



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

LTJ-fakulteten, SLU

Odling av Cannabis för dess medicinska egenskaper

- Hur odlingstekniska åtgärder kan anpassas för att optimera dess cannabinoidinnehåll

Cannabis cultivation for its medicinal properties

- How cultivation techniques can be adapted to optimize cannabinoid content.

av:

Kristian Liwell & Axel Fälth

Odling av Cannabis för dess medicinska egenskaper

Cannabis cultivation for its medicinal properties

Kristian Liwell & Axel Fälth

Handledare: Lars Mogren, Forskarassistent, SLU Alnarp Institutionen för Biosystem och Teknologi
Examinator: Håkan Asp, Universitetslektor, SLU Alnarp Institutionen för Biosystem och Teknologi

Självständigt arbete vid LTJ-fakulteten, SLU

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: G2E

Kurstitel: Kandidatarbete i Biologi

Kurskod: EX0493

Program/utbildning: Trädgårdsingenjörsprogrammet – odling

Utgivningsort: Alnarp

Utgivningsår: 2013

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Cannabis, cannabinoider, bioaktiva ämnen, odlingsteknik, cannabisbaserad medicin, Sativex®, THC

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för landskapsplanering, trädgårds- och jordbruksvetenskap, SLU
Institutionen för Biosystem och Teknologi

Sammanfattning

Cannabis har länge använts som medicinalväxt. Genom att läkemedlet Sativex® 2011 godkändes av läkemedelsverket för förskrivning gavs ett allmänt erkännande av att *Cannabis* kan användas för sina terapeutiska egenskaper. Då det saknas en sammanställning av området på svenska är syftet med det här arbetet att belysa inverkan av förädlingsarbete, odlingstekniska åtgärder och andra metoder som rör framställningen av det botaniska råmaterial (BRM) som kan vidareförädlas till cannabisbaserade mediciner (CBM). Växten och dess bioaktiva substanser beskrivs också översiktligt. Slutsatsen efter att ha undersökt material som publicerats i ämnet är att både förädlingsarbete och odlingsteknik till stor del avgör både kvantitet av och kvalitet på de bioaktiva substanserna hos *Cannabis*.

Summary

Cannabis has long been used as a medicinal plant. When Sativex® was granted for prescription by the Swedish medicinal products agency (Läkemedelsverket) a general approving that *Cannabis* can be used for its therapeutic properties were made. As there is no compilation on the subject in Swedish, this thesis aims to give a review of breeding work, cultivation techniques and other methods used to produce the botanical raw material (BRM) for *Cannabis* based medicines (CBM). The plant and its bioactive substances are also briefly described. After reviewing the published material regarding the subject, it was concluded that both breeding and cultivation techniques is paramount to both quantity and quality of the bioactive substances.

Förkortningar

BDS = Botanical Drug Substance

BRM = Botanical Raw Material

CBC = Cannabichromene

CBD = Cannabidiol

CBG = Cannabigerol

CBM = Cannabis Based Medicine

CBN = Cannabinol

PAR = Photosynthetically Active Radiation

THC = Tetrahydrocannabinol

THCA = Tetrahydrocannabinol Acid

Innehållsförteckning

1. Introduktion.....	1
1.1. Bakgrund.....	1
1.2. Syfte.....	1
1.3. Frågeställningar.....	1
1.4. Historia.....	2
2. Material och Metod.....	4
3. Resultat.....	4
3.1. Växtbeskrivning.....	4
3.1.1. Art.....	4
3.1.2. Släkte.....	5
3.1.3. Morfologi.....	6
3.2. Kemiska substanser i Cannabis med medicinsk potential.....	7
3.3. Cannabis terapeutiska effekter.....	8
3.4. Kort om genetiken hos Cannabis.....	9
3.5. Växtförädling.....	10
3.6. Vegetativ förökning.....	12
3.7. Cannabis och dess naturliga livscykel.....	13
3.8. Odling av Cannabis med högt cannabinoidinnehåll.....	13
3.8.1 Fotoperiod.....	13
3.8.2. Ljusintensitet.....	14
3.8.3. Belysning.....	14
3.8.4. UV-B.....	15
3.8.5. Temperatur.....	15
3.8.6. Atmosfärsammansättning.....	15
3.8.7. Kulturtid.....	15
3.8.8. Krukdensitet.....	16
3.8.9. Bevattning.....	16
3.8.10. Gödsling.....	16

3.8.11. Substrat.....	17
3.9. Skörd.....	17
3.10. Växtskydd.....	18
3.11. Regelverk.....	20
4. Diskussion.....	20
5. Referenser	23

1. Introduktion

1.1. Bakgrund

Den 20:e december 2011 godkände läkemedelsverket läkemedlet Sativex® för förskrivning i Sverige (Läkemedelsverket, 2011). Det var första gången i modern tid som svenska patienter fick tillgång till en medicin baserad på extrakt från växter av släktet *Cannabis*. Runt om i världen pågår samtidigt en mängd forskningsprojekt kring hur ämnen utvunna ur *Cannabis* kan användas för medicinska ändamål och nya rön publiceras i strid ström. I dagsläget undersöks flera olika cannabinoider (ämnen som enbart påträffas hos *Cannabis*) och dess effekt på en rad olika sjukdomstillstånd som t.ex. allergier, astma, epilepsi, illamående, kronisk smärta, spasticitet. Enligt British Journal of Pharmacology publiceras det numer över 10 000 artiklar om året som berör *Cannabis* och i synnerhet cannabinoiders inverkan på människan och dess medicinska potential (Bab, 2011).

Cannabis har i tusentals år använts för dess starka fibrer och medicinska egenskaper. Framför allt har man använt sig av växten för dess smärtstillande och lugnande egenskaper, men den har även varit en viktig del i religiösa och spirituella sammanhang (Russo, 2007). Med framväxandet av den moderna västerländska medicinen under 1900-talet försvann användandet av *Cannabis* som medicin nästan helt, men har under det senaste decenniet sakta börjat återfå sin status som en användbar medicinalväxt (Zuardi, 2006). *Cannabis* benämns i litteraturen på många olika sätt. På svenska använder man vanligen namnet hampa. I detta arbete kommer hampa inte att användas då det inte förekommer i litteraturen som rör *Cannabis* för medicinsk användning. Endast namnet *Cannabis* kommer brukas och syftar då på alla arter och underarter inom släktet *Cannabis*, oavsett användningsområde (se s.4).

1.2. Syfte

Trots ämnets aktualitet och omfattning saknas en sammanställning på svenska av forskningsresultat kring medicinsk tillämpning samt en genomgång av hur produktionsprocessen för medicinskt optimerad *Cannabis* går till.

Syftet med detta arbete är att:

- På ett övergripande sätt belysa de odlingstekniska åtgärder som krävs för att producera högkvalitativa råvaror för utvinning av medicinskt användbara substanser.
- Översiktligt beskriva *Cannabis*, dess historia, morfologi, taxonomi, kemiska egenskaper samt dess påverkan på människan.

1.3. Frågeställningar

- Hur kan man genom odlingstekniska åtgärder påverka innehållet av verksamma substanser hos *Cannabis* för medicinsk användning?
- Vilka bioaktiva substanser återfinns hos *Cannabis* och hur kan dessa substanser användas medicinskt?

1.4. Historia

Kvarlämningar från Taiwan och Kina indikerar att människan har använt *Cannabis* och cannabisprodukter i mer än 12 000 år (Abel, 1980). De starka fibrerna användes för tillverkning av rep och kläder och de näringsrika fröna nyttjades som föda. De första dokumenterade fallen där *Cannabis* används för sina medicinska egenskaper härstammar från Kina och är över 4000 år gamla (Touw, 1981). I Indien var bruket av cannabis för medicinska och religiösa ändamål utbrett redan på 1000-talet f.kr (Zuardi, 2006). Även i faraonernas Egypten förekom *Cannabis* som medicin (Russo, 2007). I Europa har *Cannabis* använts nästan lika lång tid. Enligt Kabelik et al. (1960) finns det arkeologiska bevis för att *Cannabis* användes för mer än 7000 år sedan av folkgrupper som levde i regionen som nu utgörs av Tjeckien. Det första omnämmandet i en europeisk text kommer från ca 450 f.kr (Russo, 2007). Det var den grekiske historieberättaren Herodotus som efter en resa i till de skytiska stammarna i området kring kaspiska havet skildrade deras användning av *Cannabis* som ett berusningsmedel.

Under medeltiden spred sig bruket av *Cannabis* från Indien till mellanöstern och vidare till Afrika. Flera vittnesmål om växtens medicinska potential finns nedtecknade i gamla arabiska skrifter från år 1000e.kr och framåt. Bland annat beskriver Ibn al-Badir 1464 hur epilepsi botats med hjälp av *Cannabis* (Zuardi, 2006). Under samma period odlades *Cannabis* i Europa, men då mestadels för fiberproduktion. Dess medicinska egenskaper omnämns dock i flera europeiska medicinska verk, bland annat beskriver Hildegard von Bingen i sin bok "Physica" (ca 1150e.kr) hur *Cannabis* kan användas för att bota huvudvärk och hjälpa till vid sårläggning (Frankhauser, 2002). I norden introducerades *Cannabis* av hemvändande vikingar. Lämningar från hamparep och textilier har påträffats i arkeologiska lämningar från 850e.kr (Fröier, 1960). Sedan dess har *Cannabis* odlats i nordn, med en kulmen på 1940-talet då över 1000ha kultiverades årligen. År 1965 förbjöds dock all odling av *Cannabis* i Sverige (Holstmark, 2006).

Under 1800-talet började europiska läkare intressera sig för *Cannabis* medicinska egenskaper (Frankhauser, 2002). År 1839 publicerade den irländska läkaren William B. O'Shaughnessy boken "On the preparation of the Indian Hemp or gunjah", där han delar med sig av sina erfarenheter från tiden då han var stationerad i Indien. O'Shaughnessy beskriver flera sjukdomstillstånd, bl.a reumatism, kolera, kramper och spasticitet till följd av stelkramp och rabies, där han observerat hur *Cannabis* kan användas för att lindra eller bota besvären (Zuardi, 2006). O'Shaughnessys observationer fick snabbt genomslag inom läkarkåren då man saknade lindrande behandling för de patienter som genomled den stora koleraepidemin som härjade i Europa under 1850-talet (Frankhauser, 2002). O'Shaughnessys observationer ledde till att cannabisextrakt inkluderades i den engelska farmakopén "British Pharmacopoeia" (Kalant, 2001).

Ungefär samtidigt som O'Shaughnessys rön om kolerabehandling spred sig från England gjorde den franska läkaren Louis Aubert-Roche liknande observationer i Egypten på hur haschish (harts utvunnet ur *Cannabis*) kunde användas för att lindra kolerabesvär (Frankhauser, 2002). I Frankrike hade vid den här tiden även Dr. Jacques-Joseph Moreau börjat intressera sig för *Cannabis* och i synnerhet dess effekt på det mänskliga psyket. Hans forskning ligger idag till grund för den moderna psykofarmakologin och hans försök på sig själv ledde till publikationen av "Du

Hashish et de l'Alienation Mentale: Etudes Psychologiques" (fritt översatt "Om hasch och mental sjukdom") som fortfarande är en ansedd beskrivning av *Cannabis* effekter på psyket (Kalant, 2001).

