
Det livsnödvändiga beroendet – en neurobiologisk och evolutionär översikt

JESPER EKELUND

Beroendeframkallande medel har alla det gemensamt att de aktiverar det dopaminerga systemet, som projicerar till accumbenskärnan i de ventrala delarna av striatum som är en del av de basala ganglierna. Det är det centrum i hjärnan som styr vårt beteende mot sådant som vi uppfattar som belönande. Systemet har en oanad betydelse för vårt normala beteende eftersom det fungerar som själva motorn för att skapa lust och motivation. Det har varit en viktig egenskap för människans överlevnad att se vissa faktorer i omgivningen som relevanta och motiverande. De beroendeframkallande medlen och beteendena är alltså så beroendeframkallande just för att de påverkar motivationscentret direkt.

Inledning

För att förstå hur beroendeproblem uppstår kan det vara bra att reflektera över de neurobiologiska system som är involverade och deras funktion hos friska personer. Evolutionen har skapat ett system som är mycket effektivt på att styra våra handlingar mot sådant som är bra för överlevnaden och ett annat som styr handlingarna bort från sådant som är farligt. Det är dessa två separata system som gör att vi vill göra vissa saker, det vill säga känner lust, motivation eller åtrå, medan vi är rädda för eller känner ångest för andra saker. Alla beroendeframkallande medel ”lurar” dessa system så att människan lägger ner kraft och energi på att upprätthålla det destruktiva beroendet som om det vore någonting livsnödvändigt. Den här översikten handlar om dessa två system.

Det limbiska systemet – bromsen

Det system som styr oss bort från sådant som är farligt är det limbiska systemet, med speciellt amygdala i fokus. Det är en sorts broms som hindrar oss att utsättas för fara. Evolutionärt sett har det här varit det viktigaste systemet för överlevnaden och det har därför uppstått tidigt under evolutionen. Redan djur

som har uppstått tidigt under evolutionen, exempelvis reptiler, har ett välfungerande limbiskt system som höjer kroppens beredskap till ett ”fly eller kämpa”-läge när djuret skräms. Dessa djur kan alltså enligt mänsklig terminologi ”bli rädda”, en mycket viktig egenskap för överlevnaden.

Enligt den evolutionära principen att välfungerande system inte radikalt förändras eller byts ut har vi människor ett i princip likadant system i våra hjärnor. Ibland kallas det ”reptilhjärnan” just för att den delen återfinns även hos dessa djurarter. Systemet fungerar väl för att skydda oss från naturliga

FÖRFATTAREN

MD **Jesper Ekelund** är professor i psykiatri vid Helsingfors universitet, överläkare vid Vasa sjukvårdsdistrikt och forskare vid Institutet för hälsa och välfärd (THL). Hans forskning berör de neurobiologiska mekanismerna bakom våra stora psykiatriska sjukdomsgrupper, psykoser och affektiva störningar samt psykofarmakas verkningsmekanismer.

faror genom att vi undviker situationer som aktiverar vår amygdala. Man kan till exempel hoppa undan när man ser en orm på marken redan innan man har hunnit tänka tanken att man har sett den (1). Pulsen höjs, man flyttar sig bort från den upplevda faran (Figur 1). Det är vårt limbiska system som styr våra handlingar innan vårt medvetande har hunnit med. Systemet är mycket snabbt och effektivt, men också mycket enkelt, och det klarar inte av långsiktig planering eller kreativ problemlösning. Om man till exempel blir höjdrädd, det vill säga rädd för att falla ner och skada sig, är det limbiska systemets lösning mycket enkel: man klamrar sig fast hårt i något som finns nära. Det är en lösning för stunden, men det räddar oss inte på lång sikt från situationen. Man måste då medvetet försöka lugna ner det limbiska systemet för att kunna analysera situationen och komma på hur man ska ta sig ur den farliga situationen. Överaktivitet i det limbiska systemet är centralt vid alla ångeststörningar, till exempel social fobi, generaliserad ångest och posttraumatiskt stressyndrom. Rädsla skiljer sig från ångest på det viset att rädsla är sensoriskt driven av en pågående händelse, medan ångest aktiveras av kognitiva processer som förutser mer avlägsna, framtida faror.

