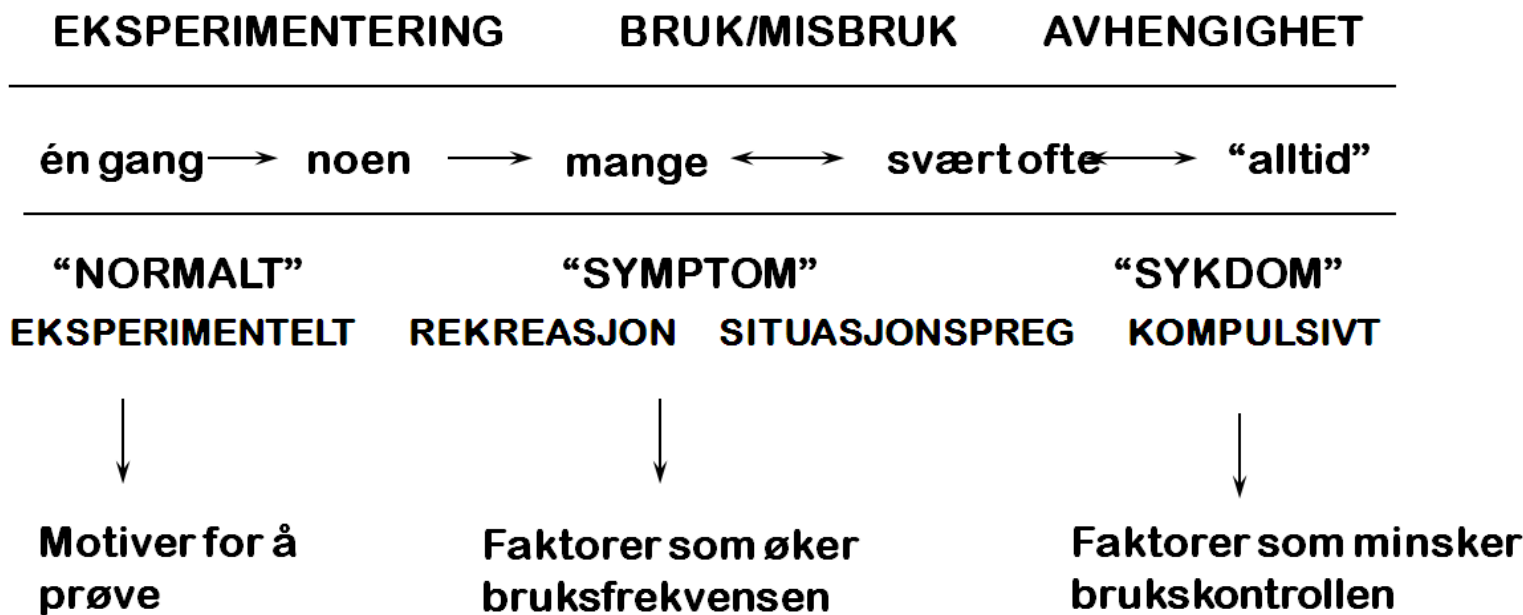


# Årsaksforklaringer - teorier om rus og avhengighet (noen sentrale begreper)

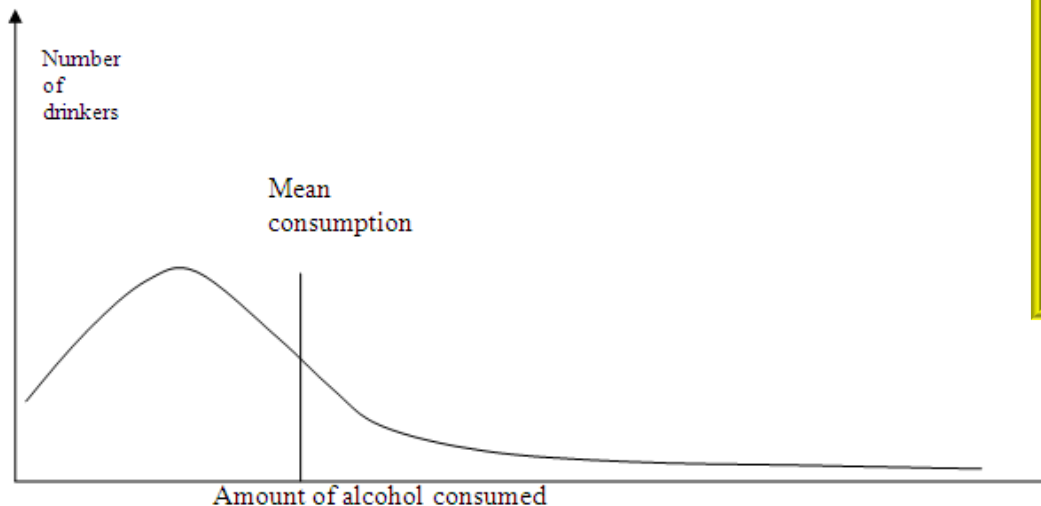
Haugesund tirsdag 6. desember 2011; 10:00-11:45

**Jørgen G. Bramness**, professor, dr.med  
Forskningsdirektør ved Senter for rus og avhengighetsforskning



# Er det **avhengigheten** som er problemet?

- Er det ikke vår alles bruk?
- Husk prevensjonsparadokset!



Samfunnets  
problemer fra  
vårt alles  
forbruk

Den  
avhengiges  
problemer fra  
sitt forbruk

# Hva er det vi vil forklare?

- **BEGREPER SOM VI MÅ KJENNE, MEN SOM HAR SINE SVAKHETER:**
  - FYSISK OG PSYKISK AVHENGIGHET
  - ABSTINENSER/TOLERANSEUTVIKLING
- **MER MODERNE BEGREPER SOM VI OFTERE SKAL BRUKE:**
  - INTOKSIKASJONER/AKUTT RUS
  - SKADELIG BRUK/MISBRUK
  - AVHENGIGHETSSYNDROM
  - ABSTINENSSYNDROMER

# Fysisk avhengighet

- Kroppen tilpasser nærvær av et stoff (toleranse)
- Symptomer på tilbaketrekning når bruken stopper (abstinens)
- I ekstreme tilfeller kan abstinensen være livstruende
- Fysisk avhengig kan vises ved å ikke innta stoffet og observere abstinenssymptomene
- Symptomene vil forsvinne når man igjen tar stoffet
- Symptomer på at man ikke får tilført stoffet – de motsatte av effektene av stoffet:
  - Sedasjon – hyperexcitability
