UPPSALA
UNIVERSITET

Hjärnans belöningssystem

- övergången till beroende

Maria Östman

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

Innehåll

SAMMANDRAG **3**

INTRODUKTION – DROGER, BEROENDE OCH STRESS **6**

DOPAMINTEORIN 6
Naturlig belöning *7*
INITIERING AV DROGINTAG OCH FARMAKOKINETIK 8
Riskfaktorer *8*
Farmakokinetik - drogens omsättning i kroppen *8*
DROGBEROENDE OCH MOTIVATIONSDYNAMIK 9

BEROENDECYKELN **10**

RUS/POSITIV PÅVERKAN – NUCLEUS ACCUMBENS 10
Nucleus accumbens - anatomi *10*
ABSTINENS/NEGATIV PÅVERKAN – FÖRLÄNGDA AMYGDALA 11
Akut abstinens *11*
Protraherad abstinens *11*
Förlängda amygdala – anatomi *11*
HUVUDSYSSELSÄTTNING/FÖRVÄNTNING (CRAVING) 11
Drog-, cue-, och stress-inducerat återfall *12*
ANTIBELÖNINGSSYSTEM 12

NEUROANPASSNINGAR I ÖVERGÅNGEN TILL BEROENDE – HJÄRNANS STRESS SYSTEM **13**

OPPONENTPROCESSTEORIN – INOM- OCH MELLANSYSTEM NEUROADAPTIONER 13
HJÄRNANS STRESS-/ANTISTRESSYSTEM – HPA-AXELN 15
HPA-axelns anatomi *15*
Corticotropin-Releasing Factor – dess roll i beroende *16*
FÖRLÄNGDA AMYGDALA – FÖRBINDELSELÄNK MELLAN STRESS OCH BEROENDE 16
Förlängda amygdalas anatomi och funktion *16*

SLUTSATS **17**

ALLOSTATISK SYN PÅ UPPKOMSTEN AV BEROENDE 19
Abstinens och craving – skapar cyklicitet i beroende *20*
Utmaning för framtida forskning *20*

REFERENSLISTA **22**

Sammandrag

Drogberoende är en kronisk återfallssjukdom karakteriserad av tvångsmässigt sökande och intag av drogen. Drogberoende har associerats med förändring i hjärnans belönings- och stressystem. Denna översiktsartikel undersöker i huvudsak den roll hjärnans stress- och antistressystem har i övergången från kontrollerat användande av en missbruksdrog till ett beroende. Hjärnans stressystem kan ha en betydande roll i just denna övergång där förståelse och kunskap om detta kan generera nya mål för direkt och förebyggande behandling men också ge en generell insikt i hjärnans känslomässiga nervbanor. Aktivering av hjärnans stressystem kan associeras med de negativa känslomässiga tillstånd i ett beroende som också driver sökandet av drogen genom negativa förstärkningar. I detta sammanhang kan beroende beskrivas som en cykel bestående av en minskning i hjärnans belöningssystems funktion och rekrytering av stressystem (antibelöningssystem) som blir värre över tid och resulterar i tvångsmässigt användande av en drog. Vid beroende rubbas alltså kroppens normala homeostas av dessa system via kontraadaptiva processer som opponentprocessen. Vid ständig närvaro av drogen misslyckas dessa processer att hålla kroppens normala homeostas. Dessa yttre påfrestningar driver kroppen in i den nya jämvikten benämnt allostas. Det allostatiska tillståndet skapas av neurokemiska förändringar, som karaktiseras av minskning i dopamin och opioidpeptid funktion (belöning) och ökning av cortikotropin-releasing faktor aktivitet (stress).

Tabell 1: Ordlista. Begrepp och termer som tas upp i översiktsartikeln (kursiv).

Begrepp	Beskrivning
Afferent	Inåtledande; nervbanor som leder impulser från kroppen till centrala nervsystemet. Motsats: efferent.
Akut abstinens	Den direkta abstinensen när drogen håller på att gå ur kroppen.
Allostas	Den process som ser till att fysiologiska system är i balans och således homeostas upprätthålls då yttre förhållanden varierar. Primärt en skyddande funktion men kan ge skadliga effekter om de allostatiska processerna inte avtar (Nording, 2003).
Amygdala	En del i hjärnan som består av flera kärnor som har omfattande kopplingar till associativa synbarksområden och en central roll i samband med känslor som rädsla, skräck och vrede. Amygdala har också stor betydelse för inlärning av och minnet av starkt känsloladdade händelser, detta sker i samverkan med hippocampus.
Antagonist	Inom farmakologin ett läkemedel eller annan substans som verkar genom att binda till receptorn utan att föra vidare signalen. Således blockeras receptorn. Motsats: agonist.
Antibelöning	Koncept baserat på hypotesen om att det finns hjärnsystem som dämpar en överdriven aktivitet i belöningssystemet.
Basala ganglierna	En grupp av kärnor i hjärnan som har en viktig roll i reglering av motoriken. Tar emot information från hela cortex och koordinerar och sorterar både beslut till rörelse och rörelseprogram.
Betingade cues	En respons kopplas till olika stimulus (cues). Exempelvis kopplas rus (responsen) till intag av drogen (stimulus) men även till andra stimulus som associeras med drogintag som bl. a. klirr i glasen för en alkoholist eller ett rakblad och en spegel för en kokainist osv.
Craving	Minne av belöningsaspekterna av droganvändning ovanpå ett negativt känslomässigt tillstånd. Ett intensivt begär, sug av drogen som kan utlösas via exponering av betingade stimulus.
Cue-inducerat återfall	Återfall utlösta av cues som associeras med drogen.
Cues	Stimulus, ledtrådar som associaras till drogintag.
Dopaminerga nervbanor	Nervbanor i hjärnan som använder dopamin som signalsubstans.
Drogberoende	En kronisk återfallssjukdom karakteriserad av: tvångsmässigt sökande och intag av drogen, avsaknad av kontroll i att begränsa intaget, uppkommandet av negativa känslomässiga tillstånd (ångest, oro, irriterbarhet) (Koob & Le Moal, 2005).
Drog-inducerat återfall	Återfall utlösta av drogen själv.
Extrapyramidala systemet	Hjärnans stora och sammansatta rörelsekontrollerande system, det så kallade motoriska systemet som bl. a. involverar basala ganglierna.
Frontala cortex	Främre hjärnbarken, hjärnbarken (cortex) är den yttre delen av hjärnan.
GABA-nerga projektioner	Nervbanor i hjärnan som använder GABA (gamma-aminobutyric acid) som signalsubstans. GABA är den vanligaste hämmande signalsubstansen i centrala nervsystemet.
Glutamat	Exitatorisk (aktiverande) signalsubstans och därmed GABA:s motsats.
Hippocamus	Del av det limbiska systemet i hjärnan och ansvarar för nybildning av minnen och återkallande av fakta (namn, ansikten, händelser etc.). Hippocampus möjliggör också vår förmåga att orientera oss rumsligen exempelvis när man ska ta sig fram och tillbaka i ett tidigare okänt område.
Homeostas	En stabil och konstant inre kroppsmiljö gentemot omgivningen i ett biologiskt system.
Hypothalamus	En del i hjärnan där flera kärnor ligger. Hypothalamus upprätthåller kroppens homeostas. Vissa uppfattar hypothalamus som hjärnans viktigaste del om man ser till upprätthållandet av de basala livsprocesserna som exempelvis hunger, törst, mättnad, lust, olust, hormonkontroll, dygnsrytm m.m.
Impulsivitet	Tendens till snabb, omedveten reaktion på intern och extern stimuli utan tanke på de negativa konsekvenserna av handlandet.
Inom-system	Neurokemiska system och nervbanor, exempelvis dopaminbanor, inblandade i den positiva påverkanen vid drogintag. En nedreglering av dessa system sker vid drogberoende.
Interoceptiv medvetenhet	Tolkning av inre signaler om kroppsliga behov och känslor.
Limbiska loopen (en del av	Väldigt lik den direkta vägen i basala gangliernas motor loop. Information från cortex till nuclus

