UPPSALA
UNIVERSITET

Drogers inverkan på hjärnan

Miriam Asgadome

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2011
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Det finns en rad olika typer av droger med både strukturella och farmakologiska skillnader men alla har de förmågan att påverka ett specifikt system i hjärnan kallad Belöningssystemet (B.S.). Detta system är väldigt viktigt och förmedlar en behaglig känsla när vi utför handlingar som gynnar våra möjligheter att överleva, växa och fortplanta oss. Belöningssystemet utsöndrar en neurotransmittor vid namn Dopamin (DA) som ger upphov till den positiva känslan, dopamin interagerar även med viktiga delar av hjärnan som hjälper oss bilda kontextuella minnen, d.v.s. minnen där vi associerar en handling med en känsla. Detta kommer att få oss att koppla de gynnsamma handlingarna med den behagliga känslan som upplevdes då de utfördes, vilket på så sätt försäkrar att dessa handlingar upprepas. Några exempel på biologiskt gynnsamma handlingar är när vi äter, dricker, motionerar och utför sexuella aktiviteter.

Droger har dock förmågan att kapa detta naturliga belöningssystem och ge upphov till en ökad dopamin frisläppning och därmed en mer intensiv euforisk känsla, utan att bidra till en handling som gynnar vårt fysiska och psykiska välbefinnande. Med det menas att individen inte utför en handling som stärker dennes överlevnad eller möjlighet att fortplanta sig. Droger har därför förmågan att spela ut de naturliga belöningarna (mat, dryck och sex) i förmån för ett fortsatt drogintag. När individen fortsätter att använda droger kommer hjärnan att börja anpassa sig till deras farmakologiska inverkan och molekylära förändringar i hjärnan kommer att ske. Förändring i det neuronala nätverket sker, där vissa synapser stärks och en ökad förgrening av dendriterna och en ökad diameter hos axonerna kan ses. Medan i andra områden i B.S. försvagas och tillbakabildas neuroner. Reglering av genuttryck rubbas även tillföljd av drogintag, vilket leder till långvariga effekter. Dessa förändringar kommer att göra det psykiskt och fysiologiskt svårt att sluta ta droger då både hjärna och kropp anpassat sig efter deras inverkan.

Det är i denna stund som den missbrukande hjärnan har tagit form där riskbedömande, eftertänksamhet och förnuft satts ur spel och individen nu befinner sig i ett tvångsliknande tillstånd, där allt kretsar kring hur, när och var nästa ”fix” skall tas. Det är den initiala upplevelsen av drogintaget och övergången till missbruk som tas upp i denna uppsats. En genomgång av de anatomiska strukturerna i hjärnan som utgör belöningssystemet, de neurotransmittorer som förmedlar signaler mellan dem och de molekylära förändringar som sker vid ett missbruk. En vikig faktor i utvecklandet av ett missbruk är även när individen började vilket således tas upp, eftersom viktiga kognitiva egenskaper utvecklas under tonåren och kan därför påverkas.

Inledning

Purple Haze; excuse me while I kiss the sky (Jimi Hendrix)

Droger har blivit glorifierade och demonförklarande, droger har sagts vara inspirations källa till många av de mest uppskattade sångerna, samtidigt som de sägs vara orsaken till lidande, död och anses bära skulden för det storskaliga krig mellan polis och kriminella organisationer som äger rum i många delar av världen. Vad är det då som gör det så lockande för människor att testa en drog för första gången? Vad är incitamentet som gör att en gång blir flera gånger och flera gånger blir till en vana? Vad är det som gör att en människa går från att bruka till att missbruka en drog och varför tycks det vara så svårt för dessa människor att avvänja sig från droger? Om man inte längre vill vara beroende så är det väl bara att sluta ta droger, eller? Trots att det i många fall är känt att droger är beroendeframkallande och har en negativ effekt på både kropp och hjärna, så lyckas detta i många fall inte avskräcka de människor som för första gången väljer att pröva en drog. Drivkraften att testa en drog för första gången är olika men några av de vanligaste anledningarna är på grund av grupptryck, nyfikenhet, ett försök att öka den fysiska prestandan, dämpa depression, öka den egna självuppskattningen (egoboost) osv. Andelen återfall är stor inom missbruksvården och många faller tillbaka till sitt missbruk trots långa perioder av avhållsamhet.

För att kunna utforma bättre rehabiliteringsmetoder för dessa människor har forskare försökt lära sig mer om de biologiska förändringar som sker i hjärnan när en individ använder droger. Genom att studera de farmakologiska effekterna på hjärnan och summera in genetiska och miljöbetingade faktorer har dessa forskare sakta men säkert kunna skildra den process som sker när en ”frisk” hjärna utvecklas till en ”missbruks” hjärna.

I denna uppsats beskrivs de viktigaste områdena i hjärnan som utgör belöningssystemets samt deras funktion och hur de interagerar med varandra. Därefter hur detta system kapas av droger och förändras genom olika biologiska och molekylära processer, samt hur några av de ”populäraste” drogerna utövar sin effekt på belöningssystemet. Syftet är att skildra de anatomiska byggstenarna i belöningssystem. Därefter beskriva hur dessa anatomiska delar interagerar med varandra via olika neurotransmittoriska system, samt hur droger inducerar förändringar i dessa system som påverkar hjärnan på både cell och molekylärnivå. Några av de vanliga farmakologiska behandlingsalternativen mot missbruk beskrivs även.

Belöningssystemet – dopamin spåren

Belöningssystem (B.S.) är uppbyggt av ett flertal strukturer som kommunicerar med varandra med hjälp av olika neurotransmittorer, där den viktigaste i detta sammanhang är DA. Belöningssystemet kan i sin tur delas upp i två ”banor” vid namn mesolimbiska systemet och mesokortikala systemet. Det mesolimbiska systemet förbinder ventrala tegmentiella arean (VTA) innehållande de dopaminproducerande cellerna. Dessa celler projicerar sig över till nucleus accumbens (NAc), vilket är det området i belöningssystemet som får det största utdelandet av DA. Informationen mellan de två regionerna förmedlas via en komplex bunt av nervaxoner vid namn mediala framhjärnsbunten (MFB).

NAc har en mycket viktig roll i hjärnan och fungerar likt en relästation som får information från olika områden i hjärnan så som amygdala (hjärnans ”känslocentrum”) och frontala loben. NAc förmedlar information vidare till områden så som hippocampus ett område som är en viktig del i bildandet av minnen och septala (septum) regionen vilket sägs vara hjärnans främsta ”lustcentrum” (cns.sahlgrenska) (Koob et al. 2010). NAc strategiska situation där inkommande limbiska signaler från amygdala, frontala kortex och hippocampus samlas/bearbetas tros ge upphov till motivations handlingar som i sin tur driver motoriska rörelser via dess kopplingar till extrapyramidala motorsystemet. Detta visar på den centrala roll som NAc har i förstärkandet av drogers effekt på B.S. Mesokortikala systemet förbinder i sin tur VTA med delar av frontala kortex i synnerhet frontala loben som tros vara involverat i skapandet av motivation och känslomässiga reaktioner. Det finns även bevis på att förstärkning sker vid NAc vid intag av droger som är oberoende av DA’s direkta effekt, vilket påvisar den komplexa inverkan droger har på B.S (Nestler. 2005).

Dopamin

Utgångssubstansen för dopamin (DA) är aminosyran tyrosin som tas upp av adrenerga neuroner och omvandlas i två enzymatiska steg via tyrosinhydroxylas och DOPA dekarboxylas till DA. Vid frisläppning av DA tas största delen upp igen av dopamintransportörer (DAT), men en viss andel metaboliseras i det synaptiska gapet. Denna process utförs av enzymerna monoamin-oxidas (MAO) och katechol-O-metyl transferas (COMT). DA binder till G-protein kopplade receptorer (GPCR), dessa har 7-transmembrana domäner och är kopplade till guanosintrifosfat protein (G protein) vilket aktiverar signalvägar i cellen. Dessa GPCR indelas i två familjer, D_1-lika som innefattar D_1 samt D_5 och D_2-lika familjen som består av D_2, D_3, D_4. DA receptorerna reglerar aktiveringen av enzymet adenylylcyklas (AD) där stimulering av D_1 familjen leder till en aktivering av AD, medan stimulering av D_2 receptor familjen inhiberar enzymet. I regioner som kortex och B.S är det i största delen D_1 och D_2 receptorer som dominerar. Ytterligare DA receptorer som är uttryckta i dessa områden (dock i en mycket mindre utsträckning) är D_3 och D_4.