Under andra halvan av 1800-talet fortsatte intresset för *Cannabis* medicinska egenskaper att öka och det publicerades över 100 vetenskapliga artiklar i ämnet. 1860 hölls den första konferensen om medicinsk användning av *Cannabis*, organiserad av Ohio State Medical Society (Zuardi, 2006). I takt med att *Cannabis* accepterades av läkarkåren började ett flertal kommersiella laboratorier framställa tinkturer och extrakt för försäljning. Råvarorna importerades till Europa vid den tiden oftast från Indien, men även från Algeriet och Egypten. Under slutet av 1800-talet och i början på 1900-talet var användandet av cannabispreparat omfattande (Frankhauser, 2002) och förskrevs som lugnande medel vid behandling av sömnlöshet, melankoli, kolera, stelkramp, rabies, astma, luftrörskatarr, som smärtstillande vid behandling av bland annat huvudvärk, migrän, hjärntumörer, neuropatisk smärta (nervsmärta), eller för att öka aptit och stimulera matspjälkningssystemet (Zuardi, 2006).

Under 1900-talets början utvecklades en rad läkemedel med en mer specifik verkan som behandlade många av de sjukdomstillstånd där *Cannabis* tidigare visat sig hjälpa. Mot infektionssjukdomar, som kolera och stelkramp, utvecklades antibiotika som i princip utrotade dessa sjukdomar i västvärlden. Stort genomslag fick också aspirin (acetylsalicylsyra) med sina smärtstillande och antiinflammatoriska egenskaper (Frankhauser, 2002). Detta ledde till minskad efterfrågan på cannabispreparat och i samband med första världskrigets utbrott blev det svårare att importera *Cannabis* från de producerande länderna. På 1930-talet upphörde förskrivningen av cannabispreparat nästan helt och *Cannabis* ströks ur både den brittiska och amerikanska farmakopén. Kalant (2001) hävdar att uteslutandet till stor del berodde på att preparaten vid den tiden inte var tillräckligt homogena, lagringsbarheten var begränsad och opålitlig samt det faktum att nya och mer specifika läkemedel tagits fram. Vidare anammade flera länder vid den här tiden restriktivare narkotikalagar där även *Cannabis* var inkluderat (Frankhauser, 2002).

På 1940-talet isolerade amerikanska och brittiska forskare cannabidiol (CBD) och olika tetrahydrocannabinoler (THC) ur *Cannabis* och fastslog att den psykoaktiva effekten till största del kom från THC (Kalant, 2001). 1964 lyckades israeliska och tyska forskare med att syntetisera THC och andra cannabinoider vilket i sin tur ledde till upptäckten av receptorer CB₁ och CB₂ i det centrala- respektive perifera-nervsystemet (Bab, 2011). Efter upptäckten av receptorer påbörjades sökandet efter en endogen (kroppsegen) cannabinoid, vilket resulterade i att Devane et al. (1992) identifierade anandamid, som likt THC binder till CB₁-receptorn. Upptäckten resulterade i att forskningen kring *Cannabis* och dess medicinska potential åter tog fart. I en rapport från det engelska överhuset, House of Lords (1998), fastslogs att det fanns tillräckligt med incitament på att *Cannabis* har medicinskt användbara egenskaper för att utöka forskningen kring ämnet. I rapporten framgår att forskningen kring *Cannabis* medicinska effekter bör prioriteras då den efter år av förbud hamnat på efterkälken. Det resulterade bl.a. i att GW Pharmaceuticals tilläts odla och förädla *Cannabis* för den farmaceutiska marknaden.

2. Material och metod

Med odling av *Cannabis* och dess medicinska användningsområden i fokus utfördes en litteraturstudie på relaterat material. Mängden publicerat material som rör *Cannabis* medicinska effekter är närmast oöverskådlig med 10.000-tals artiklar publicerade bara de senaste åren. För att få en översiktlig bild av situationen har review-artiklar använts. För att hålla tidsramen har arbetet avgränsats och tar endast upp de mest grundläggande aspekterna kring *Cannabis* medicinska egenskaper. Angående produktion och odlingstekniska åtgärder är tillgången på granskade artiklar mycket mer begränsad. Det har visat sig finnas en rad publikationer som redogör för tillvägagångssätt för cannabisproduktion, men huvuddelen av detta material saknar vetenskapliga grunder. Detta till trots finns material som av författarna bedömts som trovärdigt. I detta arbete har flera ogranskade publikationer används för att fylla de luckor där granskade artiklar saknas. Databaser som "Web of knowledge", "Web of Science" och "Scopus" har använts, men också "Google Scholar". Sökord och fraser som använts är bl.a. "cannabis", "cannabis cultivation", "therapeutic + cannabis", "cannabinoid synthesis" osv. Utvecklingsarbetet och framställningen av Sativex®, av företaget GW Pharmaceutical, har utgjort en röd tråd för informationsinsamlingen och uppbyggnaden av arbetet. För att behålla fokus på biologi och hortikultur har politiska omständigheter utelämnats.

3. Resultat

3.1. Växtbeskrivning

3.1.1. Art

Växtsläktet *Cannabis* har under lång tid varit upphov till livliga diskussioner bland botanister och taxonomer på grund av sin morfologiska diversitet. Namnet *Cannabis sativa* betyder "odlad cannabis" och användes första gången av Fuchs 1543 och avsåg då fiberhampa (Russo, 2007). 1753 publicerade Carl von Linné "*Species Plantarum*" och gav den där samma namn, *Cannabis sativa* L. Senare samma sekel, 1783, beskrev den franske botanisten Lamarck en, vad han ansåg, annan art i samma släkte, *Cannabis indica* Lam. Han ansåg att den kortare, bredbladiga och mer kompakta plantan från Indien borde klassas som en egen art. En tredje art, *Cannabis ruderalis*, beskrevs 1924 av Janischevsky (McPartland, 2004). *C. ruderalis* anses vara en av människan ej odlad växt och således mer ursprunglig och placeras geografiskt till Kazakstan och centrala Ryssland. Dessa tre artnamn har varit allmänt accepterade under större delen av 1900-talet (se figur 1 för skillnader i växtsätt). Dock hävdar Small och Cronquist (1976) att då all *Cannabis* är diploid och inget hinder verkar finnas för korsbefruktnings inom genus, borde man endast behandla *Cannabis* som en art, med två underarter. *Cannabis sativa* subsp. *sativa* räknas som den nordliga underarten och har använts för fiber- och fröproduktion och har en låg halt av THC. Den andra underarten som Small och Cronquist (1976) erkänner är *Cannabis sativa* subsp. *indica*, vilken främst har använts för sitt höga innehåll av THC och sina berusningsegenskaper.

På senare år har dock ny teknik möjliggjort genetiska studier av ett slag som inte tidigare botanister haft tillgång till. En studie som utfördes av Hillig (2005) kom fram till att den genetiska variationen inom släktet *Cannabis* var för divergerad för att kunna klassas som en art. Studien stödde teorin att åtminstone *Cannabis sativa* och *Cannabis indica* bör skiljas, möjligtvis också *Cannabis ruderalis*. Då fokus för det här arbetet ligger på framställningen av cannabisbaserad medicin (CBM) refereras till växten endast som *Cannabis*. Även om *Cannabis sativa* och *Cannabis indica* bör skiljas åt innehåller sorterna som används vid framställning av CBM oftast gener från båda arter. På vissa ställen i texten förekommer dock artepiteteten, men då endast för att klargöra släktskap och ursprung.

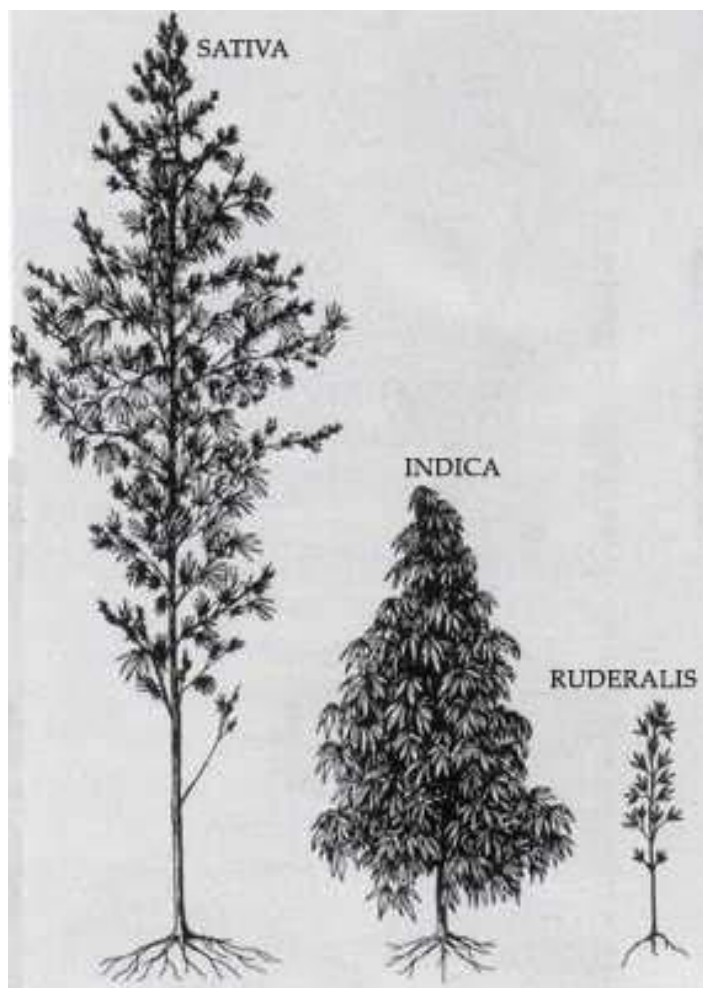


Fig 1. Cannabis (Lyapiss, 2006)

3.1.2. Släkte

Cannabis har under historiens gång placerats in i en rad olika släkten. Endlicher skapade 1837 en egen familj, Cannabaceae, i ordningen Urticales för *Cannabis sativa* och den nära besläktade humle (*Humulus lupulus*) (McPartland, 2004). Så skulle det inte förhålla sig länge, 1880 flyttade Bentham och Hooker *Cannabis* till Urticaceae, nässel familjen, och endast några år efter, 1889, placerade Engler och Prantl *Cannabis* i Moraceae, fikonfamiljen. Senare taxonomister placerade återigen *Cannabis* i familjen Cannabaceae tillsammans med *H. lupulus* (Thorne, 1992). Där återfinns *Cannabis* idag även om nya rön dock starkt tyder på att Cannabaceae bör ingå i Celtidaceae (Song et al., 2001).

3.1.3. Morfologi

Cannabis är en ettårig ört med ett högt och upprätt växtsätt och kan under gynnsamma förhållanden bli upp till 5 meter hög (Clarke, 2002). Bladen är sammansatta och sågtandade med vanligen sju till nio delblad (Rosenthal, 2010). *Cannabis* är dioik, vilket är ovanligt för annueller och innebär att hon- och hanblommor återfinns på olika plantor. Hermafroditism, båda könen på samma planta, är dock vanligt förekommande. Honplantor och hanplantor är morfologiskt lika under den vegetativa fasen (Mohan Ram, 1985). Dock kan nodlängd, tillväxttakt och förgrening indikera vilket kön plantan senare kommer att utveckla. Pollen, från hanplantan, sprids med vinden och befruktar honplantan (Rosenthal, 2010). *Cannabis* är generellt en kortdagsväxt (möjligen är *C. ruderalis* dagsneutral). Växten är normalt diploid ($2n=20$) men polyploida individer kan induceras med hjälp av substansen colchicin. Colchicin hämmar delningen av kromosomer i mitos vilket leder till dubbel kromosomuppsättning ($4n=40$).