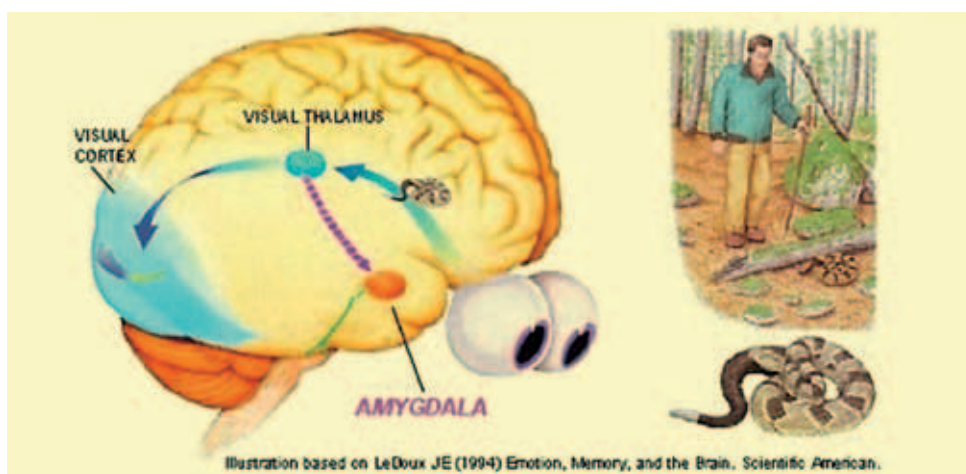
Lugnande medel som påverkar det GABAerga neurotransmittersystemet är mycket effektiva för att minska aktiviteten i det limbiska systemet. Åtminstone alkoholens, bensodiazepinernas och pregabalinetns beroendepotential kan delvis förklaras med den

här effekten. Personer med ångeststörningar och ett överaktivt limbiskt system har därför även högre risk för beroende av den här sortens lugnande medel (2). Då det GABAerga systemet också uppvisar stark adaptation blir följden tolerans, dosökning och abstinenssymtom för den beroende personen, det vill säga klassiska tecken på beroende.

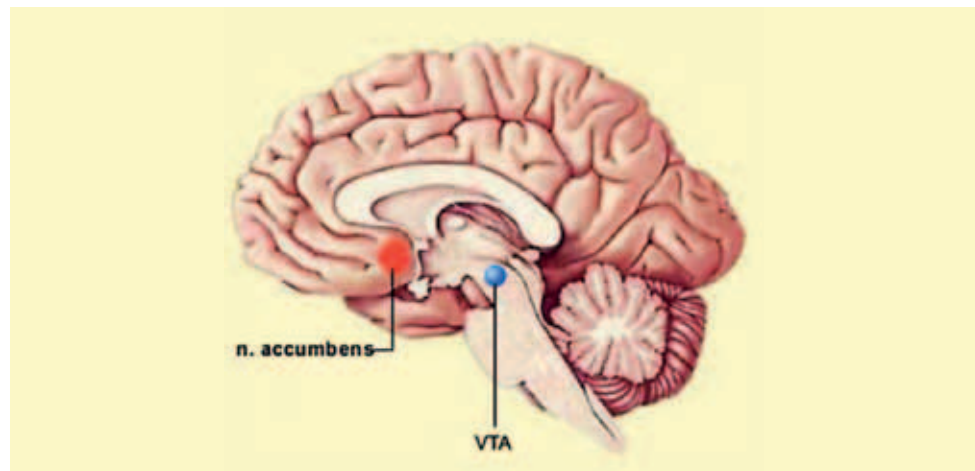
Det mesolimbiska dopaminsystemet – gasen

Det system som trots allt är ännu viktigare för att utveckla beroende är det mesolimbiska dopaminsystemet. Det är dopaminerga celler som har sitt soma i ventrala tegmentiella arean (VTA) och projicerar till accumbenskärnan, som är en del av de basala ganglierna (Figur 2). Det är ett system som är särskilt viktigt för att styra vårt beteende mot belöning. Kärnan är så starkt förknippad med beroende att det är lätt att glömma bort systemets naturliga funktion.