  - Stimulering – emosjonelle depresjon
- Stoffer med lengre virketid vil ha en tendens til å gi mindre abstinenssymptomer

# Toleranseutvikling

- Kroppens evne til å tilpasse seg tilstedeværelsen av et medikament eller stoff
- Toleranse kan defineres som en tilstand av gradvis redusert respons på et medikament
- Et resultat er at man må innta stadig større dose av medikamentet for å oppnå den ønskede effekten

# Psykologisk avhengighet

- Følelsesmessig og psykisk opptatthet av stoffet og dets effekter, gjerne med en vedvarende trang til inntak. Symptomene er ikke fysiske. Sterk lyst til å innta stoffet synes å være den vanligste symptomet tilbaketrekning. Psykologisk avhengighet er vanligvis manifestert ved tvangsmessig inntak av stoffet. Hyppigheten og bruksmønsteret kan variere betydelig fra individ til et annet.

# INTOKSIKASJONER/AKUTT RUS

- Det vanligste
- Symptomene og tegnene vil variere fra rusmiddel til rusmiddel
- Rusmiddelets hovedvirkninger vil ikke alltid kunne forklare disse
- Symptomer og grad av intoksikasjon vil variere
  - Avhengig fysiologi og patologi
  - Avhengig av forventning
  - Avhengig av dose
- Et forbigående fenomen
  - Står for brorparten av problemene
  - Fordi det er det vanligste
  - Men selv hos personer som har en misbrukslidelse vil oppleve sine problemer under akutt rus