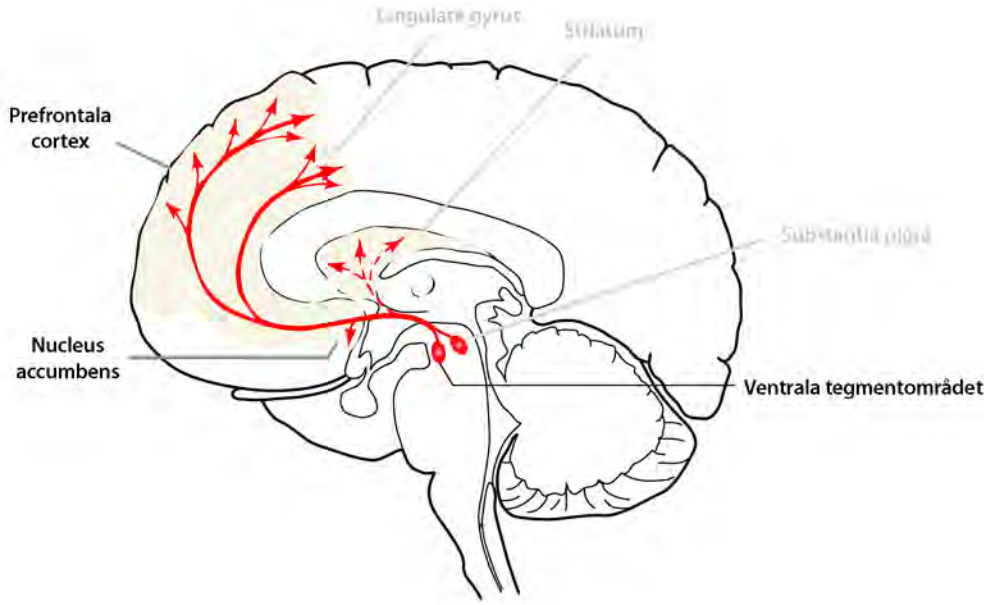
belöningssystemet)	accumbens (striatum) som kontaktar ventrala pallidum som i sin tur projicerar till thalamus som i slutändan skickar information till cortex, fulländar loopen. Limbiska loopen skiljs åt från motor loopen bland annat i vilka cortikala delar som skickar information till nucleus accumbens men även var i thalamus pallidum skickar sin information.
Limbiska systemet	En rad olika delar hjärnan som tillsammans svarar för organismens överlevnadsförmåga och släktets fortbestånd med delar som bl. a. amygdala och hippocampus inräknat. Homoestas, flykt- och försvarsförmåga, inlärningsförmåga och känslolivet är viktiga aspekter för organismens/individens överlevnadsförmåga.
Mellan system	Mellansystem syftar till de olika neurokemiska system, exempelvis stressystem, som aktiveras i försök att hålla homeostas och således motverka de effekter kronisk närvaro av drogen har.
Mesokortikolimbiska dopaminerga bansystem	Förmedlar motiverade signaler för beteenden betydelsefulla för konsumtion, tex födo- och vattenintag, samt sexuell aktivitet men även inblandat i inlärning och minne av belöning, hjärnans belöningssystem (VTA till ventrala striatum och projektioner till frontala cortex).
Motivation	Motivation styr beteenden i relation till förändringar i miljön och är ett tillstånd som inte är konstant utan varierar över tid.
Negativ förstärkning	Innebär att en oönskad, aversiv, påföljd försvinner till följd av ett beteende, som intag av drog, för att bli av med negativa känslor, som dysfori skapat vid exempelvis abstinens.
Neuroadaption	Förändring av ett systems nervfunktioner då upprepad utmaning sker mot det specifika systemet.
Neuroleptika	Neuroleptika (antipsykotika) är läkemedel med psykoaktiva egenskaper som används mot psykoser som schizofreni.
Nucleus accumbens	Detta är en del i hjärnans striatum och har stor roll i bl. a. belöning, njutning, skratt och rädsla. Är också en del av basala ganglierna och får information från VTA via dopaminerga projektioner. Nucleus accumbens skickar vidare information till ventrala pallidum. Nucleus accumbens är en del i limbiska loopen.
Opponent process	De processer som associeras med abstinens inom beroende och beskrivs av Solomon och Corbit . De relaterade konceptet motivation med njutning och de känslomässiga tillstånden i beroende via opponentprocessteorin.
Paraventriculära hypothalamuskärnan	Belägen framtill i hypothalamusområdet i hjärnan och producerar hormonerna vasopressin (antidiuretiskt hormon/ADH) och oxytocin. Vasopressin och oxytocin anses betydande vid parbildning och upprätthållandet av stabiliteten i ett sådant partnerskap men även omvårdnad, gemenskap och förmågan att följa sociala normer.
Pedunkulopontina tegmentkärnan	Även kallat den kompakta delen är en kärna i hjärnstammen med väl utvecklad tur-och-retur-trafik med basala ganlierna. Inblandad i många funktioner som bl. a. Inlärning, belöning och lokomotion.
Positiv förstärkning	Innebär en positiv konsekvens av ett beteende, exempelvis eufori vid intag av drog, vilket ökar sannolikheten för att individen ska utföra beteendet igen.
Protraherad abstinens	Också kallad förlängd abstinens som varar i månader efter akut abstinens. Psykiska symptom: depression, initiativlöshet, apati, nedsatt stresstollerans.
Rusperiod	På engelska binge är rusperiod det okontrollerade bruk av en drog som avser missbrukarens strävan efter att behålla ruset under en längre tid, vanligtvis mellan tre till femton dagar.
Stimulus	Något som når en organism via sinnen och relateras ofta till betingning. Respons kallas beteendet kopplat till ett stimuli.
Stressinducerade återfall	Återfall utlöst via stress, således ökar exponering av stress risken för återfall.
Thalamus	Hjärnans ”filter” för sinnesförnimmelse (utom lukt) eller även kallat hjärnans postkontor är en kopplingsstation som tar emot information från basala ganglierna och förmedlar den vidare till cortex. Således bestämmer thalamus vilka förnimmelser som är relevanta att skicka vidare eller inte. En del i limbiska loopen.
Tillvänjning	Tillvänjning eller tolerans är det fenomen som uppstår då en viss drogdos inte ger samma effekt längre. En högre dos krävs för samma rus.
Tvångsmässighet	Beteende som resulterar i upprepande av ett beteende trots negativa konsekvenser eller felaktighet i valet.
Utmaningar	Utmaning, påfrestning som rubbar homeostasen. Konstanta utmaningar av exempelvis droger i kroppen gör att homeostasen inte kan hålla kroppens normala jämvikt.
Ventrala pallidum	Främre pallidusområdet, är en struktur i hjärnan inom basala ganglierna med utåtgående projektioner. Tar emot dopaminerg information från VTA och GABAnerg information från nucleus accumbens som skickas vidare till mediala dorsala kärnor i thalamus. En del i limbiska loopen.

Introduktion – droger, beroende och stress

Drogberoende är en kronisk återfallssjukdom som karakteriseras av (1) tvång att söka och inta drogen, (2) saknad av kontroll i begränsande av drogintag, (3) uppkommande av ett negativt känslomässigt tillstånd bestående av nedstämdhet, ångest och lättretlighet då tillgången till drogen förhindras. Ett beroende karakteriseras alltså av okontrollerad droganvändning utan förmåga att begränsa drogintaget samt ett kroniskt tvångsmässigt drogsökande följt av det negativa känslomässiga tillståndet kallat abstinens. Att vara beroende av en drog skiljs kliniskt från att tillfälligt med kontroll och begränsning använda en beroendeframkallande drog. Denna övergång från tillfälligt användande till okontrollerat användande av drogen fokuserar mycket forskning på idag. Förståelse kring genetiska/epigenetiska, molekylära och cellulära mekanismer i just övergången från tillfällig och begränsad droganvändning till stadiet då individen tappar kontroll över sitt drogintag och drogsökande med innefattande abstinens och kroniskt återfallsbeteende kan vara avgörande för framtida behandling av beroendesjuka (Koob & Le Moal 2005).

Dopaminteorin

Redan 1954 utförde Olds och Milner elektrisk hjärnstimulering och kunde då urskilja specifika delar i hjärnan som vid elektrisk stimulering var känsligare än andra och lättare framkallade en behaglig känsla hos försöksdjuren. Idag vet vi att dessa områden främst utgörs av *dopaminerga nervbanor* mellan ventrala tegmentområdet (VTA) och prefrontala cortex, även kallat det *mesokorticolimbiska dopaminerga bansystemet* (fig. 1). Ventrala tegmentområdet består av dopaminnervcellkroppar som projicerar till *nucleus accumbens* där nervterminalerna frisläpper dopamin vid stimulering och genererar den behagliga känslan. Det går även projektioner till andra delar av hjärnan, främst prefrontala cortex (Koob & Volkow 2009).



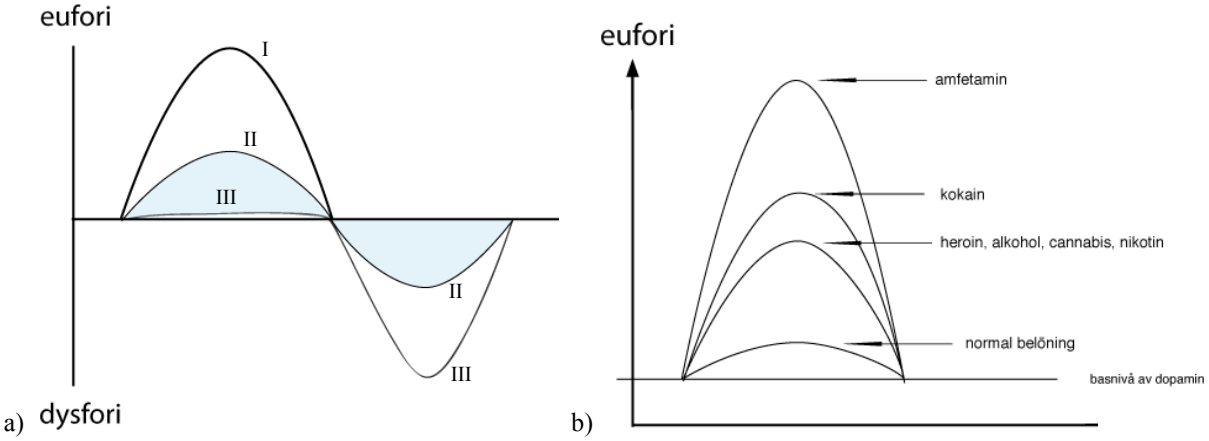
Figur 1: Delar i hjärnan som aktiveras under belöning, belöningssystemet. Röda pilar, dopamin nerver. Beiget område, de delar som dopamin nerverna projicierar till. Vid aktivering av dessa nerver sker en frisläppning av dopamin och skapar en behaglig känsla. Nedtonade delar tillhör belöningssystemet men tas inte specifikt upp i denna översiktsartikel (omritad efter Hyman *et al.* 2006).

Dessa nervbanor undersöktes vidare av Roy Wise under 70- och 80-talet som presenterade en hypotes vid namn ”the anhedonia hypothesis”. Den beskrevs med orden ”den mest subtila och mest intressanta effekten av *neuroleptika* är den selektiva dämpning av motiverat känslosvall som är (a) kritisk för målstyrda beteenden, (b) normalt inducerat av förtärknings- och miljöassocierade stimuli, och (c) normalt medföljd av subjektiva erfarenheter av njutning” (egen översättning) (Wise 2008).

Varianter på anhedonia hypotesen - dopamin teorin - har sedan dess uppkommit men den ursprungliga beskrivningen fångar dopamins involvering i motivationsaspekterna kring drogberoende. För normala motivationsbeteenden är grundnivåerna av dopamin i hjärnan viktiga medan fasiska, snabba och korta, ökningar av dopamin är viktiga för att kunna associera specifika vanor och beteenden med känslan av välbehag. Denna naturliga belöning är viktig för upprätthållandet av normala, men livsviktiga, beteenden så som födointag, reproduktion etc. Viktigt att komma ihåg i detta sammanhang är att det inte endast är behagliga upplevelser som leder till frisläppande av dopamin i hjärnan utan även stressrelaterade händelser (Kelleber & Horse 1968).