D_3 receptorerna är lokaliserade presynaptiskt och fungerar som autoreceptorer, d.v.s. de reglerar mängden frisläppt DA genom att inhibera syntesen och frisläppningen av DA. D_3 receptorn har även blivit implicerad som en bidragande faktor i självadministreringen av metamfetamin och kokain. En studie visade att blockering av denna receptor m. h. a. av SB-277011A antagonisten minskar självadministrering av droger hos råttor (Higley et al. 2011). D_4 tros vara inblandad i utvecklingen av sjukdomar som schizofreni och ADHA. D_1 receptorn är kopplad till G_s protein som aktiverar AD vilket leder till en ökning av den cAMP koncentrationen i cellen, detta i sin tur aktiverar det cAMP beroende kinaseproteinet A (PKA). PKA är ett enzym som överför en fosfatgrupp från ATP till ett flertal proteiner vilket modifierar deras egenskaper (Voet et al. 2008). D_2 är kopplade till en annan typ av G protein nämligen G_i som inhiberar aktiviteten av AD. Inhiberingen av AD leder till att cAMP nivån i cellen sjunker och ökar permeabiliteten hos specifika jonkopplade kaliumkanaler. Reglering av cAMP nivån är en av de mest centrala effekterna av DA receptorerna, då det i sin tur reglerar aktivering av PKA vars aktivitet triggar i gång en rad signalvägar i cellen.

Medaktörerna

Utöver det mesokortikolimbiska systemet finns det ytterligare två system i hjärnan som använder sig av DA som neurotransmittor, dessa är nigrostriatala systemet och tuberoinfundibulara systemet. Det nigrostriala systemet innehar den största koncentrationen

DA i hjärnan (ca 75%) och förbinder de DA producerande neuronerna i substantia nigra pars compacta till ett område i hjärnan kallad striatum, vilket styr över motoriska funktioner i hjärnan. Det tuberoinfundibulara systemet förbinder i sin tur hypotalamus till hypofyskörteln och styr över processer som hormonreglering, modersbeteende och graviditet. Vid intag av droger som påverkar/ökar frisättningen av DA kommer även dessa system att avregleras, vilket leder till allvarliga motoriska och hormonella rubbningar.

Belöningssystemets medaktörer: Seretoninsystemet

Serotonin (5-HT) är en viktig neurotransmittor som produceras av ett litet område i hjärnan kallad raphe nuclei. Precursorn för 5-HT är tryptofan en aminosyra som tas upp av neuronerna och omvandlas till 5-HT av enzymet tryptofanhydroxylas till 5-hydroxytryptofan, därefter dekarboxyleras ämnet till 5-HT via ett ospecifikt dekarboxylasenzym. Efter frisläppning av 5-HT tas större delen upp igen av serotonintransportörer. Det finns ett flertal olika 5-HT receptorer, där den viktigaste i drog sammanhang är 5-HT_2 receptorn som har en excitatorisk postsynaptisk effekt. 5-HT neuronerna förgrenar sig till stora delar av hjärnan och reglerar funktioner så som sömn, kroppstemperatur, smärta, aptit och humör (Baynes et al. 2009) . Ett flertal droger har förmågan att påverka frisläppningen av serotonin vilket initialt leder till en känsla av välbehag. 5-HT systemet tros vara involverad i sensorregleringen och när detta system rubbas kommer vanliga ofarliga/familjära stimuli att framkalla en ovanlig respons hos individen. Droger som har förmågan att påverka detta system kan ge upphov till hallucinationer. Fortsatt avreglering av 5-HT frisläppning leder dock till allvarliga konsekvenser för serotoninsystemet. Vissa droger kan vara neurotoxiska och orsaka en massiv uttömning av serotonin som leder till degenerering av axoner och terminaler hos 5-HTneuronerna. Avreglering av serotoninsystemet kan ge upphov till ångest, depression och tvångsmässig beteende.

Noradrenalinsystemet

Noradrenalin (NA) är likt DA en katekolamin där den största andelen NA i CNS syntetiseras av neuroner i ett litet område i hjärnan kallad locus coeruleus. Utgångssubstansen för NA är L-tyrosin, en aromatisk aminosyra som tas upp av adrenerga neuroner och metaboliseras till NA. Detta sker i tre steg där det initiala steget är då tyrosinhydroxylas omvandlar tyrosin till DOPA, därefter omvandlar enzymet DOPA-dekarboxylas DOPA till DA och därefter bearbetas DA till NA via enzymet Dopamin β-hydroxylas.

Efter NA har bundit till sina receptorer och aktiverat de postsynaptiska neuronerna degraderas det (huvudsakligen i CNS) av enzymet monoaminoxidas (MAO). NA reglerar funktioner så som explorativt beteende, smärta, vakenhet och alerthet/upphetsning. Ett flertal droger har förmågan att påverka aktivitet av neuronerna i locus coeruleus och därmed frisättningen av NA. Ett visst samspel tycks förekomma mellan 5-HTsystemet och NA och har visat sig vara viktigt i behandlingen mot depression. Detta har indikerats genom att de nya effektivare läkemedlen mot depression har en effekt på både noradrenalin och 5-HTsystemen (fass.se). En ökad frisläppning av NA har en positiv effekt på alerthet/vakenhet, men alltför höga koncentrationer av NA visat sig kunna ge upphov till mani. Många droger har förmågan att öka frisläppningen av NA vilket leder till allvarliga effekter på CNS samt perifera effekter i form av hypotoni (Rang et al. 2007).

Glutamat och gammaaminosmörsyra

Glutamat och gammaaminosmörsyra, (GABA) är de huvudsakliga excitatoriska respektive inhibitoriska neurotransmittorerna i hjärnan. Droger har förmågan att öka och/eller potentiera dessa två neurotransmittorers effekt i hjärnan. Glutamats centrala roll är tydlig då nästan alla excitatoriska neuroner i CNS är glutamatiska och ca hälften av alla synapser i hjärnan utsöndrar denna neurotransmittor. Glutamat syntetiseras från lokala precursor där den vanligaste är glutamin som utsöndras av gliaceller. Glutamin tas upp av neuronen och omvandlas till glutamat via det mitokondriella enzymet glutaminas.
Metaboliseringen sker i cytoplasman i den presynaptiska neuronen, där det syntetiserade glutamatet därefter paketeras in i vesiklar som, då en AP genereras, sammanfogas till slutterminalen av neuronen och frigör glutamatet ut i det synaptiska gapet.
När glutamatet bundit till sina receptorer så tas det upp via excitatoriska aminosyratranportörer (EAATs), som till största del är lokaliserade på gliaceller. Därefter metaboliseras glutamat till glutamin igen via enzymet glutamin-syntetas. Denna process kallas glutamat-glutamin-cykeln och reglerar mängden utsöndrat glutamat och förhindrar excitotoxcitet dvs. det förhindrar överexcitiering av neuronerna vilket kan leda till att dessa förstörs (Purves et al. 2008).

Glutamatreceptorer återfinns över stora delar av hjärnan och innehar en nyckelroll i processer som minne, inlärning och synaptisk plasticitet. Synaptiskplasticitet syftar på neuroners förmåga att förändra synapsstyrkan mellan varandra i respons till hur frekvent transmissionen mellan neuronerna aktiveras. När aktivering (en aktionspotential genereras) av en specifik bana mellan två neuroner sker upprepat kommer detta leda till att synapsen förstärks i form av en ökad förgrening av dendriterna samt en ökning av axonernas diameter. En försvagning av synapsen sker när neuronerna inte exciteras och AP ej genereras, detta leder till att en degenerering/försvagning av synapsen istället sker. Dessa två processer kallas Långsiktig förstärkning (LTP) respektive Långsiktig försvagning (LTD). Glutamat tros ha en nyckelroll i bildandet av kontextuella minnen, detta gör att då individen exempelvis tar kokain bildas starka emotionella minnen som förknippar drogen med den euforiska känslan som den gav upphov till. Glutamat förstärker synapsstyrkan vid excitatoriska synapser på de DA producerande cellerna i VTA (Malenka et al. 2004). Detta liknar den process som sker när vi utför biologiskt gynnande handlingar så som att äta, dricka och utföra sexuella aktiviteter. Skillnaden är dock att de minnen som bildas vid drogintaget är mycket starkare och bidrar till ”överinlärning”.

Vid upprepat drogintag kommer individen sammanknippa miljöer och handlingar med konsumering av droger, vilket gör att individen upplever ett starkt drog sug och ökar risken för återfall då han/hon utsätts för dessa. Denna typ av ”överinlärning” gör att handlingar som leder till drogintag sker per automatik och utan eftertanke vilket visar svårigheten med att kontrollera det patologiska beteendet som karaktäriserar en missbrukare. Droger bidrar även till en avreglering av glutamat-glutamin-cykeln vilket leder till att många missbrukare drabbas av en neurotoxicitet som visar sig i form av ex epilepsiliknande tillstånd.