Den morfologiskt mest intressanta delen av cannabisplantan vid framställning av CBM (Cannabis Based Medicine) är den racemösa blomställningen hos honplantan (se figur 2). Varje blomma består av ombildade högblad som omsluter fruktämnet (Clarke, 1981). På de ombildade högbladen återfinns ett flertal olika cannabinoidproducerande glandler. Hos *Cannabis* finns både oskaftade och skaftade glandler, s.k. glandelhår. Det är de skaftade glandelhåren som utsöndrar mest cannabinoider. Vid utebliven befruktning fortskrider nybildandet av blommor i upp till 10 veckor efter blominitieringen (Potter, 2009). Detta innebär att varje obefruktad honplanta kan bestå av tusentals blommor som var och en utsöndrar cannabinoider genom sina glandler. Då få glandelhår återfinns på hanplantan är den inte av samma intresse.

Det är fortfarande oklart vilken funktion dessa glandelhår har hos växten, men en rad olika hypoteser har presenterats genom åren, bland annat att de har en repellerande effekt på skadedjur och skyddar mot fysiologisk stress, så som uttorkning och extrema temperaturer (Potter, 2009).

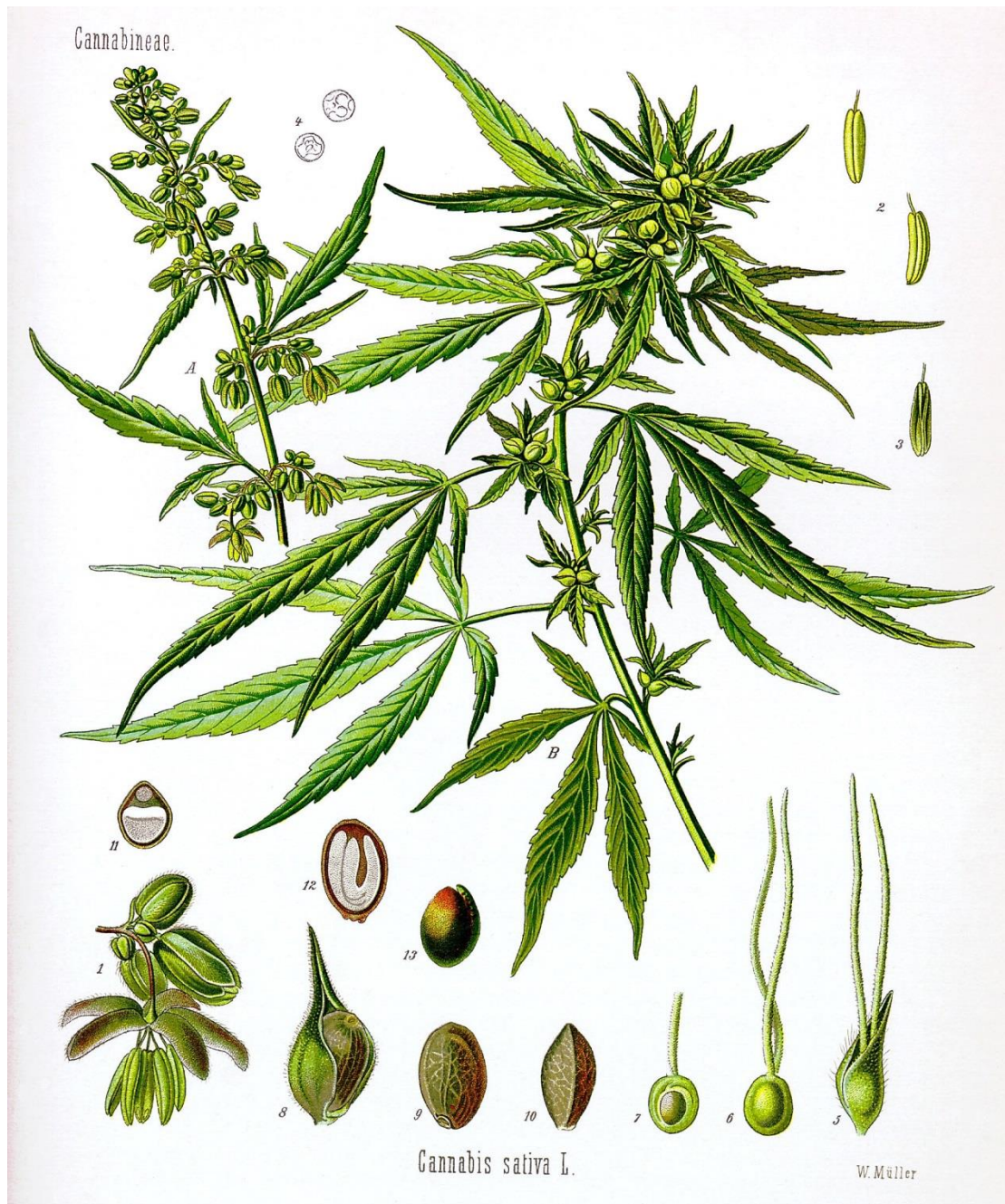


Fig 2. *Cannabis sativa* L, (Köhler, H.A. 1887)

A. Hanplanta B. Honplanta 1. Kluster av hanblommor 2-3. Hanblomma 4. Pollenkorn 5. Opollinerad honblomma 6-13. Frö i olika mognadsstadier

3.2. Kemiska substanser i *Cannabis* med medicinsk potential

I *Cannabis* återfinns minst 525 olika kemiska föreningar varav 85 av dessa klassas som cannabinoider och återfinns enbart hos släktet *Cannabis* (ElSohly, 2005). Definitionen av en cannabinoid har efter upptäckten av deras existens breddats och inkluderar idag inte bara de i *Cannabis* naturligt förekommande C_{21} -föreningarna utan även andra föreningar, naturliga eller syntetiska, som binder till någon av de 2 CB-receptorerna. De i *Cannabis* naturligt förekommande cannabinoiderna kallas numer

för phytocannabinoider, de ämnen som produceras naturligt i kroppen benämns endocannabinoider och de syntetiskt framtagna cannabinoiderna delas upp i ”klassiska” och ”icke-klassiska” beroende på om deras strukturella uppbyggnad påminner om naturliga phytocannabinoider eller ej (ElSohly, 2002). Phytocannabinoiderna kan i sin tur delas upp i ett tiotal undergrupper efter sin strukturella sammansättning. Några av dessa undergrupper är särskilt intressanta då de besitter medicinskt användbara egenskaper, se tabell 1.

Tabell 1. Olika farmaceutiska egenskaper hos några av phytocannabinoidgrupperna enligt Brenneisen (2007).

Ämnesgrupp:	Huvudsakliga farmaceutiska egenskaper:
Cannabigerol-gruppen (CBG)	antibiotisk, antimykotisk, antiinflammatorisk, smärtstillande.
Cannabichromene-gruppen (CBC)	antiinflammatorisk, antibiotisk, antimykotisk, smärtstillande.
Cannabidiol-gruppen (CBD)	ångestdämpande, antipsykotisk, smärtstillande, antiinflammatorisk, antioxidant, antispastisk.
Δ -9-Tetrahydrocannabinol-gruppen (THC)	euforisk, smärtstillande, antiinflammatorisk, antioxidant, antiemetisk.
Cannabinol (CBN)	sedativ, antibiotisk, antiepileptisk, antiinflammatorisk

Enligt Mahlberg (2004) syntetiseras cannabinoiderna i skaftade glandler (körtlar), glandelhår på växtens blad, stam och framför allt på dess blommor. *Cannabis* innehåller även upp till 140 olika terpenener som ger växten dess karakteristiska doft. Några av dessa är unikt förekommande hos *Cannabis* (ElSholy, 2005). Det är fortfarande oklart om terpenerna från *Cannabis* har någon medicinsk effekt, men det finns starka indicier som tyder på att terpenener kan ha en synergistisk verkan tillsammans med cannabinoider (Russo, 2011). Detta kan ses som en anledning till att framställa CBM från botaniskt råmaterial istället för att syntetisera cannabinoider i laboratorier. Det är sedan tidigare känt att vissa terpenener kan stimulera membran i lungsystemet och på så sätt underlätta upptaget av andra substanser (Brenneisen, 2007). I övrigt återfinns hos *Cannabis* en rad olika kväveföreningar, aminosyror, proteiner, kolväten, fettsyror och flavonoider som även återfinns i många andra växter, dvs. inte är unika för *Cannabis*.

3.3. *Cannabis* terapeutiska effekter

När *Cannabis* konsumeras sker en rad komplexa bio-kemiska reaktioner i människan som är direkt kopplat till cannabinoid-receptorerna CB₁ och CB₂ i det centrala-respektive perifera-nervsystemet (Piomelli et al., 2000). CB₁ och CB₂ receptorerna är en del av det endocannabinoida signalsystemet som har en reglerande och modulerande funktion hos människan. Kännedomen kring hur det endocannabinoida signalsystemet interagerar med övriga kroppsfunktioner är under utredning och nya rön publiceras i strid ström. Det finns starka indikationer som tyder på att det detta

signalsystem är inblandat i bl.a. regleringen av humör, minneshantering, kognition, koordination, perception, sömn, kroppstemperatur, aptit och immunförsvarsreaktioner (Robson, 2001). Då phytocannabinoider binder till samma receptorer som kroppens egna endocannabinoider kan man med dess hjälp manipulera och styra signalerna som det endocannabinoida signalsystemet avger, och på så sätt påverka de kroppsfunktioner som är kopplade dit. Grotenhermen (2002a) sammanställer de sjukdomstillstånd där *Cannabis* har terapeutiska effekter och lindrar symptom.

Bekräftad effekt:

- Illamående
- Uppkastningar
- Anorexi och viktnedgång
- Spasticitet
- Smärtsamma tillstånd (i synnerhet neuropatisk smärta)
- Rörelsesvårigheter
- Astma
- Grön starr

Ej bekräftad, men starka indikationer på effekt:

- Allergier
- Inflammationer
- Infektioner
- Epilepsi
- Depression
- Bipolär sjukdom
- Ängeststörningar
- Beroende- och abstinensproblem

Dessutom utreds *Cannabis* effekter vid behandling av vanligt förekommande sjukdomstillstånd, som feber och blodtrycksproblem, men även vid allvarigare åkommor som autoimmuna sjukdomar, neurodegenerativa sjukdomar (t.ex. demenssjukdomar och Parkinsons sjukdom) och cancer (Grotenhermen, 2002a). I dagsläget är cannabisextrakt (Sativex®) godkänt för förskrivning enbart till MS-patienter med spasticitet, men fler behandlingsområden är under utredning. Sativex® innehåller både THC och CBD då kombinationen av dessa två cannabinoider har visat sig ge mer effekt än om de administreras var för sig. För behandling mot smärta i samband med cancer pågår just nu kliniska studier i Fas 3 för Sativex®. En annan formulering av cannabisextrakt utreds i Fas 2 för behandling vid ulcerös kolit (inflammatoriskt tarmsjukdom) och metabolt syndrom/diabetes (GW Pharmaceuticals, 2012c).