Naturlig belöning

Hjärnans belöningssystem aktiveras vid naturliga stimuli och ger naturliga belöningar som vid exempelvis fysisk aktivitet, födointag, sexuella upplevelser, framgångar och andra häftiga upplevelser. Denna naturliga belöning skiljer sig från den belöning som ges vid drogintag främst i mängden dopamin frisättning. Naturlig belöning ger en ökning av dopamin frisättningen på ca två hundra procent medan exempelvis amfetamin ger en ökning av dopamin frisättningen med ca tusen procent (fig. 2b). Denna enorma skillnad gör att hjärnans belöningssystem kidnappas av drogen och det enda personen vill är att känna denna njutning om och om igen. Vidare förändras drogeffekten över tid vid kontinuerligt användande och leder till tolerans och således en svagare välbehagskänsla vid drogintag. Schematiskt kan detta beskrivas genom känslobegreppen eufori och dysfori (fig. 2a). Till slut känner den drogberoende ingen känsla av eufori vid drogintag utan bara en reducerad känsla av den dysfori som uppstår när drogen inte finns i kroppen. För att en drogberoende ens ska må normalt måste således drogen tas (Franck & Nylander, in press 2011).



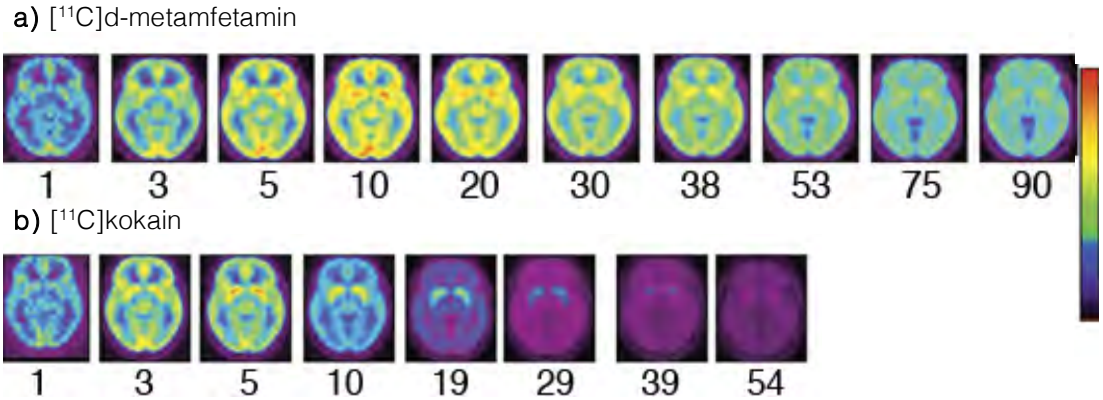
Figur 2: (a) Diagram som schematiskt beskriver förändringar i drogeffekt. Kurva I: Effekt vid första intaget av drogen då endast eufori känns. Kurva II: Effekt vid droganvändning då eufori fortfarande känns men vid avsaknad av drog dominerar dysfori. Kurva II: Effekt hos en beroende då drogintag endast skapar en normal eller mycket liten känsla av eufori och vid avsaknad av drogen känns en enorm dysfori. **(b)** Olika droger ger olika mycket euforikänsla som korrelerar med mängden dopaminfrisläppning. Normala nivåer av dopaminfrisläppning i hjärnan är ca 200 % medan amfetamin ger en dopaminfrisläppning på 1000% (omritad efter Franck & Nylander, in press 2011).

Initiering av drogintag och farmakokinetik

De flesta beroenden inleds genom missanvändning av substanser sökta för dess njutningsframkallade förmåga. Andra anledningar till att börja använda droger kan vara längtan till att känna tillhörighet till en social grupp - grupptryck - med en senare övergång i motivation att ta drogen för dess njutningseffekter. Vid sällsynta fall kan initiering av droganvändning ske ur ett terapeutiskt syfte som exempelvis opiater för dess smärtstillande effekt och stimulantia mot attention-deficit hyperactive disorder (ADHD) (Palmstierna 2002).

Riskfaktorer
En individs första drogintag karakteriseras av hög impulsivitet, högt risktagande och intresse för drogeffekterna. Särskild sårbarhet för utveckling av drogberoende anses skapas av (1) genetiska, (2) miljö och (3) sociala faktorer samt drogexposition. Vilka av dessa tre faktorer som har störst betydelse för utvecklingen av drogberoende är individuellt och avgör vilken behandling som med största sannolikhet ger bäst effekt hos den drogberoende individen. En beroende med stor sårbarhet på grund av genetiska faktorer svarar bäst på farmaka i sin behandling mot drogberoendet och tvärtom svarar en individ med stor sårbarhet på grund av miljö och sociala faktorer bäst på kognitiv beteendeterapi. Den avgörande faktorn är dock drogexposition, utan exponering av droger kan heller ingen initiering ske och således ingen beroendeutveckling (Fowler *et al.* 2008).

Farmakokinetik - drogens omsättning i kroppen
Beroende potentialen hos olika droger påverkas av deras farmakokinetiska egenskaper - läkemedlets omsättning i kroppen - som också påverkar hur snabbt drogen når hjärnan och dess varaktighet (halveringstid) i åstadkommande av effekt. Farmakokinetiska egenskaper bestämmer även dos, administrations väg och den frekvens en drog måste intas i under en given *rusperiod.* Exempelvis når kokain och metamfetamin hjärnan ungefär lika snabbt men då kokain elimineras från hjärnan fortare än metamfetamin ger den upphov till ett kortare rus (fig. 3). Denna skillnad förklarar varför kokain tas var 30-60 min under berusning medan metamfetamin tas varannan timme (Fowler *et al.* 2008).



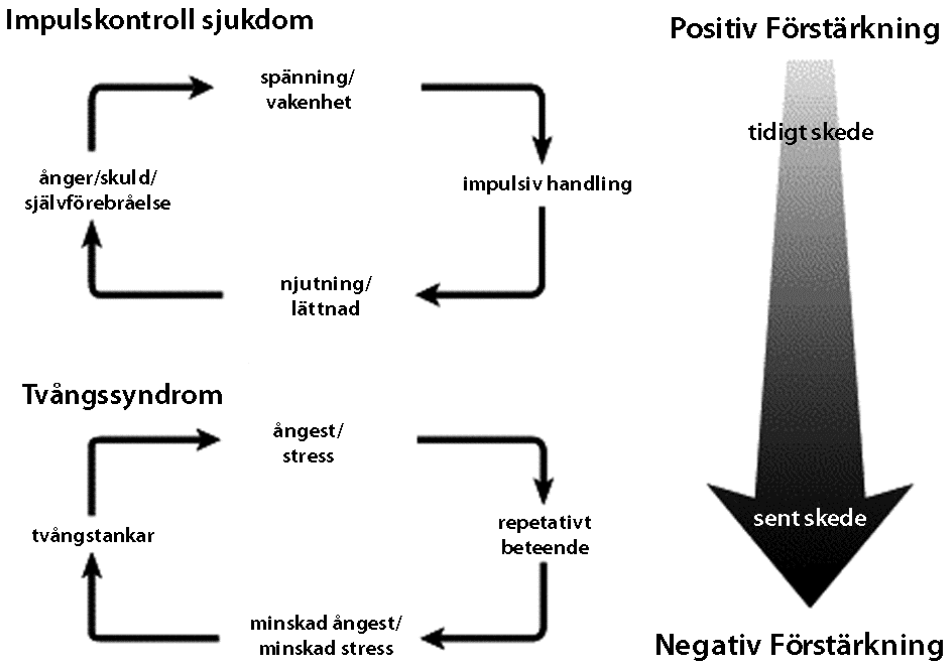
Figur 3: Hjärnavbildningsbilder vid olika tidpunkter i minuter efter administration av (a) [^{11}C]d-metamfetamin och av (b) [^{11}C]kokain (n=19 för varje drog), horisontalt plan i nivå med basala ganglierna. Notera det snabba upptaget av drogen i båda hjärnorna men skillnaden i elimination där kokain elimineras fortare än metamfetamin. Röd färg indikerar hög hjärnaktivitet, svart ingen (omritad efter Koob & Volkow, 2009).

Farmakokinetiken förklarar också varför beroendedroger, med undantag för alkohol, injiceras, inhaleras oralt (röks) eller nasalt (snortas). Dessa intagsvägar möjliggör drogen en snabbare åtkomst till hjärnan än vid oralt intag då drogen måste passera mag-tarmkanalen (Volkow *et*

al. 2000). Kliniska studier har dessutom visat att förväntningar på drogens effekt har betydelse för känslan av belöning. Exempelvis förstärks effekten av drogen då personen är medveten om att drogen skall fås jämfört med om drogen fås omedvetet (Volkow *et al.* 2003). Att belöningseffekten påverkas av sammanhanget drogen tas i och förväntningar tyder på att flera olika signalsubstanser är inblandade, inte bara dopamin. Hjärnans belöningssystem är komplext och bland annat modulerar neurotransmittorn *glutamat* känsligheten hos dopaminerga neuroner och dessutom graden av dopamin frisläppning i nucleus accumbens (Kalivas & Volkow 2005).

Drogberoende och motivationsdynamik

Drogberoende kan sägas ha inslag av två sjukdomar som rör förändrad *impulsivitet* respektive *tvångsmässighet* (fig. 4). Sjukdomar med förändrad impuls kontroll (impulse control disorders) karakteriseras av att individen känner en spänningsökning och upprymdhet innan utförandet av en impulsiv handling för att sedan känna njutning och lättnad efteråt. Impuls kontroll sjukdomar associeras i stor utsträckning med *positiv förstärkning* (American Psychiatric Association 1994). En klassisk sjukdom med impulskontrollstörning är kleptomani där den sjuke känner en ökad spänning inför stöld av objekt och lättnad efteråt men nästan ingen ånger eller självförebråelse. I motsats till detta karakteriseras tvångssyndrom (compulsive disorders) av oro och stress före utförandet av en tvingande repetitiv handling. Dessa sjukdomar associeras främst med *negativ förstärkning*. En klassisk tvångsmässig sjukdom är obsessive compulsive disorder (OCD) där tvångstankar kring renlighet eller skada skapar ångest medan utförande av repetitiva tvångsmässiga beteenden minskar ångest men skapar inte någon direkt njutningseffekt (Koob & Le Moal 2008).