# SKADELIG BRUK

- Stoffet brukes på en måte som gir helseskade
  - Somatiske
  - Psykiske
- Hva definerer IKKE skadelig bruk
  - Negative sosiale konsekvenser
  - Kritikk fra andre
  - Bakrus eller abstinens
- Toleranseutvikling og abstinens KAN være en del av det (men behøver ikke være det)
  - Tenk på differensialdiagnosen avhengighetssyndrom.
- Tidligere ble begrepet *misbruk* brukt
  - For normativt og stigmatiserende
  - Engelsk: "harmful use" (skadelig bruk) i stedet for "abuse" (misbruk)
  - Norsk: "skadelig bruk" framfor "problematisk bruk"
    - Både var for upresist og igjen for normativt.

# AVHENGIGHETSSYNDROM

- En rekke fysiologiske, atferdsmessige og kognitive fenomener
- 3 eller flere kriteriene samtidig i løpet av det foregående året:
  1. Sterk lyst, eller følelse av tvang, til å innta subst.
  2. Problemer med å kontrollere inntaket av subst.; start, avslutning og mengde
  3. Fysiologisk abstinensstilstand som opptrer dersom bruken av substansen opphører eller reduseres, eller viser seg med karakteristisk abstinensyndrom for den aktuelle substansen, eller gjennom bruk av samme eller beslektet stoff for å lindre eller unngå abstinenssymptomer,
  4. Toleranseutvikling, slik at større doser må til for å gi samme effekt som tidligere
  5. Økende likegyldighet i forhold til andre gleder og interesser. Mer og mer tid brukes på å skaffe seg substansen, på å bruke den, eller på å komme seg i form etter bruken,
  6. Substansbruken opprettholdes til tross for åpenbare tegn på skadelige konsekvenser. Det må fastslås om brukeren var, eller kunne forventes å være, klar over disse konsekvensene.

# Avhengighetssyndrom (forts.)

- Tvangspreget bruk er karakteristisk
- Avhengigheten kan være i forhold til én substans eller en substansgruppe
- Man må enten ha et aktivt inntak eller en sterk trang
- Trangen er sterkest når man forsøker å la være eller lar være å innta stoffene
- Ren fysiologisk toleranseutvikling er ikke et nødvendig eller tilstrekkelig kriterium

# ABSTINENSER

- Abstinenssymptomene vil variere
  - Rusmiddelets primære virkning
  - Dose inntatt
  - Lengde på bruk
  - Fra person til person
    - Fysiologi
    - Patologisk
    - Psykologi
- Ofte angst, depresjon og søvnforstyrrelse
  - Tenke differensialdiagnostisk opp mot primær psykisk lidelse
- Abstinenser er en del av avhengighetssyndromet og man bør vurdere om denne diagnosen er mer riktig å sette.

## Avhengighet: mange modeller med sine fordeler.

### Avhengighet som valg

- Den rasjonelle avhengighet
- Kognitiv skjevfordeling
- Skogs avhengighet som valg
- Økonomisk teori
- Identitetsskift

### Impulskontroll og egostyrke

- Sykdomsmodellen
- Personlighetsteorier
- Inhibisjons dysregulering
- En kognitiv modell for tilbøyelighet

### Vaner, læringsteori og medisinske modeller

- Operant betinging
- Dopaminteorien
- Klassisk betinging
- Nevrotokisitet
- Incentive sencitization

### Epidemiologisk baserte teorier

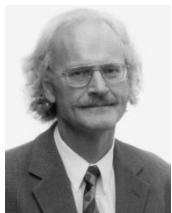
- Diffusjonsteorier
- Overdreven appetitt
- Path/gateway modeller

# Myten av avhengighet

- Å være avhengig er å ha en rolle
- Den avhengige har ikke kontroll over sine handlinger
- En måte å minimere skyld og straff
- En måte å øke sjansene for tilgivelse og hjelp
- Som hjelpere kan vi finne ut hvem vi hvem vi skal hjelpe
- Som pårørende er det en hjelp å ikke alltid skylde på svak karakter og dårlig moral
- Vi kan flytte det fra pekefinger til behandling
  - Helt til helsevesenet