3.4. Kort om genetiken hos *Cannabis*

All genetisk information som överförs från generation till generation återfinns hos pollenkornet från hanplantan och fröämnet hos honplantan (Raven et al., 2005). Pollen och fröämne kallas för gameter, eller könsceller, och enheterna som överför informationen som ger uttryck för plantans karaktär kallas gener. Individer i en

population har två likadana uppsättningar gener ($2n$) i varje cell, förutom i könscellen där det endast finns en genuppsättning ($1n$). Vid befruktning sammansmälter en genuppsättning från vardera förälder och bildar ett frö. Hos *Cannabis* är det haploida kromosomantalet 10 ($1n$) och det diploida kromosomantalet 20 ($2n$) (Clarke, 1981). Varje kromosom innehåller hundratals gener som påverkar varje fas av tillväxt och utveckling hos plantan. När två plantor med samma genuppsättning korsbefruktras, eller om en planta befruktar sig själv, och avkomman uppvisar liknande egenskaper som föräldrarna, samt att alla efterföljande generationer också uppvisar samma egenskaper kallas det för "true breeding", eller att avla rent. Plantan är då homozygot och uppvisar "sanna" egenskaper, vilket betyder att alla efterföljande generationer också kommer ha detta drag. I förädlingsarbetet med *Cannabis* är det just det här man försöker uppnå då man vill bevara en egenskap.

När en korsbefruktning producerar avkomma som uppvisar olika egenskaper jämfört med föräldrarna, alltså inte har "sanna" egenskaper, kallas den för hybrid eller heterozygot. Föräldrarna har gener som segregerar eller skiljer sig och inte bevarar samma egenskaper i efterföljande generationer. Monohybrider är korsningar som endast skiljer sig på en egenskap, dihybrider skiljer sig på två egenskaper (Raven et al., 2005). Om två "true breeding" plantor med olika egenskaper korsas med varandra kommer endast en av de två olika egenskaperna att manifesteras hos avkomman i den första generationen, den s.k. F_1 generationen. Den egenskapen är dominant, den dominerar över den andra, recessiva egenskapen. Om plantor ur F_1 generationen tillåts att självbefrukta sig kommer dock den recessiva egenskapen att uppvisas på nytt i nästa generation, F_2 . Från F_2 generationen kan det sedan selekteras ut nya föräldrar som uppvisar önskade egenskaper för att skapa nya sorter som avlar rent (Clarke, 1981). En sådan selektering görs när F_2 generationen uppvisar mer extrema egenskaper än vad som återfanns hos föräldragenerationen. En egenskap som efterfrågas vid förädling av CBM är högt THC-innehåll. Korsning av en förälder med högt THC-innehåll, P_1 , och en förälder med lågt THC-innehåll, P_2 , ger avkomman F_1 som är en hybrid med mellanhögt THC-innehåll. Om F_1 sedan självbefruktras kommer hybrider i F_2 generationen inte bara att uppvisa egenskaper från både P_1 och P_2 , dvs. både ett högt och ett lågt THC-innehåll, utan också egenskaper från F_1 . Dessutom kommer nya egenskaper uppstå i F_2 generationen och exemplar med extra högt respektive extra lågt THC-innehåll har förädlats fram (Clarke, 1981).

3.5 Växtförädling

Intensivt förädlingsarbete pågår idag på *Cannabis*. Man kan urskilja två olika inriktningar på detta arbete beroende på om man odlar *Cannabis* för fiberproduktion eller för medicinskt syfte och dessa skiljer sig åt vad gäller vilka egenskaper som eftersträvas (de Meijer 2004). Sorter som ska användas för fiber eller fröproduktion är vanligtvis monoika för en jämnare tillväxt och blomning. Hög avkastning och bra kvalitet på fibrerna samt ett lågt innehåll av psykoaktiva ämnen premieras hos dessa sorter. Vid odling av *Cannabis* för fiberproduktion i Europa måste man använda sig av EU-godkända sorter. 2012 var ett 40-tal olika sorter godkända (Jordbruksverket, 2013). För att en sort ska bli godkänd krävs att THC-halten är under 0.20 %.

Vid förädlingsarbete av *Cannabis* för medicinskt ändamål ignoreras plantans fiberkvalité (de Meijer, 2004). Vad som istället förädlas fram är ett högt

cannabinoidinnehåll, framför allt THC. Vidare är hög avkastning, plantans vigör, hårdighet, motståndskraft mot sjukdomar och skadegörare, lämplig förgrening samt kön karaktärer hos plantan som anses viktiga (Clarke, 1981). Dessutom är egenskaper hos honblomman av yttersta vikt, eftersom det på grund av den höga koncentrationen av cannabinoider främst är i den delen av växten man hämtar råmaterialet till cannabisextrakt. Färg, form, smak, lukt, och frösättning är egenskaper hos honblomman som har varit av intresse för tidigare förädlingsarbete med inriktning på medicinsk *Cannabis* i rökt form. Då cannabisrök innehåller ett flertal hälsovådliga ämnen är det inte troligt att CBM i framtiden kommer att förekomma i denna form, vilket får som konsekvens att förädlingsarbetet också kommer att ändra inriktning på egenskaper att förädla på (Tashkin, 2002; Sparacino et al., 1990).

Den genetiska optimeringen av *Cannabis* för användning i modern medicin där innehållet av specifika cannabinoider förädlas fram är en relativt ny bransch (de Meijer, 2004). I början av 1990-talet startade det nederländska företaget Hortapharm B.V. den här typen av förädling, som sedan 2001 har övertagits och fortsatt hos det Englandbaserade företaget GW Pharmaceuticals. Plantor som förädlas fram specifikt för deras kemiska innehåll benämns ”chemovar” (Guy & Stott, 2005). Förädlingsarbetet är mycket viktigt i ett rationellt produktionssystem för CBM och förädling på egenskaper som färg och smak är inte längre i fokus utan varje ny sort som tas fram ska, förutom ett högt skördeutbyte, ha ett robust växtsätt för att klara ovarsam hantering och vara enkel att skörda. Varje sort har dessutom sin egna cannabinoidprofil där olika cannabinoider förekommer i önskat förhållande. Sorter som i princip endast innehåller THC respektive CBD har tagits fram för produktionen av Sativex® (Stott & Guy, 2004).

Viktiga föräldrasorter som GW Pharmaceuticals har använt sig av i sitt förädlingsprogram är bl.a. ’Afghani’ och ’Hindu Kush’ av arten *C. indica* och ’Thai’, ’Hawaiian’, ’Mexican’ och ’Colombian’ av *C. sativa* (de Meijer, 2004). Hybriderna ’Skunk’, ’Haze’, ’Northern Light’ och ’White Whidow’ är också vanligt förekommande i förädling. Gemensamt för alla dessa sorter är att de har ett högt THC- innehåll, i vissa sorter upp till 20 % av torrsubstansen. Sorter från Turkiet och Afghanistan har visat sig vara en bra källa för CBD utvinning med ett cannabinoidinnehåll på 4.5-7 % av torrsubstansen varav upp till 95 % CBD. Sorter från Korea och Kina används för sitt relativt höga CBC innehåll. Dessa sorter har en låg produktion av cannabinoider, endast 2 % av torrsubstansen, men CBC utgör majoriteten av dessa.

Även om klassiska förädlingsmetoder fortfarande är högst aktuella erbjuder moderna förädlingsmetoder nya möjligheter. Molekylär förädling kommer troligtvis spela en stor roll i framtiden (de Meijer, 2004). Genom att identifiera DNA markörer som styr syntesen av olika cannabinoider, och välja ut de plantorna med optimal syntetisering, kan förädlingsarbetet påskyndas. Genetisk modifiering av *Cannabis* är en annan metod som kan komma att få stort utslag. T.ex. skulle gener från andra organismer som är resistent mot skadedjur (speciellt spinnekvalster) kunna införas i *Cannabis*. Detta skulle potentiellt leda till friskare plantor och därmed högre skördeutbyte. Andra områden där genetisk modifiering skulle kunna användas är skapandet av nya synteser av cannabinoider som inte förekommer i naturligt tillstånd samt att förbättra renheten av specifika cannabinoider (t.ex. CBC) i plantan. Det sistnämnda är viktigt då endast en cannabinoid bör stå för minst 95 % av cannabinoidinnehållet i plantan vid medicinsk framställning (de Meijer, 2004).

3.6. Vegetativ förökning

Cannabis kan förökas både vegetativt och sexuellt. Vid sexuell förökning (meios) sammansmälter föräldrarnas gener och bildar en planta med nya egenskaper (Clarke, 1981). Detta är inte alltid önskvärt om man redan har en sort med egenskaper man vill bevara. Vegetativ förökning tillåter ett exakt bevarande av generna och ingen variation av egenskaper uppstår eftersom endast cellerna delas i mitos, och varje cell därmed reproducerar sina 20 kromosomer ($2n$). Vegetativ förökning av *Cannabis* sker nästan uteslutande med sticklingar (kloner) tagna från en moderplanta med egenskaper man vill bevara. Varje ny klon delar genotyp med moderplantan och kommer bevara dess egenskaper och växa homogent, om samma odlingsförutsättningar ges. Hos *Cannabis* sker mitos i toppmeristemet och i laterala tillväxtpunkter (Clarke, 1981). Genom att ta sticklingar från dessa delar av moderplantan kan snabbt en ny population tas fram. Grenar från moderplantan med flera tillväxtpunkter avlägsnas och delas i sin tur i delar med endast en tillväxtpunkt (Potter, 2004). Försök har visat att sticklingar med flera tillväxtpunkter inte ger större skördeutbyte. Stora blad trimmas sedan ner för att minska transpirationen innan nya rötter har bildats. En stickling bör vara mellan 5-10 cm lång och 5-8 mm i diameter för enkel hantering och maximalt utnyttjande av moderplanmaterialet. Efter trimning doppas sticklingarna i rotningsmedel, där bl.a. växthormonet auxin ingår (Raven et al., 2005), och placeras i torvplugg. Sticklingarna belyses dygnet runt i denna fas. Hög luftfuktighet skapas genom att placera sticklingarna under ett hölje av plast eller dylikt material för att förhindra avdunstning. Nya rötter har bildats efter 7 dagar och för att acklimatisera dem till lägre luftfuktighet tillåts ett visst luftutbyte. Efter 14 dagar har rötterna växt tillräckligt och sticklingarna överförs från plugg till kruka.

För att skapa en ny moderplanta rotas och planteras en stickling av utvald genotyp i näringsrikt substrat (Potter, 2004). Sticklingen ges sedan konstant ljus med minst 75 W/m^2 PAR (Photosynthetically Active Radiation) och en temperatur på 25°C för maximal vegetativ tillväxt. Efter 12 veckor är plantan ca 2 meter hög och upp till 80 nya sticklingar kan då tas från den. Denna process kan upprepas minst två gånger till innan moderplantan tappar vigören. Även om alla kloner från samma moderplanta delar genotyp kan skillnader hos individer uppstå genom en förändring av miljö (ljus, temperatur, näringstillgång m.m.). Miljöpåverkan kan ge upphov till olika fenotyper som uppvisar yttre skillnader. Vetskapen att alla kloner i en population delar samma genetik men uppvisar skillnader i egenskaper vid olika miljöpåverkan kan användas för att studera hur olika odlingstekniker påverkar växten (Clarke, 1981).