Figur 4. Diagram som visar tillstånden av sjukdom med störd impulskontroll och tvångssyndrom relaterat till dess källa av positiv respektive negativ förstärkning. I sjukdomar med störd impulskontroll sker en ökning av spänning och vakenhet före den impulsiva handlingen med njutning efteråt. Vid tvångssyndrom uppstår konstant besatthet, exempelvis av renlighet, som skapar ångest och stress där repetitiva tvångsmässiga handlingar ger en minskad ångest (American Psychiatric Association, 1994). Positiv förstärkning (njutning/lättnad) associeras närmare med impulskontrollsjukdomar och negativ förstärkning (reducerad ångest eller stress) mer med tvångssyndrom (omritad efter Koob 2003a).

En övergång från störd impulskontroll till tvångsmässighet sker under ett drogberoende och anmärkningsvärt är att impulsivitet dominerar i ett tidigt stadium av beroendet medan en kombination av impulsivitet och tvångsmässighet tar över i ett senare skede. Tre stadier – rus/positiv påverkan, abstinens/negativ påverkan, huvudsysselsättning/förväntning (craving) – beskriver denna övergång i en beroendecykel (tab. 2). Vid övergången från impulsivitet till tvångsmässighet sker en förändring i vad som driver individen till drogintag, dess *motivation*, från att en positiv förstärkning *(*rus*)* driver det motiverade beteendet till att en negativ förstärkning (abstinens) driver det motiverade beteendet (Koob & Volkow, 2009). Följande avsnitt beskriver de tre stadier som utgör beroendecykeln.

Tabell 2. Beroendecykeln med dess olika tillstånd som avlöser varandra och utgör sjukdomstillståndet.

Tillstånd	Beskrivning
Rus/positiv påverkan	Definieras som processen där presentation av *stimuli* (exempelvis droger) leder till behagliga känslor och eufori.
Abstinens/negativ påverkan	Responsen efter ruset som är drogspecifik men karakteriseras generellt av nedstämdhet, irriterbarhet, känslomässig smärta och sömnsvårigheter.
Huvudsysselsättning/förväntning	Ökad känslighet för betingade *cues* som leder till känslomässig respons som sätter igång denna latenta huvudsysselsättning/förväntning även kallad craving (begär) som just karakteriseras av en ökning i drog behov.

Beroendecykeln

Rus/positiv påverkan – nucleus accumbens

Neurobiologin bakom de positivt förstärkande effekterna av beroendedroger har sedan länge varit förstådd och sammanfaller med upptäckten av hjärnans belöningssystem (fig. 1).
De delar som utgör hjärnans belöningssystem VTA tillsammans med nucleus accumbens och hjärnans septala regionen som är lokaliserade i frontalloben. Alla missbruksdroger aktiverar generellt det mesokortikolimbiska dopaminerga bansystemet, men mycket bevis pekar på att också dopaminoberoende förstärkning förekommer inom nucleus accumbens. Detta tyder på att det förekommer flera inputs, utöver de dopaminerga, som verkar på dessa kritiska förstärkningsbanor.

Förutom dessa dopaminerga nervbanor och övriga hjärnregioner menar nyare forskning på att varaktigheten av dopamin signalering är en nyckelfaktor. Den kortaste varaktigheten har störst roll gällande belöning och en mer stadig aktivering av dopamin signalering en stor roll när det gäller förstärkning av specifika beteenderelaterade system. Detta kan spegla hur ett beroende förändras över tid (Koob & Volokow, 2009).

Nucleus accumbens - anatomi
Nucleus accumbens största output är till *ventrala pallidum* som utgör en del av *basala ganglierna*. Nucleus accumbens är strategiskt placerad för att ta emot viktig limbisk information från *amygdala*, *frontala cortex* och *hippocampus* och konvertera detta till motiverade handlingar genom sina kontakter med *extrapyramidala systemet* - motorsystemet - via basala ganglierna (Koob & Volkow, 2009).

Abstinens/negativ påverkan – förlängda amygdala

Abstinens/negativ påverkan uttrycks ofta genom minskad motivation för ickedrogrelaterade *stimuli* och tvärtom ökad motivation och känslighet för den beroendeframkallande drogen och *cues* vitt förknippade med drogen. Den del av hjärnan som associeras med abstinens/negativ påverkan är förlängda amygdala. Det finns två förekommande abstinens, akut abstinens och protraherad abstinens. Dessa följs generellt efter varandra där den akuta abstinensen ger övervägande fysiska symptom medan protraherad abstinens ger mer psykiska symptom .

Akut abstinens
Alla beroendeframkallande droger kan mer eller mindre associeras med abstinenssyndrom karakteriserat av nedstämdhet, irriterbarhet, emotionell smärta och sömnrubbningar. Dessa symptom kan till och med äga rum efter protraherad abstinens. Reaktionen efter ett rus/positiv påverkan, den *akuta abstinensen*, skiljer sig starkt mellan olika droger. Denna skillnad grundar sig på hur ihållande och hur ofta drogen intagits i under beroendet. För vissa droger som opiater, alkohol och sömnmedel kan oregelbunden användning framkalla intensiva allvarliga fysiska abstinensbesvär som i värsta fall kan leda till döden. Akut abstinens skiljs åt neurobiologiskt från *protraherad abstinens* men båda kan ge återfall. Få hjärnavbildningar har utförts under akut abstinens (Koob & Volkow 2009).

Protraherad abstinens
Efter den akuta abstinensen visar avbildningsstudier att underaktivitet i dopamin banor, belöningssystemet, förkommer och att detta då kan bidra till anhedoina - oförmåga att uppleva njutning - och amotivation - oförmåga eller ovilja att delta i normala sociala situationer. Andra avbildningsstudier visar också på ökad känslighet för *betingade* cues. De regioner i hjärnan som enligt avbildningsstudier visat funktionsstörning efter den akuta abstinensen är frontala regioner som tros ge skäl för och bidra till förstörd inhibitorisk kontroll och den impulsivitet som bidrar till återfall (Volkow *et al.* 1997, 2007; Martinez *et al.* 2004, 2005).

Förlängda amygdala – anatomi
Förlängda amygdala kan utgöra ett allmänt område i hjärnan där integrering mellan hjärnans belöningssystem och *antibelöningssystem* skapar de negativa känslorna associerade med beroende. Förlängda amygdala har länge förknippats med skräck betingning och de emotionella delarna i smärt bearbetning. Förlängda amygdala består av amygdalas centrala kärnan, bed nucleus of the stria terminalis (BNST) och en övergångs zon i nucleus accumbens skal (fig. 7). Området tar emot information från flera *limbiska* strukturer som basolaterala amygdala och hippocampus och sänder ut information till VTA och stor information till laterala *hypotalamus*. Enklare beskrivet vidare definierar förlängda amygdala delar som via kontakt till de klassiska limbiska strukturerna styr extrapyramidala systemet (Koob, 2003).

Huvudsysselsättning/förväntning (craving)

Detta tillstånd i ett beroende, även kallad *craving*, har under långt tid sagts ha en nyckelroll i återfallsbeteendet och definierar beroende som en kronisk återfalls sjukdom. Craving som beteende i sig har länge varit svårt att definiera eller mäta och korrelerar ofta inte särskilt bra med återfall (Tiffany *et al.* 2000). Forskning kring detta tillstånd i beroendecykeln då den beroende återupptar beteendet att söka upp drogen efter abstinens är ett utmanande fokus. Neurobiologisk forskning och medicinsk utveckling kring tillståndet craving kan generera nya

och mer effektiva behandlingsmetoder. Idag finns ingen bra behandling mot just återfall. Man vet dock att olika delar av hjärnan aktiveras beroende på vad som inducerar återfallet.

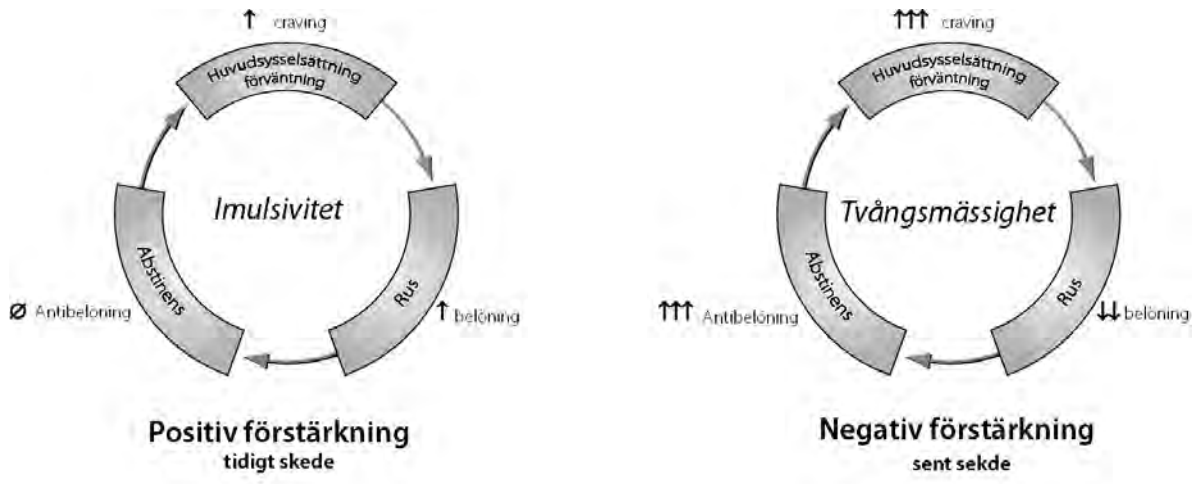
Drog-, cue-, och stress-inducerat återfall
Mycket data från djurstudier pekar på att *drog-inducerat återfall* är lokaliserat till mediala prefrontala cortex/ nucleus accumbens/ ventral pallidum banor förmedlade via neurotransmittorn *glutamat* (McFarland & Kalivas 2001). I motsats är *cue-inducerat återfall* associerat med basolaterala amygdala som möjligen kan ha en positiv förstärkning genom indirekt aktivering av samma prefrontala cortex system inblandade i drog-inducerade återfall. (Everitt & Wolf 2002, Weiss *et al.* 2001). Nervbanor associerade med drog- och cue-inducerade återfall har kopplats till glutaminerga banor från prefrontala cortex till nucleus accumbens kärna, dopaminerga projektioner från VTA till mediala prefrontala cortex och *GABAnerga projektioner* från nucleus accumbens till ventrala pallidum (Kalivas & O´Brian 2008). I kontrast verkar *stress-inducerade återfall* bero på aktiveringen av cortictropin-releasig factor (CRF) och noradrenalin i delar av förlängda amygdala. Detta tas upp mer i detalj i avsnittet neuroanpassningar i övergången till beroende – hjärnans stressystem.

