

NEUROPSYKOLOGI OG MISBRUG

Fredag, den
10.06.2016 i DP,
Aarhus

09.00-16.00

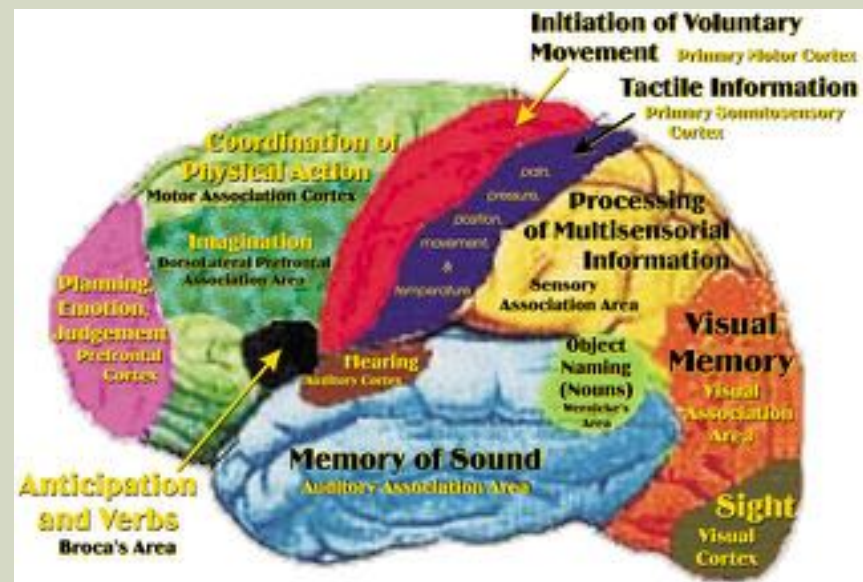
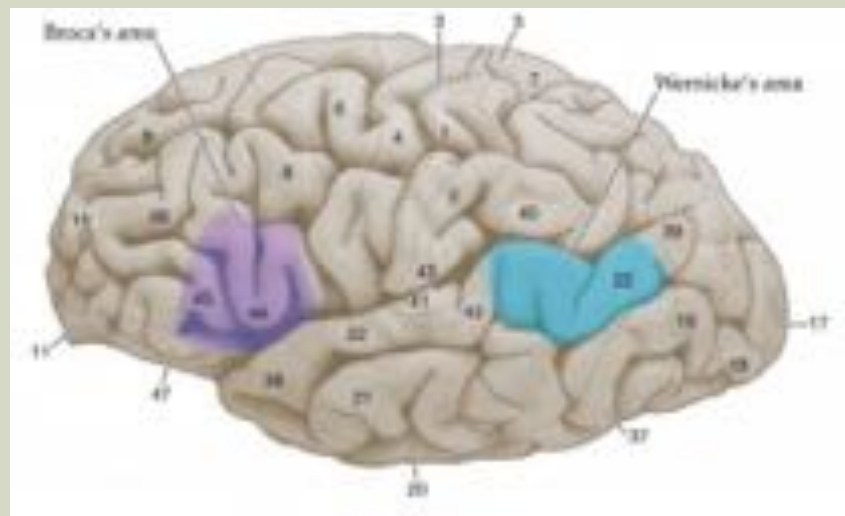
Ved Heine Lund
Pedersen, psykolog

Specialist og
supervisor i
neuropsykologi

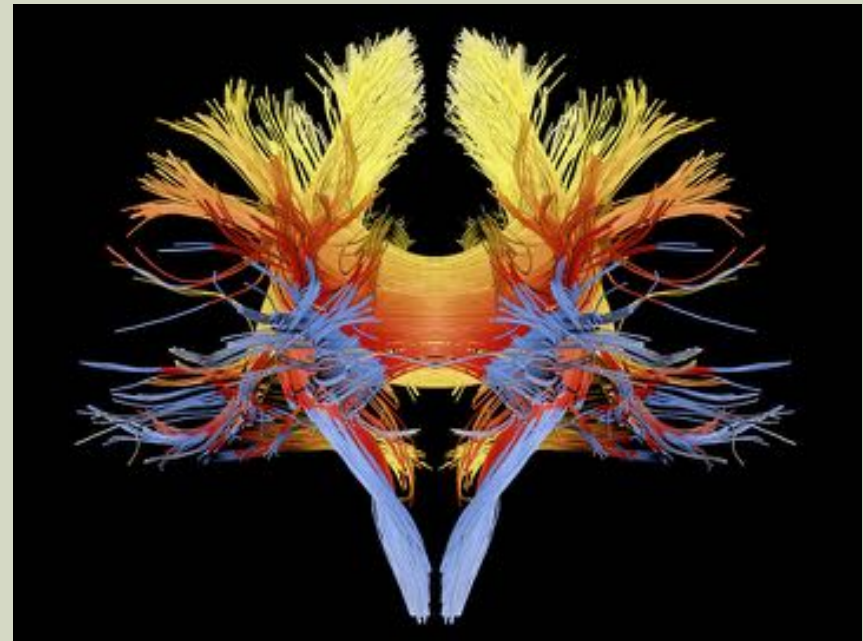
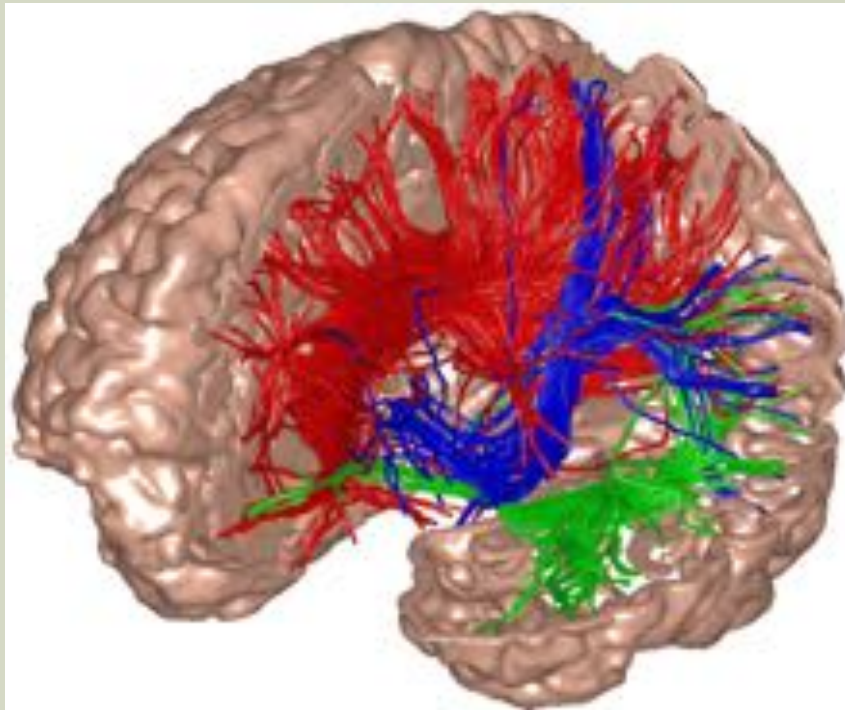
HVAD ER NEUROPSYKOLOGI?

Fra Broca og Wernicke ...

til detail-lokalisation



THE CONNECTOME PROJECT



HVAD ER NEUROPSYKIATRI?

Dét du tænker, føler og oplever

Kognitioner

Emotioner

Neurale kredsløb

Enkeltcelle

Signalstoffer

Enzymer, hormoner

Gener

RDOC

RESEARCH DOMAIN CRITERIA (NIMH)

- "What is needed for psychiatry is a game changer: a truly new approach to diagnostic classification the better reflects the underlying functions and dysfunctions of the brain and that maps more readily onto the experience of patients"
 - Neil Craddock, 2013

ICD-10

LIDT BAGGRUND

- **Præ-ICD-systemet**
 - Tiltagende systematik 15-1600
 - Midt 1800, klassifikation og statistik
- **Bertillions liste, 1899**
 - International List of Causes of Death, 14 pkt, incl. "Ill-defined diseases"
- **ICD-1, 1900**
 - index, oversættelser
- **ICD-2, -3, -4, -5**
- **ICD-6, 1948**
 - Kap 5: Mental, Psychoneurotic and Personality Disorders"
- **ICD-7 (1955, minor)**
- **ICD-8 (1965, major)**
- **ICD-9 (1975, minor, narrative beskrivelser)**
- **ICD-10 (1989-major)**
- **Et tungt skib at vende ...**

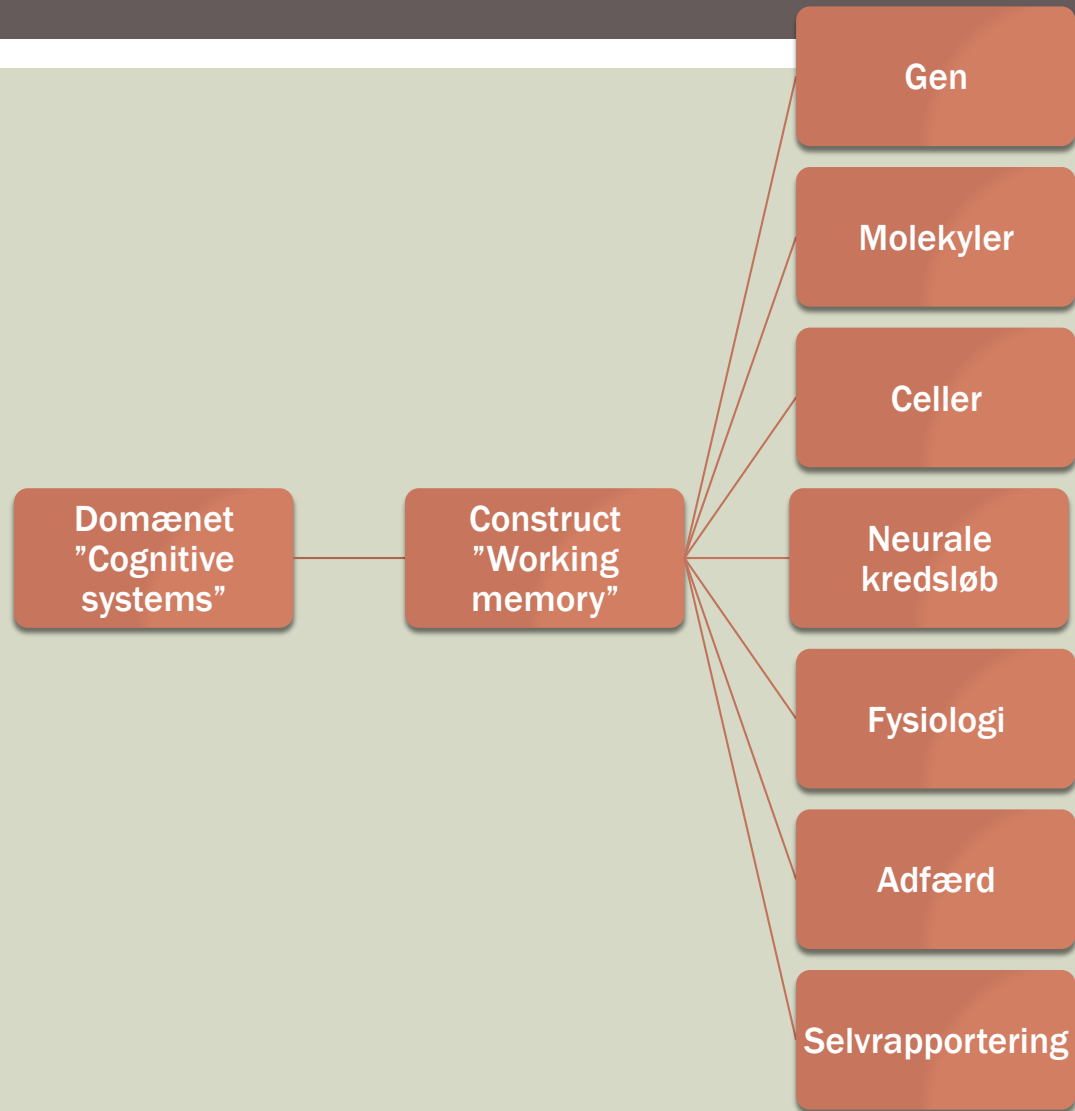
Moriama et al., 2011

RDOC-MATRIX – CONSTRUCTS SO FAR

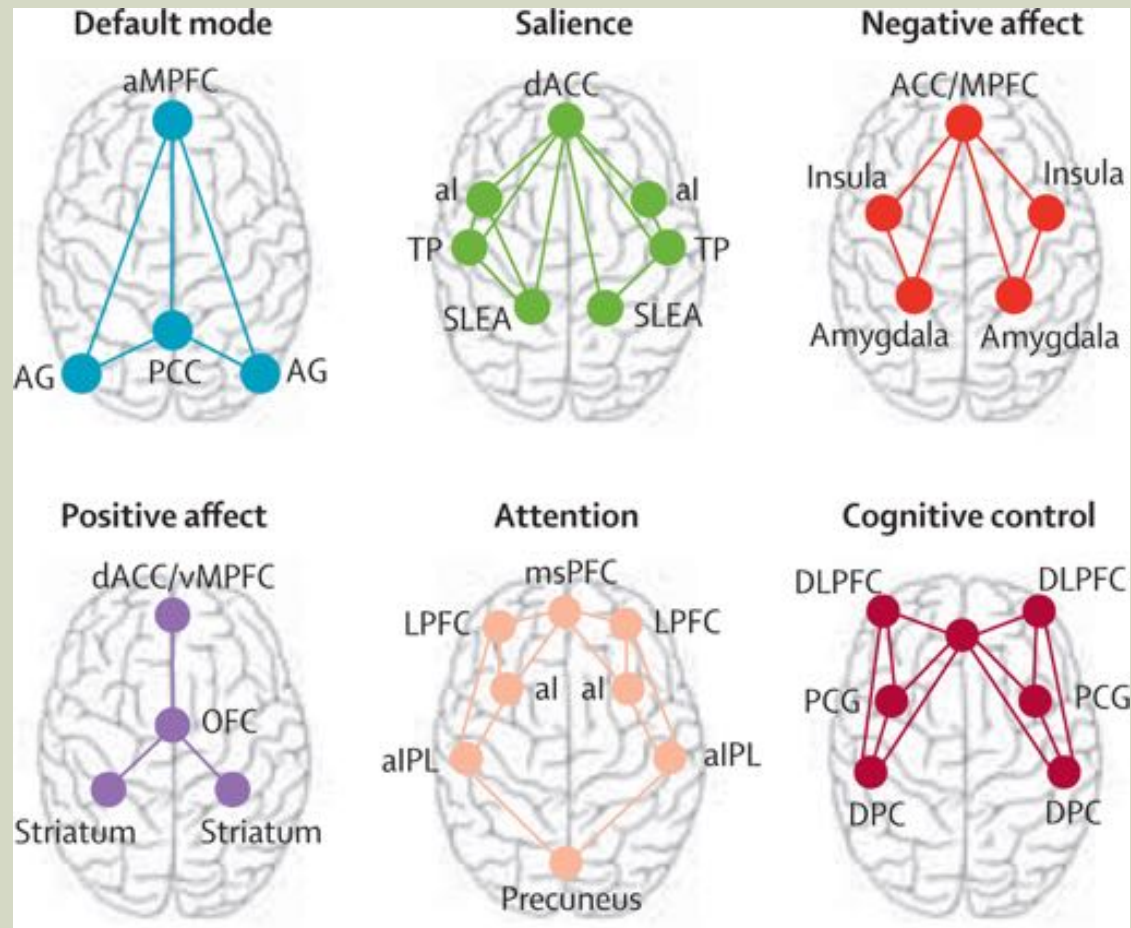
CUTHBERT & INSEL, 2011

Negative valence domain	Positive valence systems	Cognitive systems	Systems for social processes	Arousal/modulatory systems
Acute threat	Approach motivation	Attention	Affiliation and attachment	Arousal
Potential threat	Initial responsiveness to reward	Perception	Social communication	Biological rhythms
Sustained threat	Sustained responsiveness to reward	Working memory	Perception and understanding of self	Sleep-wake
Loss	Reward learning	Declarative memory	Perception and understanding of others	
Frustrative non-reward	Habit	Language behavior		
		Cognitive control		