# Avhengighet som rasjonelt valg

- Økonomisk teori
- Ikke nødvendigvis idioti, men kan være et rasjonelt valg
- Ulike mennesker har ulike oppfatninger om hva som er belønningen ved inntak av et stoff
- Ulike mennesker har ulike oppfatninger om hva som er de negative langtidskonsekvensene ved inntak av et stoff
- En kontroversiell side ved denne teorien er at den postulerer at den avhengige er mer lykkelig med sitt bruk enn uten
  - Peker framover mot Ole-Jørgen Skog



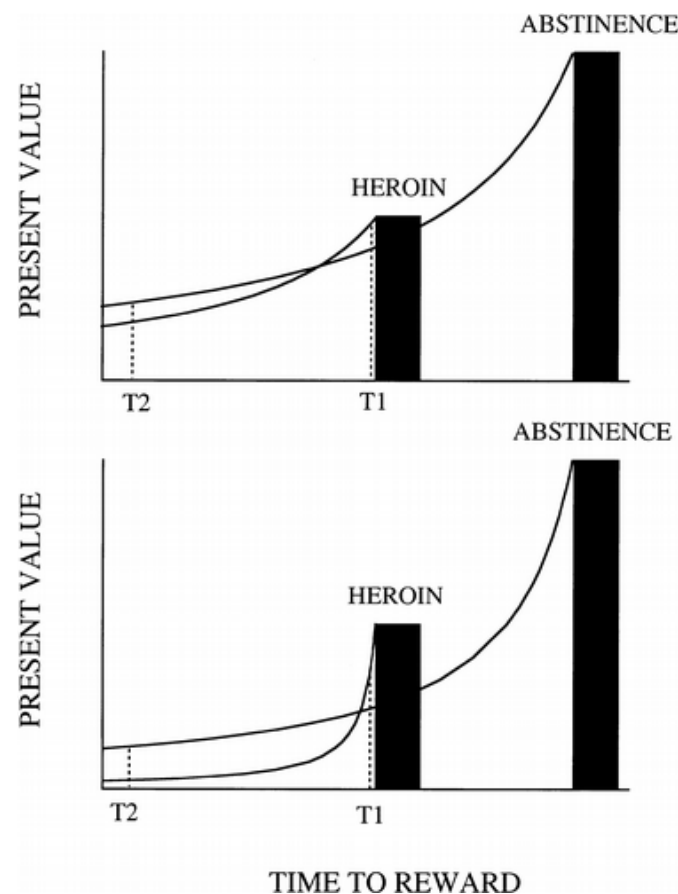
# Ole Jørgen Skog: Teori om ustabile valg

- På en måte velger alltid også den avhengige
- Han/hun blir ikke tvunget
- Tilsynelatende manglende kontroll kommer fordi man skifter mening
  - Noen ganger vil man
  - Noen ganger vil man ikke
- Det som skiller oss er stabiliteten i våre preferanser
  - Ingen er helt stabile
  - De avhengige er mer ustabile



# Hyperbol diskotering

- Noe av det som kan påvirke våre valg er umiddelbarheten av belønningen
- En som er avhengig kan tillegge større verdi til den nære belønningen (rus) jo nærmere denne belønningen kommer
- Men en som ikke er avhengig kan legge større vekt på det fjerne målet om et godt liv til tross for den nære belønningen



# Gateway-teorien

- Inntak av et rusgivende stoffer øker sannsynligheten for det neste
  - De fleste begynner jo med svakere stoffer
- Smaken på rus
- Toleranse
- Miljøfaktorer

# Personlighetsproblematikk

Table 1

*Personality Traits Included in Cloninger's and Eysenck's Big Three Personality Systems*

Trait	Description
<b>Eysenck</b>	
Neuroticism	Anxious, depressed, guilt feelings, tense irrational, shy, moody, emotional
Extraversion	Sociable, lively, active, assertive, sensation-seeking, carefree, dominant, surgent
Psychoticism	Aggressive, cold, egocentric, impersonal, impulsive, antisocial, creative, tough-minded
<b>Cloninger</b>	
Harm avoidance	Cautious, apprehensive, fatigable, inhibited, sensitive to punishment
Reward dependence	Ambitious, sympathetic, warm, industrious, sentimental, persistent, moody
Novelty seeking	Impulsive, excitable, exploratory, quick-tempered, fickle, extravagant, disinhibited