Antibelöningssystem

Stadiet huvudsysselsättning/förväntning (craving) definierar drogberoende som en kronisk återfallssjukdom och anses alltså vara nyckelkomponenten för återfall. Detta tillstånd är speciellt intressant för att förstå uppkomsten av cyklicitet inom beroendet och därmed också den centrala punkten i svårigheten att bryta sig ur det. Neurobiologin bakom craving har två fokala punkter som närmare beskrivs senare i artikeln: minskning av aktivitet i belöningssystemet (inom-system) och ökning av aktivitet i antibelöningssystemet (mellan-system) (fig 5).

Antibelöningssystemet är, förenklat, det system i kroppen som sätts igång för att motverka och stabilisera den överaktivt som sker i belöningssystemet vid beroende. Antibelöningssystemets mekanismer är inte på samma sätt som belöningssystemets mekanismer en direkt reaktion på drogintaget, utan en indirekt motreaktion på det överaktiva belöningssystemet. Därför associeras belöningssystemet med inom-system bestående av direkt aktiverade belönings nervbanor och antibelöningssystemet med mellansystem med indirekt aktiverade stress nervbanor.

Antibelöningssystemets nervbanor kan avgränsas till området förlängda amygdala och basala framhjärnan. I förlängda amygdala är det främst stresshormonet CRF som är aktivt. Andra neurotransmittor system associerade med antibelöningssystemen som inte beskrivs närmare i denna översiktsartikel är noradrenalin, nociceptin, neuropeptid Y och dynorfin (tab. 3). Normalt finns en jämvikt – *homeostas* – mellan belönings- och antibelöninssystemet i hjärnan och naturliga, tillfälliga belöningar förändrar inte detta tillstånd permanent. Det som händer vid dysreglering av dessa system, på grund av långvarig närvaro av drog i kroppen, är att en ny rubbad homeostas skapas benämnt *allostas*. Detta tillstånd speglar den förändring i motivation som sker under ett beroende och leder till sjukdomstillstånd. Det allostatiska tillståndet kan således beskrivas som ”stabilitet genom förändring” (Koob 2008).



Figur 5: Schematisk bild som visar de tre cykliska tillstånden tidigt respektive sent i ett beroende. I ett tidigt skede dominerar impulsivitet och positiv förstärkning via belöningssystemet med lite inslag av craving (vänster). I ett senare tillstånd dominerar tvångsmässighet och negativ förstärkning via rekrytering av antibelöningssystem och ett nedreglerat belöningssystem med stora inslag av craving (höger) (omritad efter Koob & Le Moal, 2008).

Neuroanpassningar i övergången till beroende – hjärnans stress system

Prekliniska och kliniska studier pekar på att beroende representerar på varandra följande neuroanpassningar. En till en början impulsiv handling övergår till tvångsmässighet och blir till slut kronisk och återfallande. Avbildningsstudier visar på att denna övergång involverar omprogrammering av nervbanor som bearbetar (1) belöning och motivation; (2) minne, betingning och *tillvänjning*; (3) exekutiv och inhibitorisk kontroll; (4) *interoceptiv medvetenhet* och självmedvetenhet, (5) stress reaktionsförmåga. Denna övergång influeras starkt av genetiska, utvecklings- och miljöbetingade faktorer och ett dynamiskt samspel mellan dessa faktorer bestämmer riktningen och graden av beroende (Fowler *et al.* 2008).

Olika droger ger upphov till olika mönster av beroende och förstärker olika komponenter av beroendecykeln. Opioider, heroin och morfin, ger ett beroendemönster som karakteriseras av tvångsmässig intravenös eller inhalerande intag av drogen vilket ger ett intensivt rus/berusning, utveckling av tolerans, upptrappande av intag, djup nedstämdhet, fysiskt obehag och somatiska och emotionella abstinensbesvär. Ett mönster där drogen måste intas för att hålla borta den negativa påverkan som kommer vid abstinensbesvär uppstår. Liknande mönster gäller för övriga beroendeframkallande droger. Ett intensivt begär kan uppstå, för alla olika beroendeframkallande droger före abstinens eller ofta efter akut abstinens, av cues i omgivningen som signalerar tillgänglighet till drogen och av negativa känslor och stress (Koob 2008).

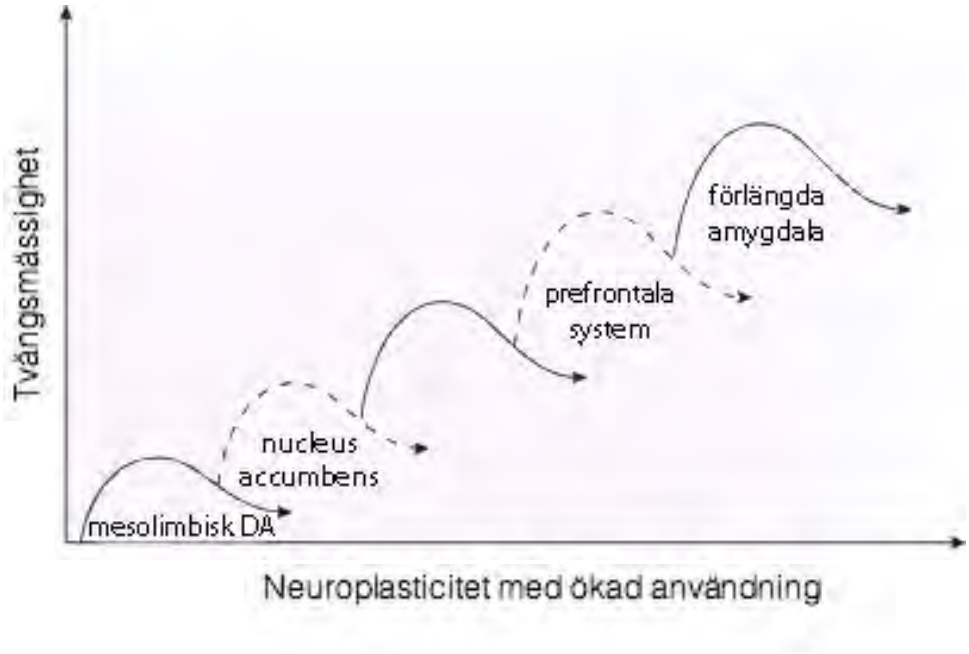
Opponentprocessteorin – inom- och mellansystem neuroadaptioner

Motivation är det tillstånd som styr beteenden i relation till förändringar i miljön (Hebb 1949). Motivation influeras av både extern (motiv, drivkraft) och intern (centrala behov och energi) miljö. Motivation är därför inget stabilt tillstånd och har länge trots ha

jämviktsegenskaper. Solomon och Corbit relaterade konceptet motivation med njutning och de känslomässiga tillstånden i beroende via opponentprocessteorin (Solomon & Corbit 1974). Denna teori beskriver i korthet att känslor agerar i motsatta par som lycka och sorg, rädsla och lättnad, njutning och smärta. En balans existerar där aktivering av en känsla leder till att dess motsatta känsla trycks bort men sedan har stor sannolikhet att återuppstå när dess motsatta känsla försvinner. Störningar i denna balans förklarar till viss del den saknad och brist på naturlig belöning en drogberoende känner utan droger. Dessa processer tros alltså bestå av två tidigare nämnda processer: inom-system neuroadaptioner och mellan-system neuroadaptioner (Koob & Bloom 1988).

Antibelöningssystem

Inom-system neuroadaptioner representeras av förändringar i nervbanor som ger de inledande effekterna, i direkt samband med att en drog tas, som exempelvis dopaminaktivering. Mellan-system neuroadaptioner beskriver förändringar i de system som aktiveras indirekt vid drogintag som exempelvis hjärnans stress- och antistress system. Dessa nervbanor kan stå för en antibelöningsjämvikt (Koob & Le Moal 2008). I detta sammanhang och struktur kan beroende ses som en störning i regleringen av hjärnans belöning/antibelöningsmekanismer som ökar intensitet och leder till tvångsmässighet (fig. 6). De neuroadaptioner som sker i hjärnans stress- och antistresssystem, som ligger till grund för de negativa känslomässiga tillstånden och således skapar tvångsmässigheten i beroendet, förklaras i avsnittet nedan.



Figur 6: Drogberoende kan ses som på varandra följande neuroanpassningar. Diagrammet visar de delar i hjärnan som påverkas med ökad användning av droger under ett beroende som leder till ökad tvångsmässighet. Delarna aktiverade till en början associerad med impulsivitet är mesolimbiska dopaminbanor (DA) och nucleus accumbens. Prefrontala system och förlängda amygdala ökar i plasticitet och associeras med tvångsmässighet (omritad efter Koob & Volkow 2009).