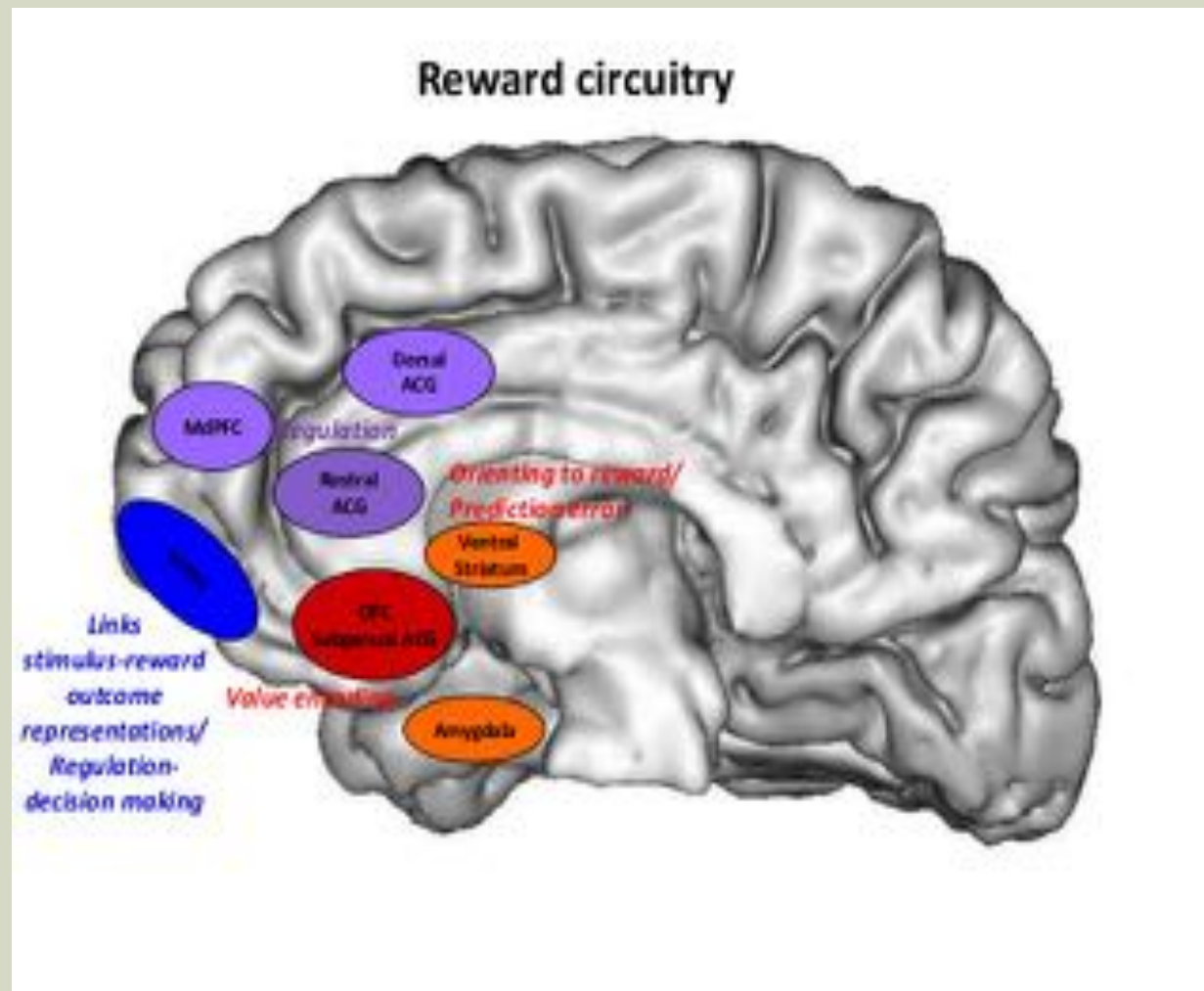
RDOC - FORSKNINGSNIVEAUER



RDOC EKSEMPEL – NEURALE KREDSLØB



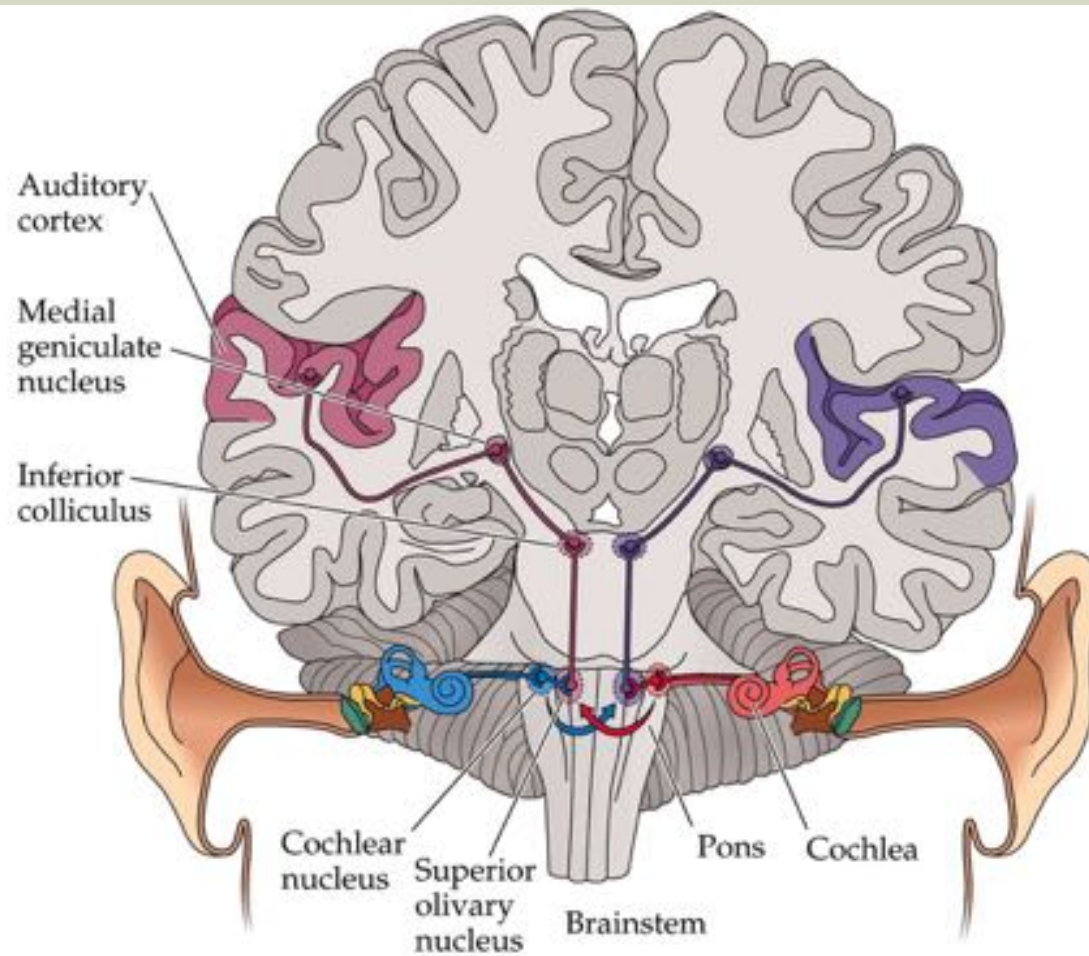
REWARD CIRCUITRY



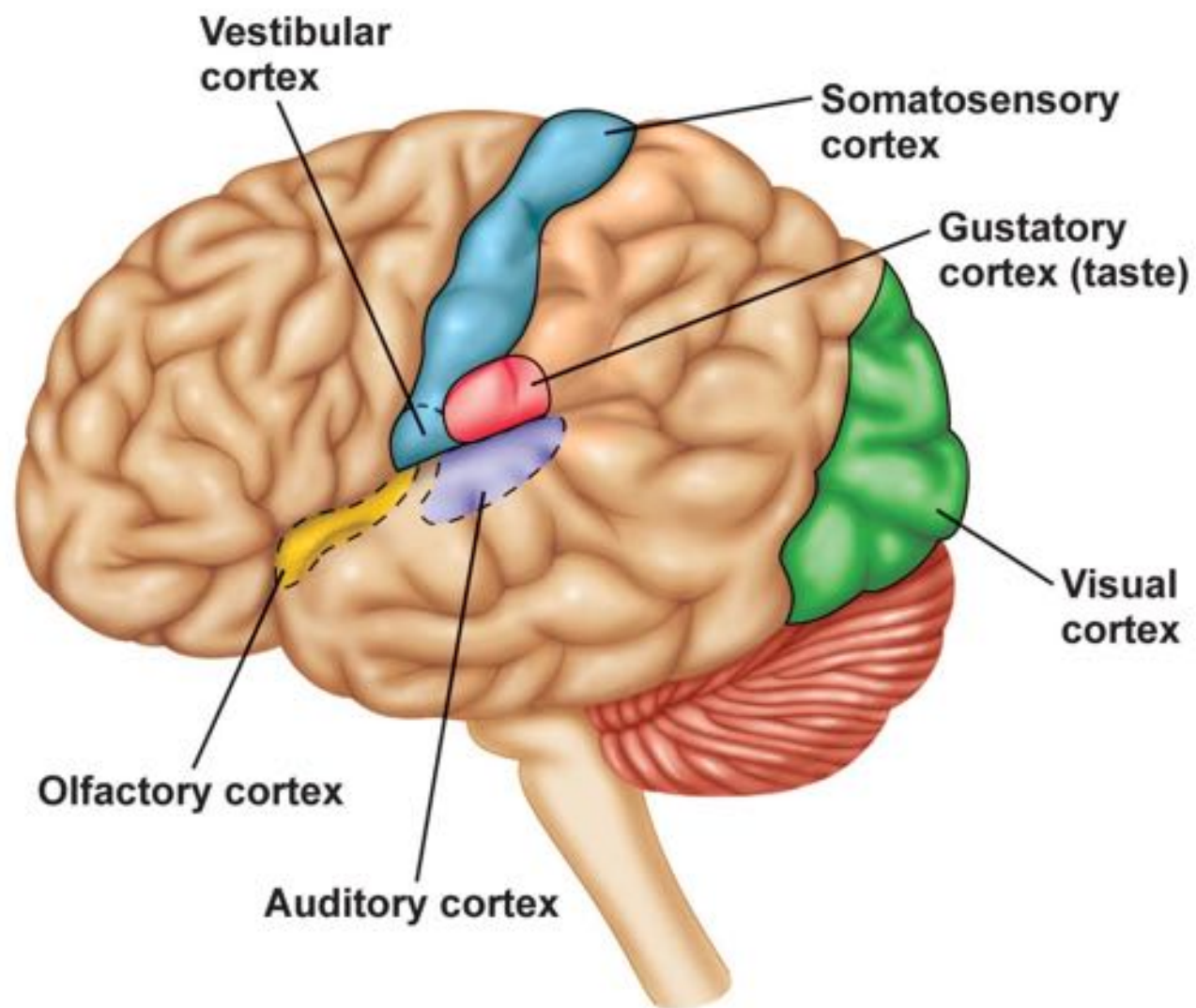


LIDT OM HJERNE, KOGNITION OG DIAGNOSER

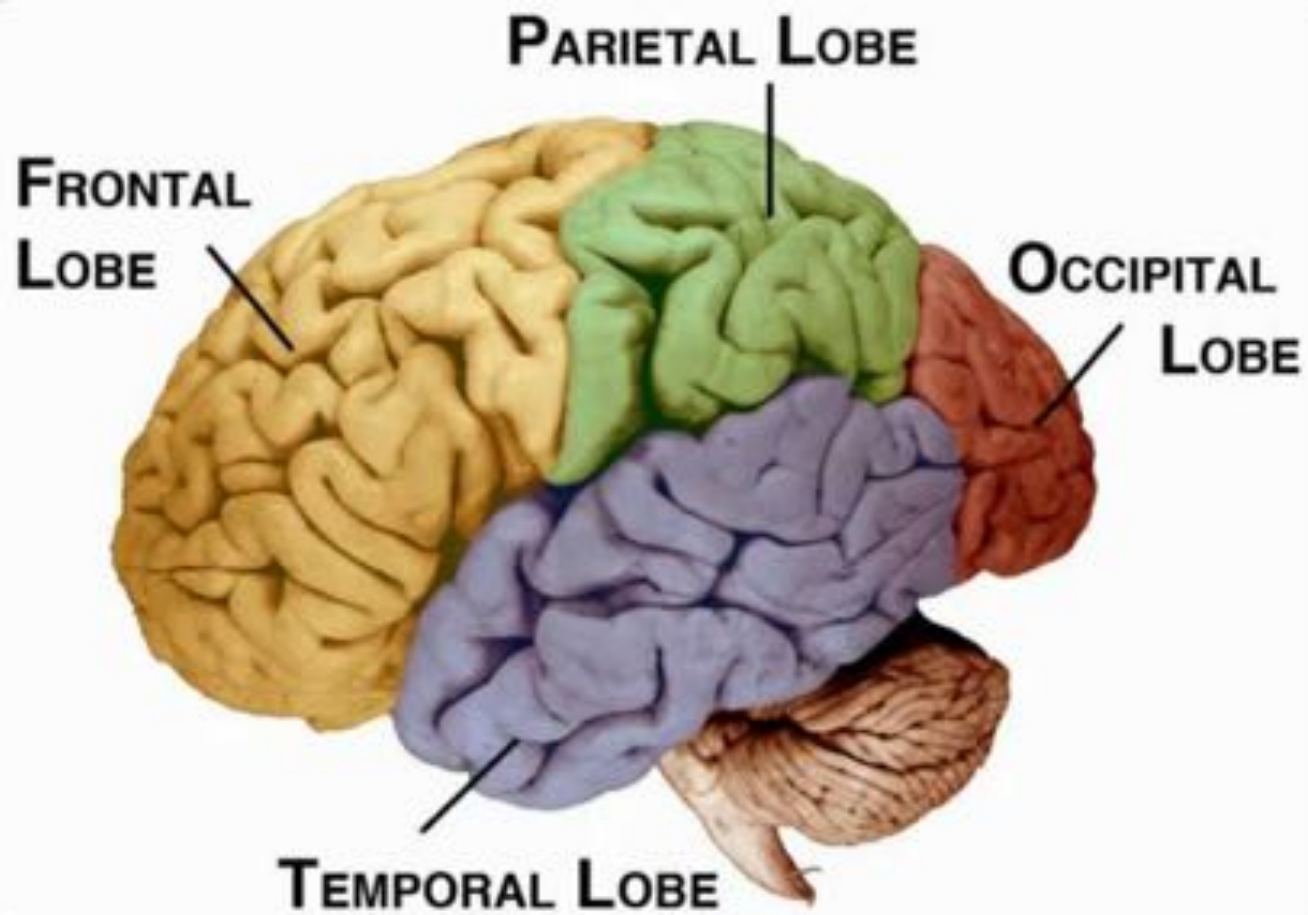
FRA LYDBØLGER TIL OPLEVET LYD



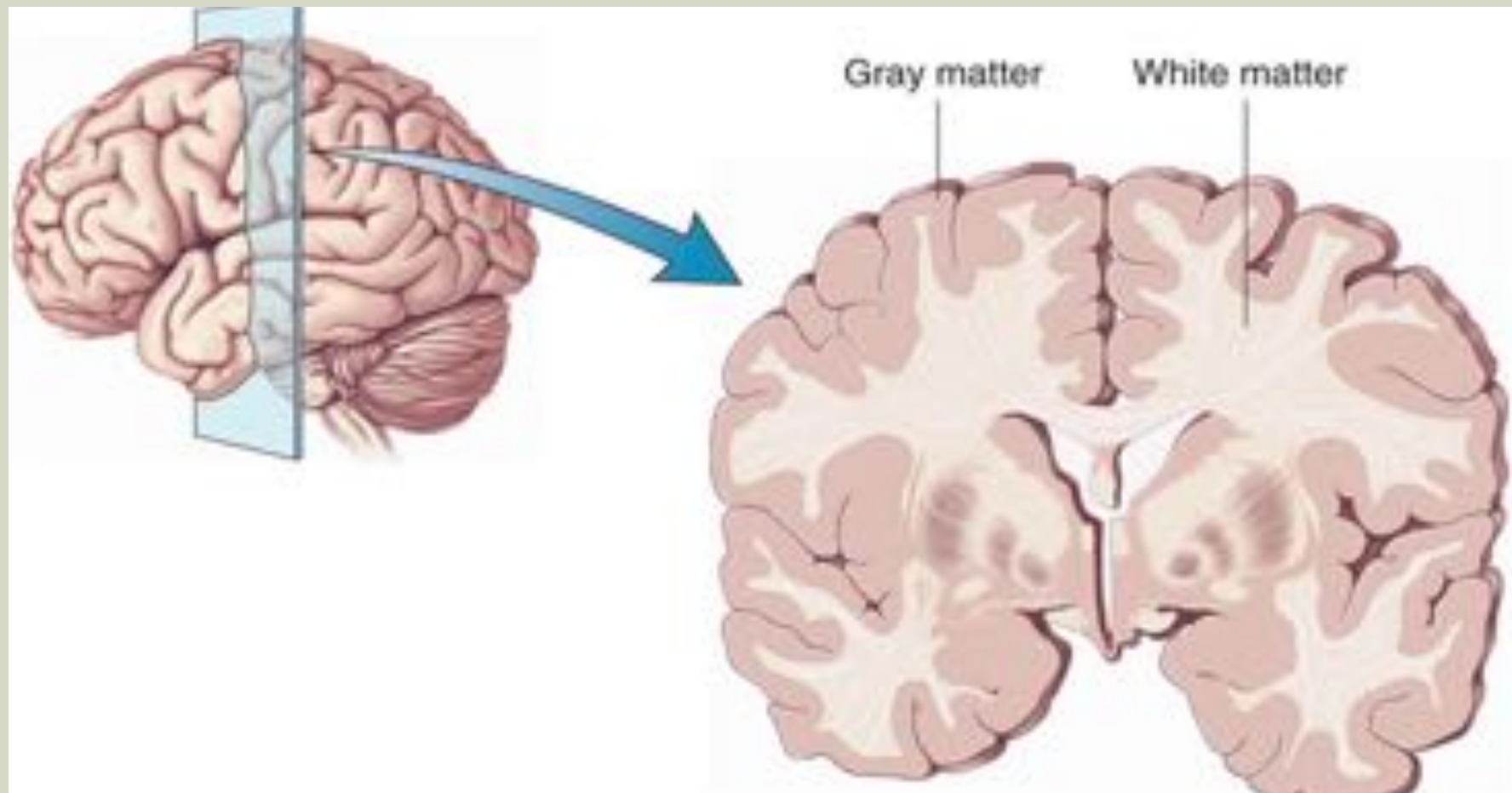
Biological Psychology 6e, Figure 9.7



HJERNELAPPERNE



HJERNEBARKEN OG NERVEBANERNE



BILLEDDANNENDE TEKNIKKER

Strukturelle skanninger

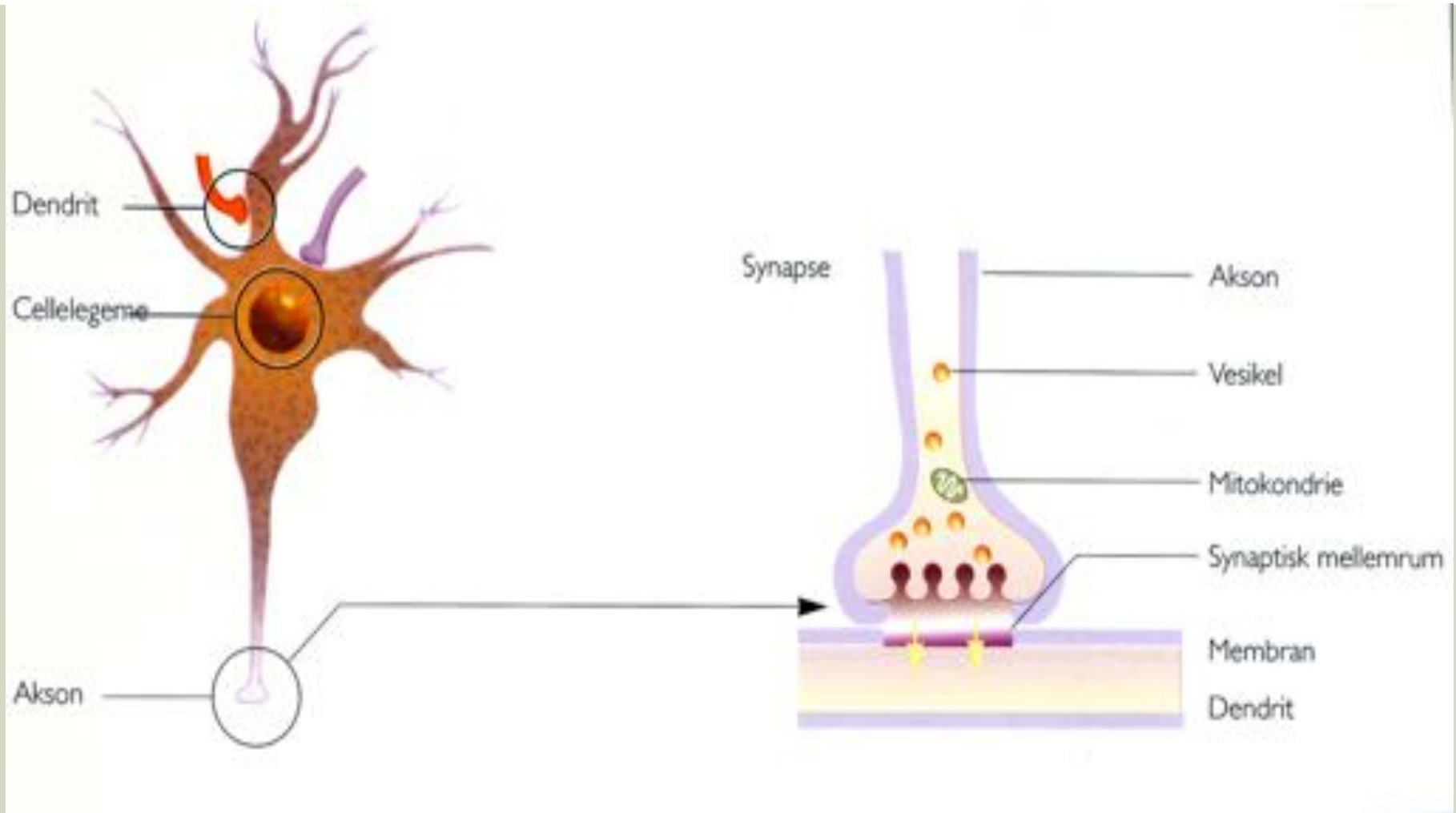
- CT (computerized tomography)
- MR (magnetic resonance)
 - VBM (voxel-baseret morfometri)
 - DBM (deformation-based morfometri)
 - DTI (diffusion tensor MR imaging)
 - Diffusionsvægtet MRI