Den vanligaste inhibitoriska neurotransmittorn i hjärnan är gammaaminosmörsyra (GABA). Den dominerande utgångssubstansen för GABA är glukos som metaboliseras till glutamat viacitronsyrecykeln**,** glutamatet omvandlas därefter till GABA via enzymet glutamisk-syra-dekarboxylas (GAD) som finns i GABAergiska neuroner. En typ av GABA receptorer kallad

$GABA_A$ receptor är ligandaktiverade kloridkanaler, vars aktivering leder till ett ökat inflöde av kloridjoner och inhibering av neuronens aktivitet (Bear et al. 2007).

Droger som kan avreglera belöningssystemet

Det finns ett stort antal substanser med olika målområden i hjärnan men som alla delar egenskapen att kunna avreglera B.S. De kan alla ge upphov till de initialt positiva effekterna som därefter följs av de negativa symtomen vid avhållsamhet, tillföljd av ett kontinuerligt intag och missbruk av respektive drog. Några av de vanligaste förekommande drogerna är alkohol, kokain, heroin och amfetamin.

Kokain

Kokain kommer från *Erythroxylum coca* plantan och har i generationer använts av urinvånarna i Sydamerika där plantan växer. Skillnaden är emellertid att urbefolkningen endast tugga bladen eller använde dem i ”cocate”, vilket ger en långsam frigörelse av substansen och inte samma euforiska effekt som den alkaloida koncentrerade formen som säljs illegalt. Kokain ger upphov till en energikick hos användaren samt ökar alerthet och dämpar hungerkänslor (Bear et al. 2007). Kokainalkaloiden binder med hög affinitet till den presynaptiska DAT, men även till NA och serotonintransportörer och blockerar deras aktivitet (Tilley et al. 2009). Detta leder till en ackumulering av dessa substanser i det synaptiska gapet samt en förlängd och kraftigare stimulering av receptorerna på den postsynaptiska neuronen. Kokains bindningsplats tros befinna sig mellan transmembransegmenten 1, 3, 6 och 8 på DAT vilket överlappar med bindningsstället för DA och amfetamin (Beuming et al. 2008). Kokain kan även binda och blockera den inaktiva konformationen av specifika spänningskopplade natriumkanaler vilket förhindrar inflödet av natriumjoner och leder till att aktionspotentialer inte kan genereras, kokain har således även en lokalbedövande effekt.

Amfetamin

Amfetamin är en syntetiskt framställd fentylamin, namnet är härlett från det kemiska namnet α-metylfentylamin. Den har förmågan att dämpa trötthet och hungerkänsla samt ökar den alerthet, innan amfetamins beroendeframkallande effekt var känd användes det som bantningspreparat (Bear et al. 2007). Amfetamin ökar användarens självförtroende, libido och ger upphov till en känsla av eufori. Amfetamin har förmågan att både interagera med DAT vilket leder till inhibering av återupptag av DA, samt påverka amfetamin den vesikulära förvaringen av DA. Amfetamin är lipofil och kan således diffundera genom neuronmembranet och internaliseras in i vesiklarna via vesikulär monoamintransportör (VMAT). Väl inne i vesikeln kan amfetaminet orsaka en omfördelning av DA, via en pH förmedlad mekanism, ut ur vesikeln vilket leder till en ackumulering av DA i cytoplasman (Sulzer et al. 1990). Amfetamin kan även agera som ett substrat för DAT vilket gör att den binder till denna och transporteras in i celler.

Detta leder till en ökad koncentration av amfetamin i den presynaptiska neuronen samt minskar den sannolikheten för ett inflöde av DA då amfetaminets bindningsställe överlappar med DA. Trots att amfetamin har två vägar att ta sig in i neuronen så tros den mest betydande mekanismen för inträde vara via DAT. När vesiklarnas DA förråd omfördelas ut i

cytoplasman p.g.a. amfetaminet måste drogen även binda till DAT för att kunna ge upphov till den omvända effluxmekanismen hos transportören (Jones et al. 1998).

Amfetamin tros även ha förmågan att inhibera impulsmedierad aktivering av vesikulär DA frisläppning (d.v.s. den icke droginducerande ”vanliga” frisläppningsmetoden). Amfetamin binder till D_2 receptorer på den presynaptiska neuronen vilket minskar vesikulär frisläppning av DA och fungerar således som en självreglerings mekanism (Schmitz et al. 2001). Dock har man funnit bevis att missbruk kan leda till en nedreglering avD_2 receptorer vilket blockerar denna inhiberande effekt (Garcias-Munoz et al. 1996).

Heroin

Heroin även kallad daicetylmorfin är en semisyntetisk drog som utvinns från morfin som i sin tur utvinns av opiumvallmoplantan *Papaver somniferum.* Heroin ger upphov till en stark euforikänsla och har en efterföljande sövande effekt på användaren. Heroinets målprotein är opiatreceptorer. Skillnaden mellan heroin och morfin är att den sistnämnda är acetylerad och mer fettlöslig och kan således lättare transporteras genom blodhjärnbarriären. Heroin omvandlas sedan till morfin i hjärnan och binder till opiatreceptorer på VTA och NAc (Rook et al. 2006).

Opiatreceptorer i VTA befinner sig på GABA neuroner medan opiatreceptorer i NAc befinner sig på interneuroner, vilket är multipolära neuroner som fungerar som reläneuroner mellan efferenta och afferenta neuroner. De flesta interneuroner är inhibitoriska GABA neuroner men det finns även excitatoriska glutamatinterneuroner. När heroin binder till opiatreceptorer på VTA så inhiberas frisläppningen av GABA, vilket gör att de DA producerande VTA neuronerna blir disinhiberade (Johnson et al. 1992) och leder till en ökad chans för DA frisläppning (Ponteieri et al. 1995). Heroin påverkar funktionen av NAc genom att binda till opiatreceptorer på interneuroner vilket påvekar synapserna mellan NAc och dess målområden i hjärnan, heroinet har således även en effekt på B.S. som är DA-oberoende.

Alkohol

Alkohol är den äldsta kända drogen där det är etanolet som är den aktiva substansen och ger upphov till en relaxerande effekt, ökar självkänslan men har samtidigt en negativ effekt på reflex kontroll och koncentrationsförmågan. Etanol kallas ibland för den ”smutsiga” drogen, vilket syftar på att den till skillnad från de tidigare nämnda drogerna har ett flertal olika målsystem. Etanol har visat sig ha en huvudsaklig agonistisk effekt på GABA receptorer men påverkar även opioidapeptider, DA, NMDA-receptorer, serotoninreceptor osv. Etanol har en förmåga att potentiera GABA’s inhibitoriska effekt, när GABA binder till $GABA_A$ receptorer på den postsynaptiska neuronen reducerar GABA den postsynaptiska neuronens aktivitet genom att öppna kloridkanaler. Införseln av Cl^- joner har en negativ effekt på neuronens förmåga att exciteras. Etanol binder allosteriskt till $GABA_A$ receptorn, när sedan GABA binder till receptorn förlänger etanol tiden då kanalen hålls öppen. Detta tillåter mer Cl^- joner att strömma in i den postsynaptiska cellen och inhiberar dess aktivitet (Grobin et al. 1998). Etanol binder även till NMDA-receptorer och inhiberar bindningen av glutamat vilket leder till en minskad aktivitet i den postsynptiska neuronen. Kroniskt alkoholmissbruk ökar dock NMDA-receptorernas känslighet gentemot glutamat, samtidigt som etanols effekt på GABA receptorerna minskar. Dessa typer av fysiologiska anpassningar som skapats av alkohol missbruk orsakar överexcitering hos alkoholmissbrukare under alkohol avhållsamhet (Fadda et al. 1998). Etanol interagerar även med kaliumkanaler, dessa har en viktig roll i regleringen

av neuroners aktivitet och aktivering av kaliumkanaler leder till reducerad aktivitet av neuroner. Etanolen potentierar G-protein kopplad inåt åtgärdade kaliumkanaler (GIRK) genom att inducera öppningen av dessa kanaler (Kobayashi et al. 1999). Etanol ökar frisläppningen av DA och etanolmissbruk leder till fysiologiska adaptioner av den ökad DA koncentrationen i B.S. Vid alkoholabstinens kommer således missbrukaren drabbas av dysfori, vilket beror på att de fysiologiska adaptionerna av missbruket i B.S har lett till att det krävs en ökad DA frisläppning (som uppstår vid alkoholintag) för att missbrukaren ska kunna uppleva en basala nivå av välbefinnande (Schulteis et al. 1995).

Synaptiskplasticitet- långsiktig förstärkning och långsiktig försvagning

Synaptiskplasticitet är neuronernas förmåga att förstärka respektive försvaga synapsen mellan neuroner i respons till deras aktivitet. Synaptiskplasticitet syftar på neuronernas förmåga att förändra det neuronala nätverket genom att stärka synapser via upprepad aktivitet så kallad långsiktig förstärkning (LTP), respektive tillbakabildandet av synapser som förekommer vid minskad aktivitet vid så kallad långsiktig försvagning (LTD). Droger har förmågan att påverka den synaptiskaplasticiteten i det mesocorticolimbiska systemet genom att påverka flödet av neurotransmittorer vilket leder till förändring i aktiviteten hos specifika neuroner, vilket i sin tur leder till förstärkning av vissa synapser och en försvagning av andra.