På senare år förekommer även mikroförökning av *Cannabis*. Vid mikroförökning odlas celler i en speciell näringslösning under sterila förhållanden och i en kontrollerad miljö (Raven et al., 2005). Metoden kallas också klonförökning då förökade individer är genetiskt lika och kommer från endast en cell av förökningsmaterialet. Eftersom endast en cell behövs för att skapa en ny planta gör metoden det möjligt att odla fram väldigt stora kvantiteter. Flera studier tyder på att mikroförökning kan komma att användas vid storskalig produktion av råmaterialet för medicinsk *Cannabis* (Lata et al., 2009a; Lata et al., 2009b; Wang et al., 2009). På grund av att *Cannabis* korsbefruktar sig är det svårt att upprätthålla kvalitet, konformitet och ett högt cannabinoidinnehåll i förädlade elitsorter odlade på fält eller i växthus (Chandra et al., 2010). Därför kan avancerade bioteknologiska metoder som mikroförökning utnyttjas för produktion av kloner av elitsorter. Lata et al. (2009b) visade att mikroförökning med fördel kan användas för att på kort tid föröka upp ett

stort antal kloner av högavkastande *Cannabis* för THC-produktion inom läkemedelsindustrin. Forskning visar att mikroförökade kloner är genetiskt stabila. Cannabinoidprofil, THC-innehåll och innehåll av metaboliter liknar i hög grad moderplantan och konventionellt odlade plantor (Lata et al., 2010; Chandra et al., 2010).

3.7. *Cannabis* och dess naturliga livscykel

Frön från *Cannabis* gror vanligtvis på 3 till 7 dagar och växer så pass snabbt att de ofta konkurrerar ut andra växter på växtplatsen (Ivarson, 2005). Den kraftiga, vegetativa tillväxten fortskrider så länge långdagsförhållanden råder på växtplatsen. Blominduceringen sker när växten, beroende på sort, utsätts för en sammanhängande mörkerperiod på 10-12 timmar (Clark, 2002). *Cannabis* vindpollineras och hanplantorna dör vanligtvis efter att de avgett sitt pollen. Honplantorna behöver ytterligare 4-8 veckor efter pollineringen för att fröna skall utvecklas och mogna. *Cannabis* fullbordar vanligtvis sin livscykel på 4- 6 månader.

3.8. Odling av *Cannabis* med högt cannabinoidinnehåll

När *Cannabis* odlas för sitt cannabinoidinnehåll sker odlingen främst i växthus med tilläggsbelysning eller inomhus under enbart artificiellt ljus (Clark, 2002; Potter & Duncombe, 2012). Detta beror både på säkerhetsfaktorer och möjligheten att styra yttre faktorer och på så sätt optimera odlingen (Potter, 2009). Vidare bör endast vegetativt förökat plantmaterial användas. Detta p.g.a. att cannabinoidprofilen i fröförökat material kan variera och för att enbart honplantor är användbara då cannabinoidhalten är högst i opollinerade honplantor. Vegetativ förökning ger även ett homogent bestånd av plantor vilket underlättar arbetet med odlingen (Potter, 2009; Clark, 2002). Den viktigaste faktorn vid produktion av *Cannabis* för vidareförädling till medicin är enligt Potter (2009) genuppsättningen på växtmaterialet. Cannabinoidprofilen måste vara känd och växtmaterialet måste vara homogent för kunna användas som råmaterial till medicin.

3.8.1. Fotoperiod

Hos *Cannabis* avgör fotoperioden huruvida plantan fortsätter växa vegetativt eller inleder sin generativa tillväxt (Clark, 2002). Blominduceringen styrs av ett pigment kallat fytokrom som förekommer i två former P_r och P_{fr} . P_r absorberar ljus i våglängden 660nm (r =red) och P_{fr} i 730 nm (fr =far-red) (Raven et al., 2005). I solljus råder en jämvikt mellan båda dessa former. När en mörkerperiod inleds ökar nivån av P_r och efter att mängden P_r når en specifik nivå signalerar pigmentet till växten att inducera blomning. Ljusföroreningar under mörkerperioden omvandlar snabbt P_r tillbaka till P_{fr} och blominduceringssignalen uteblir eller avbryts. Därför är det viktigt att *Cannabis* får en tillräckligt lång natt utan ljusföroreningar för att kunna inleda och bibehålla sin generativa tillväxt. Potter (2009) utförde ett experiment där han jämförde 11, 12 och 13 timmars dagslängd för att avgöra dagslängdens inverkan på cannabinoidproduktionen och det totala skördeutbytet av BRM (Botanical Raw Material). En dagslängd på 11 timmar gav signifikant mindre skördeutbyte jämfört med 12 och 13 timmar. Då *Cannabis* för medicinska ändamål mestadels odlas under

artificiellt ljus innebar ökningen av dagslängden till 13 timmar framförallt en ökad energiförbrukning. Potter (2009) fastslår efter sina experiment att en dagslängd på 12 timmar är det mest gynnsamma för cannabinoidproduktion, skördeutbyte och energiförbrukning.

3.8.2. Ljusintensitet

Tillväxt och produktivitet hos *Cannabis* är starkt relaterat till ljusintensiteten, mer ljus ger således snabbare tillväxt och ökad fotosyntetisk aktivitet (Potter & Duncombe, 2012). Enligt Rosenthal (2010) är minst 1000 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ nödvändigt för att nå maximal tillväxt och avkastning vid odling av *Cannabis*. Detta bekräftas till viss del av Chandra et al. (2008) som mätt fotosyntetisk aktivitet hos *Cannabis* under 0, 500, 1000, 1500 och 2000 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$. Det visade sig att 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ gav högst fotosyntetisk aktivitet, vilket har en stark korrelation till produktivitet och skördeutbyte hos *Cannabis* (Chandra et al., 2008). Högre ljusintensitet, 2000 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$, gav inte ökad fotosyntetisk aktivitet jämfört med 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$. Detta tyder på att växtens ljusbehov blir mättat vid ca 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$. Enligt Chandra et al. (2008) kan växtens metabolism påverkas negativt om ljusinstrålningen överstiger den mängd energi växten kan ta till vara på. Under de lägre ljusintensiteterna (0 – 1000 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$) uppnåddes inte maximal fotosyntetisk aktivitet vilket innebär att biomassaassimilationen begränsas jämfört med vid optimal ljusintensitet. Studien utförd av Potter & Duncombe (2012) visade att en ökning av ljusintensiteten inte påverkar halten av cannabinoider i växten nämnvärt, men att den totala skördemängden av cannabinoider blir större som ett resultat av ökad vikt och ökad andel blomställningar i förhållande till blad.

3.8.3. Belysning

För att uppnå den ljusintensitet som genererar optimala betingelser för cannabisodling kan olika belysningsalternativ användas. Högtrycksnatriumlampor (HPS) är vanligt förekommande som tillskottsbelysning i växthusodling och används också i flertalet av de tillgängliga studier som berör cannabisodling (Potter, 2009; Vanhove et al., 2011; Vanhove et al., 2012). Optimal ljusintensitet för odling av *Cannabis* uppnås enligt Chandra et al. (2008) vid 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$, vilket är "ett absolut mått på mängden fotosyntesaktivt ljus som faller på en yta" (Bergstrand & Schüssler, 2012). Denna ljusintensitet motsvarar ca 300 W/m^2 PAR (ljus inom våglängderna 400 – 700 nanometer) om HPS-lampor används (Environmental Growth Chambers, 2006). Då verkningsgraden på en HPS-lampa ligger på ca 30 % genererar en 600 W HPS-lampa ca 180 W/m^2 PAR om den används för att belysa 1 m^2 . För att uppnå de intensiva ljusförhållanden som är optimalt för *Cannabis* skulle därför en 1000 W HPS-lampa behöva användas per m^2 om endast artificiellt ljus finns att tillgå. Vid växthusodling varierar den naturliga ljusinstrålningen och med tillskottsbelysning i kombination med mörkläggningsväv möjliggörs odling i växthus året runt. Övriga ljuskällor som kan generera hög ljusintensitet är LED, CMH (Keramisk metallhalogen), plasmalampor, induktionslampor och fältemissionslampor (Bergstrand & Schüssler, 2012).

3.8.4. UV-B

Experiment för att undersöka om UV-B ljus har någon inverkan på bildandet av cannabinoider hos *Cannabis* visar att plantor exponerade för UV-B strålning (280-315 nm) fick ett ökat THC-innehåll, men koncentrationen av andra cannabinoider minskade. Det är dock ännu inte känt hur syntesen av THC i växten stimuleras av UV-B (Zhang & Björn, 2009).

3.8.5. Temperatur

Biomassaassimilation är relaterat till ljusintensitet och temperaturförhållanden på odlingsplatsen. Chandra et al. (2008) konstaterade i sina experiment att fotosyntesaktiviteten hos *Cannabis* ökade med stigande temperatur och nådde maximal aktivitet vid 30°C. Temperaturer över 30°C hade motsatt effekt och resulterade i ökad respiration och minskad fotosyntetisk aktivitet. I en äldre studie påvisade Bazzaz et al. (1975) att cannabissorter med olika proveniens (Panama, Jamaica, Nepal och Illinois (USA)) nådde maximal fotosyntetisk aktivitet vid olika temperaturförhållanden. I studien jämfördes varma (32°C dag och 23°C natt) och svala (23°C dag och 16°C natt) odlingsförhållanden. Det visade sig att de sorterna med tempererat ursprung (Nepal och Illinois) nådde maximal fotosyntetisk aktivitet vid 25°C medan högre temperatur minskade fotosyntesaktiviteten väsentligt. Hos sorter med tropisk proveniens (Jamaica och Panama) uppmättes maximal fotosyntetisk aktivitet vid 30°C. Vidare mätte Bazzaz et al. (1975) cannabinoidhalten hos de olika sorterna och fann att samtliga sorter hade högst koncentration av cannabinoider när de odlats under svala (23°C dag och 16°C natt) betingelser.

3.8.6. Atmosfärsammansättning

Candra et al. (2008) utförde också tester då de mätte fotosyntesaktivitet och växtens tillvaratagande av vatten under olika nivåer av CO₂ (250, 350, 450, 550, 650 och 750 µmol/mol) och fann att en koldioxidkoncentration på 750 µmol/mol genererade 50 % ökad fotosyntetisk aktivitet och att biomassaassimilationen i förhållande till vattenförbrukningen ökade med mer än 100 % jämfört med naturlig (ca 350 µmol/mol) atmosfärsammansättning.

Den relativa luftfuktigheten vid odling av *Cannabis* bör enligt Rosenthal (2010) hållas på 45-55 % under blomfasen. Högre luftfuktighet än detta gör att de täta blomställningarna lättare angrips av mögel medan lägre luftfuktighet kan orsaka hängiga plantor och bladnekroser, eftersom transpirationen ökar med sjunkande relativ luftfuktighet och plantorna därmed riskerar att torka ut. En hög relativ luftfuktighet (ca 80 %) när plantorna befinner sig i småplant-stadiet minskar transpirationen och även risken för uttorkning då rotsystemet ännu inte är fullt utvecklat och inte kan tillgodose plantans vattenbehov.

3.8.7. Kulturtid

Potter (2009) mätte cannabinoidhalten i 25 olika sorter efter 6, 8 och 10 veckors kortdagsbehandling (12 timmar ljus, 12 timmar mörker). Samtliga sorter ökade markant sitt cannabinoidinnehåll efter 8 veckor gentemot 6 veckors kortdagsbehandling och de flesta hade högst cannabinoidinnehåll efter 10 veckor. Efter 10 veckor noterades ingen nyttillväxt av livskraftiga blommor, vilket enligt Potter tyder på att cannabinoidsyntesen också upphört. Ökningen från 6 till 8 veckors

kortdagsbehandling resulterade i en genomsnittlig ökning av cannabinoidinnehållet med 50 % och en ökning från 8 till 10 veckor gav en genomsnittlig ökning på ytterligare 25 %. De sorter som hade störst ökning av cannabinoidinnehållet efter 10 jämfört med 8 veckor var samtliga av tropisk proveniens. I genomgången litteratur beskrivs längden på den vegetativa tillväxtperiodens inverkan på skördeutbytet mycket sparsamt. I Potters (2009) samtliga försök behandlas rotade sticklingar med 3 veckors långdagsbehandling innan de förflyttas till kortdagsbetingelser. Liknande tidsuppgifter (4 respektive 2 veckor) beskrivs av Vanhove et al. (2011, Vanhove et al. 2012). Då *Cannabis* växer snabbt och kan bli väldigt hög kan längre vegetativ tillväxtperiod resultera i att plantorna blir så pass höga att hanteringen av dem blir svår.