Funktionelle skanninger

- fMRI (functional MRI)
- PET (positron emission tomography)
- SPECT (single photon emission CT)
- MR spektroskopi

NERVECELLEN OG SYNAPSEN

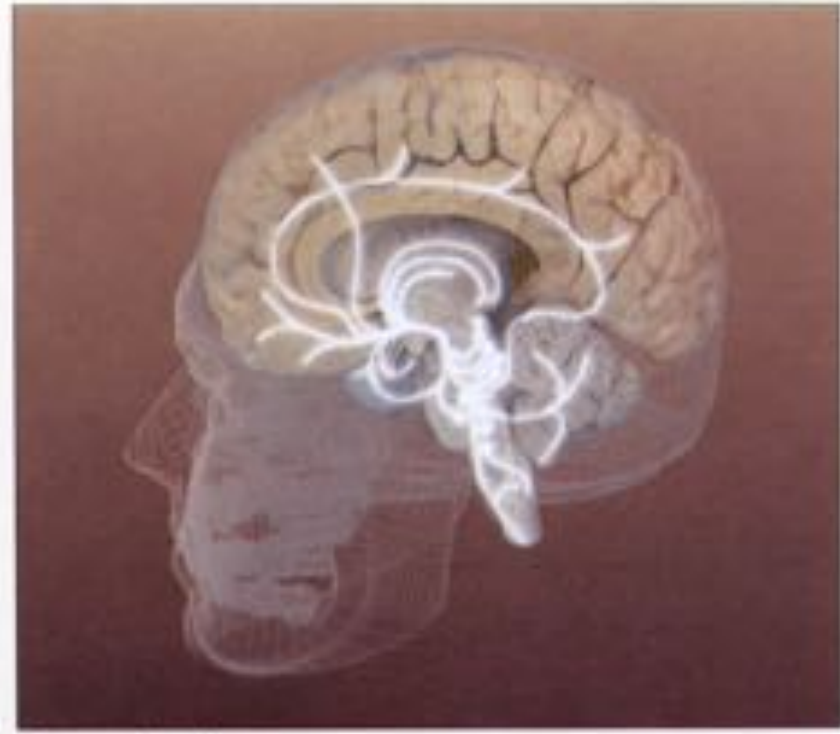
100 MIA X 10.000 ANDRE STEDER



TRANSMITTERSYSTEMERNE FORGRENER SIG RUNDT I HJERNEN



Dopaminets baner



Serotoninets baner

HÆMMENDE ELLER STIMULERENDE (INHIBITORISK ELLER EXCITATORISK)

- ”Downers” er sløvende, f.eks.

- Alkohol
- Heroin
- Hash
- Meget medicin

- ”Uppers” øger psykisk/motorisk aktivitet, f.eks.

- Kokain
- Ecstasy/MDMA
- Amfetamin
- Koffein
- Nikotin

DE KOGNITIVE FUNKTIONER

Social kognition

Eksekutive funktioner

Regulering af adfærd og tænkning

Sprogdomæne + Indlæring og hukommelse + Visuelle domæne

Opmærksomhedsfunktioner

Mental forarbejdningshastighed

KOGNITIVE KARAKTERISTIKA VED SKADELIG BRUG AF RUSMIDLER

Påvirkninger af frontallapsfunktioner

- Svækket impuls- og emotionel kontrol
- Svækkede opmærksomhedsfunktioner
- Nedsat overblik- og problemløsningsevner

... samt

- Nedsat indlærings- og hukommelsesfunktion
- Svækket sygdomsindsigt
 - Grader af anosognosi, dvs. organisk betinget manglende sygdomsindsigt
- Ændret processering af ”drug related stimuli“

ICD-10: EN UFORMEL OPDELING



Organisk psykiatri

- F0 - Organiske
- F1 - Rusmidler



Voksenpsykiatri

- F2 - Skizo-
- F3 - Affektive
- F4 - Angst
- F5 - Adfærd/fysio
- F6 - Pers. Forstyr.



Børnepsykiatri

- F7 – Ment. Retar
- F8 – Psyk. udv. Forstyr.
- F9 – Adfærds/følelses forstyr.



"F10-F19: PSYKISKE LIDELSER ELLER FORSTYRRELSER FORÅRSAGET AF BRUG ..."

- F10 ... af alkohol
- F11 ... af opioider
- F12 ... af cannabinoider
- F13 ... af sedativa eller hypnotika
- F14 ... af kokain
- F15 ... af andre central stimulerende stoffer
- F16 ... af hallucinogener
- F17 ... af tobak
- F18 ... af flygtige opløsningsmidler
- F19 ... af multiple eller andre stoffer

F10-19: PSYKISKE LIDELSER/ ADFÆRDSMÆSSIGE FORSTYRRELSER PGA. PSYKOAKTIVE STOFFER

- ”bred vifte ... forskellig klinisk billede og sværhedsgrad”
 - F1x.0 Akut intoksikation
 - F1x.1 Skadelig brug
 - ”fysisk ... psykisk“
 - ”skadet dømmekraft og adfærd”
 - F1x.2 Afhængighedssyndrom
 - F1x.3 Abstinensstilstand
 - F1x.4 Delirøs tilstand
 - F1x.5 Psykotisk tilstand
 - F1x.6 Amnestisk syndrom, alkohol el andre

F1X.2 AFHÆNGIGHEDSSYNDROM

- "... is a brain disease ... "
- Specifikt, klasse af stoffer, bredere gruppe.
- 3 eller mere, samtidig, mindst 1 måned eller gentagne gange indenfor et år
 - Trang (craving)
 - Svækket evne til at styre indtagelsen, standse eller nedsætte brugen
 - Abstinenssymptomer eller indtagelse for at ophæve eller undgå disse
 - Toleransudvikling
 - Dominerende rolle mht. prioritering og tidsforbrug
 - Vedblivende brug trods erkendt skadevirkning

TEORIER OM MISBRUG

UDVIKLING I FORSTÅElsen AF DEN TYPISKE MISBRUGER

- Fra "bare en misbruger" ...
- ... til misbrugere med en psykiatrisk diagnose
- ... til misbrugere med en svækket kognition grundet psykiatri og misbrug
- ... til hvordan var psyken og hjernen før misbruget
 - Sårbar for udvikling af psykisk lidelse
 - Svag eksekutiv funktion

HVEM HAR ØGET RISIKO FOR MISBRUG (SUD)

Genetiske forhold (50-80%)

- Tvillinge- og adoptionsstudier
 - Forøget risiko ved forældre med misbrug – også ved fjernet tvilling
 - ikke-alkoholisk tvilling har ringere kognition og højere impulsivitet
 - Forøget risiko ved adoption
 - Klar **gen-miljø-effekt**, dvs. betydning af social belastning størst ved genetiske disponerede børn.
-
- Dopaminerge gener
 - Ét har betydning for dopaminet styrke i synapsen
 - Ét andet for nedbrydningen af dopamin
- Genvarianter
 - Jf. orientalske individer med antabuslignende reaktioner
- Klinisk betydning
 - nogle er særligt sårbare overfor udvikling af misbrug og afhængighed
 - Rindums tre typer

PERSONLIGHEDSPROFIL OG AFHÆNGIGHED?

■ Ingen, men dog træk...

- Impulsivitet,
 - non-konformitet, svag accept af sociale værdier, tolerance overfor afvigelse
- **"Rash-spontaneous impulsivity"**
 - overilet, frembusende, voldsomhed (Dawe, 2004)
 - tendens til sensation seeking (Sarramon, 1999)
- **Høj grad af emotionel ustabilitet (neuroticisme)**
 - Øget stressbar, ingen mestringsstrategier

▪ Ringe cognitiv modulation af emotion

- Tendens til konkret og sort/hvid tænkning

■ "The addictive personality"

- øget risiko for afhængighed af misbrug
 - ... og cigaretter, spil, pornografi, mad, arbejde, træning og nu endda compulsive buying, cell phone use, internet use, tanning ...

THE GATEWAY THEORY - *ESCALATION HYPOTHESIS*

Fra 30erne til
60erne

Epidemiologiske
undersøgelser

Øget
sandsynlighed jf.
miljøfaktorer

THE STANFORD MARSHMALLOW EXPERIMENT (SKUMFIDUS EKSPERIMENTET)

- Walter Mischel, 1972
 - om børns evne til at udskyde nydelse
 - 4-6 årige børn, 653 børn
- ”Hvis du kan lade være med at spise den, så får du en ekstra, når jeg kommer igen om 15 minutter”
 - En minoritet spiste den med det samme.
 - Af dem der forsøgte at udskyde det, havde 1/3 succes
- Men ...
 - en uventet korrelation kom frem !

CASEY ET AL., 2011 – 40 ÅR SENERE

■ Kognitiv kontrol

- "the ability to suppress competing inappropriate thoughts or actions in favor of appropriate ones"

■ Kognitive strategier

- Kold kognition
 - "skumfidusen er en sky, er rund, en vatklump"
- Varm kognition
 - "skumfidusen er yummi, sweet, chewy taste"

■ MRI (n=26)

- Højre inferiore frontal vs. ventral striatum

DET IMPULSIVE OG DET REFLEKTIVE SYSTEM

■ Det impulsive system

- Et “bottom-up” system baseret på implicitte kognitive processer der relaterer sig til automatiseret adfærd via stærke associationer mellem alkohol-relaterede cues, adfærd og resulater

■ Systemet reforcerer/ forstærker de motiverende effekt mellem

- Drug stimuli (lugte, steder, reklamer) og
- the addictive behavior

■ Det mobiliserer det dopaminerge system i det amygdaloide-striatale kredsløb

■ Det reflektive system

- “top-down” system med viljesbaserede kognitive processer
- eksekutive funktioner regulerer det impulsive systemet mhp. at sikre et tilpasset adfærd

■ Mobiliserer

- Forskellige dele af frontallapperne
- Og striatum

■ Og insula i beslutningsprocessen

- Insula medierer de to systemer ved at oversætte ikke-bevidste interoceptive eller somatiske tilstande til bevidst subjektive oplevelser (behov eller ønsker)
- Er konfliktmanager mhp. at guide beslutningstagningen

Noël et al. (2013): A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction.

THE INCENTIVE SENSITIZATION THEORY OF ADDICTION

- Robinson & Berridge (1993): "The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction"
- Berridge & Robinson (1995): The mind of an addicted brain: neural sensitization of wanting versus liking,
- Robinson & Berridge (2008): The incentive sensitization theory of addiction: some current issues
- Robinson, Robinson & Berridge (2013): Incentive Salience and the Transition to Addiction
- M.fl
- Og lidt mere læser-venlig ...
 - Rømer Thomsen (2016): "Onde cirkler" I STOF, nr. 26

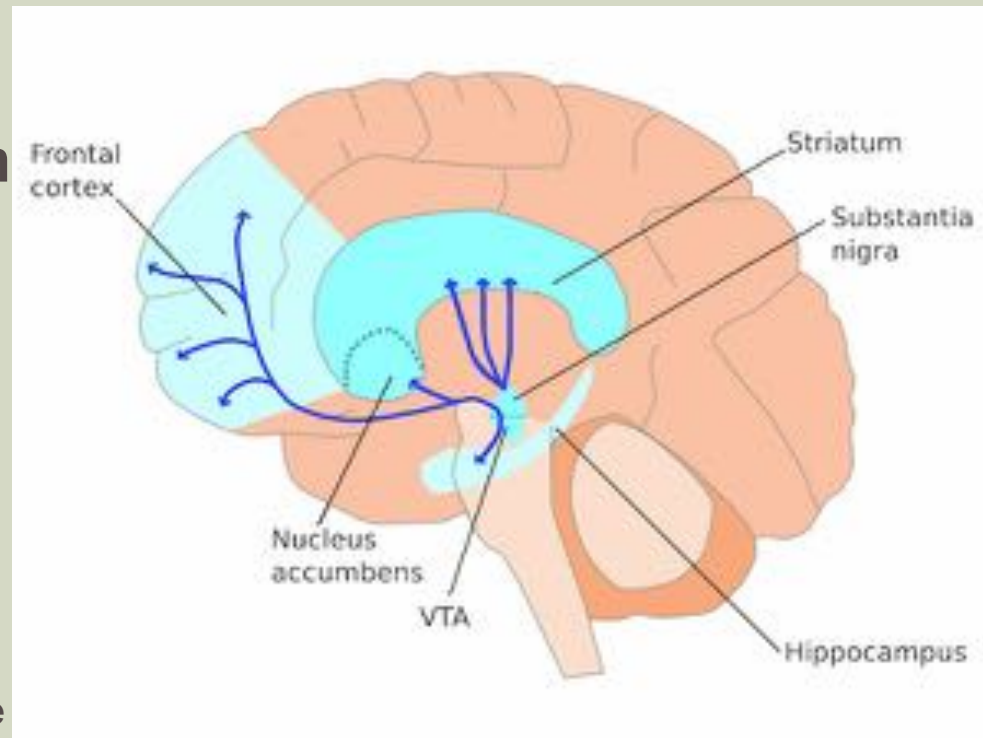
UDGANGSPUNKT

- Tidligere forklaringer på tilbagefald er ufuldstændige
 - Stof-eufori
 - Misbruger vil genopleve den intense nydelse
 - Overindlærte vaner
 - Misbruger er tilvænnet og tilbagefald bliver uundgåelig
 - “Withdrawal escape”
 - Abstinenssymptomerne er så svære at man vil gøre hvad som helst

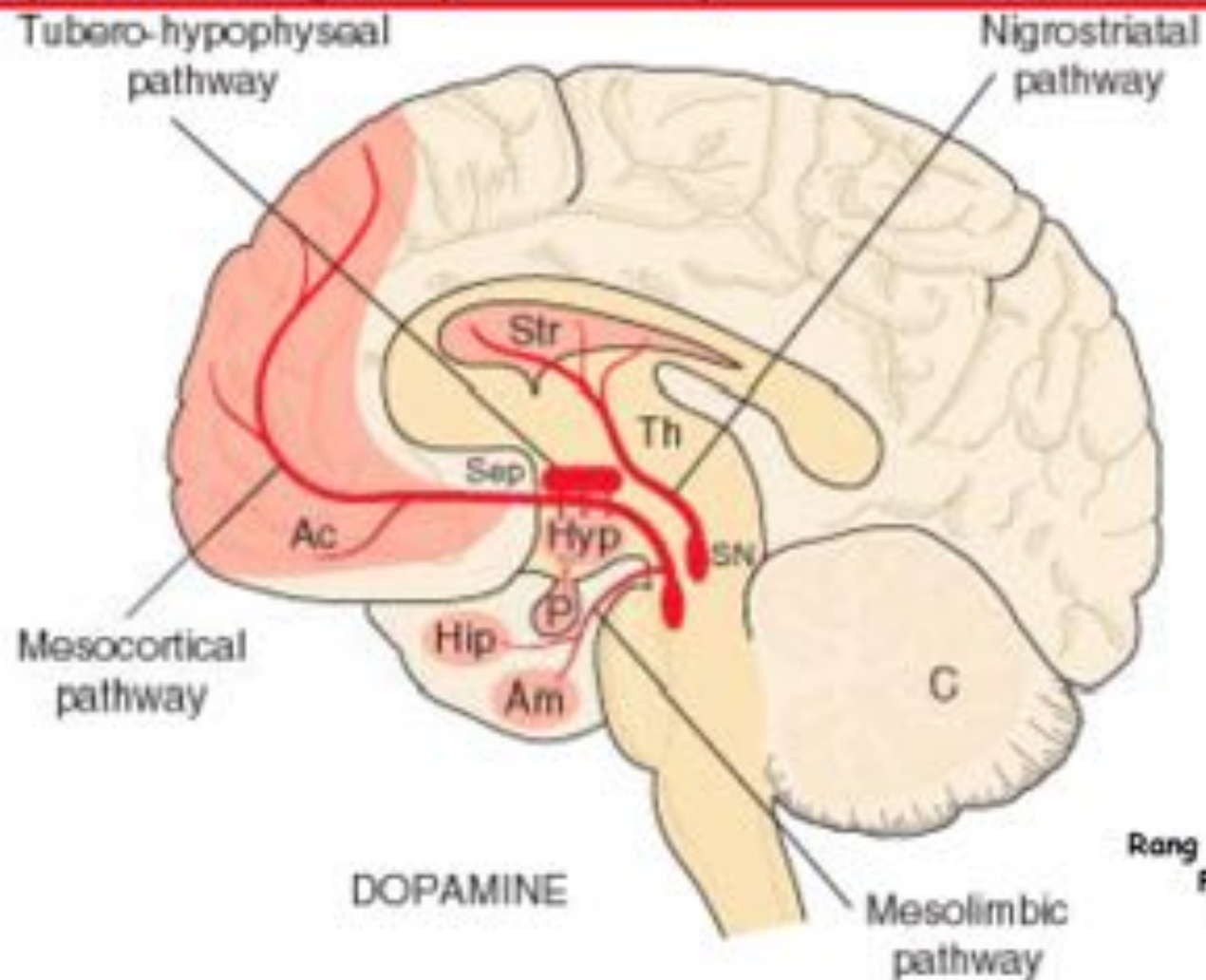
DEN NORMALE PROCES: DET DOPAMINERGE BELØNNINGSSYSTEM