Långsiktig förstärkning (LTP)
Långsiktig förstärkning(LTP) syftar på en förstärkning av synapsen vilket bygger på molekylära förändringar på neuronmembranerna i form av receptoraktivering och uppreglering. LTP förekommer i mesokortikolimbiska områden i hjärnan i samband med kontinuerligt drogintag. Dessa förändringar har setts i bl.a. NAc där kokainets interaktion med DAT leder till en ökad dendritisk densitet (Martin et al. 2011) och förändringar i hippocampus, vilket tros vara grunden till bildandet av starka emotionella drog-minnen.

På de postsynaptiska neuronerna i hippocampus finner man två typer av glutamat aktiverade receptorer vid namn α-amino-3-hydroxyl-5-metyl-4-isoxazol-propionat (AMPA) och N-metyl-D-aspartat (NMDA). Dessa receptorer är jonotropiska icke-selektiva katjonskanaler och tillåter inträde av Na^+, K^+ samt Ca^{2+} (NMDA). AMPA receptorer är uppbyggda av 4 subenheter, GluR1, GluR2, GluR3 el GluR4, vars sammansättning kan variera i respons till typen av transmission som förekommer (EPSP el IPSP) och vilken typ av neuron. Dock är det vanligast att receptorn innehåller GluR2 sub-enheten vilket gör receptorn ogenomtränglig för Ca^{2+}. AMPA-receptorn har en extracellulär N-yttersta del (glutamats bindningsställe) och en intracellulär C-yttersta del.

NMDA receptorn bildar en heterotrimer bestående av dubbletter av två subenheter vid namn NR1 och NR2, receptorn har likt AMPA en extracellulär N-terminal och intracellulär C-terminal. NMDA aktivering kräver att både en glutamatmolekyl och glycinmolekyl binder till N2 respektive N1 subenheterna. När cellen är polariserad är NMDA-receptorerna blockerade av Mg^{2+} och tillåter ingen inströmning av joner. Denna blockering hävs då glutamat kontinuerligt binder till AMPA-receptorerna och ger upphov till en oavbruten postsynaptisk depolarisering av cellen, vilket leder till att Mg^{2+} ”lossar” från NMDA-receptorerna.
Vid bindning av glutamat och glycin till receptorerna aktiveras dessa och tillåter en inströmning av bl.a. Ca^{2+}. Ökningen av Ca^{2+} leder till att fosfolipas, kvävemonoxidsyntas oxidesyntas och proteinkinas aktiveras (Rang & Dales 2007).

Dessa aktörer, där enzymet CaMKII kinas tros ha en central roll, kommer att (via mekanismer som ej är helt utredda) fosforylera AMPA-receptorer vilket ökar deras respons till glutamat. Vid fortsatt aktivering av synapsen kommer en uppreglering av AMPA receptorer på den postsynaptiska neuronens membran att ske (Song et al. 2002). Dessa AMPA receptorer kommer att ha en förändrad tetramerisk sammansätting av subenheter. Receptorerna saknar GluR2 subenheten vilket är den subenheten som förhindrade inflödet av Ca^{2+} joner. Droger som kokain har förmågan att inducera insättningen av AMPA receptor som saknar GluR2subenheten (Brown et al. 2010). Avsaknaden av GluR2subenheten kommer således leda till att dessa AMPA-receptorer är permeabla för Ca^{2+} och den ökade koncentrationen och inflödet kommer att leda till att fler Ca^{2+} beroende aktörer aktiveras i cellen. Den sena fasen av LTP tros förmedlas via proteinkinas A (PKA) vilket aktiverar en transkriptionsfaktor cAMP respons element-bindnings faktorn (CREB) som i sin tur stimulerar uttrycket av andra proteiner som proteinkinaser, AMPA-receptorer och andra transkriptionsregulatorer. LTP leder till en förstärkning av synapsen vilket kan ses i form av att en ökad förtjockning och en ökad förgrening av neuronerna sker (Matsuzaki et al. 2004).

Studier har visat att förändrade aktivitetsmönster i VTA, NAc och PFc leder till en omformning av det neuronala nätverket i dessa centrala områden. Studier (Chen et al. 2010) har visat att de excitatoriska glutamatiska synapserna från specifikt PFc till VTA och NAc ger upphov till det typiska beroende-beteendet som karaktäriserar en missbrukare (dvs. sökandet och brukandet av drogen till varje pris). Vid kroniskt missbruk kan ett tillstånd förekomma där aktiviteten i större delen av frontala kortex är reducerad, detta tillstånd kallas hypofrontalitet. Detta tros bero på en förändring av aktivitetsmönstret hos glutamatsynapserna. En följd av detta är att individens reaktion till miljöbetingade stimuli förändras, vilket gör den mer mottaglig för droginducerande stimuli än naturligt belönande stimuli (Volkow et al. 2004) . Detta har även visats i en djurmodell där möss gavs upprepade doser av morfin. Opiatinducerade förändringar i neuronala synapser i hippocampus samt beteende förändringar skedde då drogintaget kopplades till den miljön där drogen administrerades. Förmågan att frambringa LTP inhiberades tillföljd av morfinintaget. Dessa förändringar var inte lika tydliga då drogintaget ej kopplades till den drogadministrerande miljön (Xia et al. 2011). Det är dock inte endast drogerna i sig som ger upphov till neuronernas omformning, studier har även visat på att det finns skillnader mellan passiv-administrering och själv-administrering av droger. Vid användning av själv-administrerings modeller har man kunnat se att en tydlig uppreglering av AMPA receptorer sker i VTA vid konsumering av kokain. Denna uppreglering sker även vid självadministrering av naturliga belöningar så som mat, dryck och sex och indikerar att associativ-inlärning förekommer både när det handlar om naturliga belöningar och droger. Skillnaden mellan associativ-inlärning av naturliga belöningar och drogbelöningar är dock att droger ger upphov till mer långlivade effekter, det vill säga de strukturella adaptionerna som missbruket av droger givit upphov till tar längre tid att tillbakabildas än de som skapats av naturliga belöningar.

Långsiktig försvagning (LTD)

LTD är en process där en försvagning av en synaps sker, en process där även aktivering av NMDA receptorerna har en central roll. I detta fall är det dock svaga och sakta stigande influxer av Ca^{2+} som leder till aktivering av LTD. Denna process förmedlas via aktivering av Ca^{2+}-fosfataser som klyver bort fosfatgrupper från målproteinerna, som proteinkinaserna fosforyliserar under LTP. En studie har visat att defosforlylering av postsynaptiska PKA och PKC är korrelerat till LTD (Hrabteova.2001). Detta leder till en internalisering av AMPA

receptorer och att den postsynaptiska neuronen blir mindre ”känslig” för glutamat (Purves et al. 2008). Den minskade effekt som glutamat får tros vara en följd av att specifika positioner på C-slutänden som ser-845 defosforyliseras vilket minskar sannolikheten att AMPA receptor kanalen ”öppnar sig” (Bank et al. 2000). Amfetamin är en stimulant som har förmågan att ge upphov till den initiala fasen av LTP genom att öka AMPA/NMDA kvoten vid glutamatiska synapser på VTA (Faleiro et al. 2004). En annan viktig neuroadaption förekommer vid VTA då droger som kokain och morfin intas. En studie visade att intaget av dessa droger inhiberar de inhibitoriska GABA neuronerna från att bilda LTP. Detta leder till att VTA neuronerna inte längre är inhiberade och ökar sannolikheten för depolariseringen av neuronerna och därmed frisläppningen av DA (Niehaus et al. 2010). I NAc har man påvisat att kokain har förmågan att hämma bildandet av LTD genom att inhibera mGluR5-beroende LTD i en typ av neuroner kallade medium spiny neurons (MSNs), vilket är en typ av inhibitoriska neuroner i skal regionen av NAc. I en studie använde man sig av mGluR agonisten (S)-3,5-dihydroxyfenylglycin (DHPG) för att påvisa att försöksdjuren, som utsatts för upprepat kokainintag som därefter avbrutits, hade en nedsatt förmåga att bilda LTD i skalregionen av NAc.

Detta tros bero på att vid kokain intag stimuleras DA_1 receptorn i detta område och en ökad koncentration av hjärn-härledd neurotrof faktor (BDNF) proteinet uppstår, vilket leder till minskning av mGluR5 transkription och uttryck. Detta leder till att DHPG förmåga att framkalla LTD minskade markant. Receptorn mGluR5 har en central roll i processen kallad mGluR-beroende LTD av mål-beroende inlärning (Huang et al. 2011). Detta är alltså en viktig komponent i bildandet av nya målsökande beteenden som kan konkurrera ut de tidigare droginlärda beteenden som innehas av missbrukare (Lüscher et al. 2010).