3.8.8. Krukdensitet

Vanhove et al. (2012) undersökte skördeutbytet för fyra olika sorter med 12 respektive 16 plantor per m² och kom fram till att skörden av blomställningar blev högre per planta vid låg planteringsdensitet, men ingen signifikant skillnad kunde uppmätas om skördeutbytet istället räknades per ytenhet. Vanhove et al. (2012) bekräftar också i sin studie att sortval spelar större roll för skördemängden än krukdensiteten, då två av sorterna från försöket gav signifikant högre skörd jämfört med de två andra oavsett krukdensitet.

3.8.9. Bevattning

Det finns inget publicerat och granskat material där experiment har utförts för att undersöka effekterna av olika bevattningsstrategier gällande produktionen av medicinsk *Cannabis*. I den mån bevattning nämns ges vatten ”vid behov” eller i ”tillräcklig mängd” (Potter & Duncombe, 2012; Chandra et al., 2008). Generellt anses dock *Cannabis* kräva riklig bevattning (Clarke, 1981).

3.8.10. Gödsling

Cannabis behöver god tillgång på näringsämnen för att nå optimalt skördeutbyte (Potter 2009). I några av de studier som berör cannabisodling (Vanhove et al. 2012; Vanhove et al. 2011) används kommersiellt tillgängliga näringslösningar som diskret marknadsförs för dess användning vid cannabisodling. Innehållet av näringsämnen hos dessa näringslösningar beskrivs sällan mer ingående än dess N-P-K förhållande. De flesta tillverkare tillhandahåller en näringslösning för den vegetativa tillväxtperioden (t.ex. Canna Terra Vega™, NPK 3-1-4) och en för den generativa (t.ex. Canna Terra Flores™, NPK 2-2-4). Vidare marknadsförs en rad olika tillskott som enligt tillverkarna skall öka skördeutbytet och verka stärkande på plantorna. Vad dessa produkter innehåller framgår sällan. Vid användande av mineralnäring hävdar Rosenthal (2010) att *Cannabis* växer bäst när näringslösningens ledningstal inte överstiger 2.4 mS/cm. Detta kan jämföras med tomatodling i stenull där rekommenderat ledningstal ligger på 2,5-3 mS/cm (Wandås, 1985). Då Guy & Stott (2005) beskriver odlingen av cannabis för Sativix®-framställning hävdar de att de använder ett uppgödslat substrat som täcker näringsbehovet för hela kulturförloppet. Några detaljer om näringssammansättningen framgår inte.

3.8.11. Substrat

Cannabis bör odlas i jord som är väl-dränerad och näringsrik. *Cannabis*plantan trivs bäst om jorden håller ett pH nivå mellan 5,8–6,5 då näringsämnena är som mest tillgängliga inom detta intervall (Rosenthal, 2010). *Cannabis* odlas både inomhus och utomhus. Vid storskalig odling för förädling anläggs odlingen oftast utomhus på fält på grund av utrymmet det stora antalet plantor tar i anspråk (Chandra et al., 2010). Odling i fält har också andra fördelar, rötterna tillåts sträcka ut sig och ta upp näring från ett större område, vilket gör att plantan kan växa sig större och dessutom minskar behovet av näringstillförsel (Rosenthal, 2010). Rötterna hos *Cannabis* växer både vertikalt och horisontellt. Horisontella rötter växer till ca 45 cm djup och kan sträcka sig lika brett som plantans grenar. De vertikala rötterna växer ner till ett djup på över en meter. (Se figur 3).

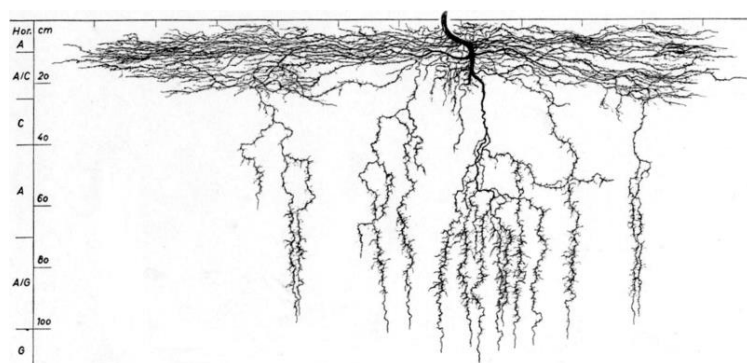


Fig 3. Rostsystem hos cannabis, (Kutschera, L. 1960)

Substrat som används vid inomhusodling är ofta torvbaserat med inblandning av matjord och perlit (Potter, 2009). Även om substratlösa hydroponiska system används är odling i container med olika typer av torvbaserade substrat det vanligaste förekommande. En fördel med att odla i torvbaserat substrat jämfört med hydroponisk odling utan substrat är att det kan agera som en buffert för näringsämnen och gödselmedel (Rosenthal, 2010). Då torvbaserade substrat innehåller kolbaserade beståndsdelar som är kemiskt aktiva binds näringsämnen när det råder ett överflöd, som senare kan frigöras om näringskoncentrationen minskar. I en hydroponisk odling finns ingen sådan bufferteffekt. En annan fördel är att organisk näring kan tillföras, vilket är svårt i hydroponiska system.

3.9. Skörd

Vid skörd kapas plantan under nedersta förgreningen (Potter, 2004). Plantan förs därefter till ett mörkt, torrt, utrymme för att minimera nedbrytningen av cannabinoiderna, som påbörjas direkt efter skörd. Nedbrytningen sker snabbare i närvaro av starkt ljus. Torkningsprocessen bör vara så kort som möjligt då även den reducerar cannabinoidinnehållet i plantan. För att plantan ska torka snabbt hålls ett konstant luftflöde med avfuktad luft i torkningsutrymmet. Efter ca 7 dagar när plantan och framför allt blomställningarna känns torra är plantan redo för processning. Vatteninnehållet har då sänkts från ca 80 % vid skörd till under 15 % (Potter, 2009). BRM erhålls genom att blad och blomställningar avlägsnas från stammen för att sedan genomgå en serie tester (Guy & Stott, 2005). Vid produktion av Sativex®

identifieras först plantan för att säkerställa att det är rätt chemovar, sedan undersöks bl.a. cannabinoidinnehållet, mikrobiella rester och halten av aflatoxiner (cancerframkallande mykotoxiner som produceras av mögelsvampar (Raven et al., 2005)). Vid godkända tester dekarboxyleras BRM, varefter cannabinoiderna kan extraheras. Vid dekarboxylering upphettas BRM till mellan 200° – 210°C i 5 minuter. Då merparten av THC i *Cannabis* återfinns i farmakologisk inaktiv syraform (THCA) krävs denna process innan intag (Grotenhermen, 2002b).

Efter extraktion erhålls BDS (Botanical Drug Substance), ett plantextrakt som är grunden till medicinsk produkt. Det exakta innehållet i BDS är avhängigt av det genetiska innehållet i BRM, dvs. vilken chemovar som har odlats, och tekniken som har använts vid extraktion. BDS med specifikt innehåll av viktiga cannabinoider, i önskat inbördes förhållande, och andra önskvärda ämnen, som terpenier, framställs. Sativex® består av två olika BDS, Tetranabinex®, med endast ett högt innehåll av THC och i princip inga andra cannabinoider, och Nabidiolex® med CBD som primär cannabinoid (se tab 1.).

3.10. Växtskydd

Över 100 olika sjukdomar och skador kan drabba *Cannabis* men endast ett fåtal påverkar skördeutbytet allvarligt (McPartland, 1996a). Sjukdomar hos *Cannabis* har både biotiska och abiotiska orsaker. Bakterier, nematoder och virus kan i vissa fall orsaka sjukdomar men det är främst svampar som står för skördebortfallet när det gäller biotiska orsaker. En vanlig abiotisk sjukdom är näringsbrist, men också genetiska mutationer kan ge upphov till sjukdomar. Torka, otillräckliga ljusförhållanden och mekaniska skador orsakar stress hos plantan vilket sänker plantans motståndskraft mot andra sjukdomar, som svampangrepp. Dessutom finns det hundratals olika insekter som kan angripa *Cannabis* och orsaka skador (McPartland, 1996b).

Vid cannabisodling för medicinsk framställning används kemisk bekämpning endast i undantagsfall eftersom rester av toxiska ämnen inte får förekomma. Producenter av cannabisbaserad medicin som GW Pharmaceuticals och Bedrocan BV garanterar att deras produkter är fria från pesticid- och fungicidrester (GW Pharmaceuticals, 2012b; Bedrocan BV, 2012b). Guy & Stott (2005) listar följande punkter för hälsosamma plantor och förebyggande växtskydd som används hos GW Pharmaceuticals i produktionen av bl.a. Sativex®:

- Ytterst noggrann hygien minskar möjligheten för sjukdomar och skadedjur att etablera sig.
- Tidiga angrepp av skadedjur behandlas biologiskt, t.ex. med rovkvalster.
- För att begränsa smitta från vattenburna organismer bevattnas växterna endast med renat vatten. Orenat eller lagrat vatten används aldrig.
- Växtfaktorer som ljus, temperatur, luftfuktighet och luftflöde kontrolleras noga med hjälp av sensorer kopplade till en dator för att säkerställa att optimala förhållanden råder under hela kulturtiden.

Nedan följer en kort beskrivning av de vanligaste förekommande växtsjukdomarna och skadedjuren hos *Cannabis* odlad i växthus.