Hjärnans stress-/antistressystem – HPA-axeln

Hjärnan har fem potentiella stress-neurotransmittorsystem: CRF, noradrenalin, vasopressin, orexin och dynorfin, och två antistress-neurotransmittorystem: NPY och nociceptin (tab.3). Deras roll i neuroadaptionen förknippad med utvecklingen av den negativa förstärkning associerat med beroende är intressant. Hypotalamus-hypofys-binjure axeln (HPA-axeln) är ett av kroppens system för stress och frisätter kortisol i svar på detta. Kortisol är en glukokortikoid och ett av kroppens stress- och vakenhetshormon som bidrar till nedsatt insulinkänslighet, hämmat immunförsvar, störningar i blodsocker- och blodfettsregleringen samt ökad vagusaktivitet, allt för att göra kroppen mer alert och vaken. När HPA-axeln aktiveras frisläpper hypothalamus CRF som innerverar hypofysen till adrenokortikotropt hormon (ACTH) sekretion som i sin tur genererar ökad kortisolsekretion från binjurebarken (Ljung & Friberg, 2004).

Tabell 3: Neurotransmittorers upp- eller nedreglering i hjärnans stress- och antistressystem. CRF, noradrenalin, vasopressin, orexin och dynorfin är involverade i hjärnans stressystem. Dessa är under ett beroende uppreglerade svarta pilar) i kroppen för att motverka rubbningen av homeostasen. Detta leder till att en beroende har ett överaktivt stressystem. NPY och nociceptin är involverade i hjärnans antistressystem. Dessa neurotransmittorer nedregleras (gråa pilar) i ett beroende och leder till ett underaktivt antistressystem. CRF, cortico-tropinreleasing factor; NPY, neuropeptid Y.

Neurotransmittor	Upp- eller nedregelering av aktivitet
CRF	▲
Noradrenalin	▲
Vasopresin	▲
Orexin	▲
Dynorfin	▲
NPY	▼
Nociceptin	▼

HPA-axelns anatomi

Det är intressant att titta närmare i detalj på HPA-axelns anatomi då den är en del i kroppens, vid drogberoende, överaktiva stressystem. HPA-axeln utgörs av tre huvudstrukturer bestående av hypotalamus paraventriculära kärna, hypofysens främre lob och binjuren (Turnbull & River 1997). Nerver i hypothalamus paraventriculära kärna syntetiserar och utsöndrar CRF i blodbanan som sedan genom flera steg verkar på binjuren. När CRF binder CRF_1 receptorer i hypofysen induceras utsöndring av ACTH ut i det systemiska kretsloppet - stora kretsloppet - till kroppens organ. ACTH stimulerar i sig sedan kortisol syntesen, kroppens stress- och vakenhetshormon. Vasopressin som också utsöndras från nerver i paraventriculära kärna har synergetisk - positiv effekt - på ACTH utsöndring. HPA-axeln är vidare reglerad av negativ feedback via glukokortikoider som verkar i två delar av hjärnan: paraventriculära kärnan och hippocampus. De nerver av paraventriculära kärnan som verkar på hypofysen innerveras av flera afferenta projektioner från hjärnstammen, andra hypotalamus kärnor och framhjärnans limbiska strukturer (Koob 2008). Allt hänger ihop och en rubbning, i dessa jämviktssystem, sker vid drogberoende. Därför är kopplingen mellan dessa system och beroendesjukdomar mycket intressant, särskilt gällande tillstånden craving och återfall.

Corticotropin-Releasing Factor – dess roll i beroende
Forsknig har gjorts för att lokalisera på vilket sätt och var i hjärnan CRF verkar i ett drogberoende. Normalt produceras CRF i hypothalamus och dess naturliga uppgift i kroppen är att kontrollera binjureresponsen vid stress. Mycket forskning kring CRFs roll i etanol beroende har gjorts och visar på att CRF har en betydande roll speciellt i amygdalas centrala kärna som ingår i förlängda amygdala. Andra resultat tyder på en genetisk sårbarhet för CRF_1 receptorn i alkoholberoende och en behandling med CRF receptor antagonister mot alkoholism skulle i framtiden vara möjlig. Liknande interaktioner har också observerats för kokain-, heroin- och nikotinberoende. Exempelvis ökar opiat abstinens CRF frisättning i amygdala mätt med in vivo mikrodialys (Weiss et al. 2001). Övertygande data visar att CRF frisläpps under akut abstinens och att CRF *antagonister* blockerar den ångestliknande effekt som uppkommer vid akut abstinens och dessutom att CRF antagonister blockerar tvångsmässigt drogintag och stress-inducerat återfall. Dessa fakta visar CRFs viktiga roll i både abstinens och återfall. Den del av hjärnan ansvarig för de flesta av dessa effekter är, som tidigare nämnt, amygdalas centrala kärna men också bed nucleus stria terminalis (BNST) (Koob, 2008). Båda dessa delar ligger i området förlängda amygdala.

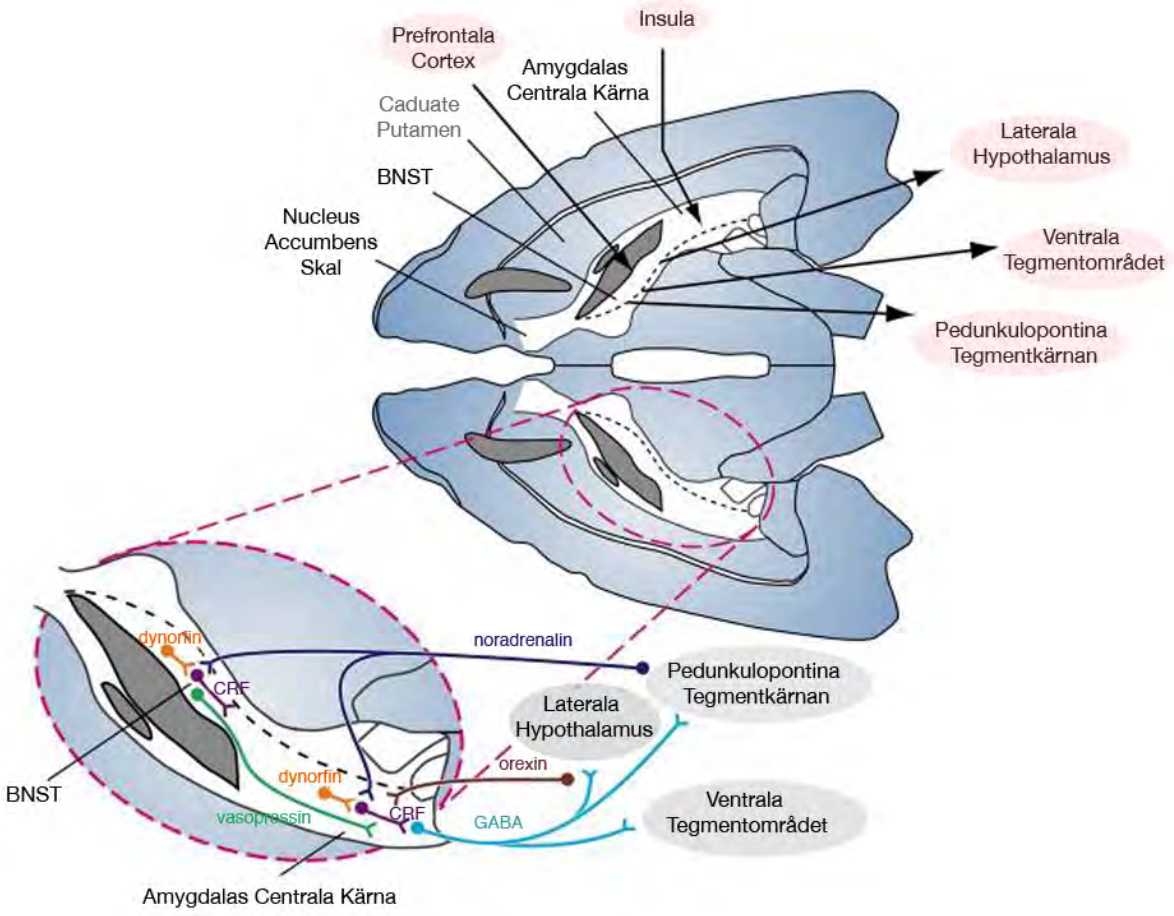
Sammanfattande så visar forskning på att CRF har en roll i (1) skapandet av det ångestliknande stadiet vid abstinens, (2) stress-inducerande återfall för alla missbruksdroger och (3) ökningen av drogintag förknippat med beroende. Många av dessa effekter förknippas med förlängda amygdala och akut abstinens från alla misbbruksdroger ökar frisläppning av CRF i amygdalas centrala kärna. Dessa resultat tyder på att CRF har en stor roll i skapandet av det negativa stadiet i ett beroende där motivationen har en stor roll (Koob & Le Moal 2005, Bruijnzeel & Gold 2005).

Förlängda Amygdala – förbindelselänk mellan stress och beroende

De som gör att motivationen till drogintag ändras under ett beroende via opponent processerna är enligt nyare forskning förknippat med allmänna nervbanor som formar en separat enhet inom den basala framhjärnan kallad förlängda amygdala. Denna enhet är belägen cirka en centimeter ovanför amygdala (Koob & Le Moal, 2001). Förlängda amygdala representerar en större struktur uppbyggd av flera mindre strukturer i basala framhjärnan: BNST, amygdalas centrala kärna och en överförings zon i bakre delar av mediala nucleus accumbens (Heimer & Alheid 1991).

Förlängda amygdalas anatomi och funktion
Förlängda amygdala tar emot information från prefrontala *cortex* samt insula och skickar information till laterala *hypotalamus*, VTA och *pedunkulopontina tegmentkärnan* (pedunculopontine nuclus) (fig 7). Alltså vidare definierar förlängda amygdala information från klassiska limbiska emotionella strukturer till kroppens extrapyramidala motor system. Denna vidare definiering tros följaktligen ha en betydande roll för utvecklingen av den drogberoendes ändring i motivation till drogintag. Förlängda amygdala har således en roll i att integrera emotionella tillstånd såsom reaktion på betingad rädsla förknippad med amygdalas centrala kärna och emotionell smärt bearbetning. Dessa system förändras under ett beroende då ständig närvaro av drogen skapar en ny miljö kroppen anpassar sig till för att hålla homeostas. Tillståndet abstinens/negativ påverkan visar fysiskt upp hur kroppen har anpassat sig till drogen och indikerar vilka system som är inblandade i denna anpassning. Antibelönings system sätts igång för att motverka och stabilisera den överaktivitet som skapas

i belöningssystemen vid ständig närvaro av drogen. Denna antibelöning utgörs i förlängda amygdala av system som involverar CRF, noradrenalin, dynorfin, vasopressin och möjligen även orexin (fig. 7). Samtidigt som kroppen ökar aktivering av antibelöningsystemen minskar kroppen sin aktivering av belöningssystemen. Kombinationen av dessa två förändringar är en stark källa till den negativa försträkningen förknippad med den tvångsmässighet som uttrycks i ett beroende gällande drog sökande och intag (Koob, 2003). Hur neurotransmittorsystemen och de olika delarna i förlängda amygdala exakt samverkar kvarstår att klarlägga.



