavene. Den delen av ACC som her viste mindre aktivering hos brukerne er primært involvert i kognitive funksjoner (Bush 2000). At noen hjerneområder er mer aktiverte i brukergruppen i forhold til hos kontrollene tolker Eldreth som en mulig konsekvens av at denne gruppen under utførelsen av oppgaven kompenserer ved å hyperaktivere andre områder av hjernen fordi det i enkelte deler pga THC er nedsatt aktivitet. Imidlertid kunne man i denne studien ikke finne ulikheter i resultatene av utførelse mellom cannabisbruker og kontrollgruppen ved utførelsen av testene. Noe som ifølge forfatterne kan bidra til at man ikke her har sett noen ulikheter, er det faktum at deltagerne svarte manuelt på oppgavene og ikke verbalt som de gjorde i undersøkelsen over.

Den tredje studien som også målte hjerneaktivitet hos marijuana brukere etter en måneds avhold fra stoffet ble gjort an Herning og medarbeidere(Herning 2005). Her ble det imidlertid ikke samtdig utført noen nevrokognitive tester. Forskerne brukte transkraniell Doppler sonografi for å måle cerebral perfusjonen i deler av hjernen. Man målte blodstrøms hastighet først 3 dager etter innkomst, og videre etter 28 til 30 dager med overvåket avholdenhet fra marijuana. Av deltagerne var 54 brukere - delt i lett (n=11), moderat (n=23) og stort (n=20) forbruk av marijuana - og 18 kontroller som var ikke brukere. Resultatene viste at pulsilitetsindexen, et mål for cerebrovaskulær motstand, samt systolisk hastighet var signifikant forhøyet i marijuanagruppen i forhold til kontrollene etter 3 dager. Disse økningene vedvarte å være tilstede hos gruppen med tungt forbruk også etter en måneds avhold. Forfatterne konkluderer med at kronisk høyt forbruk av cannabis henger sammen med endringer i cerebrovaskulær motstand i hjernen og at dette er mediert via endringer i blodkar eller i selve hjerneparenchymet. Slike endringer kan ifølge Herning være med på å forklare kognitive svikt som i andre studier har blitt observert i liknende grupper av marijuanabrukere.

Diskusjon

Kunnskapen om akutte og forbigående effekter av cannabis på kognitive funksjoner er som nevnt i innledningen omfattende og det foreligger i nokså utbredt grad konsensus om disse effektene. Når det gjelder mer langvarige effekter, det vil si etter at de akutte effektene er gått over og individet ikke lengre er påvirket av THC eller noen av dets metabolitter foreligger det langt mindre vitenskapelig baserte fakta. Dette kan skyldes flere årsaker. Ikke minst er det betraktelig mer ressurskrevende å skulle følge en gruppe studieobjekter over så lang tid som det kreves for at alle akutte effekter skal kunne utelukkes, enn å bare gjøre tester i en dag eller to hos personer som kanskje bare trenger å være tilstede under selve forsøkene. I tillegg ligger det i sakens natur at det medfører problemer for en gruppe misbrukere å skulle være avholdende over lengre tid.

Et annet problem med å studere effekter av cannabis, er at det av etiske grunner ikke er mulig å gjøre undersøkelser der man kontrollerer for alle mulige forutgående variabler. En kan ikke sette opp to randomiserte grupper med presumptivt like deltakere hvor ingen tidligere har brukt cannabis, for så la den ene av gruppene bruke stoffet over lengre tid og så følge opp gruppenes utvikling med ulike tester for kognitive funksjoner eller hjerneaktivitet. Dermed vil forutgående variabler som kan være avgjørende at noen begynner med cannabis både være vanskelige å kontrollere for og i det hele tatt bli oppdaget. I stedet er de fleste av studiene retrospektive der man har forsøkt i etterkant å kontrollere for slike variabler. Bare i den longitudinelle studien utført av Fried hadde man data for deltagerne fra før de debuterte med cannabis.

Som man da også kan se ut fra de studiene som er gjort i den senere tiden kan det være vanskelig å si noe klart om i hvilken grad langvarig bruk av cannabis gir vedvarende negative effekter på kognitive funksjoner. Alle studiene bruker ulike tester, metodene er ulike og de måler dermed forskjellige ting og kommer dels til motstridende konklusjoner.