- Gråmögel – (*Botrytis cinerea*)
Den vanligaste svampsjukdomen är gråmögel (McPartland, 1996a). Den är en svaghetsparasit och angriper oftast svaga plantor när ljus, värme eller näringsförhållanden är undermåliga (Pettersson & Åkesson, 2011). Överdrivet fuktig miljö främjar dess tillväxt. *Botrytis* kännetecknas av missfärgning på angripna växtdelar och senare en grå-brun svamppäls. Hos *Cannabis* angrips oftast blomställningarna först (Rosenthal, 2012). I växthus går det att förbygga gråmögel genom att hålla en låg luftfuktighet, avlägsna angripna plantor och rensa undan döda växtdelar (Pettersson & Åkesson, 2011).
- Mjöldagg – (*Sphaerotheca*) m.fl.
Sjukdomen har fått sitt namn från den vita, mjöliga beläggningen som täcker blad, blommor och skott hos angripna plantor (Pettersson & Åkesson, 2011). Mjöldagg är vanlig i växthus och gynnas av värme, torka och drag. Svampen gynnas av riklig kvävegödsling och missgynnas av kalium (K). Angripna delar av plantan bör rensas bort. Svavel (S) kan användas vid angrepp. Enligt Rosenthal (2012) är det effektivt att applicera kaliumbikarbonat (KHCO_3) på bladytan för att höja pH eftersom mjöldagg i *Cannabis* avdödas vid ett pH över 8.
- Spinnkvalster – (*Tetranychus urticae*)
Växthusspinnkvalster är små (0,5-0,6 mm), gulgröna och har två mörka fläckar på bakkroppen (Pettersson & Åkesson, 2011). De suger växtsaft och små vita prickar uppstår på bladen vid angrepp. Efterhand blir bladen gråvita och ger ett dammigt intryck. Vid långtgående angrepp spinner växthusspinnkvalster trådar mellan angripna delar på plantan. Om plantan innehåller mycket kväve (N), kalium (K) eller fosfor (P) gynnas växthusspinnkvalster medan ett högt innehåll av kalcium (Ca) försämrar deras reproduktion. Både McPartland (1996b) och Rosenthal (2012) rankar växthusspinnkvalster som den värsta skadegöraren vid växthusodling av *Cannabis*. Den snabba förökningstakten och svårigheter att upptäcka tidiga angrepp anges som orsaker. Vid angrepp ska plantorna duschas ofta för att hålla en tillräcklig fuktighet som därmed bromsar spinnkvalstrens utveckling (Pettersson & Åkesson, 2011). Att hålla växthuset rent och sanera noga mellan kulturer är andra åtgärder. Även biologiskt växtskydd kan användas, t.ex. spinnrovkvalster (*Phytoseiulus persimilis*).
- Trips – Många olika arter inom ordningen *Thysanoptera*
Det finns flera olika arter som kan ge skador på växthuskulturer, t.ex. växthustrips (*Parthenothrips dracaenae*), nejliktrips (*Thrips tabaci*) och amerikansk blomtrips (*Franklinella occidentalis*) (Pettersson & Åkesson, 2011). Trips är endast 1-2 mm långa, smala, har korta antenner och fransiga vingar. Med stickande-sugande mundelar är de specialiserade på att suga växtsaft. Trips skadar växten och hämmar tillväxten genom att suga ut växtsaften i cellerna vilket leder till att vitaktiga linjer uppstår. Vid fortsatt skadetryck smälter många linjer samman och bildar silverglänsande partier på bladet, ofta med avföringsrester vilka syns som små svarta prickar. Trips trivs i varma och torra miljöer. De är mycket vanliga i växthuskulturer och kan

också drabba cannabisodlingar (Rosenthal, 2012). Vissa arter av trips är vektorer för olika virus som kan skada *Cannabis*, med minskad vigör och lägre avkastning som följd. Bekämpning med rovkvalster (*Amblyseius swirskii*) eller näbbskinnsbaggen (*Orius majusculus*) rekommenderas (Pettersson & Åkesson, 2011). Även en svamp, *Beauveria bassiana*, är en möjlig motåtgärd mot trips.

3.11. Regelverk

Då *Cannabis* legala status varierar i världen finns inget internationellt regelverk upprättat kring produktionen av *Cannabis* för den farmaceutiska industrin. De producenter (GW Pharmaceuticals, Bedrocan BV, Prairie Plant Systems Inc.) som är verksamma har speciella tillstånd och avtal i sina respektive länder (GW Pharmaceuticals, 2012a; Prairie Plant Systems Inc., 2011; Bedrocan BV, 2013a). Gemensamt för dessa producenter är att de alla uppger sig vara certifierade av GAP (Good Agricultural Practice) och GMP (Good Manufacturing Practice), vilket innebär att hela produktionskedjan dokumenteras grundligt och alla åtgärder registreras och utvärderas. GAP inkluderar riktlinjer för hållbart resursutnyttjande och en minimering av miljöpåverkan på omgivande miljö. GAP påminner till mångt och mycket om IP-certifiering i Sverige.

WHO (World Health Organization) har sammanställt riktlinjer för produktion av medicinalväxter (WHO guidelines on good agricultural and collection practices for medicinal plants) för att säkerställa kvalitet, säkerhet och effektivitet, men detta dokument nämns inte av någon av ovan nämnda producenter.

4. Diskussion

Tillvägagångssättet när man odlar *Cannabis* för fiber eller fröproduktion skiljer sig på flera områden från medicinsk *Cannabis* (de Meijer, 2004). Bl.a. använder man olika delar av plantan, planttätheten skiljer sig och framförallt innehåller medicinsk *Cannabis* den i flera länder olagliga cannabinoiden THC. Skillnaden i produktionssätt har i denna studie bedömts vara så pass stor att även om det finns en del publicerat material rörande *Cannabis* som en agrikulturell gröda har det i många fall inte varit av nytta för denna studie. Det publicerade materialet som rör odling av *Cannabis* för medicinsk användning är i dagsläget litet. Den främsta orsaken till detta tycks vara att det under lång tid har varit, och fortfarande är, olagligt att odla *Cannabis* och dess underarter med hårda straff som följd, vilket omöjliggjort forskning på området. Endast med särskilda licenser utfärdade av den aktuella nationens myndigheter har det varit möjligt att bedriva odling.

Forskningen på området är således relativt ny. Det var först 1992 efter att den israeliske forskaren Raphael Mechoulam och hans team hade upptäckt den endogena cannabinoiden anandamin som vetenskapsvärlden på allvar började intressera sig för *Cannabis* och dess medicinska potential (Devane et al., 1992). Den här upptäckten var en av anledningarna till att House of Lords, det engelska överhuset, utsåg en kommitté vars uppgift var att utröna om det fanns belägg för vidare forskning i ämnet. Kommitténs slutsatser var att mer forskning om cannabinoidernas medicinska effekter

omgående borde utföras (House of Lords, 1998). Detta till trots att det vid tidpunkten för rapporten inte fanns tillräckligt med vetenskapliga bevis för vare sig nyttan eller skadligheten hos *Cannabis*. Vidare säger rapporten att *Cannabis* ej bör rökas vid medicinsk användning utan administreras på annat sätt. Rapporten fick till följd att engelska myndigheter utfärdade en licens till företaget GW Pharmaceuticals, som därmed fick tillåtelse att odla och förädla *Cannabis*. Råmaterialet, dvs. cannabisplantorna, hämtades från det nederländska företaget Hortapharm BV som vid tidpunkten hade det största levande biblioteket av cannabisorter i världen (de Meijer, 2004). Företaget hade sedan 1980-talet arbetat med förädling då det inte var förbjudet att odla *Cannabis* för fröproduktion i Nederländerna. Det här grundmaterialet har sedan förädlats vidare inom GW Pharmaceuticals till att numera bestå av en uppsjö av olika chemovarer av *Cannabis*, som var och en besitter egenskaper lämpliga för den farmaceutiska industrin (Potter, 2009).

Den här litteraturstudien grundas till största del på publikationer utkomna efter House of Lords rekommendationer och refererar i många fall till arbetet utfört av forskare knutna till GW Pharmaceuticals. Anledningen till detta är inte enbart att GW Pharmaceuticals utför pionjärbete gällande cannabisförädling och cannabisodling utan även att företaget har patent på världens enda hittills godkända cannabisextrakt, Sativex®. Det har därför varit av stort intresse att undersöka odlingsförhållanden sammankopplade med framställningen av detta extrakt. Då det finns långtgående kliniska studier för fler tillämpningsområden av Sativex®, samt starka indikationer på att CBM har terapeutisk effekt vid ytterligare en rad olika sjukdomstillstånd, förväntas intresset för CBM öka. Inom en snar framtid är det troligt att fler mediciner baserade på *Cannabis* kommer finnas tillgängliga på marknaden. Resultatet från genomgången av tillgängligt material som berör odling av *Cannabis* för dess cannabinoidinnehåll kan sammanfattas som följer:

- Odling i växthus eller helt slutna odlingskammare är att föredra gentemot odling på friland. Detta på grund av att möjligheterna att styra yttre faktorer på friland är begränsade och att råmaterialet riskerar att hamna i fel händer om inte säkerheten kring odlingen kan garanteras.
- Vegetativt förökat material bör användas för att garantera att den genetiska sammansättningen på växtmaterialet motsvarar det som efterfrågas. Genom att klonföröka önskad sort behåller man egenskaperna på samma sätt som för exempelvis äppelsorter.
- Vegetativt förökat material säkerställer också att endast honplantor kommer i produktion, vilket förhindrar pollination och maximerar på så sätt cannabinoidproduktionen.
- Kulturtiden delas in i två delar; en vegetativ tillväxtperiod under långdagsförhållanden då plantan växer på bredden och höjden och en generativ period med kortdagsförhållanden då blommor bildas.
- Kulturen bör få 8-10 veckors kortdagsbehandling med 12 timmar ljus och 12 timmar oavbrutet mörker innan skörd för att nå tillfredställande cannabinoidinnehåll i dess blommor.
- Ljusintensiteteten är en styrande parameter för hur mycket skörd som en odling kan generera. Optimal ljusintensitet ligger runt 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$.
- Vid odling för utvinning av THC kan tillskott av UV-B ljus öka halten THC i växten.

- Temperaturen bör ligga på ca 25°C. Olika sorter har olika preferenser, men vid 25°C uppnår sorter av både tropisk och tempererad proveniens god fotosyntetisk aktivitet.
- Koldioxidhalten i odlingslokalen bör ligga på ca 750 µmol/mol (att jämföra med normala 350 µmol/mol) för att optimera den fotosyntetiska aktiviteten och därmed maximera biomassaassimilationen.
- Vid 750 µmol/mol CO₂ är biomassaassimilationen i förhållande till vattenförbrukningen som mest effektiv. Utnyttjandet av vattenresurserna optimeras därmed.
- Under den generativa perioden bör den relativa luftfuktigheten i odlingslokalen ligga på runt 45-55%. En högre relativ luftfuktighet (80 %) rekommenderas till sticklingar och småplantor eftersom risken att de torkar ut pga. transpiration därmed minimeras.
- 16 plantor per m² ger inte högre skörd jämfört med 12 plantor per m². Dock har olika sorter olika växtsätt vilket kan påverka krukdensiteten i odlingen.
- Substratet som används bör ha ett pH på 5,8 till 6,5 och vara väl-dränerat. Torvbaserade substrat är vanligt förekommande.
- Studier som berör bevattningsstrategier för medicinsk cannabisodling saknas. Då det är viktigt att använda vattenresurserna optimalt samt optimera samtliga odlingstekniska aspekter av cannabisodling, varav bevattning är en, kan detta tänkas vara ett område för vidare studier.
- Studier som berör näringsbehov vid medicinsk cannabisodling saknas. De gödselstrategier som finns för produktion av fiberhampa är svåra att överföra från friland till containerodling i växthusmiljö.
- Vid vidareförädling till medicin bör skörden torkas snabbt och i mörker då cannabinoiderna bryts ned snabbare i närvaro av ljus.
- Förbyggande växtskyddsarbete för att undvika angrepp av svamp, insekter och virus är av yttersta vikt då användandet av, och därmed kontaminering med pesticider bör undvikas, eftersom dessa utgör en förorening vid medicinframställningen.
- Biologiskt växtskydd bör alltid vara första valet om någon skadegörare påträffas i odlingen.

En slutsats är att den absolut viktigaste faktorn vid CBM framställning är det genetiska utgångsmaterialet, det vill säga rätt sortval (eller valet av chemovar), och dess egenskaper. Växtförädling spelar därför i dagsläget en viktig roll och kommer också att göra så i framtiden. Chemovarer som innehåller hög halt av endast en typ av cannabinoid eftersträvas vid förädlingsarbetet. Nya metoder som molekylär förädling och genetisk modifiering kan signifikant påskynda denna process. Då starka indicier tyder på att det förekommer en synergieffekt när flera cannabinoider tillåts samverka vid behandling är det viktigt att kunna formulera mediciner med exakt sammansättning av olika cannabinoider. Detta sker lättast genom att blanda extrakt från olika chemovarer som endast innehåller en specifik cannabinoid istället för att förädla fram chemovarer innehållande flera olika typer av cannabinoider i ett givet förhållande.