Epigenetik

Epigenetik härstammar från det grekiska ordet Epi vilket betyder ovanför och syftar på förändringar i genuttryck som inte beror på själva DNA sekvensen i genomet. Förändringar i genuttryck kan således ge upphov till en förändring i cellens fenotyp. DNA molekylen är lindad runt strukturer kallade histonproteiner, dessa är uppbyggda av positivt laddade aminosyror. Histonproteiner och DNA molekylen utgör tillsammans med ett antal andra proteiner kromatinstrukturen. Histonproteinerna binder till DNA m.h.a. elektrostatiska krafter och reglerar därmed uttrycket av gener. Transkriptionen av generna tillåts endast när denna konformation (DNA och histonprotein) ”luckras” upp via modifieringar av histonproteinerna. Posttranstionella förändringar av histonproteinerna kan ske över hela proteinet men sker vanligtvis på N-slutänden även kallad histonsvansarna.
Modifieringarna av histonsvansarna kan ske i form av acetylering (tillsätter en acetylgrupp), ubiquitylering (litet protein som markerar histonet för nedbrytning), metylering (tillsättande av en metylgrupp), fosforylering (tillsättande av en fosfatgrupp) och sumoylering (små proteiner som binder kovalent till histonet) (Strahl et al. 2000).

Av dessa mekanismer är acetylering förknippad med ett ökat uttryck av generna då tillsättandet av en acetylgrupp förändrar histonsvansen laddning från positivt till neutralt

laddad. Denna förändring leder till uppluckring av strukturen och gör det möjligt för transkriptionsfaktorer att binda till DNA och transkribera gener. I kontrast till acetylering kan metylering ses som mekanismen som leder till att generna ”tystas”. Då histonsvansen metyleras via olika metyltransferasproteiner, förhindras transkriptionsfaktorer från att binda till DNA:t (Voet et al. 2008). Kromatin strukturerna kan indelas i två typer eukromatin och heterokromatin. Skillnaden mellan dessa är att eukromatin karaktäriseras av ett löst packad kromatin som är rikligt med gener och uttrycks under större delen av tiden. Heterokromatin karaktäriseras istället av ett hårt packad kromatin innehållande icke-kodande DNA (satellit sekvenser) och gener, vars uttryck inhiberas p.g.a. den tätt packade konfigurationen.

Droger har visat sig ha förmågan att påverka regleringen av genuttryck genom att bidra till strukturella modifikationer av histonproteinerna. Upprepat intag av kokain har visat sig ge upphov till en minskad heterokromatisering av nyckelområden i B.S. som t.ex. NAc, vilket pekar på den långsiktiga roll kokain kan ha för denna regleringsprocess.
Ett histonprotein kallad H3 som kan bli trimetylerat vid lysinrest 9 (H3K9me3), är en viktig aktör i heterokromatin formationen, samt en viktig repressiv markör associerad med inhibering av genuttryck. H3K9 kan befinna sig i antingen mono, di eller trimetylerat tillstånd men det är den sistnämnde konformationen som vanligtvis är lokaliserad i ”tysta” icke-kodade regioner av genomet. Kokain intag minskar uttrycket av H3K9me3 vilket leder till en minskning av heterokromatin domäner och en ökning av den nukleära volymen, vilket pekar på möjligheten för ett ökat uttryck av vissa gener. Kokain har i djurmodeller visat sig öka uttrycket av gener i NAc som är involverade i regleringen av dendritisk plasticitet. Genom att inhibera lysin dimetyltransferas G9a och H3k9me2a, den första processen sker via kokaininducerat ökat uttryck av ΔFosB som inhiberar G9a, vilket leder till en minskning av dimetylerad H3K9, ger den nya regleringen av gener upphov till ökad kokain preferens (Maize et al. 2010). Heterokromatin består som tidigare nämnt till största del av icke kodande sekvenser och är generellt genfattiga områden. Dessa områden har dock kopplats till sekvenser associerade med retrotransposon-element som exempelvis Långa Infogade Element (LINE-1s) och Långa Terminala upprepande element (LTRs). Dessa transposoner uttrycks generellt inte men står för ca 20 % av DNA:t i däggdjursgenom och kokain har förmågan att öka uttrycket av dessa. En ökning av transposoners aktivitet kan leda till långtidsverkande förändringar i genuttryck genom insättande av exempelvis LINE-1 DNA segment i genomet. Insättandet av de nya DNA segmentet kan leda till en förlust eller ökning av genfunktion, om LINE-1 segmentet placeras in i kodade regioner av DNA’t. Det ökade uttrycket av dessa element samt deras förmåga att skapa långtidsverkande genförändringar i NAc tros således vara en bidragande orsak till kokain-associerad plasticitet som karaktäriserar det patofysiologiska missbrukstillståndet (Maze et al. 2011). En annan studie där en histonacetyltransferas hämmare tillsammans med amfetamin administrerades till möss ökade acetyleringen av områden i striatum (området i hjärnan där NAc är lokaliserad) vilket i sin tur visade sig ha en positiv korrelation till ökandet av psykostimulerande-rörelse aktivering (Kalda et al. 2007).
Hippocampus har en central roll i bildandet av drogrelaterade minnen och inlärning och synapsar m.h.a. excitatoriska efferents neuroner till NAc och kan även aktivera neuroner i VTA. Denna mekanisms var vid hippocampus har förmågan att påverka frisläppningen av DA visar på den centrala roll minnesinlärning och association har. Detta tros vara anledningen till att missbrukare som befinner sig i en miljö som påminner dem om själva drogintaget kan framkalla en DA frisläppning utan att behöva inta drogen.
I en studie (Zhou et al. 2011) togs vävnad från hippocampus av avlidna kokain- och

alkoholmissbrukare samt en kontrollgrupp och analyserades med avseende på skillnader i genuttryck och histonproteinmodifiering. Forskarnas hypotes var att det skulle förekomma substansbetonade skillnader mellan de två missbrukande grupperna, samt en övergripande generell skillnad mellan kontroll och missbrukargruppen, på basis av de tidigare kända effekterna på hippocampus som drogmissbruk orsakar. Resultatet visade att det förekom modifieringar i den trimetylerade konfigurationen av H3K4 histonproteinet vilket i sin tur korrelerade med stora förändringar i uttrycket av många gener involverade i viktiga signalkaskader. Kokain visade sig ha en inhiberande effekt på uttrycket av en tredjedel av de gener som är ansvarig för ATP-produktion via glukosmetabolism. Minskad ATP produktionen kan ha allvarliga konsekvenser för olika cellulära processer i neuronen och kan leder till nedsatt aktivitet, vilket kan orsaka inhibering av glukos metabolismen i viktiga områden i hjärnan som i sin tur kan leda till cellapoptos. Kokain visade sig även ha förmågan att öka uttrycket av *GRIN2B* genen vilket kodar för en jonotropiska glutamat receptor vars uttryck leder till en ökning av Ca^{2+} influx till mitokondriet. Denna Ca^{2+} ökning orsakar en överbelastning av det mitokondriella maskineriet vilket kan resultera i apoptos .

Kroniska alkoholmissbrukare riskerar att drabbas av glutamatiskt excoticitet när de slutar att konsumera alkohol p.g.a. de glutamatiska adaptionerna (förändringar) som skett under missbruket gång. Dessa adaptioner visar sig i form av en ökad receptortranslokering till de postsynaptiska neuronerna, samt en förstärkning och förgrening av de presynaptiska terminalerna. En neurotrofisk peptid vid namn nervtillväxtfaktor (NGF) har visat sig ha förmågan att öka den neuronala överlevnaden och på så sätt motverka apoptos av neuroner (Huang et al. 2010). En undersökning gjordes där metyleringsmönstret hos promotorn för genen som kodar för peptiden undersöktes, i syfte att reda ut om kroniskt alkoholmissbruk följt av avhållsamhet påverkar peptidregleringen. Studien visade att det skedde en förändring i metylering av promotorn under perioden av avhållsamhet vilket korrelerade med minskade NGF serum nivåer vilket skulle kunna tyda på en epigenetisk reglering av NGF (Herberlein et al. 2011).

Ett annat protein som tros ha en central roll i missbrukssammanhang är cyklisk AMP-respons element bindande protein (CREB), ett protein som har förmågan att förändra det neuronalnätverket i bl.a. NAc och amygdala. CREB uttrycks och aktiveras genom att fosforyleras av en rad olika enzymer som kalcium/calmodulin-beroende proteinkinas II och IV (CaMKII och CaMKIV), mitogen-aktiverad proteinkinas (MAPK) och cAMP-beroende proteinkinas A (PKA). Aktivering av CREB leder vidare till aktivering av CREB bindande proteiner som tillsammans utgör det transkriptionsmaskineri som tillåter transkribering av olika gener.