I den naturliga miljön har systemet haft en oanad betydelse för människans överlevnad och evolution. I samlar- och jägarsamhället var framgång helt beroende av att man kunde lära sig styra sitt beteende mot olika belöningar. När man lyckades fälla ett byte, var det mycket viktigt att man snabbt och effektivt lärde sig hur man hade gjort det för att kunna göra det igen och lära ut det till andra. Om man till exempel hade sett en viss sorts växtlighet strax innan man hittade djuret, kunde man associera den till den upplevda



Figur 1. Illustration av den korta vägen från sensoriska talamus till amygdala och vidare till periferin och den längre vägen från talamus till sensoriska cortex och vidare till associativa cortex och vårt "medvetande". Källa: www.nimh.nih.gov Neuroscience and Psychiatry Module 2.



Figur 2. Det mesolimbiska systemet, vars celler utgår från VTA och projicerar till accumbenskärnan. Copyleft The Brain from Top to Bottom.

belöningen. Nästa gång man såg växtligheten kunde det mesolimbiska dopaminsystemet aktiveras och styra beteendet mot att fälla ett byte till. På det sättet kunde människan lära sig associera, se nya samband mellan olika faktorer i omgivningen och hitta kreativa lösningar för att uppnå sitt mål. Systemets funktion är mycket viktig för vårt beteende och därför är droger som lurar systemet så beroendeframkallande.

Den evolutionärt sett naturliga miljön var mycket fattig på njutbara stimuli så strävan mot att skaffa sig njutning kunde aldrig bli ett problem för stenåldersmänniskorna. I dagens värld med ett överutbud på njutningsmedel blir detta välfungerande system ett problem. Ännu tydligare blir problemet eftersom droger påverkar motivationssystemet direkt. Enklast kan detta förstås via kokainets effekt. Kokainet höjer dopaminnivån direkt i synapserna i accumbenskärnan genom att blockera de presynaptiska dopamintransportörerna som normalt sänker den intrasynaptiska nivån av dopamin. Med andra ord har kokainet farmakologiskt sett samma effekt som en njutbar upplevelse har på systemet. En sådan drog är alltså inte bara njutbar utan påverkar även vad människan upplever som viktigt och i vilken riktning människan vill styra sitt beteende. Det kan verka obegripligt att en beroende person är villig att offra allt och begå hemska och/eller kriminella handlingar för att tillfredsställa sitt beroende, men det är alltså så att drogen tar över det centrum som påverkar vad vi tycker är viktigt.

Alla andra missbrukade droger påverkar också dopaminnivån i accumbenskärnan, mer eller mindre direkt. Deras primära effekt är väldigt olika, påverkan på opiatsystemet (opioider), nikotinsystemet (nikotin), GABA-receptorer (bensodiazepiner) eller något annat, men alla har det gemensamt att de påverkar dopaminhalten i accumbens (3). Även icke-farmakologiska beroendeframkallande beteenden påverkar dopaminet i accumbens. Det har påvisats för bland annat datorspel, choklad och sex (4). När drogen på det här sättet har "kapat" hjärnans motivationscentrum är det mycket svårt att resonera sig ur sitt beroende. Det är alltså inte så att drogen är en njutbar upplevelse som man rationellt kan analysera och överväga för- och nackdelar med, utan den har tagit över hjärnans viktigaste system för motivation.