”Kognitive funksjoner” er i tillegg en svært sammensatte og komplisert størrelse. Kognitive funksjoner handler på mange måter om rent personlige egenskaper. Eksempelvis kan IQ-testing gi et mål for kognitive funksjoner. Slike tester i seg selv er konkrete nok, og man får håndfaste resultater av dem. Men hva det egentlig er man får håndfaste resultater på, ut over selve testen, og i hvilken grad man kan gjøre noen som helst slags rangering ut fra disse er noe annet. Dette er mål på individuelle egenskaper og like viktig som hvordan score en persons egenskaper gir på en test, er hvordan disse egenskapene brukes i møtet og samhandlingen med samfunnet og omgivelsene. Mål på IQ, hukommelse og liknende trenger som vi vet ikke ha noen å si for utførelse av et yrke, opparbeiding av gode sosiale nettverk, innsatsevne ol. I alle fall så lenge evnene befinner seg innenfor et normalområde.

Dermed kan det være problematisk å tolke resultatene fra slike tester isolerte og så skulle gjøre rangeringer utfra negativt eller positivt, og det vil være problematisk å sammenlikne grupper eller enkeltindivider på en slik måte.

Når man skal måle en substans, som feks THC, potensielle virkning på kognitive funksjoner, blir det et metodeproblem når man i de aller fleste studiene ikke kan si noe om disse egenskapene fra før personen startet med denne substansen. Dermed er det en stor mulighet for at det er systematiske skjevheter i materialet på bakgrunn av forutgående faktorer. For eksempel er det tenkes at det ikke er tilfeldigheter som avgjør om en person begynner å bruke cannabis regulært mens en annen bare prøver det en gang og ikke ønsker eller føler behov for å fortsette.

Konklusjonene i de ulike studiene er da også som vi har sett forskjellige og dels motstridende. I den ene av studiene til Pope (Pope et al., 2002) og i følgestudien til Fried (Fried et., 2004) konkluderer forfatterne med at det ikke kan påvises noen klare sammenhenger mellom bruk av cannabis og vedvarende negative effekter på kognitive funksjoner.

Studien til Pope og medarbeidere er viktig fordi det er en svært grundig undersøkelse med et relativt bredt omfang med mange deltagere. Resultatene av denne studien viste dessuten at mange tidligere studier som hadde forsøkt å finne svar på det samme spørsmålet, trolig ikke var valide fordi de ikke hadde gjennomført en lang nok avholdenshetsperiode for deltagerne som var cannabisbrukere. Pope fant at effekter som fortsatt gjorde seg gjeldende hos en cannabisbruker 7 dager etter siste inntak ikke lengere var signifikante etter 28 dager. Ettersom de fleste tidligere studier ikke hadde mer enn en dags eller opp mot en ukes avhold, kan det se ut som konklusjonene i disse vedrørende irreversible effekter var basert på feil grunnlag.

Den longitudinelle studien til Fried og medarbeidere skiller seg også metodemessig fra de fleste andre og tidligere studier. Den er den eneste studien som har data om deltagerens og brukernes kognitive evner fra før de begynte med cannabis. Dermed kunne man til en viss grad kontrollere for systematiske ulikheter mellom gruppene, noe som er svært mye vanskeligere i retrospektive studier. Når man her ikke fant noen tegn til affeksjon av kognitive funksjoner hos tidligere brukere av cannabis kunne man kontrollere mot pre-debut resultater og dermed ha et bredere grunnlag for konklusjoner. En svakhet med denne testen er imidlertid at det bare ble gjort tester på et tidspunkt. Man hadde trolig en lang nok avholdenshetsperiode (3 mnd) men man gjorde ikke tester av brukerne mens de var akutt påvirket av cannabis og hadde heller ingen data fra perioden da de tidligere brukerne fortsatt var påvirket.

Verdt å merke seg er at personene som her utgjorde tidligere brukere av marijuana, alle debuterte med cannabis i relativt ung alder, dvs. med et snitt på 14,3 år. I andre studier har man pekt på en mulig sammenheng mellom debuttidspunkt og grad av negative effekter på kognitive funksjoner (Pope 2002). Til tross for denne gruppas lave debut alder scoret de altså ikke dårligere enn ikke brukerne.