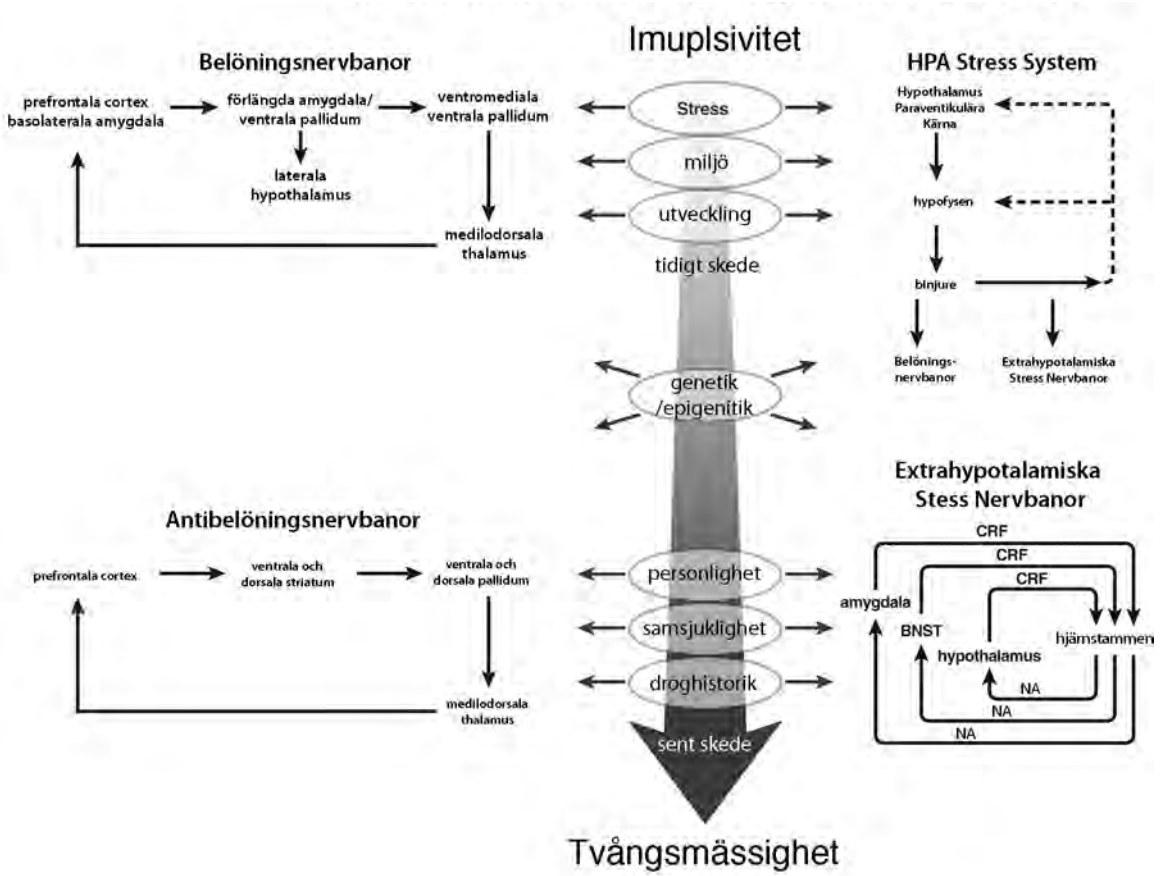
Figur 7: Förlängda amygdala och dess afferenta (inkommande) och efferenta (utgående) förbindelser som moduleras av hjärnans stressystem. Horisontalt snitt genom en råtthjärnas förlängda amygdala. Överst till höger, centrala delen av förlängda amygdala med amygdalas centrala kärna, laterala bed nucleus of the stria terminalis (BNST) och övergångs zonen i nucleus accumbens skal. Nedåt till vänster, förstoring som visar den tänkta interaktionen mellan hjärnans stressystem och förlängda amygdala. Notera att interaktion mellan CRF och noradrenalin utgör ett feed-forward system. Vad denna interaktion, mellan neurotransmittorer och delar i förlängda amygdala, mer exakt spelar för roll i beroende är en utmaning för framtida forskning (omritad efter Koob, 2008).

Slutsats

En genomgående tanke i denna översiktsartikel är att belysa övergången till ett beroende. De system som sätts igång för att motverka överaktiviteten av hjärnans belöningssystem vid drogberoende utgörs alltså av inom-system och mellan-system. En till en början överaktivitet

av hjärnans belöningssystem övergår i ett senare skede till underaktivitet. På grund av ett till en början överaktivt belöningssystem reagerar kroppen med överaktivitet av hjärnans antibelöningssystem (fig. 8). Denna skiftning speglar att en beroende till en början intar drogen för dess njutningseffekter för att sedan inta drogen för att dämpa abstinens. Att en drogberoende dessutom kan återfalla till tvångsmässigt sökande och intag av drogen långt efter akut abstinens tyder på att det är långvariga cellulära och molekylära förändringar i hjärnan som sker under kroniskt användande av droger. Tillståndet craving verkar vara en fokalpunkt gällande återfall och således det cykliska i ett beroende.

Förändringar i kroppens stressystem, HPA-axeln, sker i övergången från tillfälligt användande till kroniskt användande av droger. Den akuta, direkta, administrationen förknippas med rus och aktivering av de positiva förstärkningarna och leder genom denna motivation till drog-sökande beteende. Vid upprepat, kroniskt användande av droger som kokain, opiater, alkohol och nikotin sker en förändring och dysreglering av banor ansvariga för denna akuta aktivering. Aktiveringen av HPA-axeln som förknippas med ruset och den akuta responsen på droger aktiverar också efterföljande system i hjärnan. Dessa system kallas extrahypotamaliska stresssystem och ger upphov till abstinens/negativ påverkan i beroendet. Alla dessa neuroadaptioner som sker i beroendet kan konceptualiseras till att en ny homeostas har uppkommit. Kroppen fungerar relativt bra med denna homeostas där drogen hela tiden måste vara närvarande i kroppen. Denna nya homeostas benämner forskare som allostas, detta bergepp diskuteras i följande stycke (Kreek & Koob 1998, Koob & le Moal 2005, Koob & Kreek 2007).



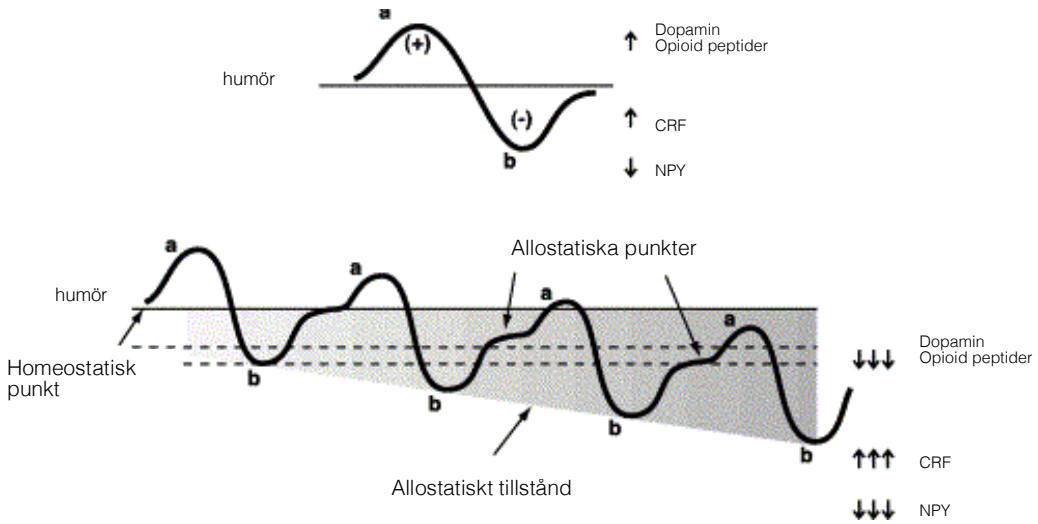
Figur 8: Nervbanor som tros rekryteras vid olika stadier i beroendet i och med övergången från positiv förstärkning och impulsivitet till negativ förstärkning och tvångsmässighet. **Det översta vänstra diagrammet** visar på minskad aktivitet i hjärnans belöningssystem med fokus på förlängda amygdala. Enn ökning sker också

i de banor som står för drog- och cueinducerade förstärkningar med fokus på prefrontala cortex och basolaterala amygdala, som båda har med positiv förstärkning och impulsivitet att göra. Allt detta sker alltså tidigt i ett beroende. **Diagrammet längst ned till vänster** visar en minskning i hjärnans belöningsbanor men också en ökning av aktivitet i banor gällande beteende och tvångsmässighet, som styre beroendet i ett senare skede. **Diagrammet längst upp till höger** visar HPA-axlen som (1) reglerar sig själv, (2) aktiverar hjärnans belöningsbanor, och (3) underlättar för extrahypotamaliska stress banor. HPA-axeln aktiveras i samband med akut drogintag och således i ett tidigt skede. **Diagrammet längst ned till höger** visar hjärnans stress banor i feed-forward system. Dessa stressystem aktiveras i ett senare skede i beroendet. **Integrerat i övergången från impulsivitet till tvångsmässighet** är källor till sårbarhet. Stress, utveckling och miljö tros påverka tidigt i ett beroende medan personlighet, samsjuklighet och droghistorik tros har en påverkan i ett senare skede. Genetik verkar integrera med alla dessa faktorer på alla olika nivåer både direkt och genom epigenetiska faktorer. BNST, bed nucleus of the stria terminalis; CRF, corticotropin-releasing factor; HPA, hypotalamus-pituitary-adenal axeln; NA, noradrenalin (omritad efter Koob & Le Moal 2008).