- "This system transform ordinary stimuli, such as cues associated with rewards, into incentive stimuli, making them motivationally attractive and able to trigger an urge to pursue and consume their reward"

- Robinson et al. (2013): Incentive salience and the transition to addiction



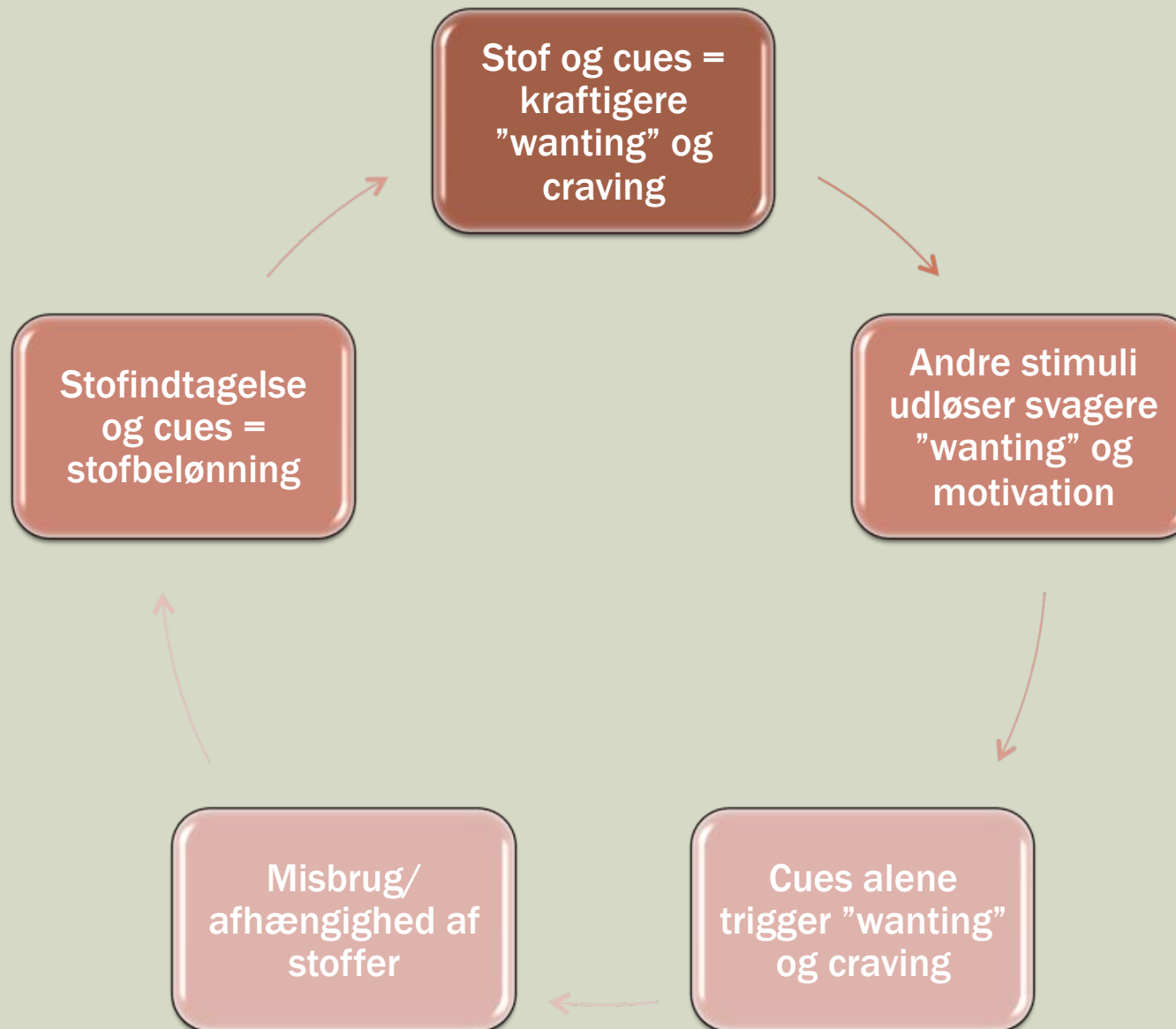
DET MESO-CORTICO-LIMBISKE KREDSLØB



Rang et al. (2012)
Fig. 38.3

PROBLEMET !

- Rusmidler kan ...
 - (ved genetisk disponerede)
 - Inducere "sensitization" i kredsløbene
 - Hyperresponsivitet
 - Celler i systemet sensitiveres
- Hyperresponsiviteten gælder ...
 - For stoffet
 - For stof-relaterede cues
- Etableret hyperresponsivitet kan udløse
 - Svær kontrollerbar craving
 - Effekt af andre stimuli reduceres
- "Vicious circle"



HVAD KENDETEGNER STOF-CUES?

- Normale stimuli, der er ...
 - "imbued with incentive salience"
- De er nu ...
 - "motivational magnets", kan forveksles med stoffet selv
 - I stand til at udløse "sudden bursts" for at opnå stoffet – også efter langvarigt ophør
 - Udløsende for nye, associative cues

WANTING OG LIKING

"Wanting"/wanting og "Liking"/liking

- Core "wanting" er ...
 - Aktivitet i subkortikale kredsløb
- Wanting er ...
 - Når disse kobles til cortex
 - Craving: Patologisk, intens følelse af wanting
- Addiction is af excessive "wanting" problem even in the absence of liking the drug
- ... creates long-lasting brain-changes

■ Jf. meso-cortico-limbiske netværk

- Wanting især dopaminergt

■ Delvist uafhængige systemer

- Dopamin op
 - wanting op, liking uændret
- Dopamin ned
 - wanting ned, liking uændret

- Berridge et al. (2009):
Dissecting components of reward: "liking", "wanting" and learning
- Robinson et al. (2013)

"LIKING" OG LIKING

Sml. Liking - disliking



■ Stimuli

- "sweet taste, face of a, newborn child, intravenous cocaine, winning money or a smiling face"

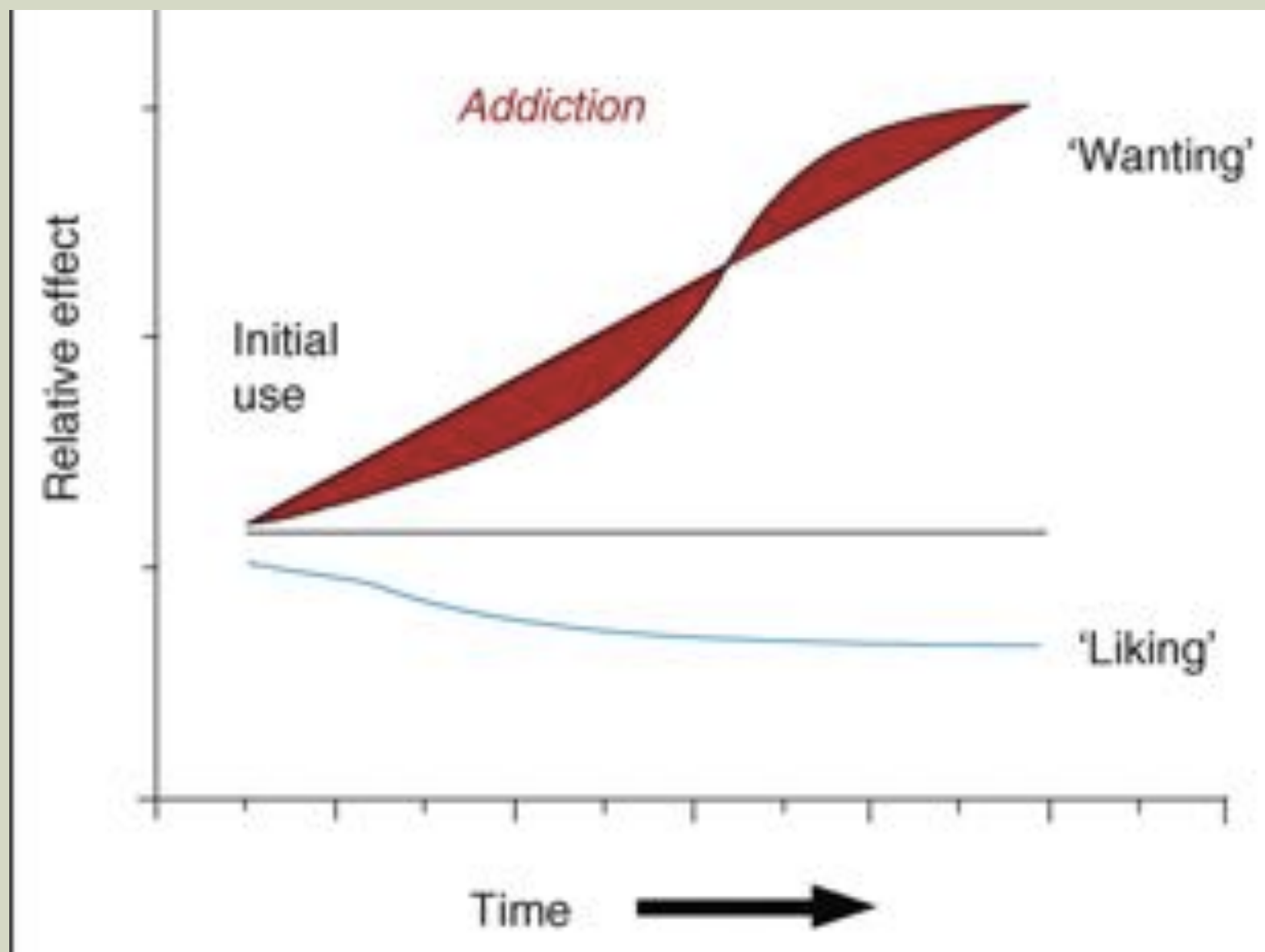
■ Hjerneresponser ...

- orbitofrontal cortex, anterior cingulate and insula, and subcortical structures such as nucleus accumbens, ventral pallidum, ventral tegmentum, brainstem

LIKING SYSTEM

- Der er ...
 - " a single hedonic circuit may combine together multiple neuroanatomical and neuro-chemical mechanisms to potentiate 'liking' reactions and pleasure"
- "hedonic hotspots"
 - Nucleus accumbens
 - Ventral striatum





NEUROANATOMISKE FORANDRING

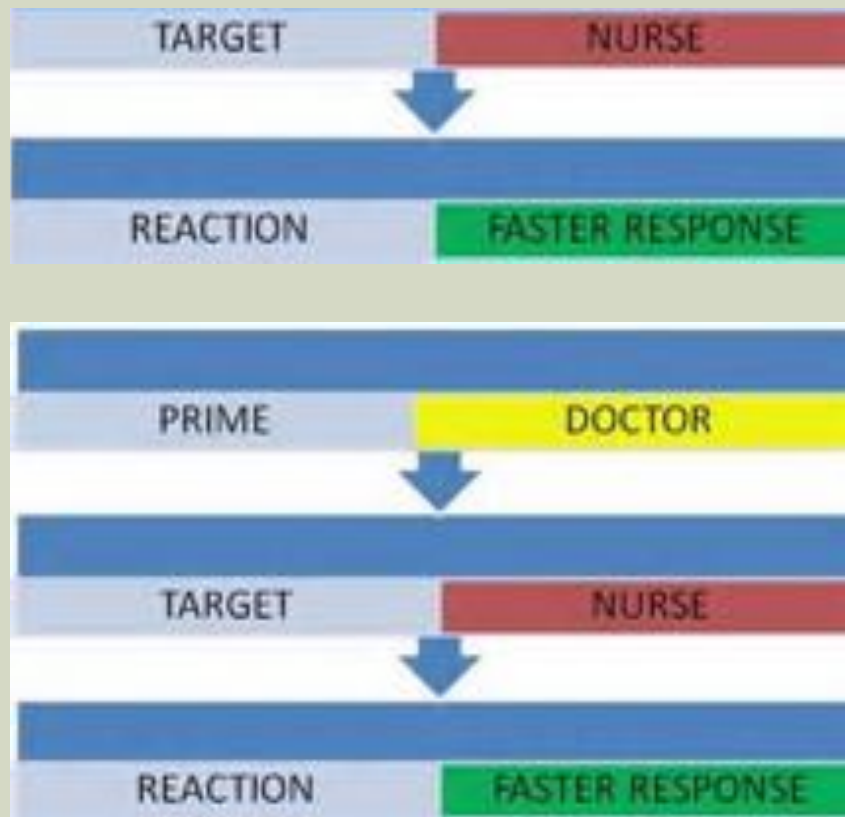
- Neuroadaption i såvel celler som kredsløb
 - Strukturelle forandring i cellens morfologi, især i nucleus accumbens og præfrontal cortex
 - Ændret dendritlængde og FA
 - Såvel præ- som postsynaptiske forandring
- Sensitivering er stærkest ved ...
 - “high doses and intermittently in spaces pulses (rather than a continuous stream)”
 - Robinson et al. (2013)

KRYDS-SENSITIVERING

- De biologiske forandringer kan ...
 - Give hyperresponsivt overfor
 - andre stoffer
 - samme eller anden klasse? (Gateway theory ...)
 - Andre tilstande som f.eks. stress via dopamin
- Kan stressfulde livsbegivenheder prædisponere til addiction?
 - I spædbarnealder, barndom, ungdom?
 - Mere miljø, mindre genetik?

ATTENTIONAL BIAS / PRIMING

Kortsigtet priming

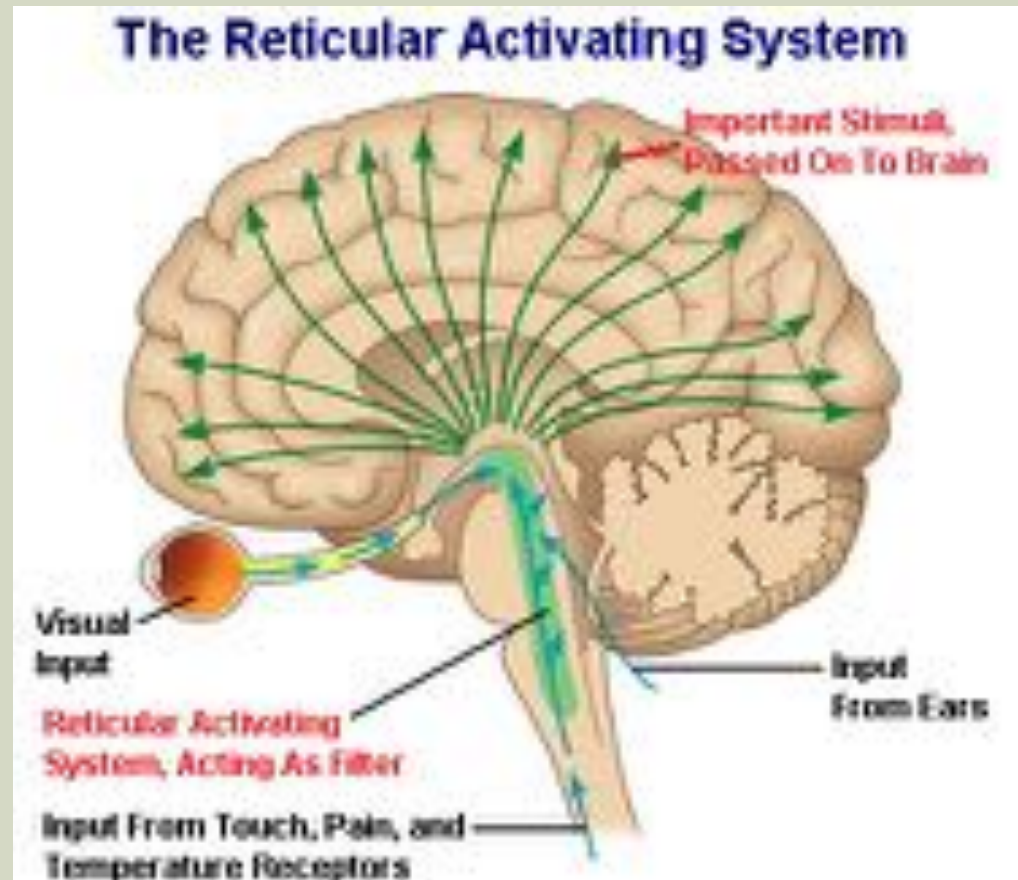


Langsigtet priming



ATTENTIONAL BIAS

- Ændret opmærksomhedsprocessering
- Case JG
 - Den angste dealer
- Case HT
 - Den socialiserede tyveknægt



ÆNDRING AF HJERNEN FRA TIMER TIL DAGE, UGER, MÅNEDER (OG ÅR?)

