

Rusmidlers virkning på hjernen – utvikling av avhengighet

Bidragstyttere fra SERAF: Vigdis Vindenes, Marie Eikemo og Thomas Clausen

Det kan være vanskelig å forstå at trangen til å ruse seg for noen kan bli så sterk at den fører til at mennesker forlater hjem, jobb og familie og begår kriminelle handlinger for å skaffe seg rusmidler. Forklaringen på slik adferd og høy prioritering av rusmidler skyldes rusmidlenes effekter på områder i hjernen som er avgjørende for menneskers valg og handlinger. Rusmidler påvirker området i hjernen som kalles belønningssenteret og har ansvar for artens overlevelse fra generasjon til generasjon. Det handler med andre ord om instinktene våre som forteller oss hvilke fundamentale behov som er viktige for oss og som er med på å styre vår adferd.

I et evolusjonsperspektiv er belønningssenterets primære oppgave å passe på at dyr og mennesker spiser, finner seg en partner, formerer seg, passer på avkommet sitt og er sosiale i flokken sin. Dette forklarer hvorfor vi får en velbehagsfølelse når vi spiser et godt måltid, har sex, har omsorg for barn eller er sosiale sammen med familie og venner. Det handler om individets og artens overlevelse. Disse aktivitetene fører til at det dannes signalstoffer i kroppen som respons på adferd og gode opplevelser som skal «forsterkes». Disse signalstoffene kalles for kroppens naturlige stimuli som aktiverer belønningssenteret i hjernen og gir en opplevelse av at en ting eller handling er viktig for oss, og er noe vi liker og vil gjenta. Forelskelse har normalt flere av disse elementene i seg av gode opplevelser og dermed signalstoffer som produseres som belønningssignal. Det er et normalt eksempel på at når belønningssenteret aktiveres, kan det i stor grad påvirke atferden vår, og det kan også føre til irrasjonelle handlinger. En slik forelskelsesrus kan for enkelte ligne på rusmiddelpåvirkning.

En viktig signalsubstans når det gjelder slike naturlige fenomen, erfaringer knyttet til rusopplevelse samt utvikling av avhengighet, er signalstoffet dopamin, som frigjøres blant annet i belønningssenteret etter at man har tatt et rusmiddel. Rusmidler påvirker akkurat de samme hjerneområdene som de naturlige stimuliene gjør, men dopaminfrigjøringen som følge av rusmiddelbruk er som regel mye kraftigere og mer langvarig enn de naturlige stimuliene. Mange opplever det som fint og deilig når de tar rusmidler, med andre ord opplever de effekten av belønningssystemets aktivitet i hjernen som noe positivt. Rusmidlene kan derfor overstyre og nærmest oversvømme belønningssenteret med signaler om at «dette liker jeg og dette vil jeg gjøre om igjen». Etter noe tids bruk av rusmidler vil de naturlige stimuliene ikke lenger være i stand til å gi normal opplevelse av velbehag, og normale aktiviteter oppleves ikke lenger som like viktige, mens rusopplevelsen (og rusmiddelinntak) er det som fremstår som sentralt i livet og prioriteres. Dette forklarer hvorfor en person som er avhengig av rusmidler prioriterer annerledes enn personer som ikke har utviklet avhengighet eller som ikke bruker rusmidler.

Når en person har brukt rusmidler gjentatt over tid og utviklet avhengighet har det skjedd endringer i hjernens belønningssystem. Dette har medført at personen ikke lenger klarer å gjøre valg på samme måte som tidligere, for eksempel om vedkommende ønsker å fortsette å bruke rusmidler eller ikke. En annen effekt av langvarig rusmiddelbruk er at belønningssystemets responsen i hjernen gradvis blir mindre (den gode følelsen oppleves svakere eller forsvinner), mens suget etter rusmiddelet blir sterkere. Man kan derfor ikke forvente at en rusmiddelbruker som har utviklet en avhengighet til rusmiddelet enkelt kan ta seg sammen og slutte. Det å slutte å bruke rusmidler vil som regel kreve betydelig innsats, viljestyrke og vanligvis er det behov for behandling og langvarig oppfølging. Når en person først har utviklet rusmiddelavhengighet, er det usikkert hvor lenge endringene i hjernen vil vedvare, eller om de kan være permanente, også etter at rusmiddelinntaket slutter. Det er slike langvarige forandringer i hjernen som gir fortsatt økt lystfølelse (rus) for rusmiddelet og som øker risiko for tilbakefall i lang tid.