Allostatisk syn på uppkomsten av beroende

Drogberoende kan ses som en abrupt störning i kroppens system som reglerar emotionell jämvikt. Men detta är inte helt sant eftersom drogberoende, i likhet med andra fysiologiska sjukdomar som högt blodtryck, blir värre över tid och påverkas av miljöfaktorer. Dessutom lämnar drogberoende kvar neurala spår i hjärnan som senare, flera månader eller år, efter avgiftning och abstinens kan ge upphov till ”återberoende”. Därför anses drogberoende utgöra ett mer dynamiskt, snarare än abrupt, brott i kroppens homeostas system benämnt allostas (fig. 9). Sammanfattande beskriver uppkomsten av det allostatiska tillståndet övergången till beroende på ett mycket bra sätt (Koob 2003b).

Allostas definieras som ”stabilitet genom förändring” och leder till något negativt om kroppen aldrig får chansen att återställa sig till normal homeostas mellan varven. Kroniskt drogintag leder därför till en förändrad homeostas, från en normal fungerande nivå till ett allostatiskt tillstånd. Hjärnans stresssystem är duktigt på att svara snabbt på förutsedda *utmaningar* mot homeostas men vänjer sig i en betydligt långsammare takt och stänger gärna inte av när väl igångsatt (Koob 1998). Så mekanismerna som i kroppen snabbt och ihållande svarar på miljöns utmaningar är här motorn för sjukdomsförloppet då nödvändig tid för att stänga av och således återta homeostas inte finns tillgänglig. Återkommande utmaningar, av missbruksdroger, leder till att hjärnan cellulärt, molekylärt och nervbanemässigt försöker motverka denna kroniska aktivering av belöningssystemen men även stress- och antistressystemen. Denna cellulära, molekylära och nervbanemässiga förändring benämns som det allostatiska tillståndet inom drogberoende. Detta tillstånd representeras mer konkret i minskning av funktion i hjärnans belöningssystem, förlust av exekutiv (verkställande) kontroll och underlättande av respons på drogbetingade stimuli (Koob, 2008).



Figur 9: Förändring över tid i ett beroende leder till det allostatiska tillståndet. Översta diagrammet visar reaktionen hos en icke beroende. Här sker en ökning av aktivitet i belöningssystemet som speglas av ökning i dopamin och opioid peptider. Dessutom aktiveras antibelöning i mindre grad med ökning av CRF (stress) och minkning i NPY (antistress). Understa diagrammet visar hur det allostatiska tillståndet skapas hos en beroende. Det allostatiska tillståndet utmärks av förändring i hjärnans stressystem bestående främst av ökning av CRF och minskning av NPY samt en nedreglering av belöningssystemet innefattande minskning av neurotransmittorer som opioid peptider och dopamin. Notera att denna förändring leder till att en beroende inte känner samma eufori vid intag av drog efter långtidsanvändning. Intag av drog leder till en minskning av den dysfori som avsaknad av drog i kroppen skapar. Corticotropin-releasing faktor (CRF), Neuropeptid-Y (NPY), (a): processer som skapar eufori, (b): processer som skapar dysfori (omritad efter Koob 2003b).

Abstinens och craving – skapar cyklicitet i beroende

Tillståndet huvudsysselsättning/förväntning (craving) i beroendecykeln verkar ha en avgörande roll för återfall och cyklisiteten i ett beroende. Man kan se att stressinducerade återfall beror på aktivering av CRF och delar i förlängda amygdala. Tillståndet abstinens har också kopplats till förlängda amygdala och CRF och är därför också intressant gällande återfall och cyklicitet. Akut abstinens associeras med inom-system, förändringar som främst speglas av minskning i dopamin aktivitet i mesokortikolimbiska systemet, och mellan-system som överför stress och ångest-liknande effekter via exempelvis CRF (Koob 2008). Mellan-systemens mekanismer försöker främst att övervinna den rubbning som sker av den normala homeostasen. Det medieras av både hypotalamiska-pituitary-adrenal axeln (HPA-axeln) och andra mekanismer i hjärnans stress-/antistress system. Denna respons gäller generellt för alla abstinensbesvär av alla olika beroendedroger (Koob 2008).

Utmaning för framtida forskning

Att kunna ge effektivare och mer långvarig hjälp till de drogberoende är av stort intresse inte bara för individens välmående utan också hela samhällens. Missbruk kostar samhället 150 miljarder per år enligt regeringens utredare Gerhard Larsson. Stölder, rättsprocesser och omhändertagande av barn är några av de utgifter samhäller bekostar. Det kostar alltså samhället enorma summor om en missbrukare inte får effektiv vård. Drogberoende är en allvarlig sjukdom där mer forskning för effektivare behandling måste bedrivas torts att moralismen säger ”att missbrukare får skylla sig själva”.

En beroende är starkt benägen att återvända till ett tvångsmässigt droganvändande långt efter att ha gått igenom akut abstinens (Langleben *et al.* 2008). Den gradvisa omorganiseringen av nervbanor inblandade i belönings- och minnessystem som orsakas av kroniskt

droganvändande tros vara avgörande för uppbyggnaden av denna respons. Det kroniska återfalls fenomen en beroende visar upp är ett av de mest utmanande problemen som måste lösas för att effektivt kunna hjälpa beroendesjuka.

Referenslista

American psychiatric association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edn. American psychiatric, Washington, DC.

Bruijnzeel AW, Gold MS. 2005. The role of corticotropin-releasing factor-like peptides in cannabis, nicotine, and alcohol dependence. Brain Research Reviews **49**: 505–528.

Everitt BJ, Wolf ME. 2002. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. Journal of Neuroscience **22**: 3312–3320.

Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Alexoff D, Telang F, Wang GJ et al. 2008. Fast uptake and long-lasting binding of methamphetamine in the human brain: coparision with cocain. Neuroimage **43**: 756-763.

Franck, Nylander I. (redaktörer), Beroendemedicin, Studentlitteratur, in press 2011

Hebb, D.O. 2009, orginalpublicerad 1949. Organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley

Heimer L, Alheid G. 1991. Piecing together the puzzle of basal forebrain anatomy. In the basal forebrain: anatomy to function. Advances in Experimental Medicine and Biology **295**: 1-42.

Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. 2006. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. Annual Review of Neuroscience **29**: 565-598.

Kalivas PW, O'Brien C. 2008. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. Neuropsychopharmacology **33**: 166–180.

Kalivas PW, Volkow ND. 2005 The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. American Journal of Psychiatry **162**: 1403-1413.

Kelleber RT, Horse WH. 1968. Shedules using noxious stimuli. 3. Responding maintained with response produced electric shocks. Journal of ExperimentalAnalysis of Behavior **11**: 819-838.

Koob GF, Le Moal. 2001. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology **24**: 97-129.

Koob GF och Volkow ND. 2009. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology Review **35**, 217-238.

Koob GF, Le Moal M. 2005. Plasticity of reward neurocircruity and the ”dark side” of drug addiction. Nature Neurosience **8**: 1442-1444.

Koob GF, Kreek MJ. 2007. Stess, dysregulation of grud reward pathways, and the transition to drug dependence. American Journal of Psychology **164**: 1149-1159.

Koob GF. 2003a. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. European neuropsychopharmacology **13**:442-452.

Koob GF. 2003b. The neurobiology of self-regulation faliure in addiction: an allostatic view. Neuro-Psycoanal. **5**: 35-39.

Koob GF. 2008. A role for the brain stress systems in addiction. Neuron **59**: 11-34.

Koob GF, Le Moal M. 2008. Addiction and the brain antireward system. Annual Review of Psychology **59**: 29-53.

Koob GF, Bloom FE. 1988. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science. **242**: 715-723.

Kreek MJ, Koob GF. 1998. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. Drug and Alcohol Dependence **51**: 23-47.

Langleben DD, Ruparel K, Elman I, Busch-Winokur S, Pratiwadi R, Loughead J et al. 2008. Acute effect of methadone maintenance dose on brain FMRI response to heroin-related cues. American Journal of Psychiatry **165**: 390–394.

Ljung T, Friberg P. 2004. Stressreaktionernas biologi. Läkartidningen **12**: 1089-1094.

Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y et al. 2004. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. Neuropsychopharmacology **29**: 1190–1202.

Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A et al. 2005. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. Biology Psychiatry **58**: 779–786.

McFarland K, Kalivas PW. 2001. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. Journal of Neuroscince **21**: 8655–8663.

Palmstierna. 2002. Belöningssystemet. WWW-dokument 2002-12-08: http://www.beroendemedicin.nu/pages/content/4_beloning.asp. Hämtad 2011-05-16.

Solomon RL, Corbit JD. 1974. An opponent process theory of motivation: Temporal dynamics of affect. The American Economic Review **81**: 12-24.

Tiffany ST, Carter BL, Singleton EG. 2000. Challenges in the manipulation, assessment and interpretation of craving relevant variables. Addiction **95**:177–187.

Turnbull AV, River C. 1997. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. Proc Soc Exp Biol Med **215**: 1-10.

Wise RA. 2008. Dopamine and Reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. neurotoxicity Research **14**: 169-183

Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP et al. 2001. Compulsive drug-seeking behavior and relapse: neuroadaptation, stress, and conditioning factors. New York Academy of Sciences **937**:1–26.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Thanos PK, Wong C et al. 2000. Cocain abusers show a blunted response to alcoholic intoxication in limbic brain regions. Life Sciences **66**: 161-167.

Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L et al. 2003. Expectation enhances the regional brain metabolic and reinforcing effects of stimulants in cocian abusers. The Journal of Neuroscience **23**: 11461-11468.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R et al. 1997. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature **386**: 830–833.

Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M et al. 2007. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. Journal of Neuroscience **27**: 12700–12706.