Neurokemisk transmission i synapsen

Ændring af cellemembraner

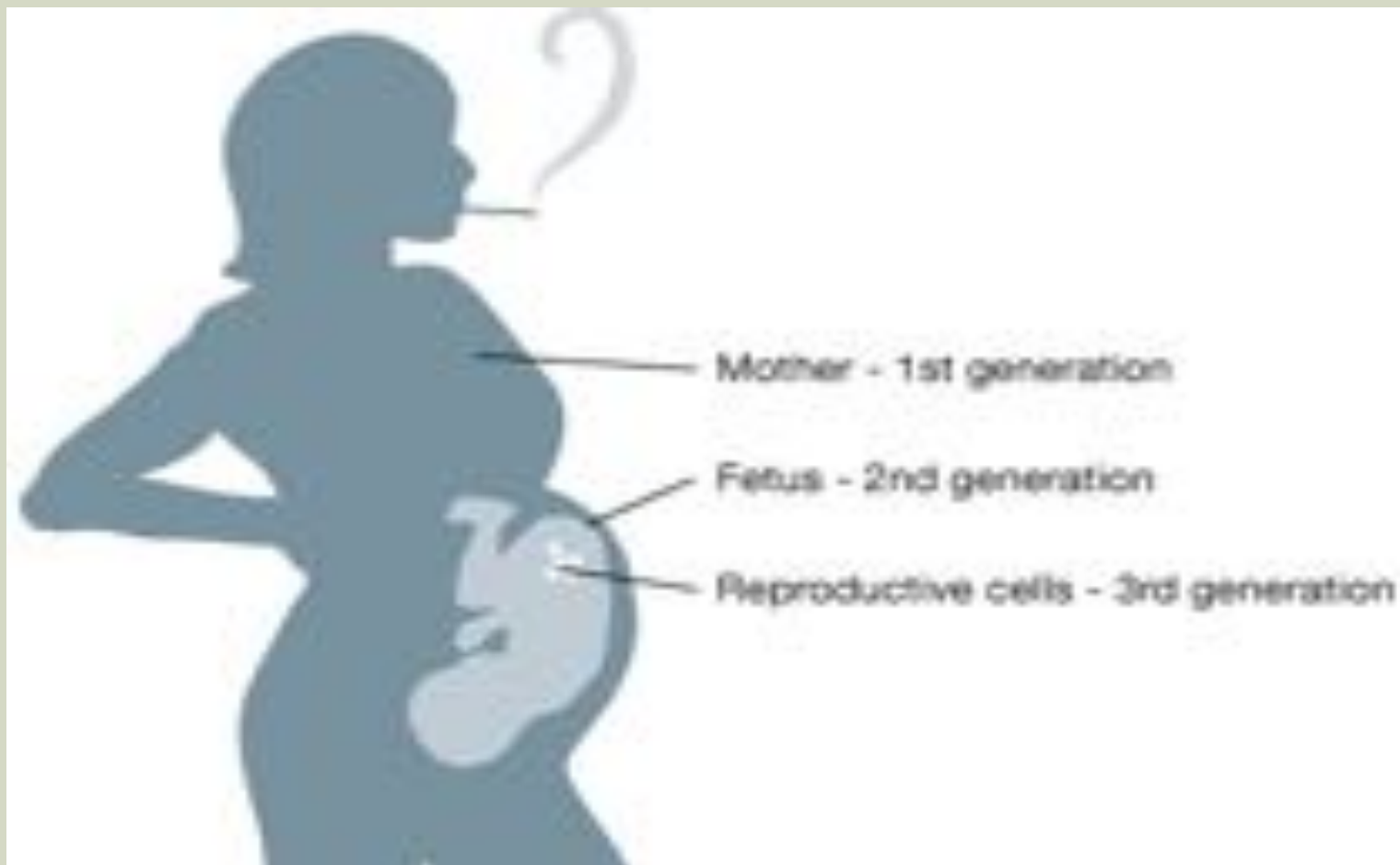
Ændring af cellens excitabilitet gennem påvirkning
kalium-natrium pumpen

Rusmidler inducerer aktivering af forskellige gener, dvs.
cellens funktion ændres (gen-ekspressionen forandres)

Sensitivering af belønningssystemet

Efter Rosenberg, 2013

RUSMIDLERNES AFTRYK – "THEY LEAVE A PRINT"



Forelæsning, Bryan Colb, 2014



ALKOHOL

■ Adskiller sig fra andre stoffer

- lille molekyle, vand- og fedtopløselig
- kort varighed, behøver store mængde

■ Alkohol påvirker ...

- Multiple neurotransmitter-systemer
 - GABA, glutamat, serotonin, dopamin, acetylcholin
- Interagerer andre steder i cellemembranen
- Påvirker cellens indre direkte

AKUT EFFEKT

Metabolisme

- Moderat dosis 0.75 g/kg
 - Reduktion i global og regional metabolisme
 - Forøget metabolisme i striatum, amygdala, insula og mesencephalon
 - Volkow et al. (2008)
- Supplerer hjernen glukose med acetat som energikilde?
 - Volkow et al. (2013)

Cerebral blood flow (CBF)

- Ved lave, moderat og høje alkoholdoser og ved social drinkers
 - Forøget CBF i frontale og temporale regioner
 - Volkow et al. (1988) og mange flere
- Hmmm ?
 - Teknisk uheld?
 - "less activation is more"
 - Sml. skizofreni og autisme

AKUT EFFEKT

Alkohol er en kognitiv hæmmer

- Reducerer neural aktivitet i områder i ...
 - Præfrontal cortex (kognitiv kontrol)
 - Insula (mediering mellem top-bottom processer)
 - Parietale områder (visuo – og selvopfattelse)
 - Auditive og visuelle cortexområder



The effects of acute alcohol administration on the human brain: insights from neuroimaging. Bjork et al. (2013)

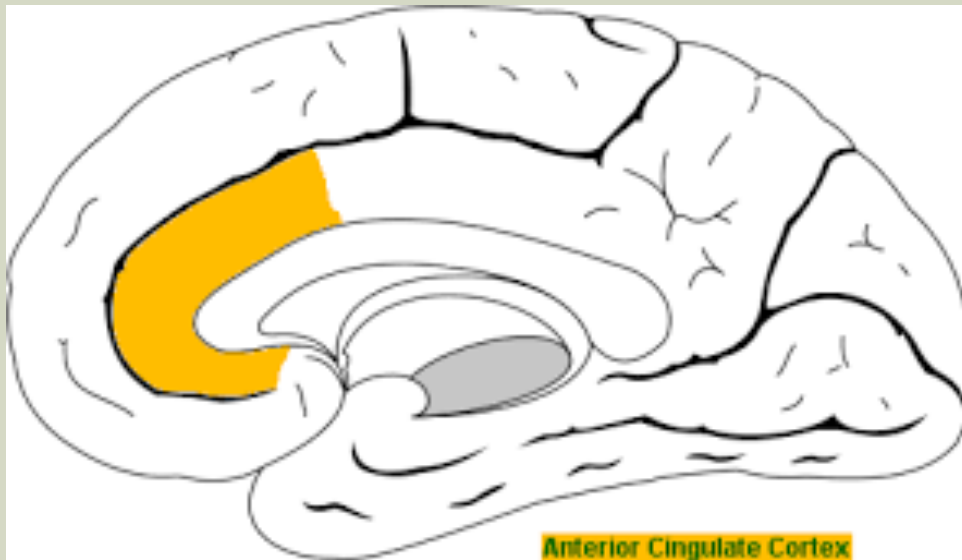
AKUT EFFEKT



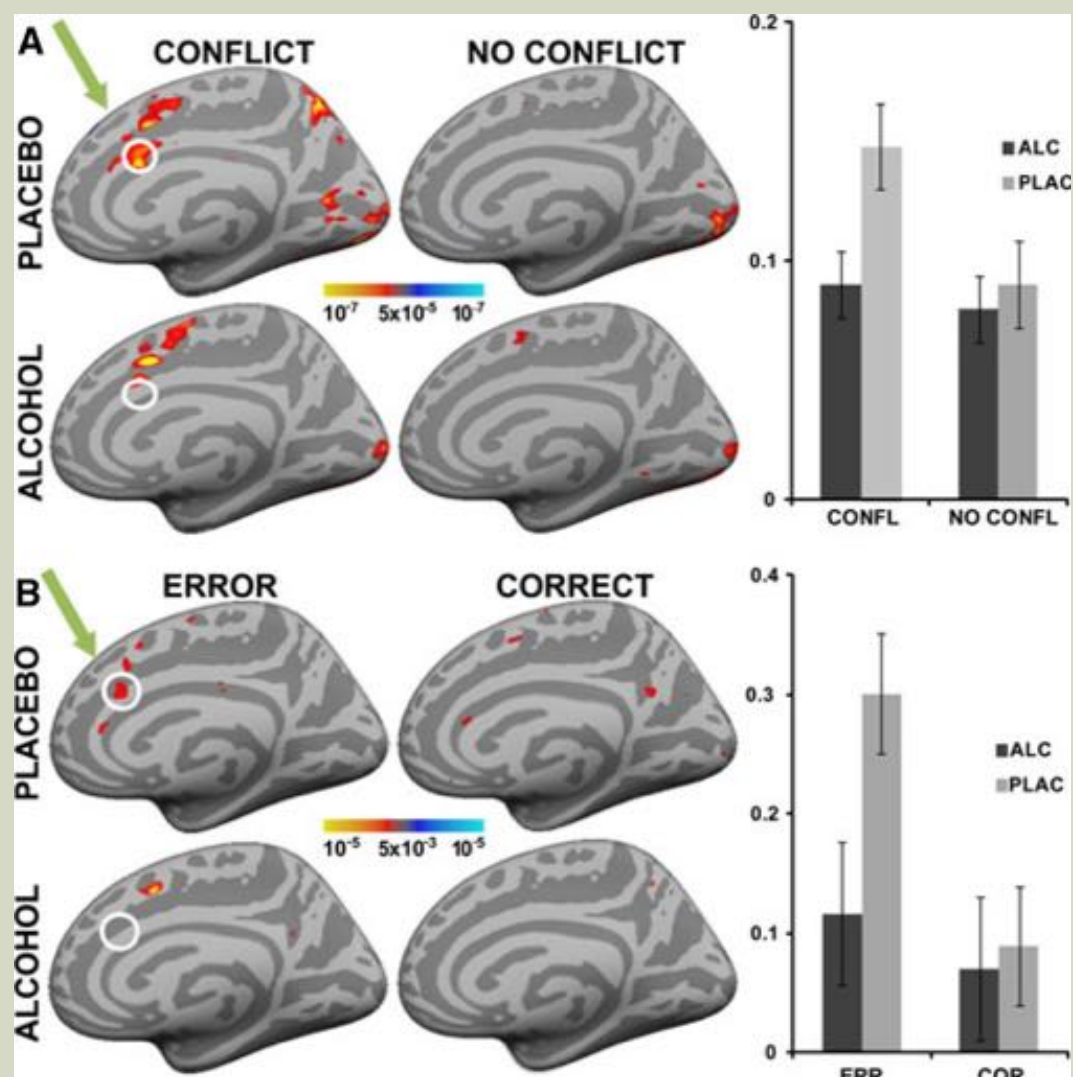
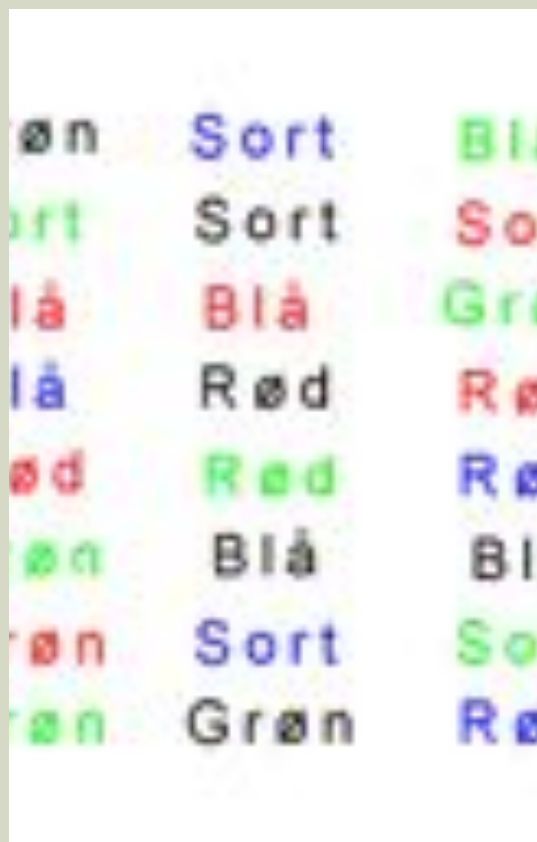
Alkohol er en
emotionshæmmer

- Reducerer neural aktivitet i områder i ...
 - Amygdale og orbito-frontale områder (Emotionel processering)
 - Dvs. sløv reaktion, ser ikke faren
 - "beer muscles"
 - ACC, caudata, thalamus, insula (ikke bevidst registrering af pos/neg feedback, øget fokus på belønning)

HOW ACUTE AND CHRONIC ALCOHOL CONSUMPTION AFFECTS BRAIN NETWORKS: INSIGHTS FROM **MULTIMODAL** NEUROIMAGING (TILMAN ET AL. 2014)



- Nedsat funktion i ACC (anterior cingulate cortex)
 - Via mange forbindelser
 - Præfrontalt
 - Limbiske strukturer
 - Motorisk cortex
 - Rygraden
 - Stor betydning for beslutningstagning og selv-regulering



DE USYNLIGE SKADER

- Afhængige uden neurologiske komplikationer
 - 50-80% har reduktion med mulig betydning på dagligdagen
- 4 profilgrupper
 - Ingen kognitive forstyrrelse
 - Isolerede eksekutive forstyrrelse
 - F.eks. arbejdshukommelse, mental fleksibilitet, delt opmærksomhed, problemløsning eller beslutningstagning
 - Modifieret dyseksekutivt syndrom med hukommelsesforstyrrelse
 - Global forstyrrelse
- Hvilke diagnose skal vi i øvrigt bruge?
 - Ihara et al. (2000): Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia.

NÅR SKADERNE BLIVER SYNLIGE

- Den karakteristiske profil:
 - Ringe episodisk hukommelse
 - Begrænset indlæring, forstyrrelse i indkodningen og genkaldelsen (hippocampal atrofi), problemer med at adskille kontekster, udfald eller svigt i bevidsthedsniveau
 - Svage eksekutive funktioner
 - Nedsat hæmning, mental fleksibilitet, delt opmærksomhed
 - Nedsat visuo-spatial funktion (obs. hypotese)
 - Perceptuelle og visuo-konstruktive

Bernardin et al. (2014): Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects

NÅR SKADERNE BLIVER SYNLIGE 2

- Mest følsomme områder:

- Frontallapper

- Kroniske, 15-23% tab (Krill et al. 1998, Chanraud et al. 2007)

- Det limbiske system

- Cerebellum

- Jo ældre, jo mere følsom

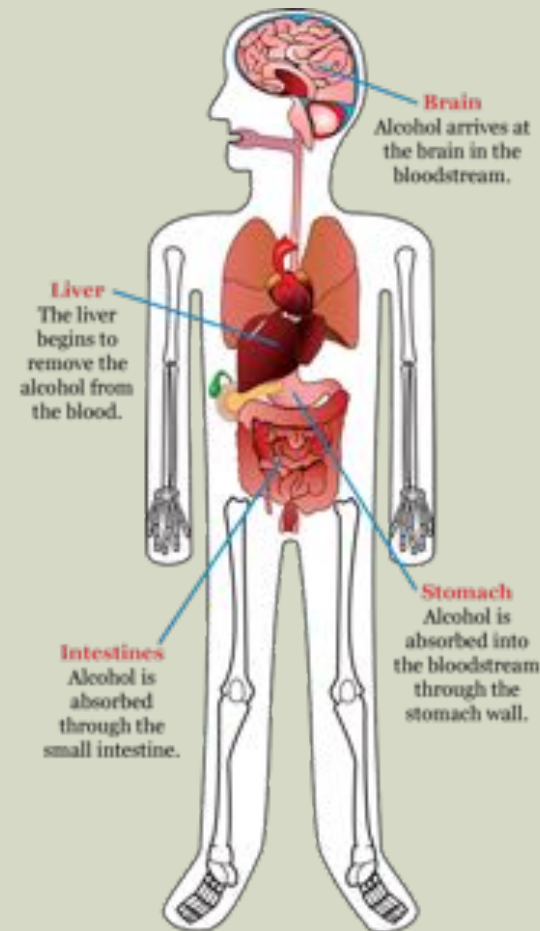
- "The severity of brain damage depends on various factors such as the extent of alcohol consumption, age, gender, and neurological or psychiatric comorbidities"

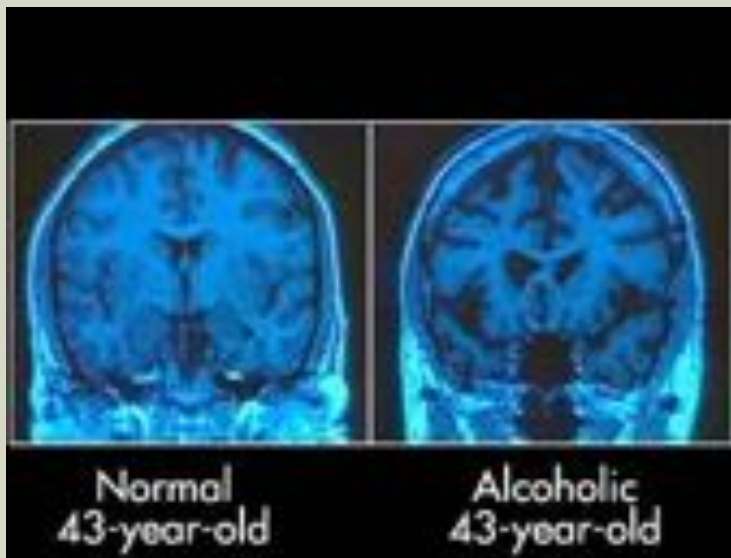
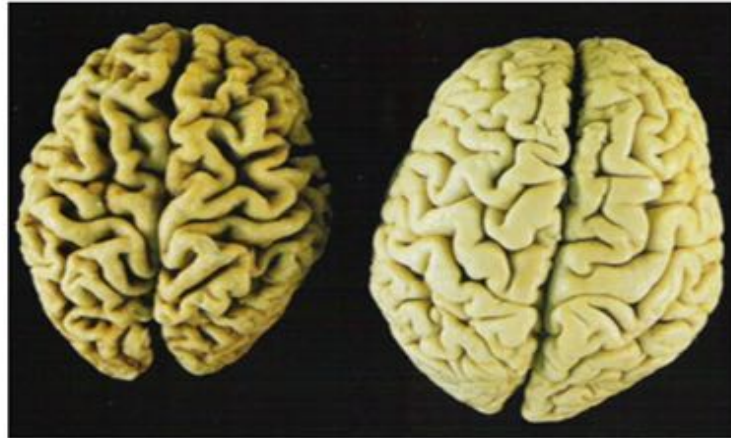
- Oscar-Berman et al. (2007): Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain.

KRONISK ALKOHOLISME

- “Chronic alcohol intoxication results in a complex chain of compensatory and other neuroadaptations in the brain, including pharmacological tolerance. Intensifying alcohol bouts can result in neuronal death attributable to excitatory chemical cascades and neuroinflammatory responses”

- Alfonso-Loeches and Guerri, 2011)





- **Gentagne fund**
 - Forstørrede ventrikler
 - Reduktion i global hjernevolume
 - Grå substans
 - Hvid substans

- **Enkelte studier har fin korrelation mellem GM-tab og antal-år-med-afhængighed**
 - Fein et al. (2002)

WERNICKE-KORSAKOFFS SYNDROM

- Wernickes encefalopati

- Ofthalmoplegi, ataksi, konfusion

- Korsakoffs psykose

- Amnesi og konfabulation

- B-vitaminmangel

- Alkohol, dårlig kost

- Hjernefund

- Svind (atrofi) af mellemhjernen, forbindelser mellem hjernehalvdele, frontallapper
 - Kopelmann et al. (2009)

- Hyppighed

- 1-2 % postmortem
- 12-14 % af kroniske alkoholikere

DEN SPONTANE BEDRING?