5. Referenser

- Abel, E. (1980). *Marihuana: The first 12,000 years*, New York, Plenum Press
- Bab, I. (2011). *Editorial: Themed issue on cannabinoids in biology and medicine*, British Journal of Pharmacology, 1327-1328
- Bazzaz, F. A., Dusek, D., Seigler, D. S., Haney, A. W. (1975). *Photosynthesis and Cannabinoid Content of Temperate and Tropical Populations of Cannabis sativa* Biochemical Systematics and Ecology 1975, 3: 15 – 18.
- Bedrocan BV, (2013a). *Home*, <http://www.bedrocan.nl/english/home.html> [2013-02-26]
- Bedrocan BV, (2013b). *Products*, <http://www.bedrocan.nl/english/products.html> [2013-02-28]
- Bergstrand, K.J. & Schüssler, H. K. (2012). *Nya tekniker inom växthusbelysning*, LTJ-fakultetens faktablad, Fakta från Hortikultur, Alnarp, 2012:26
- Brenneisen, R. (2007). Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and other Cannabis Constituents I: Elsohly, M.A. (red), *Marijuana and the Cannabinoids*, New Jersey, Humana Press Inc.
- Chandra, S., Lata, H., Khan, I. A., Elsohly, M. A. (2008). *Photosynthetic response of Cannabis sativa L. To variations in photosynthetic photon flux densities, temperature and CO₂ conditions*, Physiology and Molecular Biology of Plants, 14(4) 299 – 306.
- Chandra, S., Lata, H., Mehmedic, Z., Khan, I. A., ElSohly, M. A. (2010). *Assessment of Cannabinoids Content in Micropropagated Plants of Cannabis Sativa and Their Comparison with Conventionally Propagated Plants and Mother Plant during Development Stages of Growth*, Planta Med, 76(7): 743-750
- Clark, R. C. (1981). *Marijuana Botany, An Advanced Study: The Propagation and Breeding of Distinctive Cannabis*. Oakland, Ronin Publishing
- Clarke, R. C., Watson, D.P. (2002). *Botany of Natural Cannabis Medicines, I: Grotenhermen, F. Russo, E. (red), Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*. New York, The Haworth Integrative Healing Press
- de Meijer E. (2004). *The breeding of Cannabis cultivars for pharmaceutical end uses*, I: Guy. W.G., Whittle. B.A, Robson P.J. (red), *The medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*, London, Pharmaceutical Press
- Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992). *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*, Science 258:1946-1949

- ElSohly, M.A. (2002). Chemical Constituents of Cannabis. I: Grotenhermen, F. Russo, E. (red), *Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*, New York, The Haworth Integrative Healing Press
- ElSohly, M.A., Slade, D. (2005). *Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids*, Life Sciences, 78 (5): 539–548
- Environmental Growth Chambers, (2006). *Lighting Radiation Conversion*, http://www.egc.com/useful_info_lighting.php [2013-03-04]
- Frankhauser, M. (2002). History of Cannabis in Western Medicine I: Grotenhermen, F. Russo, E. (red), *Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*, New York, The Haworth Integrative Healing Press
- Fröier, K. (1960). *Lin och Hampa : Nutida svensk odling, beredning, och användning*. Stockholm, LTs Förlag
- Grotenhermen, F. (2002a). Review of Therapeutic Effects, I: Grotenhermen, F. Russo, E. (red), *Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*, New York, The Haworth Integrative Healing Press
- Grotenhermen, F. (2002b). Practical hints, I: Grotenhermen, F. Russo, E. (red), *Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*, New York, The Haworth Integrative Healing Press
- Guy, G. W., Stott, C. G. (2005). The development of Sativex® - a natural cannabis-based medicine, I: Mechoulam, R. (red), *Cannabinoids as Therapeutics*, Berlin, Birkhäuser Verlag, 231 - 265
- GW Pharmaceuticals, (2012a). Overview, <http://www.gwpharma.com/about-us-overview.aspx> [2013-02-26]
- GW Pharmaceuticals, (2012b). Cultivation, <http://gwpharma.com/cultivation.aspx> [2013-02-28]
- GW Pharmaceuticals, (2012c). Product pipeline, <http://www.gwpharma.com/product-pipeline.aspx> [2013-02-22]
- Hillig, K.W. (2005). *Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae)* Genetic Resources and Crop Evolution, 52: 161-180
- Holstmark, K. (2006). *Hampa i Ekologisk Odling*, Jönköping, Jordbruksinformation 5 - 2006.
- House of Lords Science and Technology Committee Publications, (1998). *Science and Technology – Ninth Report*, <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15101.htm> [2013-03-01]
- Ivarson, J. (2005). *Odlingsbeskrivning för industrihampa*, Hushållningssällskapet i Kristianstad
- Jordbruksverket, (2013-01-24). *Godkända hampasorter 2012*, <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/stod/jordbrukarstod/gardsstod/villkor/o>

dillingavhampa/godkandahampsorter2012.4.67e843d911ff9f551db80005190.html
[2013-02-14]

Kabelik, J. Krejci, Z. Santavy, F. (1960). *Cannabis as a medicament*, Bull Narc, 12 (3): 5-23

Kalant, H. (2001). *Medicinal use of Cannabis: History and current status*, Pain Res Manage, 6 (2): 80-91

Köhler, H.A. (1887). *Köhlens Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen und kurz erläuterndem Texte*, <http://caliban.mpiz-koeln.mpg.de/koehler/CANNABIS.jpg>
[2013-03-08]

Kutschera, L. (1960). *Wurzelatlas mitteleuropäischer Ackerunkräuter und Kulturpflanzen*, http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cannabis_sativa_radix_profile.png
[2013-03-08]

Läkemedelsverket, (2011-12-21). *Sativex (nabiximols)*
<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel/Sativex-nabiximols/> [2013-02-05]

Lata, H., Chandra, S., Khan, I. A., Elsohly, M. A. (2009a). *Propagation through alginate encapsulation of axillary buds of Cannabis sativa L. – an important medicinal plant*, Physiol. Mol. Biol. Plants, 15 (1): 79-86

Lata, H., Chandra, S., Khan, I., ElSohly, M. A. (2009b). *Thidiazuron-induced high-frequency direct shoot organogenesis of Cannabis sativa L.*, In Vitro Cell.Dev.Biol.-Plant, 45:12-19

Lata, H., Chandra, S., Tehen, N., Khan, I., ElSohly, M. A. (2010). *Assessment of the Genetic Stability of Micropropagated Plants of Cannabis sativa by ISSR Markers*, Planta Med, 76(1): 97-100

Lyapiss, (2006). *Cannab2.jpg*,
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannab2.jpg#filehistory> [2013-03-11]

Mahlberg, P. G., Kim, E. S. (2004). *Accumulation of Cannabinoids in Glandular Trichomes of Cannabis (Cannabaceae)*, Journal of Industrial Hemp, 9:1, 15-36

McPartland, J. M. (1996a). *A review of Cannabis diseases*, Journal of the International Hemp Association, 3(1): 19-23

McPartland, J. M. (1996b). *Cannabis pest*, Journal of the International Hemp Association, 3(2): 49, 52-55

McPartland, J.M., Guy. W.G. (2004). *The Evolution of Cannabis and coevolution with the cannabinoid receptor – a hypothesis I: Guy, W.G., Whittle, B.A., Robson, P.J. (red), The medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. London, Pharmaceutical Press

Mohan Ram, H.Y., Sett R. (1985). *Cannabis sativa*, I: Halevy A.H. (red), *Handbook of Flowering volume II*, Florida, CRC press

- Petterson, M.L., Åkersson, I. (2011). *Trädgårdens växtskydd*, Stockholm, Natur & Kultur
- Piomelli, D., Giuffrida, A., Calignano, A., Rodriguez de Fonseca, F. (2000). *The endocannabinoid system as target for therapeutic drugs*, Trends in Pharmacological Science, 21(6): 218-24
- Potter, D. J. P. (2009). *The propagation, characterization and optimization of Cannabis sativa L as a phytopharmaceutical*. Opublicerat manuscript. Thesis (PhD). King's College London. http://gwpharma.com/uploads/phd_david_potter_jp.pdf [2013-02-04]
- Potter, D. (2004). Growth and morphology of medicinal cannabis, I: Guy, W.G., Whittle, B.A., Robson, P.J. (red), *The medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*, London, Pharmaceutical Press
- Prairie Plant Systems Inc., (2011). *About us*, <http://www.prairieplant.com/about-prairie-plant-systems.html> [2013-02-26]
- Raven, P. H., Evert, R. F., Eichhorn, S. E. (2005). *Biology of Plants*, 7th edition, New York, W. H. Freeman and Company
- Robson, P. (2001). *Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids*, British Journal of Psychiatry, 178: 107-115.
- Rosenthal, E. (2010). *Marijuana Grower's Handbook*, Oakland, Quick American Publishing
- Rosenthal, E., (2012). *Marijuana Pest & Disease Control*, Oakland, Quick American
- Russo, E. B. (2011). *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*, British Journal of Pharmacology, 163: 1344-1364
- Russo, E.B. (2007). *History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet*, Chemistry and biodiversity, 4 (8): 1614-1648
- Small, E. Cronquist, A. (1976). *A practical and natural taxonomy for Cannabis*, Taxon, 25(4): 405-435
- Song, B.H., Wang, X. Q., Li, F.Z., Hong, D. Y. (2001). *Further evidence for paraphyly of the Celtidaceae from the chloroplast gene matK*, Plant Systematics and Evolution, 228: 107-115
- Sparacino, C. M., Hyldborg, P. A., Hughes, T. J. (1990). *Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate*, NIDA Research Monograph, 99:121-140
- Stott, C.G., Guy, G.W. (2004). *Cannabinoids for the pharmaceutical industry*, Euphytica, 140:83-93
- Tashkin, D. P. (2002). Respiratory Risks from Marijuana Smoking, I: Grotenhermen, F. Russo, E. (red), *Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*, New York, The Haworth Integrative Healing Press

- Thorne, R.F. (1992). *Classification and geography of the flowering plants*, The Botanical Review, 58(3): 225-327
- Touw, M. (1981). *The religious and Medicinal Use of Cannabis in China, India and Tibet*, Journal of Psychoactive drugs, 13(1): 23-24.
- Vanhove, W., Surmont, T., Van Damme, P., De Ruyver, B. (2012). *Yield and turnover of illicit indoor cannabis (Cannabis ssp.) plantations in Belgium*, Forensic Science International 220: 265 – 270.
- Vanhove, W., Van Damme, P., Meert, N. (2011). *Factors determining yield and quality of illicit indoor cannabis (Cannabis ssp.) production*, Forensic Science International 212: 158 -163
- Wandås, F. (1985). *Odling av växthuset*, Lantbruksinformation 27
- Wang, R., He, L.S., Xia, B., Tong, J.F., Li, N., Peng, F. (2009). *A micropropagation system for cloning of hemp (Cannabis sativa L.) by shoot tip culture*, Pak. J. Bot., 41(2): 603-608
- Zhang, J. Z., Björn, L. O. (2009). *The effect of ultraviolet radiation on the accumulation of medicinal compounds in plants*, Fitoterapia 80: 207-218
- Zuardi, A.W. (2006). *History of Cannabis as a Medicine: a review*, Revista de Psiquiatria, 28(2): 153-157