Grant og medarbeidere (Grant et al., 03) kom til liknende resultater som Pope og Fried. Altså ingen sammenheng mellom bruk av cannabis og varige skader med de unntak av svært små effektstørrelser på tester for læring og glemming (hukommelse og gjenkjenning) som viste en sammenheng med langvarig cannabisbruk. Forfatterne konkluderte med at disse effektene i det virkelige livet neppe ville gi utslag og støtter dermed andres konklusjoner om at man ikke kan påvise klare sammenhenger mellom kognitiv svikt og langvarig cannabisbruk. Denne studien er den eneste metastudien i materialet og den som innbefatter desidert flest personer. Som nevnt i resultatdelen var det til slutt 15 studier som svarte til de relativt strenge inklusjonskriteriene. Disse 15 var imidlertid de eneste som ble inkludert av totalt 1014 vurderte studier. Flertallet ble ekskluderte fordi de var irrelevante men svært mange ble ikke tatt med fordi de ikke ble vurdert som gode nok. Dette relativt store antallet ekskluderte studier kan kanskje illustrere mangelen på god forskning om temaet. Ikke alle studiene som ble tatt med i meta-analysen hadde en avholdenshetsperiode på 25 dager for gruppen deltagere som brukte cannabis. Jeg valgte likevel å ta den med fordi den er svært grundig gjennomført, har strenge inklusjonskriterier, innbefatter et omfattende materiale og oppsummerer mange tidligere studier som har undersøkt varige skader av cannabis. Da kunne man kanskje tro at dette ville vært med å dra resultatene i en retning som i større grad ville vise en sammenheng. Når den ikke gjør det kan det kanskje tolkes som støtte til den motsatte konklusjon, nemlig at det ikke fins en sammenheng.

I Popes studie fra 2003 (Pope et al., 03) fant man sammenhenger mellom langvarig cannabisbruk og nedsatte kognitive funksjoner. Etter at det ble kontrollert for verbal IQ, forelå det imidlertid ikke lengre slike signifikante sammenhenger. Noe som igjen viser problemene med å teste for endringer i kognitive funksjoner og så skulle konkludere om årsakssammenhengene til disse endringene. Et viktig funn i denne studien var imidlertid en sammenheng mellom resultater på de kognitive testene og debutalder for cannabisbruk. En slik sammenheng mellom når i livet en person begynner å bruke cannabis og utslag på kognitive tester fant som påpekt i litteraturgjennomgangen også Jockers-Schüberl (Jockers-Schüberl et al., 2006). Altså fant ikke forskerne i noen av disse to studiene ulikheter mellom gruppene så lenge de sammenliknet bruker vs ikke bruker, men derimot en statistisk sammenheng mellom hvor ung en person var da hun begynte med cannabis og grad av varige skadevirkninger.

Et slikt funn er svært viktig. Dersom det er riktig at spesielt unge mennesker er utsatt for skadelige effekter av cannabis vil det være desto viktigere å gjøre tiltak som kan være med på å hindre tidlig bruk. For å nå denne gruppen, som kanskje i utgangspunktet vil være skeptisk til informasjon ”ovenfra”, vil det være avgjørende å ha godt vitenskapelig baserte fakta å basere sine helseråd på. I forhold til cannabis som medikament vil det kunne bety at man må sette en aldersgrense for bruk.

Som nevnt over kan målinger av kognitive evner ved hjelp av tester være vanskelig å tolke og generalisere utfra fordi det er størrelser som i utgangspunktet varierer fra person til person, uavhengig av eventuell rusmiddelbruk. Da kan det kanskje forholde seg annerledes med målinger av hjerneaktivitet dersom man tar utgangspunkt i at hjerneaktiviteten kan måles ut fra mer eller mindre objektive fysiologiske størrelser.

I studiene hvor man har kombinert nevrokognitive tester med måling av hjerneaktivitet hos cannabis-brukere sammenliknet med ikke-brukende kontroller, har man funnet klare statistiske sammenhenger mellom cannabisbruk og varige endringer i hjerneaktiviteten. I alle tre studiene (Bolla et al., 2005, Eldreth et al., 2004 og Herning et al., 2005) fant forfatterne at det forelå varige endringer i hjerneaktivitet hos cannabisbrukere også etter avsluttet bruk. Bolla konkluderte med at det foreligger en doserelatert sammenheng mellom cannabisbruk og endringer i hjerneaktivitet og affeksjon av kognitive funksjoner. Eldreth og medarbeidere fant liknende resultater når det gjaldt endringer i hjerneaktivitet, men fant ikke noen sammenheng mellom cannabisbruk og utførelse av testene