Skadestyper

- Makrostrukturelle skader?
 - Reduktion af grå substans
 - Reduktion af hvid substans
- Mikrostrukturelle skader?
 - Generel metabolisk forandring
 - Specifik nedsat glukosemetabolisme
 - Ændret balance i mange transmittersystemer
 - Ændret re-aktivitet i neurale kredsløb, især det meso-cortico-limbiske system, f.eks. ved stof-cues

Abstinent periode

- Afhængighed gennem mange år
- Tidlig kognitive bedring
- Massive forstyrrelse efter flere måneder
- For nogle normal efter 12 måneder
- For nogle varige skader
 - Visuo-spatial forstyrrelse relateret til mindre volume i højre, parietale cortex
 - Stavro et al. (2013): Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis

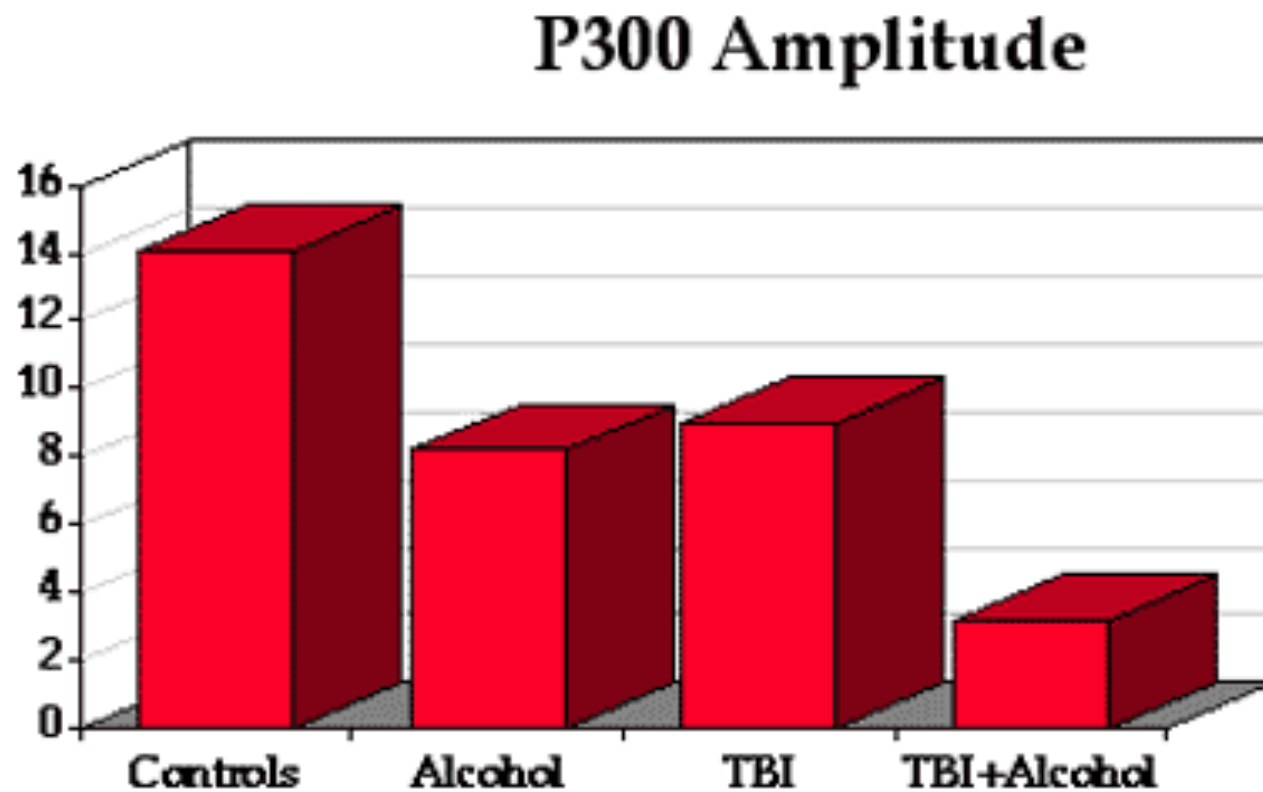
KØNFORSKELLE I FORHOLD TIL HJERNE OG ALKOHOL?

- Kvinder er mest følsomme (Hommer, 1996)
 - Mindre corpus callosum
- Mænd er mest følsomme (Pfefferbaum, 2001)
- Kvinder er mest følsomme (Hommer, 2001)
 - Større global atrofi ved svær alkoholisme
- Ingen forskel i brain volumen (Demirakca, 2011)
 - Hverken ved alkoholisme eller ved 3 mdr. abstinent

ALKOHOLBEHANDLING

- **Alkoholfølger**
 - Kognitive, psykologiske, social, fysiske, erhvervsmæssig ligner TBI
- **Langsommere on-set, hvorfor de kan overses**
- **Neuropsychological rehabilitation in alcohol-related brain damage: a systematic review.**
 - Svanberg J(1), Evans JJ., 2013
- **A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders.**
 - Bates et al, 2013

**ALCOHOL ABUSE AND TRAUMATIC BRAIN INJURY: EFFECT ON
EVENT-RELATED POTENTIALS.
BAGULEY ET AL. (1997)**



■ Konkrete forsøg

- At træne hjernen til fokusere på non-alkohol stimuli
 - avoidance paradigms (Wiers et al., 2011)
 - implicit association tasks (Wardell et al., 2012)
 - cue extinction (Vollstadt-Klein et al., 2011)
 - delay discounting training (Bickel et al., 2011).
- At understøtte den eksekutive kontrol
 - Helhedsorienteret kognitiv rehabilitering (Twamley et al., 2011)
 - Farmakologisk interventioner (Anton et al., 2012).

FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS.
DÖRRIE ET AL., 2014
FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDER (FASD):
NEUROBEHAVIORAL PROFILE, INDICATIONS FOR
DIAGNOSIS AND TREATMENT.
CORIALE ET AL., 2013

- Fra FAS til FASD

- “Prenatal alcohol exposure (PAE) is one of the most prevalent and modifiable risk factors for somatic, behavioral, and neurological abnormalities. Affected individuals exhibit a wide range of such features”

- Primære forstyrrelse i forskellige grader

- Kognition (sprog, hukommelse, eksekutive funktioner) emotion (social og emotionsprocessering), adfærd, motorisk

- Sekundære forstyrrelser i forskellige grader

- Afbrudt skolegang, kriminalitet, upassende seksuel adfærd, alkohol- og stofproblemer

HJERNENS UDVIKLING MED FOKUS PÅ HVID SUBSTANS



GRÅ SUBSTANS (HJERNEBARKEN) 0-2 ÅR



Newborn



1



3



6



15



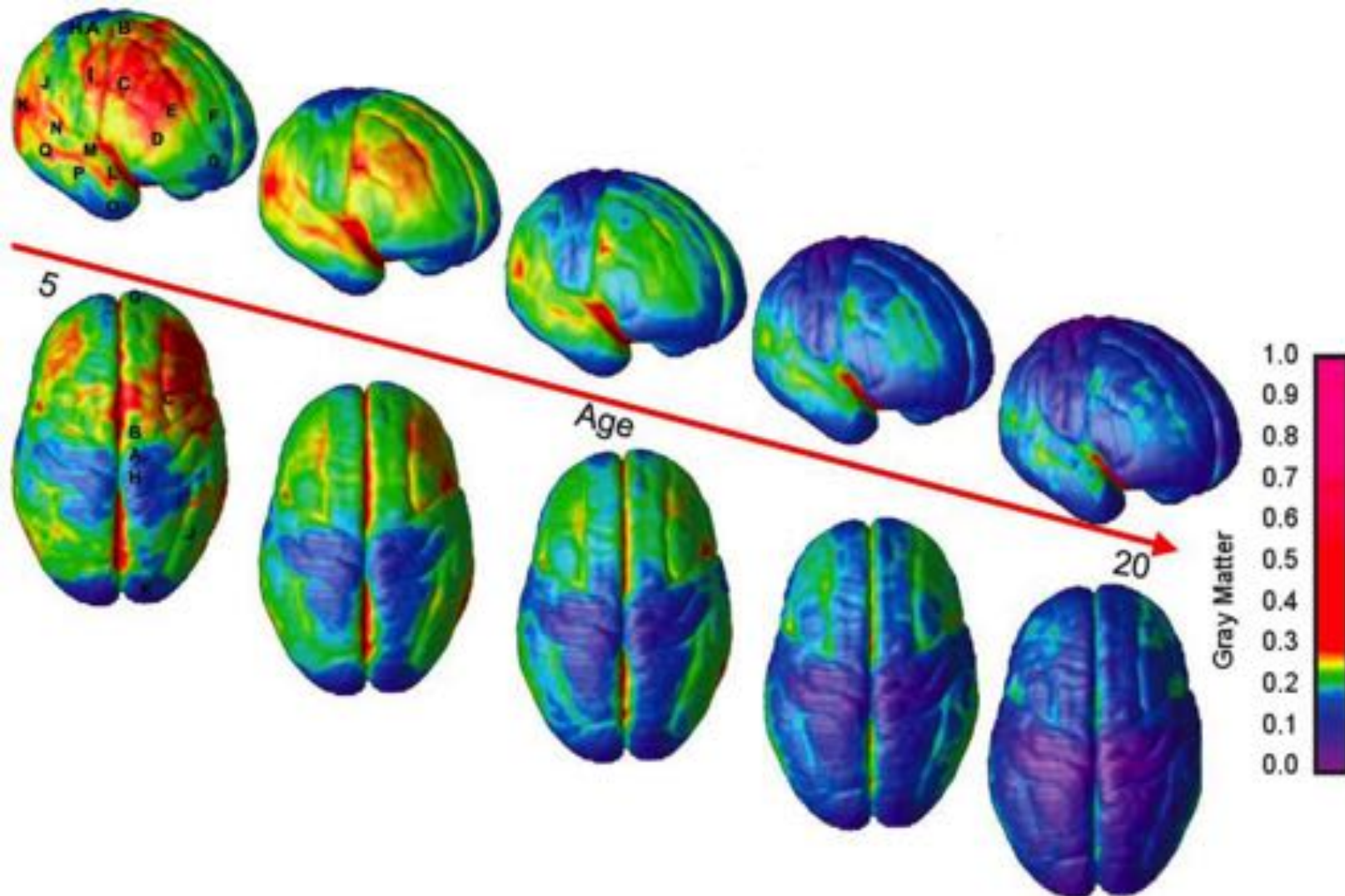
24

Age (months)

HJERNENS UDVIKLING

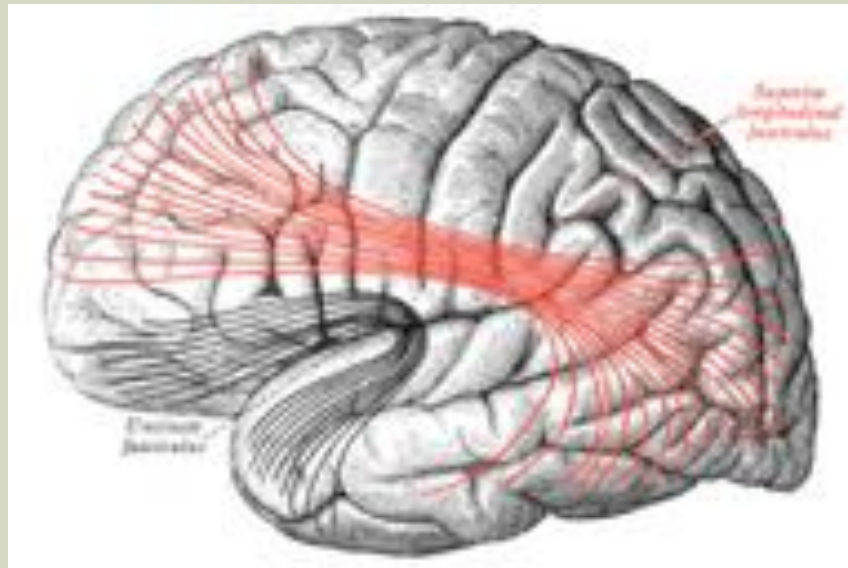
- **Proliferation** (hastig vækst, knopskydning)
 - vækst af hjernevæv, dannelse af nye forbindelser
 - Overproduktion af grå substans – potentiale!
- Herefter **pruning** (beskæring)
 - Kraftig reduktion af synaptiske forbindelser
 - De "nødvendige" bliver tilbage
- Parallelt hermed **myelinisering**
 - Øget ledningseffektivitet op til 100 gange
 - Dybe hjernestrukturer tidligt
 - Bagerste del af hjernen herefter
 - Senest medial- og frontallapper, dvs. ungdom og ung voksenalder
 - Betydelig ændring i hjernens komposition

CORTEX BLIVER TYNDERE ...

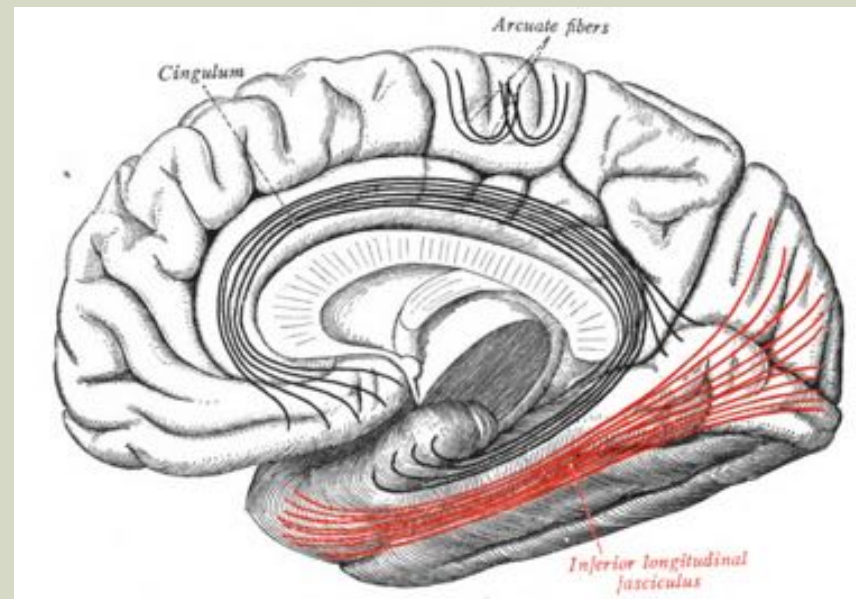


ADOLESCENSEN: GENERELT FORHØJELSE AF FA (FRACTIONAL ANISOTROPY)

Superiore longitudinale
fasciculus



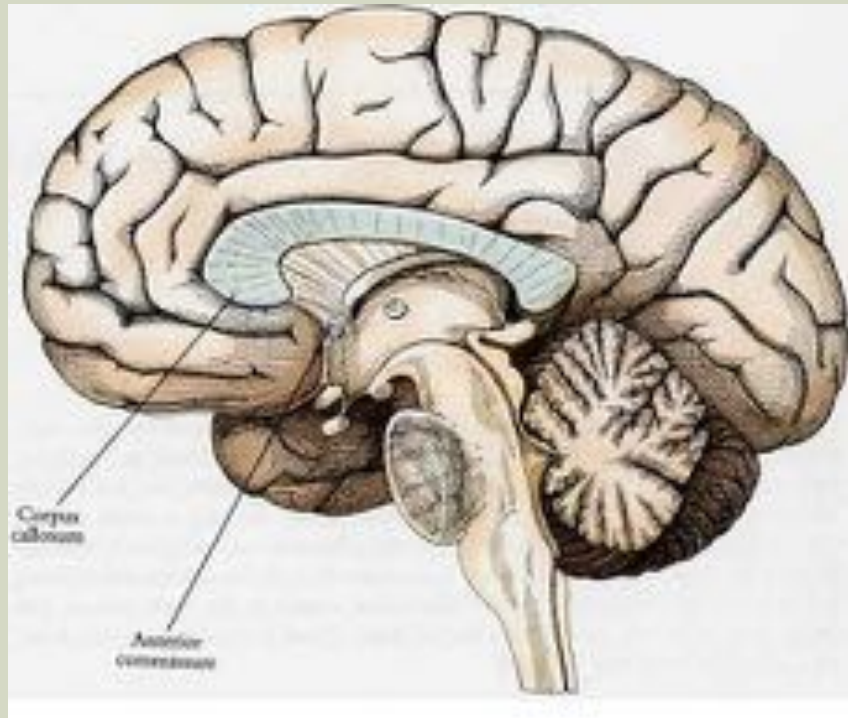
Inferiore longitudinale
fasciculus



Se Peters (2012) og Filley C (2010): White matter:
organization and functional relevance.

ADOLESCENSEN: GENEREL FORHØJELSE AF FA I ...

Corpus callosum



Corpus callosum



■ Lebel et al. (2012):

- 12 forskellige WM-bundter
- N=43, alder: 5-83 år
- Hurtig vækst i FA i adolescensen, men gradvis reduktion midt eller senere i livet
- Alle bundter peakede (FA) mellem 20-45 år

■ Kønsforskelle (Asato et al. 2010)

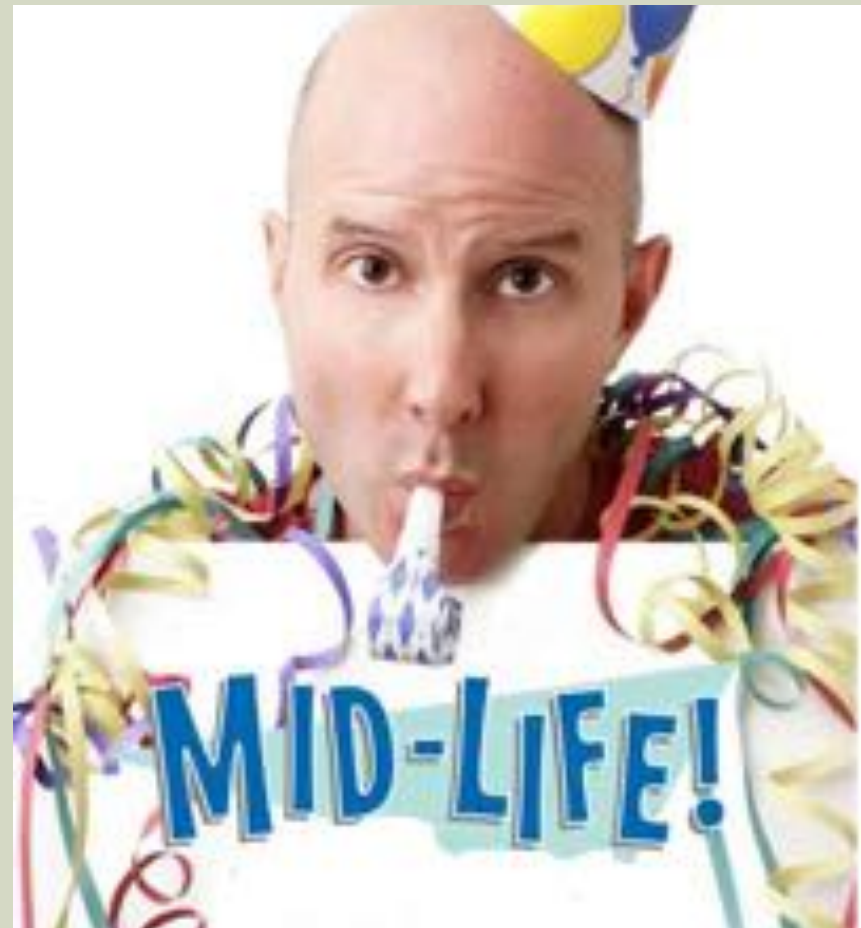
- Evidens for tidligere WM-modning ved piger
- Relateret til pubertet

UNGDOMSÅRENE (ADOLESCENSEN)

- Kritisk periode for den neurale udvikling
 - Dermed for kognitive, emotionelle og sociale udvikling
- Et udviklingsmæssigt mismatch (developmental delay)
 - Forsinkelse mellem udvikling af
 - forøget emotionel reaktivitet (arousability)
 - vs.
 - eksekutive kernekompetencer som impulskontrol og affektregulering
 - Dvs. begrænset kapacitet til at regulere stærke affektive og adfærdsmæssige impulser
 - øget risiko for impulsive, følelsesladede og risikofyldte beslutninger –
 - Og - stor individuel variation i denne mismatch

MEN HVAD MED OS?