Det mesolimbiska dopaminsystemet uppvisar sensitisering, vilket betyder att systemet efter en första dos av till exempel kokain är känsligare för nästa dos (5). Sensitisering är alltså motsatsen till den toleransutveckling som kommer efter regelbundet användande av till exempel alkohol. Den kan göra personen mer mottaglig för den belönande effekten av droger och spela en roll för varför drogberoende så lätt får relaps. De är helt enkelt hyperkänsliga för minsta lilla drog-effekt så att till och med en minimal dos nikotin kan få en rökare att återfalla. Då ett beroende väl har uppstått är den enda möjligheten ut ur beroendet att helt och hållet avstå från ämnet.

Från neurobiologi till klinik

Denna neurobiologiska förståelse för hur beroende uppstår har implikationer för förståelsen av beroendeproblem. Beroende kan inte jämföras med fysisk smärta och abstinenssymtom är inte något man kan stå ut med bara man har tillräckligt hög motivation, utan själva beroendet påverkar vad man vill. Därför är syftet med exempelvis miniinterventioner att påverka motivationen att sluta missbruka genom att personen informeras om följderna av missbruket och nyttan av att sluta. Först när motivationen att sluta är starkare än drogens effekt på det mesolimbiska dopaminsystemet kan abstinens lyckas. Ofta kräver det en stark upplevelse av att ämnet orsakar skada för att motivationen ska bli tillräckligt stark.

Det är också viktigt att ingripa tidigt i den associationskedja som föregår missbruk. Då en missbrukare har lärt sig ett samband, till exempel att efter lunchen gå med en viss arbetskamrat för att röka, måste han eller hon eventuellt ändra det beteende som föregår situationerna med hög återfallsrisk. Kanske man för en tid måste ändra sina lunchvanor för att inte aktivera sitt sensitiserade dopaminsystem. När man väl har startat hela den kedja som man associerar med beroendet är det svårt att avstå från själva missbruket. Av samma orsak uppmanas tunga missbrukare att helt klippa banden till sitt gamla liv när de försöker bli av med exempelvis opiatberoende. Sensitiseringsen förklarar också varför det i princip är omöjligt för en person som tidigare har varit nikotinberoende att röka sporadiskt utan att återfalla i beroende.

Naturligtvis är det som sägs ovan en förenkling. Då missbruket pågår längre påverkas

även den glutamaterga transmissionen från prefrontala cortex till accumbenskärnan. Det systemet är centralt för den störda impulsreglering och det störda beslutsfattandet som missbrukare uppvisar (6). Även andra neurotransmittersystem har betydelse för uppkomsten av beroendeproblem.

Det här temanumret handlar om vad som händer när stenåldersmänniskan placeras i ett modernt samhälle. De i och för sig välfungerande systemen för rädsla och motivation leder till missbruk och omåttlighet när det finns tillgång till beroendeframkallande medel.

Jesper Ekelund

Hucs Psykiatricenter

PB 590

00029 HNS

jesper.ekelund@helsinki.fi

Referenser

1. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annual review of neuroscience. 2000;23:155–184. Epub 2000/06/09.
2. Alegria AA, Hasin DS, Nunes EV, Liu SM, Davies C, Grant BF, et al. Comorbidity of generalized anxiety disorder and substance use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. The Journal of clinical psychiatry. 2010;71:1187–95; quiz 252–3. Epub 2010/10/07.
3. Feltstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. British journal of pharmacology. 2008;154:261–274. Epub 2008/03/04.
4. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. Nature. 1998;393:266–268. Epub 1998/06/02.
5. Boileau I, Dagher A, Leyton M, Gunn RN, Baker GB, Diksic M, et al. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [¹¹C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. Archives of general psychiatry. 2006;63:1386–95. Epub 2006/12/06.
6. Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. Clinical neuropharmacology. 2009;32:269–276. Epub 2009/10/17.

Summary

A neurobiological and evolutionary review of disorders of dependence

This article presents a brief review of the role that the dopaminergic reward system as well as the limbic system plays in substance abuse. The natural role of these evolutionarily well preserved systems is described as well as their role in addiction. Included is a brief description of the concepts of tolerance, adaptation, and sensitization, with discussion of the clinical implications of this proposed neurobiological model for disorders of addiction.