Hvordan man inntar et rusmiddel, er avgjørende for hvor avhengighetsskapende det er. Det er vist i flere studier at rask økning i konsentrasjonen av et rusmiddel i hjernen har stor betydning for effektene og endringene som skjer i hjernen. Raske stigninger av konsentrasjon av rusmiddelet i hjernen medfører større endringer i hjerneområdene som er disponert for utvikling av avhengighet. Det vil si at spesielt injisering, men også røyking, av rusmidler normalt gir større risiko for avhengighet enn om stoffene tas gjennom munnen. Forklaringen på dette er at rusmidler som inntas gjennom munnen og svelges vil ha et mer langsomt og gradvis opptak gjennom mavesekk og tarm, mens stoffer som røykes eller injiseres direkte i blodåren vil fraktes raskt til hjernen hvor de virker mye fortere, og dermed gi en hurtig innsettende og typisk intens rusmiddeleffekt og opplevelse.

Rusmiddelavhengighet og påvirkning av andre hjerneområder enn belønningssenteret

I tillegg til å påvirke belønningssystemet i hjernen viser dyreforskning at langvarig rusmiddelbruk også kan føre til endringer i hjernesystemene som regulerer stress og ubehag. Endringer i disse hjernesystemene kan forsterke det psykologiske ubehaget og fysiologiske stressreaksjonene knyttet til rusmiddelabstinenser. Det er fremdeles begrenset kunnskap om hvordan disse endringene arter seg i menneskehjernen, samt hvor lenge de vedvarer etter rusmiddelbruken opphører. Vedvarende endringer i hjernens funksjon og aktivitet knyttet til stress kan utgjøre en hindring for behandling og rehabilitering av rusmiddelavhengighet. Kombinasjonen av redusert belønningsopplevelse for normale stimuli sammen med økte stressresponser og det psykologiske ubehaget man kan oppleve ved å forsøke å kutte ut rusmiddelet, kan beskrives som en «ond sirkel» som gjør det vanskeligere og vanskeligere å slutte med rusmidler. En mye brukt analogi er at rusmidler «kaprer» de friske hjernesystemene som hjelper oss å regulere motivasjon og stress og dermed påvirker og endrer grunnlaget for hvilke beslutninger vi tar. De grunnleggende mekanismene for disse hjerneendringene er antatt å være felles for de ulike typene av rusmidler.

Langvarig rusmiddelbruk er også assosiert med påvirkning av og redusert kognitiv fungering. For eksempel har rusmiddelavhengighet blitt assosiert med mer impulsiv beslutningstaking, redusert selv-kontroll (selv-regulering) og dårligere hukommelse. I tillegg til direkte effekter av rusmidlene på kognisjon er det også mulig at kognitiv svikt kan oppstå som indirekte effekter av livsstil knyttet til for eksempel dårlig somatisk helse og ernæring, gjentatte voldsepisoder og traume. På en annen side er det også mulig at kognitiv svikt og dårlig beslutningstaking kan være en forutgående og bidragende årsak til rusbruk.

Forskning på rusmidlenes virkningsmekanismer knytter også kroppes immunforsvar og immunsystemets signalstoffer til effekter og opplevelser av belønning og stress. Interaksjonen mellom immunsystemet og rusmidlenes effekter og samspill i hjernen, samt i utviklingen av avhengighet, er kompleks og fortsatt ikke fullt ut kartlagt.