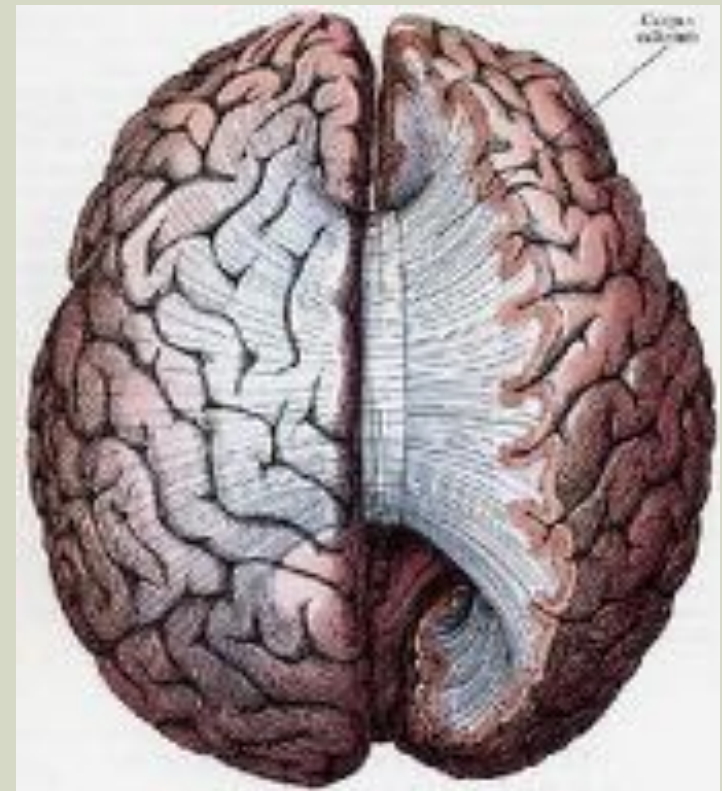
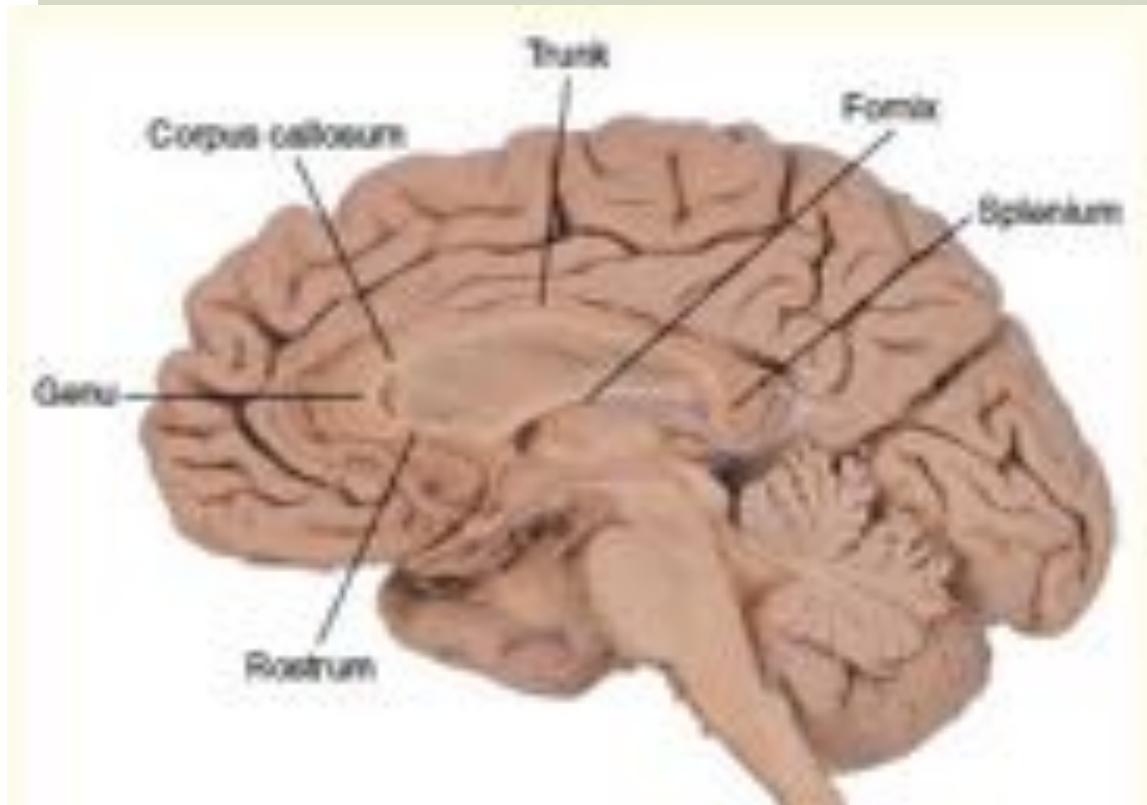
- Voksenalder (Giorgio et al. 2010)
 - Linear reduktion i FA, forøgelse af MD i tre grupper (23-81 år, N=66)
 - Unge voksne
 - Midaldrende voksne
 - Gamle voksne



HVAD MED WM OG VOKSNE ALKOHOLIKERE?

- Pfefferbaum et al. (2000)
 - N=15, 40-72 år (afgiftede), 32 kontroller
 - Lavere FA i 2/3 (Corpus callosum, centrum semiovale)
 - Ikke korreleret med alkoholemængde
- Pfefferbaum et al. (2006)
 - N=57, 74 kontroller
 - Lavere FA, højere MD i alle tre fokusområder af CC
 - Nu også significant reduktion i WM-volume
 - Nyt ved dette studie:
 - Mænd og kvinder
 - Ringere præstation ved NPU, især arbejdshukommelse og visuo-spatialt
 - Tilmed var højere WM-FA i genu signifikant korreleret med bedre arbejdshukommelse, mens WM-FA i splenium var signifikant korreleret med bedre visuospatial funktion

CORPUS CALLOSUM

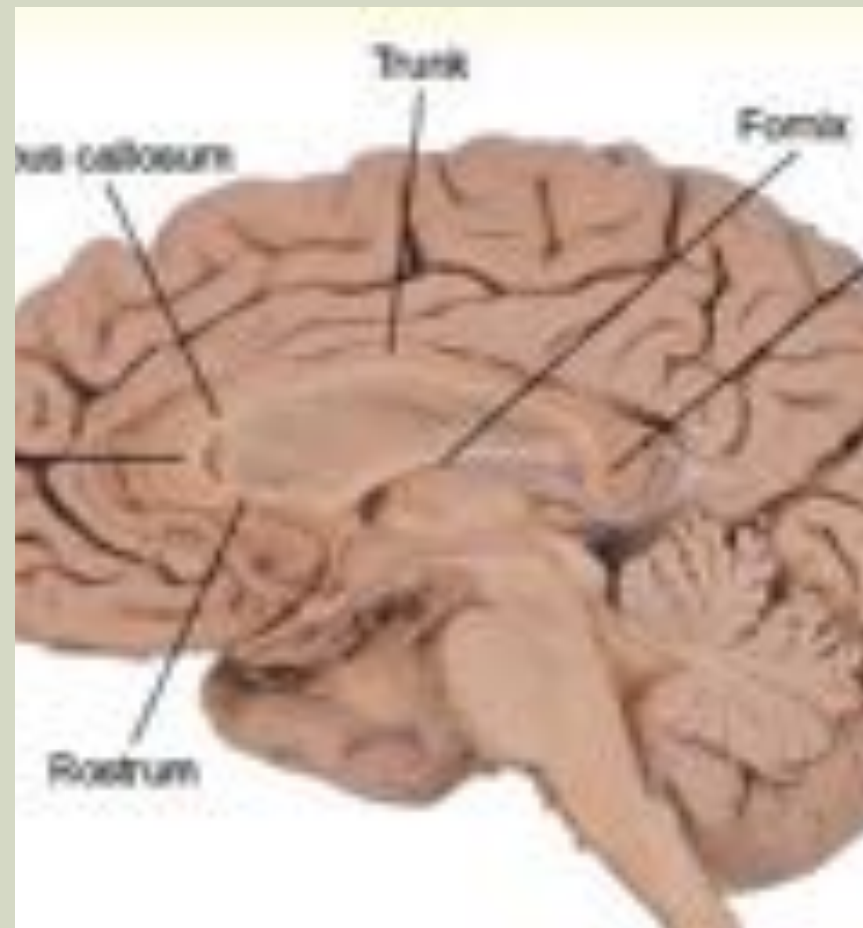


■ Liu et al. (2010)

- N=25 (27-52)
 - impulsivitet
- Lavere FA i 6/7 områder
- Værst i rostrum, der forbinder de orbito-frontale områder

■ Konrad et al. (2012)

- Samme ved cerebellum og insula



SCREENINGS-TEST

■ Mini Mental State Examination (MMSE)

- Orientering, registrering, opmærksomhed, genkaldelse, sprog, praksis
- www.videnscenterfordemens.dk

■ Montreal Cognitive Assessment (MoCa)

- Opmærksomhed, sprog, hukommelse, visuospatial, abstraktion
- www.moca.org

■ Frontal Assessment Battery (FAB)

- Begrebsdannelse, mental fleksibilitet, styring, konfliktinstruktioner, inhibitorisk kontrol, autonomi i kontekst
- 0-18 point, middel 17,3 (0,8)
- www.videnscenterfordemens.dk

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

- Udviklet til demensområdet
 - Alzheimers, Parkinsons og MCI (mild cognitive impairment)
- Bedre end MMSE (Mini Mental State Examination)
- Hurtig
 - 15 min, 20-25 min
- Nasreddine et al., 2005

- Hvorfor på misbrugsområdet?
 - Ok dagligdag er ikke lig med ok kognition
 - At identificere kognitive forstyrrelser
 - At optimere behandling
 - At vurdere hvem der skal henvises videre
- Alarcon et al., 2015
- Copersino et al., 2009
 - MoCA in addicts

MOCA AS A SCREENING TOOL OF NEUROPSYCHOLOGICAL DEFICITS IN ALCOHOL- DEPENDENT PATIENTS (ALARCON ET AL., 2015)

	Mænd	Kvinder	Total
N	104	62	166
Alder	49, 6 (8,8)	50,2 (9,7)	49,9 (9,2)
Uddannelse < 12 år	69,8	63,1	67,3
Uddannelse 12 år	15,6	24,6	18,9
Uddannelse > 12 år	14,6	12,3	13,8
Alkoholvari- ghed, år	14,9 (9,5)	12,6 (6,6)	14,2 (8,6)
Cannabis %	17,2	12,9	15,7
Familiær disp. %	32,7	32,8	32,7

- Alle er testet mellem 1 og 2 uger efter alkoholophør

MOCA AS A SCREENING TOOL OF NEUROPSYCHOLOGICAL DEFICITS IN ALCOHOL- DEPENDENT PATIENTS (ALARCON ET AL., 2015)

	Mænd	Kvinder	Alle
N	104	62	166
Gennemsnit	23,11 (3,78)	24,10 (3,01)	23,48 (3,53)
25 percentil	21	22	21
50 percentil	24	24	24
75 percentil	26	26	26
MoCA-værdien under hensyntagen til uddannelsesniveau			
Antal uddannelsesår	N	Gennemsnit	
< 12	103	22,6 (3,7)	
12	29	25,2 (2,2)	
> 12	21	24,2 (3,5)	



CANNABIS

HOT TOPIC !

- **Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction.**
 - Curran et al. (2016)
- **Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition - A Systematic Review.**
 - Broyd et al (2016)
- **Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review**
 - Volkow et al. (2016)
- **Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife**
 - Meier, Caspi et al. (2012)

- It is well established that cannabis use causes acute impairment in the ability of the brain to hold information (ie, cognitive capacity). Hence, temporary deficits occur in learning and memory, attention, and working memory.

- Volkow et al. (2016)

- Nevertheless, it is clear from the literature reviewed that cognitive impairment on a range of domains can persist beyond the period of acute intoxication and potentially affect daily functioning in cannabis users and hence the range of adverse educational and other psychosocial outcomes identified as associated with frequent use, in particular for adolescent users.

- Broyd et al. (2016)

- *The cannabis amotivational syndrome* (McGlothlin and West, 1962)

- “... apathy and diminished ability to concentrate, follow routines, or successfully master new material”

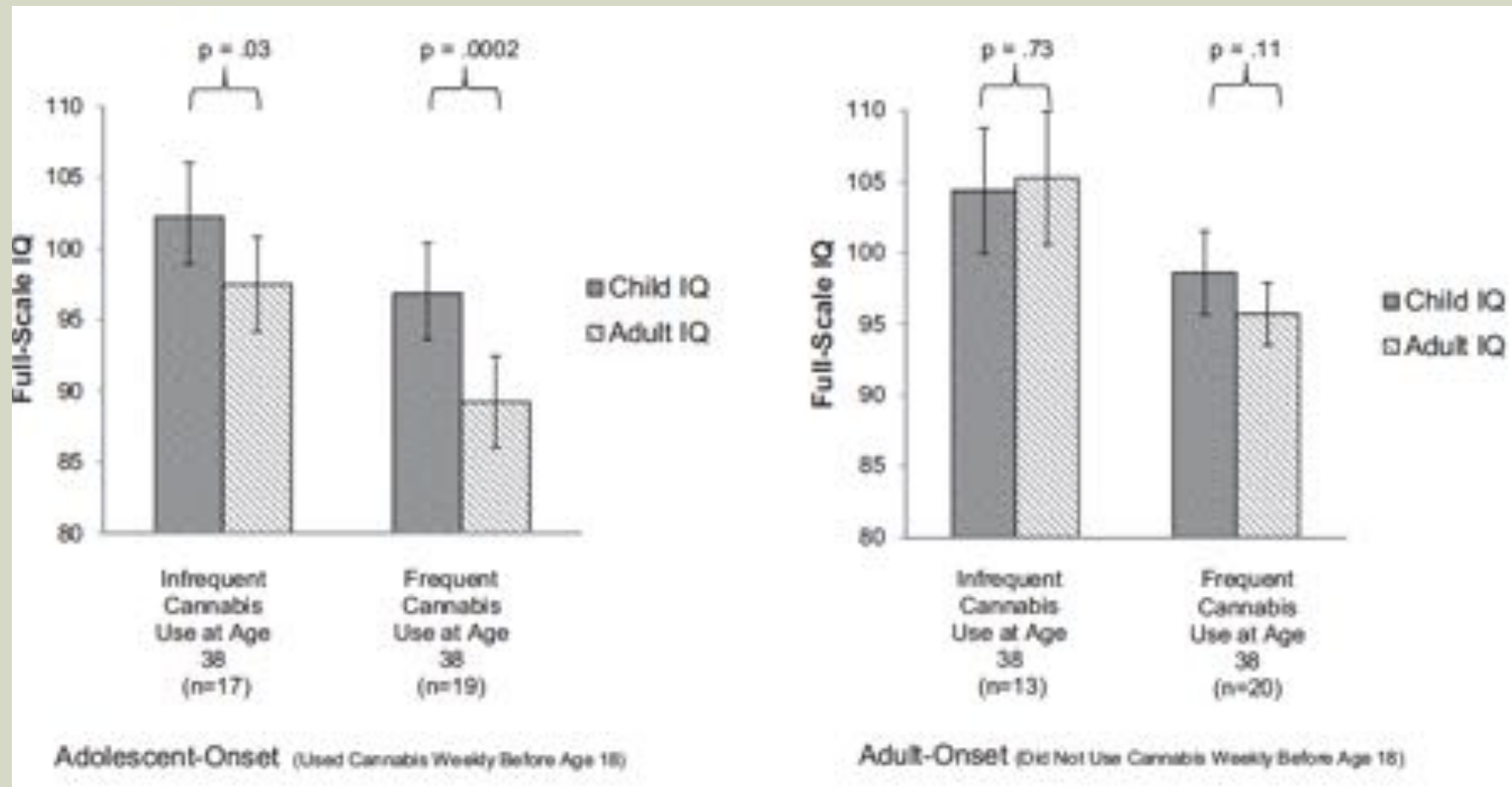
- Evidens !

- “... long-term heavy cannabis use (dagligt > 2 år) is associated with educational underachievement and impaired motivation, which have been proposed to be potential mediators of poorer functional outcomes”
 - Volkow et al. (2016)

- More work is needed to answer the question “How much cannabis use is too much?”