Dersom jeg skal forsøke å konkludere ut fra resultatene av litteraturgjennomgangen er det vanskelig å gi et entydig svar på problemstillingen. Helt klart synes det å være behov for ytterligere relevant forskning på området. Man må i kommende studier sørge for å ha en avholdenhetsperiode fra cannabis som er lang nok til at alle stoffets eller dets metabolitters virkning helt sikkert er ute av organismen. Man må dessuten kjenne til deltagernes kognitive evner fra før de startet å bruke cannabis for dermed å kunne følge utviklingen og sammenlikne. Når det i en del studier ikke sees noen forskjeller i kognitive funksjoner kan det f.eks skyldes at brukerne faktisk lå på et høyere nivå før de startet sin bruk.

Jeg vil likevel forsøke å oppsummere denne litteraturgjennomgangen og komme med to korte punkter som en konklusjon. Dette selv om jeg som sagt utfra resultatene synes det er vanskelig å si noe entydig om hvilke varige irreversible effekter langtids bruk av cannabis har på kognitive funksjoner.

1. Utfra forskning som til nå er gjort kan det synes som det foreligger en sammenheng mellom hvor tidlig i livet en person starter å bruke cannabis på kontinuerlig basis og i hvilken grad

dette gir varige endringer i kognitive funksjoner. Altså er unge mennesker mer utsatte for å få irreversible skader enn voksne.

2. Utfra det gjennomgåtte materialet foreligger det entydige resultater som tyder på at høyt og langvarig forbruk av cannabis fører til varige endringer i hjerneaktiviteten hos brukeren. Disse endringene gir ikke nødvendigvis effekter på kognitive funksjoner når disse testes fordi hjernen er i stand til å kompensere for disse endringene.

Referanseliste:

Ashton CH: Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry* 2001, 178: 101-106.

Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA and Cadet JL: Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005, 25(6): 480-492.

Bush G, Luu P, Posner M: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci* 2000, 4:215-222

Castle D and Murray R (eds): *Marijuana and Madness*. ISBN 0-521-81940-7, Cambridge University Press, Cambridge

Devane WA, Hanus L, Breuer A: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992, 258:1946-1949.

Di Forti M, Morrison PD, Butt A, Murray RM: Cannabis and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Current Opinion in Psychiatry* 2007, 20(3):228-234.

Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI: Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2004, 23: 914-920.

Fried PA, Watkinson B, Gray R,: Neurocognitive consequences of marijuana – a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology* 2005, 27: 231-239.

Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T: Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2003, 9: 679-689

Grotenhermen F: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42(4):327-360

Guy GW, Whittle BA and Robson PJ (eds): *The medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. ISBN 0-85369-517-2, Pharmaceutical Press, London, Grayslake

Harvey MA, Sellan JD, Porter JR, Frampton CM: The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug and Alcohol Review* 2007, 26: 309-319

Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL: Cerebrovaskular perfusion in marijuana users during a month of monitored abstinence. *Neurology* 2005, 64(3):488-493.

Iversen L: Long-term effects of exposure to cannabis. *Current Opinion in Pharmacology* 2005, 5: 69-72

Jockers-Scherübl MA, Wolf Theresa, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo de Castro A, Köhl K-P: Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007, 31(5): 1054-1063.

Khiabani HZ, Mørland J: Cannabis og cannabinoider som legemidler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007, 127:579-582

Khiabani HZ, Christophersen AS, Mørland J: Cannabisbruk påvirker kjøreferdighetene. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007, 127:583-584

Kalant H: Adverse effects of cannabis on health: an update on the literature since 1996. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004, 28(5):849-863

Pertwee RG: The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: DELTA-9-Tetrahydrocannabinol, cannabidiol and DELTA-9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* 2007, Epub ahead of print.

Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurlelun-Todd D: Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:909-915.

Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D: Cognitive measures in long-term cannabis users. *J. Clin. Pharmacol* 2002, 42: 41-47.

Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D: Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* 2003, 69(3):303-310.

Solowij N, Stephens RS, Roffman R, Babo T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J: Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment. *The Journal of the American Medical Association* 2002, 287: 1123-1131

UN World Drug Report, www.unodc.org

WHO, www.who.int

Wikipedia, www.wikipedia.com