Oppsummert kan vi si at rusmidler har flere effekter på ulike områder i hjernen, men i utviklingen av avhengighet har belønningssenteret en svært sentral rolle. Hjerneområder for kognisjon og læring, stress-responser og selv-regulering påvirkes også, og vil kunne ha langvarige funksjonsendringer etter gjentatt rusmiddelinntak. En rusmiddelavhengighet vil ubehandlet i de fleste tilfeller gradvis forverres, og opptrer ofte sammen med flere ulike ledsagende sykdommer (mentale eller somatiske) eller funksjonstap. Rusmiddelavhengighet kjennetegnes således av høy grad av samsykelighet i tillegg til risiko for tidlig død.

Sårbarhet for å utvikle rusmiddelavhengighet

Risikoen for å utvikle en rusmiddelavhengighet er ikke likt fordelt i befolkningen, og enkelte vil ha en større sårbarhet for å kunne utvikle avhengighet enn andre. Det er derfor ingen eksakt eller

forutsigbar dose, frekvens eller varighet av rusmiddelinntak som fører til rusmiddelavhengighet hos et individ. Det er likevel vanlig å anta at avhengighetsutvikling henger sammen med gjentatt og hyppig rusmiddelinntak (selvadministrering) over en lengre periode. Dette kan være for eksempel daglig eller nesten daglig bruk av et rusmiddel i flere uker eller måneder. Hvor mye rusmiddel eller hvor lenge et slikt regelmessig inntak skal foregå før man utvikler avhengighet er altså individuelt, og vi forklarer dette med ulik sårbarhet mellom individer. Alle mennesker vil således kunne plasseres ett eller annet sted på en skala fra svært sårbar til svært «motstandsdyktig» eller robust for rusmiddelpåvirkning og utvikling av avhengighetstilstanden. Det er flere faktorer som virker inn på sårbarhetsgraden til et individ. En viktig faktor er genetikk, altså den biologiske arven fra foreldrene våre. Studier viser at så mye som 40–60 % av forklaringen på utvikling av avhengighet ligger i genetikken. En annen viktig faktor som påvirker individers sårbarhet, er sosiale og psykologiske påvirkninger i oppveksten altså miljøets påvirkning. Dersom man utsettes for mye stress vil dette kunne bidra til økt sårbarhet for senere å utvikle avhengighet, et eksempel på en slik ekstrem belastning kan være fysiske eller seksuelle overgrep. På den annen side vil en trygg og støttede oppvekst kunne gi et individ større motstandskraft mot å utvikle avhengighet, ved at individet blir tryggere på seg selv og sine valg. Det er med andre ord flere faktorer som spiller inn for risikoen for eller sårbarheten for å utvikle avhengighet. En forutsetning for at en avhengighet skal utvikles er likevel gjentatt og nokså langvarig regelmessig rusmiddelinntak. Det finnes ingen enkel test eller verktøy som kan forutsi enkeltindividers sårbarhet for avhengighetsutvikling.

Rusmidlenes effekter

Rusmidlene kan deles inn i 3 hovedgrupper mht. effekter i hjernen; de sentralstimulerende som amfetamin og kokain, de sentraldempende som morfin-stoffer (og heroin) og benzodiazepiner (sovemedisiner og beroligede) eller rusmidler som endrer virkelighetsoppfattelsen som LSD. Enkelte rusmiddel vil falle inn under to ulike av disse gruppene, slik som cannabis, som både er sentraldempende (sløvende) og som vil kunne forvrengte virkelighetsoppfattelsen.

Enkeltinntak av rusmidler gir akutte effekter på mange områder i hjernen; rusmiddelpåvirkning, men virker også i belønningssystemet og kan gi opplevelsen av «dette likte jeg og dette vil jeg gjøre igjen». I tillegg til å virke inn i belønningssystemet ved enkeltinntak vil gjentatt og langvarig bruk av rusmiddel også kunne endre belønningssystemet, altså føre til avhengighet, slik som beskrevet over. Rusmiddelavhengighet kjennetegnes av et «tvangspreget» forhold til rusmiddelet og høyere prioritering av rusmiddelinntak enn andre aktiviteter på en slik måte at det går ut over annen normal funksjon.