Alkohol har visat sig ha förmågan att öka uttrycket av CREB genom en rad olika processer. Ett exempel är en cellstudie där det kunde påvisas att akut intag av etanol leder till ökad aktivering av enzymet adenylcyklas (AD) vilket i sin tur leder till att cAMP nivåerna i celler ökar. Denna ökning leder till att PKA's katalytiska och regulatoriska subenheter translokaliseras till cellkärnan, en process som har visat sig korrelera med ett ökat uttryck av CREB (Constantinescu et al. 1999). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) är ett protein som hittas i aktiva neuroner och har en central roll i neurite utväxt, utveckling av neuroner, synaptiskplasticitet och reglering av dendriternas morfologi. Aktivering av transkriptionsfaktorn CREB leder till ett ökat uttryck av proteinet. BDNF binder till tropomyosinberoende kinas B (TrkB) receptorer vilket orsakar en kaskad av händelser i cellen som leder till aktivering av MAPK, vilket i sin tur har förmågan att aktiverar CREB(

Reichardt et al. 2006). En viktig gen som regleras av BDNF-MAPK-CREB signaleringen är aktivitetreglerad gen *Arc*, vilket kodar för Arc proteinet som är en viktig stabiliserande faktor för filamentöst–aktin vilket i sin tur reglerar dendriters ”ryggrads” morfologi (Messaoudi et al. 2007).

Ungdomen, en sårbar tid för hjärnans utveckling

Tonåren är en tid fylld av risktagande, naivitet, vidlyftigt leverne och stundtals omdömeslöst handlande, en tid som präglas av oroliga föräldrar och dåligt tagna beslut. Men vad är de biologiska anledningarna till att denna period skiljer sig markant från vuxenålder och vad har ett tidigt droganvändande för inverkan på chansen att bli missbrukare? En studie visade att de individer som börjar pröva droger i tonåren har en större sannolikhet att upprepa droganvändningen och är mer benägna att fastna i ett missbruk (Clark et al. 1998). En annan studie pekade även på att stress kan vara en viktig faktor i skapande av ett beroende hos unga (Stansfield et al. 2007). Försöksdjur som i tidig ålder utsatts för stressrelaterade situationer, i form av separation från modern, visade sig öka sitt etanolintag i samband med stress. Detta kan ses som ett exempel på den kritiska perioden som karaktäriserar tonåren och hur ett enkelt eller stressfullt stimuli kan trigga fram ett destruktivt beteende. Det är under puberteten som hjärnan genomgår viktiga kortikala strukturella förändringar, främst i frontala kortex där utvecklandet av myelin kring axonerna sker under denna period. Denna process ökar neurotransmissionen hastighet och ”synsapseffektiviteten” mellan frontala kortex och NAc. Det är således under denna period som hjärnan ”mognar” och den förnuftiga ”vuxna” hjärnan utvecklas. Denna period korreleras med utvecklandet av nya neuroner, förändringar i antal receptorer och neurotransmittorer, hormonförändringar och omskulpturering av kortikala synapser (Witt. 2010).

Frontala loben styr vårt val av handlingar och hur vi resonerar, det är här utvecklingen från den ”risktagande ynglingen” till den ”ansvarsfulle vuxne personen” sker. Under tonåren sker synapsförändringar i prefrontala kortex i form av ökad produktion av synapser (synaptogenes) och följs därefter av en degenerering av synapser (pruning) (Gieddet et al. 1999). I den unga hjärnan sker även förändringar i neurotransmittor system i form av en nedreglering av excitatoriska synapser i frontala kortex och en uppreglering av NMDA receptorer som tycks följas av en nedreglering av NMDA-receptorer i vuxen ålder. I den unga hjärnan kan man se en ökning av dopamintransportörer (DAT) i NAc (Philpot et al. 1999) och övriga delar av striatum (Andersen et al. 1993) vilket leder till en minskning av basala DA nivåer i dessa områden och en uppreglering av cAMP signalering. Vid intag av kokain så binds DAT och förhindras från att ta upp DA i synapsen, denna poststimulerande effekt gör att GABA neuroner hyperpolariseras och tillåter således mer frigörelse av DA i synapsen vilket tros vara en av orsakerna som ger upphov till det karaktäristiska kokain-sökande rörelsemönstret hos unga råttor (Catlow et al. 2005, Maldonado et al. 2005).

Upprepat drogintag hos juvenila råttor tros skapa en stark associations inlärningsprocess där föremål som varit kopplat till drogintag (t.ex. sprutan) är tillräckligt för att leda till en DA frisläppning i NAc (Philpot et al. 1999). Då denna typ av inlärning sker vid tidig ålder kan det betyda att inlärningsmönstret blir svårare att bryta vilket kan vara en av orsakerna till att människor som börjat missbruka i tidig ålder har svårare att sluta. Parallellt med de

förändringar som sker i det mesolimbiska systemet, så börjar förbindelser mellan delar av frontala kortex och VTA bildas i form av excitatoriska glutamatiska synapser. Dessa neuroner sträcker sig från prefrontala loben till VTA där de synapsar och exciterar de dopamin producerande neuronerna i VTA. En förstärkning av glutamatiska och dopaminergiska synapser mellan prefrontala kortex (”det förnuftiga och analyserande” centrumet) och amygdala (”känslocentrum”) sker även under tonåren (Cunningham et al. 2002).
Då droger stör den normala utvecklingen av dessa synapskontakter genom att dysregelera neurotransmissionen, vilket leder till en förstärkning respektive försvagning av synapser (beroende på deras mått av aktivitet), kan detta leda till utvecklandet av ett abnormalt emotionellt beteende. Konsekvenserna av ett överstimulerat mesolimbiskt system, orsakad av drogförtäring, under denna period gör att även de glutamatiska neuronerna mellan orbitala frontala cortex och VTA påverkas och bidrar till att dessa förstärks samt att fler synapser bildas (Catlow et al. 2006). Försöksmodeller av juvenila råttor har visat att dessa är mer känsliga för konsekvenserna av hetskonsumering av alkohol, vilket har visat sig i form av en ökad neurodegeneration (Crews et al. 2004) och minskad neurogenes (Crews et al. 2006). Hjärnbarken och hippocampus, viktiga områden i lagring och bildandet av minnen, har visat sig vara mer känsliga för alkoholens negativa effekter hos juvenila än vuxna råttor. Inhibering av NMDA receptorer och bildandet av LTP är starkare och sker i större utsträckning hos de juvenila råttorna (White et al. 2005). Trots att unga tonåringar tycks vara mer mottagliga för de neurotoxiska effekterna av alkohol, visar de på större motorisk kontroll samt en minskad mottaglighet för de bedövande effekterna av alkohol än vuxna. De tycks inte heller uppleva lika starka negativa effekter i form av bakfylla (Schwandt et al. 2008), vilket kan leda till ett ökat intag av alkohol. Dessa resultat indikerar på sårbarheten i den omogna tonårshjärnan och de farliga konsekvenser som ett tidigt missbruk kan ha för utvecklingsprocessen från tonåring till vuxen.

Behandlingsmetoder

Farmakologiska preparat ges oftast i kombination med kognitiv terapi för att motverka de fysiska och psykiska symtom som inträder då en missbrukare slutar att använda sig av drogen/droger. Grova alkoholmissbrukare ges oftast vitaminer, sederande läkemedel samt även krampförebyggande läkemedel, då dessa är i risk för att drabbas av excitoxcitet p.g.a. av överaktiv glutamatsignalering. Vid allvarliga tillstånd t.ex. då individen drabbas av delirium tremens ges Heminevrin, vars aktiva substans klometiazol inhiberar kramper/konvulsioner genom att potentiera effekten av de inhibitoriska transmittorsubstanserna GABA och glycin (fass.se). Övriga läkemedel som användes för behandling av alkoholism är Antabus, Revia och Campral. Antabus aktiva substans är disulfiram vilket har förmågan att hämma metabolismen av alkohol via inhibering av enzymet aldehyddehydrogenas. Detta leder till en ackumulation av acetaldehyd och ger upphov till illamående, lågt blodtryck och allmänt aversiva symtom. För att denna behandling skall ge resultat måste missbrukaren ta preparatet vilket många ”glömmer” samt finns det även individer som kan hantera de aversiva symtom som Antabus ger upphov till. Revias aktiva substans är Naltrexon som är en opiatreceptor antagonist, d.v.s. den binder till opiatreceptorer och förhindrar etanols aktivering av receptorerna, vilket leder till en minskning av alkoholens belöningseffekt.