PERSISTENT CANNABIS USERS SHOW NEUROPSYCHOLOGICAL DECLINE FROM CHILDHOOD TO MIDLIFE

MEIER, CASPI ET AL. (2012) FROM THE DUNEDIN STUDY



PERSISTENT CANNABIS USERS SHOW NEUROPSYCHOLOGICAL DECLINE FROM CHILDHOOD TO MIDLIFE (MEIER, CASPI ET AL., 2012)

Table 1. IQ before and after cannabis use

	N	% male	Age 7–13 full-scale IQ	Age 38 full-scale IQ	Δ IQ effect size*
Persistence of cannabis dependence					
Never used, never diagnosed	242	38.84	99.84 (14.39)	100.64 (15.25)	0.05
Used, never diagnosed	479	49.48	102.32 (13.34)	101.25 (14.70)	–0.07
1 diagnosis	80	70.00	96.40 (14.31)	94.78 (14.54)	–0.11
2 diagnoses	35	62.86	102.14 (17.08)	99.67 (16.11)	–0.17
3+ diagnoses	38	81.58	99.68 (13.53)	93.93 (13.32)	–0.38
Persistence of regular cannabis use					
Never used	242	38.84	99.84 (14.39)	100.64 (15.25)	0.05
Used, never regularly	508	50.59	102.27 (13.59)	101.24 (14.81)	–0.07
Used regularly at 1 wave	47	72.34	101.42 (14.41)	98.45 (14.89)	–0.20
Used regularly at 2 waves	36	63.89	95.28 (10.74)	93.26 (11.44)	–0.13
Used regularly at 3+ waves	41	78.05	96.00 (16.06)	90.77 (13.88)	–0.35

Table 2. IQ subtest changes

IQ test/subtest	Never used, never diagnosed, n = 242	Used, never diagnosed, n = 479	1 diagnosis, n = 80	2 diagnoses, n = 35	3+ diagnoses, n = 38	Linear trend t test*	P
Full-scale IQ	0.05	-0.07	-0.11	-0.17	-0.38	-4.45	<0.0001
Verbal IQ	0.02	-0.05	-0.13	-0.19	-0.31	-4.15	<0.0001
Information subtest	0.05	-0.08	0.02	-0.25	-0.15	-2.40	0.0168
Similarities subtest	0.03	-0.05	-0.03	-0.19	-0.44	-2.78	0.0056
Vocabulary subtest	0.07	-0.05	-0.16	-0.16	-0.45	-3.67	0.0003
Arithmetic subtest	-0.05	-0.07	-0.05	0.00	0.06	-0.73	0.47
Performance IQ	0.08	-0.08	-0.09	-0.08	-0.42	-2.84	0.0046
Digit symbol coding subtest	0.15	-0.09	-0.17	-0.23	-0.62	-5.60	<0.0001
Block design subtest	-0.03	-0.07	-0.01	-0.11	0.02	-0.55	0.58
Picture completion subtest	-0.01	-0.08	0.08	0.05	0.15	1.18	0.24

Age 38 y neuropsychological tests	Never used, never diagnosed, n = 242	Used, never diagnosed, n = 479	1 diagnosis, n = 80	2 diagnoses, n = 35	3+ diagnoses, n = 38	Linear trend t test*	P
Tests of executive functions							
WAIS-IV Working Memory Index	0.01	0.03	-0.16	-0.03	-0.16	-2.16	0.0311
Wechsler Memory Scale Months of the Year Backward	0.24	0.01	-0.38	-0.23	-0.63	-5.24	<0.0001
Trail-Making Test B Time [†]	-0.04	-0.03	0.16	0.08	0.19	1.15	0.25
CANTAB Rapid Visual Information Processing A Prime (Vigilance)	0.05	0.01	-0.02	-0.04	-0.45	-2.58	0.0100
CANTAB Rapid Visual Information Processing Total False Alarms [†]	-0.02	0.01	0.06	0.04	-0.14	-0.05	0.96
Tests of memory							
Rey Auditory Verbal Learning Total Recall	0.11	0.06	-0.26	-0.22	-0.48	-2.65	0.0081
Rey Auditory Verbal Learning Delayed Recall	0.14	0.02	-0.22	-0.28	-0.31	-2.11	0.0348
Wechsler Memory Scale Verbal Paired Associates Total Recall	0.07	0.06	-0.21	-0.21	-0.12	-1.48	0.14
Wechsler Memory Scale Verbal Paired Associates Delayed Recall	0.07	0.06	-0.19	-0.15	-0.14	-1.07	0.29
CANTAB Visual Paired Associates Learning First Trial Memory Score	0.09	0.01	-0.06	-0.36	-0.10	-2.22	0.0270
CANTAB Visual Paired Associates Learning Total Errors [†]	-0.07	-0.03	0.17	0.33	-0.06	1.41	0.16
Tests of processing speed							
WAIS-IV Processing Speed Index	0.14	0.03	-0.21	-0.05	-0.61	-3.64	0.0003
CANTAB Rapid Visual Information Processing Mean Latency [†]	-0.13	0.04	0.06	-0.20	0.25	1.92	0.06
CANTAB Reaction Time 5-Choice Reaction Time [†]	0.19	-0.11	-0.13	-0.01	0.18	-0.38	0.71
Tests of perceptual reasoning							
WAIS-IV Perceptual Reasoning Index	0.08	-0.02	0.07	-0.18	-0.12	-2.33	0.0202
Tests of verbal comprehension							
WAIS-IV Verbal Comprehension Index	0.10	-0.01	-0.03	0.02	-0.23	-3.04	0.0025

EFTER BROYD ET AL (2016): ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF CANNABINOIDS ON HUMAN COGNITION - A SYSTEMATIC REVIEW.

AKUTTE EFFEKTER AF CANNABIS PÅ KOGNITIONEN

Forstyrret verbal indlæring og hukommelse

Forstyrret arbejdshukommelse og andre hukommelsesfunktioner

Forstyrret opmærksomhed (dosis- og opgaveafhængigt)

Forstyrret hæmning (i mindre grad andre eksekutive funktioner)

Forstyrret psykomotorisk funktion

■ Arbejdshukommelse varierer

- the wide range of different working memory tasks employed
- Impaired working memory persisted for a few weeks, dog ...

■ Ved heavy users korrelation ml. hyppighed/mængde og score på WAIS-AH-indeks

- Thames et al: (2014): Cannabis use and neurocognitive

KRONISKE EFFEKTER AF CANNABIS PÅ KOGNITIONEN

Forstyrret verbal indlæring og hukommelse

Forstyrret opmærksomhed og "attentional bias"

Mulig forstyrret psykomotorisk funktion

Blandet evidens for eksekutive funktioner, herunder beslutningstagning
(afhængig af parametre som hyppighed og debutalder)

■ Opmærksomhedsforstyrrelser

- "The hallmark of the intoxicating effects of cannabis"
- Dosisafhængige svækkelser af fokuseret, vedvarende og delt opmærksomhed

SELEKTIV STYRING AF OPMÆRKSOMHEDEN DAN-VAN

- DAN-systemet
 - Afhængig af frontallapperne
 - Bevidst styring
 - Holder VAN-systemet i skak
- VAN-systemet
 - Afhængig af hjernens bagerste dele
 - Ikke-bevidst styring
- Samspillet mellem DAN og VAN
 - ”Dette skal ignoreres” eller ”Dette kræver opmærksomhed”

BEDRING AF FUNKTIONER EFTER OPHØR

(Sandsynlig) vedvarende effekt på opmærksomhed og psykomotorisk funktion

(Mulig) vedvarende effekt på verbal indlæring og hukommelse

Evidens er utilstrækkelig og blandet

- Mange undersøgelser handler om ...
 - 24 timer
 - 21-35 dage
- Få omhandler længere perioder ...
 - 7 dage til 1 år
 - 21 dage til 4-8 år
 - "conspicuous paucity of these studies"

NEUROIMAGING

- Neuroimaging investigations of adolescent and adult cannabis users have yielded somewhat inconsistent findings
 - Volkow, 2016

Zalesky et al. (2012): Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity

Batalla et al. (2013): The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain

- Strukturelle ændringer
 - Amygdala, hippocampus, præfrontale og cerebellare områder
 - Svt. udbredelse af cannaboide receptor
- Ændret
 - Connectivitet
 - "Interhemispheric traffic"
 - aktivitet ved skift ml. hvil/aktivitet

ANDRE RELEVANTE TEMAER

Cannabis og bilkørsel

- Epidemiologi
 - 2 x forøget risiko for MVA
- Hvorfor?
 - Kører langsomt kompenserende
 - Kognitive forringelse ved komplekse opgaver
 - At positionere sig
 - Reaktionsid
 - Delt opmærksomhed
- Gælder både for debutanter og erfarne

Hartman et al. (2013): Cannabis effect on driving skills

Cannabis og psykose

- Signifikant og klar association, men usikkerhed om cause eller consequence
- 1962-2014: Næsten 2000 studier, men
 - "How cannabis interacts with the brain to increase the risk of psychosis is unclear"
 - Curran 2016
- Cannabis, og skizofreni
 - Ved sårbarhed for begge kan cannabis være udløsende faktor
- Skunk vs. hash
 - Skunk: 5 x større risiko for skizofreni
 - Hash: ikke forøget risiko

HVORFOR ER ADOLESCENSEN EN SÅRBAR PERIODE? (SÆRLIG FOR CANNABIS)

- Karakteriseret ved
 - Synaptisk pruning og øget myelinisering
- Hypotesen om det endocannaboide system
 - Medierer cannabis-effekter, men ...
 - Er involveret i fysiologiske processer bag appetit, smerteoplevelser, hukommelse og humør

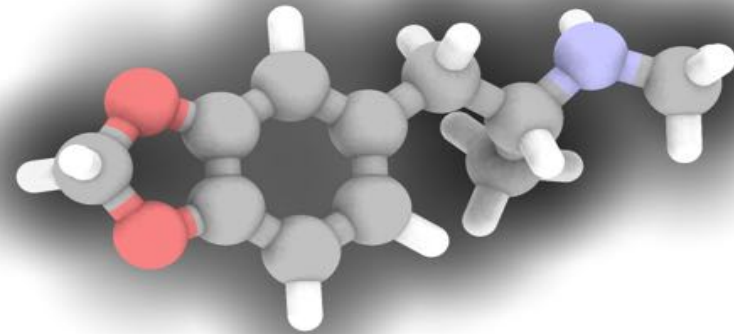
VIRKEMÅDE - ECSTASY (MDMA, MDA)

- Serotonerge system
 - Øge udskillelsen
 - Forstyrrer genoptagelsen
- Potentielt blivende ændringer
- Dopamin
 - Vis øget udskillelse
- Kvinder mere følsomme?

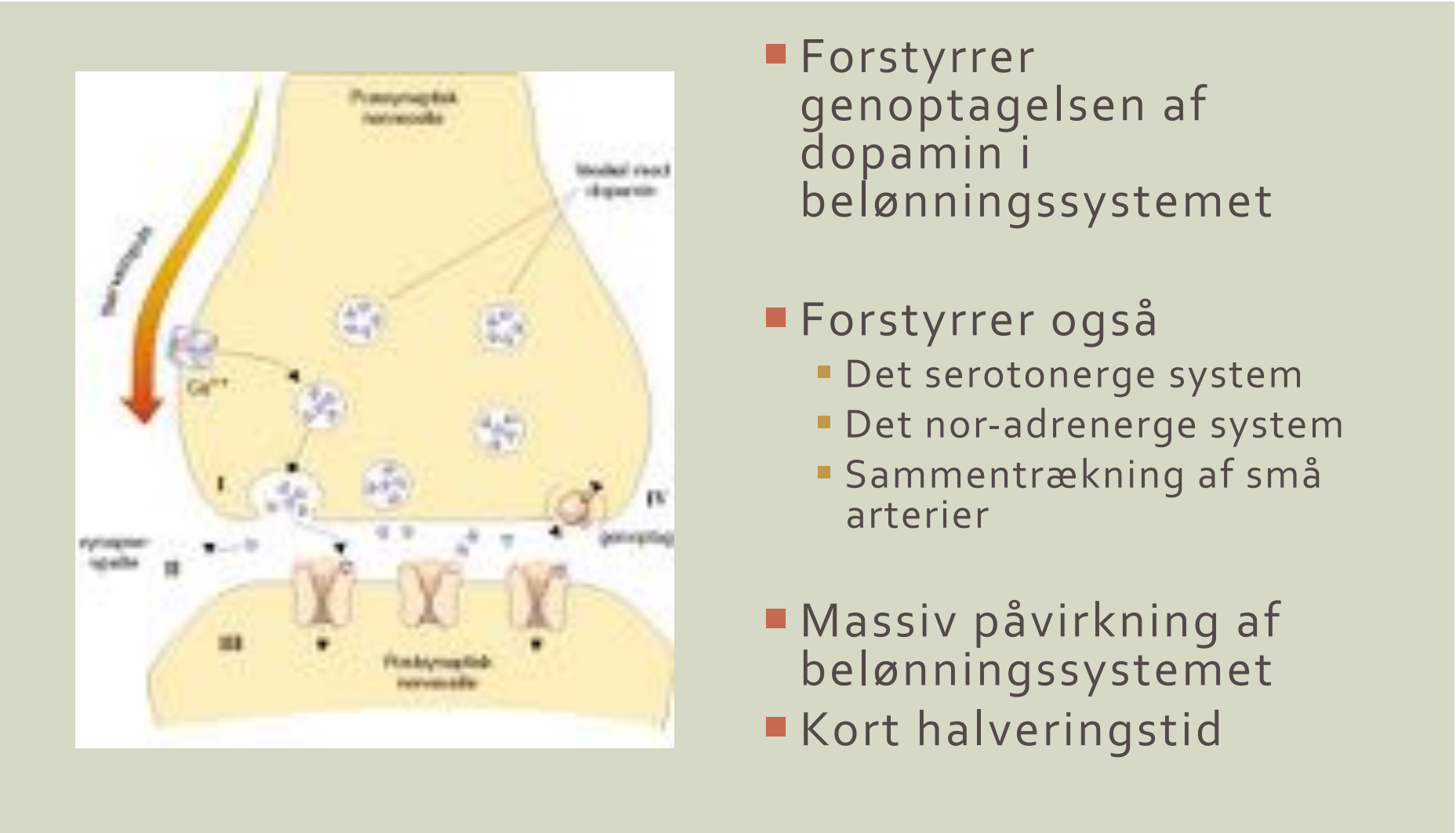


NEUROPSYKOLOGISKE PROFILER – ECSTASY (MDMA, MDA)

- Kognitive fund
 - Eksekutiv styring
 - Opmærksomhed
 - Indlæring
 - Mental fleksibilitet
- Og ikke mindst ...
 - Humør
 - Mid-week-depressions
 - Kronisk affektfladhed
 - Fysisk



KOKAINS VIRKEMÅDE



- Forstyrrer genoptagelsen af dopamin i belønningssystemet
- Forstyrrer også
 - Det serotonerge system
 - Det nor-adrenerge system
 - Sammentrækning af små arterier
- Massiv påvirkning af belønningssystemet
- Kort halveringstid

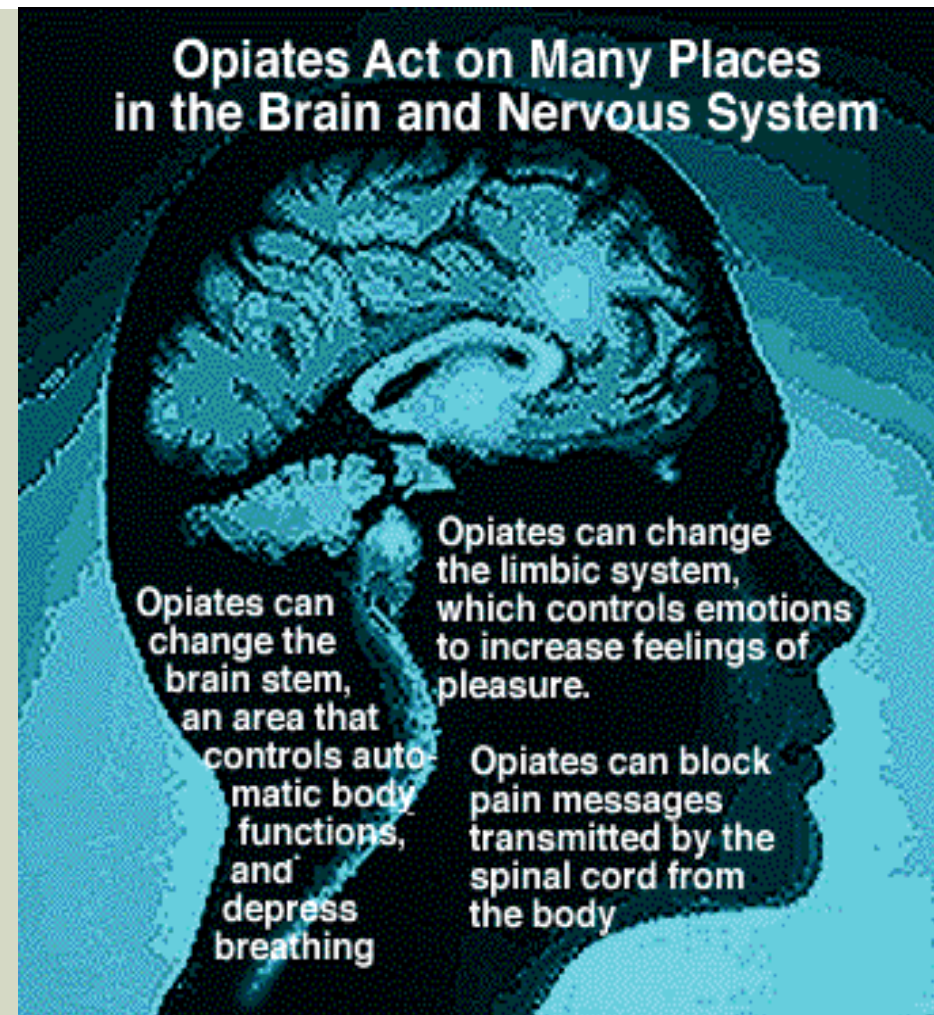
NEUROPSYKOLOGISKE PROFILER -KOKAIN



- Kroniske kokainmisbrugere
 - Nedsat reaktionstid, opmærksomhed, indlæring, hukommelse, kognitiv fleksibilitet
 - Ændringer i
 - blodgennemstrømning og metabolisme
 - hjernebarken (frontalt og temporalt)
 - subkortikalt (amygdala, hippocampus)
 - basale regioner (striatum)
- Bedring ved ophør – ja og nej

NEUROPSYKOLOGISKE PROFILER - HEROIN

- Akut effekt
 - Primært impulskontrol
 - Sekundært opmærksomhed, mentalt tempo
- Langtidseffekt
 - Negative fund indenfor stort set alle kognitive domæner



ORGANISKE OPLØSNINGSMIDLER

- **Inhalant Use and Inhalant Use Disorders in the United States**
 - Matthew et al. (2011)
- **Patterns of substance use, delinquency, and risk factors among adolescent inhalant users**
 - Nakawagi et al. (2015)