Ved akutt rusmiddelpåvirkning vil det for de fleste rusmiddel føre til redusert og/eller endret funksjon i det psykomotoriske og kognitive apparatet i hjernen, slik at man for eksempel vil bli mindre selvkritisk, mer risikovillig og mindre kompetent til å gjennomføre komplekse oppgaver, slik som å føre motorvogn, så lenge påvirkningen varer. Disse akutte rusmiddeleffektene varierer blant annet etter type rusmiddel, inntaksmåte og styrke, men også med rusmiddelbrukerens kjennetegn, slik som kjønn, vekt, ernæringsstatus etc. Ved høy konsentrasjon av rusmiddel i blodomløp og i hjernen vil man for de sentraldempende stoffene kunne miste bevisstheten og også få pustestans eller overdose.

Behandling av rusmiddelavhengighet og ruslidelser

Behandling av rusmiddelavhengighet vil normalt bestå av en kombinasjon av medikamenter og psykososial oppfølging, eller psykososial behandling uten medisiner. Fellers for alle behandlingstilnærminger er at de bør være langvarige og sammensatte og at de ofte involverer

tverrfaglige team. Målet med avhengighetsbehandling er overordnet å endre pasientens adferd, slik han/hun gjenvinner kontroll over rusmiddelbruken og livet sitt. Medikamentell avhengighetsbehandling har som mål å bryte avhengighetsadferden gjennom å påvirke belønningssystemet i hjernen. De generelle prinsippene er enten å bruke medisiner som blokkerer rusmiddelvirkningen i belønningsbanene og dermed gir mindre belønningsrespons ved rusmiddelinntak, eller å gi medikamenter som ligner kjemisk på rusmiddelet, og som dermed kan erstatte rusmiddelet. En tredje tilnærming er å gi medisiner som gir plagsomme symptomer ved rusmiddelinntak, «aversjonsterapi».

Atter en annen type tilnærming er å behandle med medikamenter slik at plagene ved å slutte med rusmiddel blir mindre, altså symptomatisk behandling av abstinenser.

Mekanismespesifikke medikamenter som bryter avhengighetstilstanden og gjenoppretter normal funksjon i belønningssystemet finnes per i dag ikke.

Pågående forskning på rusmidler og hjernen

Ved FHI pågår følgende studier som undersøker hvordan rusmidler påvirker hjernen:

- Protein-endringer (immediately early genes) i ulike hjerneområder ved administrasjon av heroin og omdannelsesprodukter til gnagere
- Kognitive og atferdsendringer hos foster som følge av eksponering for metadon og buprenorfin i svangerskapet (gnagere)
- Nye psykoaktive stoffers påvirkning av neurotransmitter i ulike hjerneområder og atferdsendringer hos gnagere

Prosjekter ved SERAF

- Opioider og belønning: En psykofarmakologisk studie med agonister og antagonist i LAR-pasienter
- Naltrekson som tilbakefallsprofylakse ved opiatavhengighet

Referanser:

1. Celler J.K., and Hutchinson M.R., Implications of central immune signaling caused by drugs of abuse: mechanisms, mediators and new therapeutic approaches for prediction and treatment of drug dependence. *Pharmacology & therapeutics* 134 (2012) 219-45.
2. Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W (2000). Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction* 95(5): 687-695.
3. Di Chiara,G, Imperato,A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1988;85: 5274-5278.
4. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET (2012). Abnormal Brain Structure Implicated in Stimulant Drug Addiction. *Science* 335(6068): 601-604.
5. Ersche KD, Williams GB, Robbins TW, Bullmore ET (2013). Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience. *Curr Opin Neurobiol* 23(4): 615-624.

6. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2008;363: 3125-3135.
7. Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008;33: 166-180.
8. Koob G.F., Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences* 654 (1992) 171-91.
9. Koob G, Volkow ND (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35(1): 217-238.
10. Koob GF, Le Moal M (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24(2): 97-129.
11. Koob GF, Volkow ND (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 3(8): 760-773.
12. Nestler EJ (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2(2): 119-128.
13. Robinson TE, Berridge KC (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 96(1): 103-114.