Camprals aktiva substans är Acamprosat vilket är en GABA receptor agonist (har förmågan att binda och aktivera GABA-receptorer) och en NMDA antagonist, vilket leder till en minskning av drogsuget och återställer balansen mellan GABA och glutamat aktivering. Akamprosat har en struktur som liknar glutamat, vilket gör det möjligt för den att binda till

NMDA receptorn och förhindra överexcitation (fass.se).
Vid behandling av opiatmissbruk används så kallad substitutionsterapi där preparaten som används är Metadon och Subuxone. Metadon är kompetitiv opioidagonist och binder till samma receptorer som morfin och heroin. Då metadon är en kompetitiv agonist, d.v.s. den tävlar om samma bindningställe på receptorn som opiaterna, kommer den således minska effekten av dessa. Trots att metadon i kliniska orala doser inte kan ge upphov till de euforiska effekterna som t.ex. heroin, finns det en risk att missbrukaren blir beroende av metadonet (fass.se).

Subuxones aktiva substans är buprenorfin och är en partiell opiatreceptor antagonist, viket betyder att den binder till samma receptorer som opiaterna men lyckas inte åstadkomma en effekt, detta leder till att användaren inte upplever ett rus. Naltrexon är ett preparat som i djur studier även visat sig minska självadministreringen av amfetamin (Jimenez-Gomez et al. 2011) och tycks minska återfalls risken för amfetaminister. Naltrexon är en opiatantagonist och binder konkurrenskraftigt till opiatreceptorer utan att framkalla en betydande respons hos receptorerna (fass.se). Trots att Naltrexons målplats skiljer sig från amfetaminet, vars mekanism leder till en ökad frisläppning av DA, tycks det ha en inhiberande funktion vid amfetamin intag. Fungerande läkemedel mot specifikt kokain och amfetamin missbruk har i dagsläget inte kunnat tas fram. En orsak till detta är att drogerna binder till samma ställe som DA. Det har gjort att det i dagsläget inte kunnat framställas ett preparat som binder till kokains och amfetamins bindningsställe utan att inhibera DA återupptag (Beuming et al. 2008).

Diskussion

Missbruk är en komplicerad sjukdom som karaktäriseras av en flerstegsprocess där ett sporadiskt användande kan övergå till ett kroniskt missbruk där individens sociala sfär bestående av familj, vänner och arbete försummas i jakten på nästa rus. Det finns individuella skillnader som påverkar hur mottaglig en människa är för att falla offer för ett missbruk, men även miljöbetonade faktorer samt tidpunkten i livet då droger började användas, är centrala faktorer som kommer att påverka en människas förmåga att dra sig ur sitt missbruk.

Utvecklingen av ett missbruk karakteriseras som tidigare nämnt av en flerstegsprocess där det initiala steget består av ett hetsintag/berusande tillstånd. Individen upplever de behagliga effekterna av drogintaget utan påtagliga negativa effekter. Individen gör ett samband (där handling och känsla kopplas ihop och skapar ett minne i hjärnan) där drogen sammanknippas med den euforiska positiva känslan som den ger upphov till. Detta i sin tur förstärker incitamentet och leder till att sannolikheten att individen upprepar handlingen ökar. Följande steg karaktäriseras av ett tillbakadragande/negativt tillstånd, den initiala dosen av drogen framkallar inte längre samma euforiska känsla utan ett större intag krävs. Tillståndet kännetecknas också av att individen nu känner av de negativa effekterna, då drogen slutat verka upplevs en känsla av dyseufori, individen blir lättretlig och ångestladdad.
Det slutgiltiga steget består av ett förväntande/kompulsivt tillstånd där drogen måste konsumeras för att undvika de alltmer påtagliga negativa effekterna. Individen kan i detta tillstånd i viss mån fortfarande känna av de positiva effekterna av drogen men incitamentet för att bruka drogen har nu skiftat från att känna njutningen av den euforiska känslan till att inhibera dyseuforin. I detta steg känner sig individen fysiskt sjuk om drogen inte intas och ägnar all fokus åt att komma på sätt att få tag på nästa dos.

De cellulära och molekylär processerna som leder till ett missbruk i form av ökad neurotransmission, synaptisk plasticitet och epigenetiska förändringar har studerats och kartlagts, dock är det många aspekter av dessa processer som man inte helt förstår. Kan kunskapen om dessa processer leda till att nya förbättrade behandlingsmetoder kan skapas? Många forskare ser en möjlighet att genom att återreglera uttrycket av genomet, på så sätt kunna förhindra de fysiologiska förändringar som sker/har skett. Att återställa de ”normala” metyleringsmönstren i genomet och att förhindra exempelvis acetylering av histonproteiner till följd av drogintag. I praktiken skulle det betyda att behandlingen kräver läkemedel som exklusivt kan binda till de drog över/underaktiverade områdena. Frågan blir då om vi någonsin kommer att få en tillräckligt stor kunskap om alla de mekanismer som reglerar genuttryck, för att på så sätt kunna erbjuda en behandling med minst möjliga biverkningar. Behandlingen av missbruk försvåras även av faktumet att belöningssystem är livsviktigt för att upprätthålla en normal känslomässig balans och kognitivt förmåga, vilket gör det svårt att behandla missbruket utan att påverka dessa fundamentala egenskaper hos individen. Trots att en av de mest lovande möjligheterna i framtagandet av bättre behandlingsmetoder kommer från en ökad kunskap om de epigenetiska processerna som kan influera genomet, så är det en riskfylld metod. Detta pågrund av att forskarna inte vet vilken påverkan som kan drabba närliggande hjärnområden. Så i dagsläget är dock fortfarande det säkraste sättet att förhindra ett missbruk att helt enkelt inte testa droger.

Referenser

Andersen SL, Gazzara RA. 1993. The ontogeny of apomorphine-induced alterations of neostriatal dopamine release: effects on spontaneous release. Journal of Neurochemistry 61: 2247-2255.

Bank TG, Bowie D, Lee H_K, Huganir RL, Schouboe A, Traynelis SF. 2000. Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. Journal of Neuroscience **20**: 89-102.

Baynes J, Dominiczak MH. 2009. Medical biochemistry 3: uppl. Mosby-Yearbook St Louis.

Bear MF, Connors BW, Paradise MA. 2007. Neuroscience exploring the Brain 3:e uppl Lippincott Williams and Wilkins.

Beuming T, Kniazeff J, Bergmann ML, Shi L, Garcia L, Raniszewska K, Newman AH, Javitch JA, Weinstein H, Gether U, Tilley MR, O'Neill B, Dawn H, Gu H. 2009. Cocaine does not produce reward in the absence of dopamine transporter inhibition. NeuroReport **20**: 9-12

Brown M, Bellone C, Marneli M, Laboue G, Bocklisch C, Balland B, Dahan L, Lujan R, Desseroth K, Lüscher C. 2010. Drug-driven AMPA receptor redistribution mimicked by selective dopamine neuron stimulation. Plos One, doi 10.1371/journal.pone.0015870

Catlow B. Kirsten C. 2006. Cocaine during adolescence enhances dopamine in response to a natural reinforce. Neurotoxicology and Teratology **29** : 57-65.

Catlow B, Kirstein CL. 2005. Heightened cocaine-induced locomotor activity in adolescent compare to adult female rats. Journal of Psychopharmacology **5**: 443-447.

Huang CC, Yeh CM, Wu MY, Chang AY, Chan JY, Chan SH, Hsu KS. 2011. Cocaine Withdrawal impairs metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression in the nucleus accumbens. Journal of Neuroscience **31**: 4194-4203.

Beauming T, Kniazeff J, Bergmann ML, Shi L, Garcia L, Raniszewska K, Newman AH, Javitch JA, Weinstein H, Gether U, Loland CJ. 2008. The binding site for cocaine and dopamine in the dopamine transporter overlap. Nature Neuroscience **11**: 780-789.

Constantinescu A, Diamond I, Gordon AS. 1999. Ethanol-induced translocation of cAMP-dependent protein kinase to the nucleus. Mechanism and functional consequences. Journal of Biological Chemistry **274**: 26985-26991.

Crews F, Collins M, Dlugos C, Littelton J, Wilkins L, Neafsey E, Pentney R, Snell L, Tabakoff B, Zou J, Noronha A. 2004. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why. Alcoholism: Clinical and Experimental Research **28**: 359-364.

Crews F, Mdzinarishvili A, Kim D, He J, Nixon K. 2006. Neurogenesis in adolescent brain is inhibited by ethanol. Neuroscience **137**: 437-445.

Cunningham MG, Bhattacharyya S, Benes FM. 2002. Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. Journal of Comparative Neurology **453**: 116-130.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Range and Dale's Pharmacology. 2007 6: uppl. Elsevier, Churchill Livingstone.

Duncan JR, Lawrence AJ. The role of metabotropic glutamate receptors in addiction: Evidence from preclinical models. Pharamacology Biochemistry and Behavior, doi Pharamacology Biochemistry and Behavior, org ezproxy .its .uu .se/10. 1016/j.pbb .2011. 03.015.

Fadda F, Rossettie Z. 1998. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. Progress in Neurobiology **56**: 385-431.

Faleiro LJ, Jones S, Kauer AJ. 2004. Rapid synaptic plasticity of glutamatergic synapses on dopamine neurons in the ventral tegmental area in response to acute amphetamine injection. Neuropsychopharmacology **29**: 2115–2125.
Garcias-Munoz M, Segal DS, Patino P, Young SJ, Kuczenski R, Groves PM. 1996. Amphetamine-induced changes in nigrostriatal terminal excitability are modified following repeated amphetamine pretreatment. Brain Researcher **720**: 131-138.
Gass J, Olive F. Glutamatergic substrate of drug addiction and alcoholism. 2008. Biochemical Pharmacology **75**: 218-265.
Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudal MRI study. Nature Neuroscience **2**: 861-863.
Gonon F, Lee Justin C, Schmitz Y, Schmauss C, Sulzer D. 2001. Amphetamine distorts stimulation-dependent dopamine overflow: effects on D2 autoreceptors, transporters, and synaptic vesicle stores. Journal of Neuroscience **15**: 5916-5924.
Grobin AC, Matthews DB, Devaud L, Morrow AL. 1998. The role of the $GABA_A$ receptors in the acute and the chronic effects of ethanol. Psychopharmacology **139**: 2-19.
Herberlein A, Muschler M, Frieling H, Behr M, Eberlein C, Wilhelm J, Gröschl M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. 2011. Epigenetic down regulation of nerve, growth factor during alcohol withdrawal. Addiction Biology Doi 10.1111/j.1369-, 1600.2010.00307: 1-3.
Highley AE, Keifer SW, Li X, Gaal J, Xi ZX, Gardner EL. 2011. Dopamine D_3 receptor, SB-277011A inhibits methamphetamine self-administration and antagonist methamphetamine-induced reinstatement of drug-seeking in rats. European Journal of Pharmacology **659**: 187-192.
Hrabetova S, Sacktor T. 2001. Transient translocation of conventional protein kinase C isoforms and persistent downregulation of atypical protein kinase Mζ in long-term depression. Molecular brain research **95**: 146-152.
Huang F, Dong X, Zhang L, Zhao D, Bai X, Li Z. 2010. GM1 and nerve growth factor modulate mitochondrial membrane potential and neurofilament light mRNA expression in cultured dorsal root ganglion and spinal cord neurons during excitotoxic glutamate exposure. Journal of Clinical Science **17**: 495-500.
Jimenez-Gomez C, Winger G, Dean RL, Deaver DR, Woods JH. 2011. Naltrexone decreases D-amphetamine and ethanol self-administration in rhesus monkeys. Behavioural Pharmacology **22**: 87-90.
Johnson SW, North RA. 1992. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarisation of interneurons. Journal of Neuroscience **12**: 483-488.
Jones RS, Gainetdinov R, Wightman M, Caron GM. 1998. Mechanism of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. The Journal of Neuroscience **18**: 1979-1986.
Kalda A, Heidments LT, Shen HY, Zharkovsky A, Chen JF. 2007. Histone deacetylase inhibitors modulates the induction and expression of amphetamine-induced behavioral sensitization partially through an associated learning of the environment in mice. Behavioral brain research **181**: 76-84.
Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, Yano R, Yoshioka T, Kumanishi T. 1999. "Ethanol open G-protein-activated inwardly rectifying K^+ channels". Nature Neuroscience 2:1091-1097.
Kobb GF. Neurocircuitry of addiction. 2010. Neuropsychopharmacology reviews **35**: 217-238.
Lüscher C, Huber KM. 2010. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. Neuron 65:445–459.
Maldonado AM, Kirstein CL. 2005. Cocaine-induced locomotor activity is increased by prior

handling in adolescent but not adult female rats. Physiology and Behavior **86**: 568-572.
Malenka RC, Bear MF. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron **44**: 5-21.
Martin B, Naughton B, Thirtamara-Rajamani K, Yoon D, Han DD, Devries CA, Gu H. 2011. Dopamine transporter inhibition is necessary for cocaine-induced increases in dendritic Spine density in the nucleus accumbens. Synapse **65**: 490-496.
Matsuzuk M, Honkura N, Ellis-Davis GC, Kasai H. 2004. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. Nature **429**: 761-766.
Maze I, Feng J, Wilkinson MB, Sun H, Shen L, Nestler EJ. 2011. Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America **108**: 3035-3040.
Maze I, Covington HE, Dietz DM, LaPlant Q, Renthal W, Russo SJ, Mechanic M, Mouzon E, Neve RL, Haggarty SJ, Ren Y, Sampath SC, Hurd YL, Greengard P, Tarakhovsk A, Schaefer A, Nestler EJ. 2010. Essential role of the Histone methyltransferase G9a in Cocaine-Induced Plasticity. Science **327**: 213-216.
Messaoudi E, Kanhema T, Soulé J, Tiron A, Dagyte G, da Silva B, Branham CR. 2007. Sustained Arc/Arg3.1 synthesis controls long-term potentiation consolidation through regulation of local actin polymerization in the dentate gyrus *in vivo. Journal of Neuroscience 27: 10445-10455.*
Nestler EJ. 2005. The Neurobiology of Cocaine Addiction. Nature Neuroscience **8**: 1445 – 1449
Niehaus LJ, Murali M, Kauer J. 2010. Drugs of abuse and stress impair LTP at inhibitory synapses in the ventral tegmental area. European Journal of Neuroscience **32**: 108-117.
Philpot RM, Kirstein CL. 1999. Repeated cocaine exposure: effects on catecholamines in the nucleus accumbens septi of periadolescent animals. Pharmacology Biochemistry and Behavior **62**: 465-472.
Philpot MR, Kirstein CL. 1999. Repeated cocaine exposure: effects on catecholamines in the nucleus accumbens septi of periadolescent animals. Pharmacology Biochemistry and Behavior **62**: 465-472.
Pontierie FE, Tanda G, Chiara G. 1995. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the “shell” as compared to the “core” of the rat nucleus accumbens. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America **92**: 12304-12308.
Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara J, White L. 2008. Neuroscience 4:e uppl. Sinauer.
Reichardt LF. 2006. Neurotrophin-regulated signaling pathways. Philosophical Transaction of the Royal Society Biological Science 361: 1545-1564.
Rook E, Huitema AD, van den Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. 2006. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. Current Clinical Pharmacology **1**:109-118.
Schulteis G, Markou A, Cole M, Koob GF. 1995. Decreased brain reward produced by ethanol withdrawal. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America **92**: 5880-5884.
Schwandt ML. Higley JD, Suomi SJ, Heilig M, Barr CS. 2008. Rapid tolerance and locomotor sensitization in ethanol-naïve adolescent rhesus macaques. Alcoholism: Clinical and Experimental Research **32**: 1217-1228.
Song I, Huganir R. 2002. Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. Trends in Neuroscience **25**: 578-588.
Strahl BD, Alis DC. 2000. The language of covalent histone modifications. Nature **403**: 41-

45.
Sulzer D, Rayport S. 1990. Amphetamine and other psychostimulants reduce pH gradients in midbrain dopaminergic neurons and chromaffin granules: A mechanism of action. Neuron **5**: 797-808.
Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. 2004. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. Molecular Psychiatry 9: 557-569.
Voet DJ, Voet JG, Pratt CW. 2008. Principles of biochemistry 3:e uppl. John Wiley & Sons Inc.
White AM, Swartzwelder HS. 2005. Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. Recent Development in Alcoholism **17**: 161-176.
Witt ED. 2010. Research on alcohol and adolescent brain development: opportunities and future directions. Alcohol **44**: 119-124.
Xia Y, Portugal GS, Fakira AK, Melyan Z, Neve R, Lee HT, Russo SJ, Liu J, Moron JA. 2011. Hippocampal GluA1-containing AMPA receptors mediate context-dependent sensitization to morphine. Journal of Neuroscience **31**: 16279-16291.
Zhou Z, Yuan Q, Mash DB, Goldman D. 2011. Substance-specific and shared transcription and epigenetic changes in the human hippocampus chronically exposed to cocaine and alcohol. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **108**: 6626-6631
Campral. WWW-dokument 2010-01-07: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID= 19960913000017&DocType ID=3&UserTypeID=0. Hämtad 2011-04-22.
CNS Sahlgrenska. WWW-dokument 2009-10-15: http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/structure_455. Hämtad 2011-04-22
Klometiazol. WWW-dokument 2010-10-22: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19680321000019 &DocTypeID=3&UserTypeID=0. Hämtad 2011-04-22.
Metadon. WWW-dokument-2008-12-15: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=20070329000030 &DocTypeID=3&UserTypeID=0. Hämtad 2011-04-22.
Naltrexon. WWW-dokument 2009-04-20: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID= 20040607008829&DocTypeID=3&UserTypeID=0. Hämtad 2011-04-22.