# Personlighetsproblematikk

- Visse personlighetstrekk og sammensetninger av disse disponerer mer for rus enn andre
- Spesielt har man vist at nyhetssøkende atferd disponerer for rusavhengighet
- Ulike typer rusavhengighet
  - Type 1 alkoholikere som ligner mer på sine edru brødre og søstre
  - Type 2 alkoholikere som har tidlig debut, stor arvelighet, mye kriminalitet og høy grad av antisosial personlighetsforstyrrelse
- Man spør seg om mye av evidensen for disse teoriene bygger nettopp på at antisosiale har høy grad av arvelighet og høy grad av rus og vil være representert i ulike undersøkelser i ulik grad

# Impulskontrollsvikt

*(Inhibition dysregulation theory)*

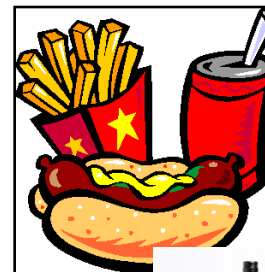
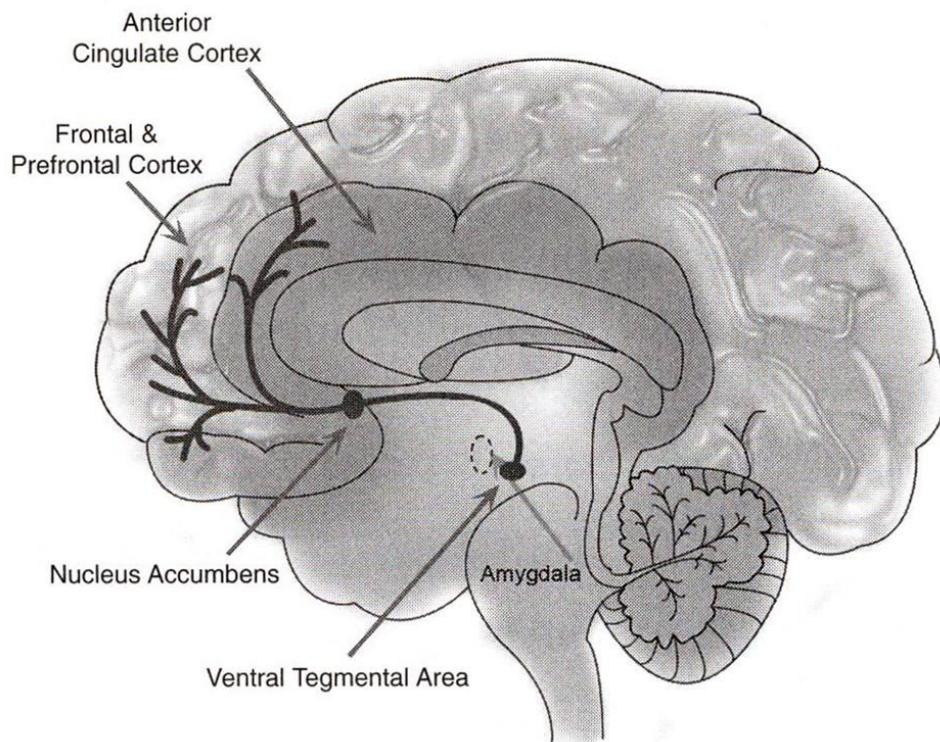
- Avhengighet er en stadig økende impulskontrollsvikt som skyldes inntak av rusmidler
- Noen personlighetstyper har mindre impulskontroll
  - Bindingen til psykiatri
- Frontal cortex brukes til utøvelse av kontroll over impulsene
  - Svekkes gjennom rusmiddelbruk

# Psykiatrisk komorbiditet

- Selvmedisinering
- Rus gir psykisk lidelse
- Felles bakenforliggende faktorer

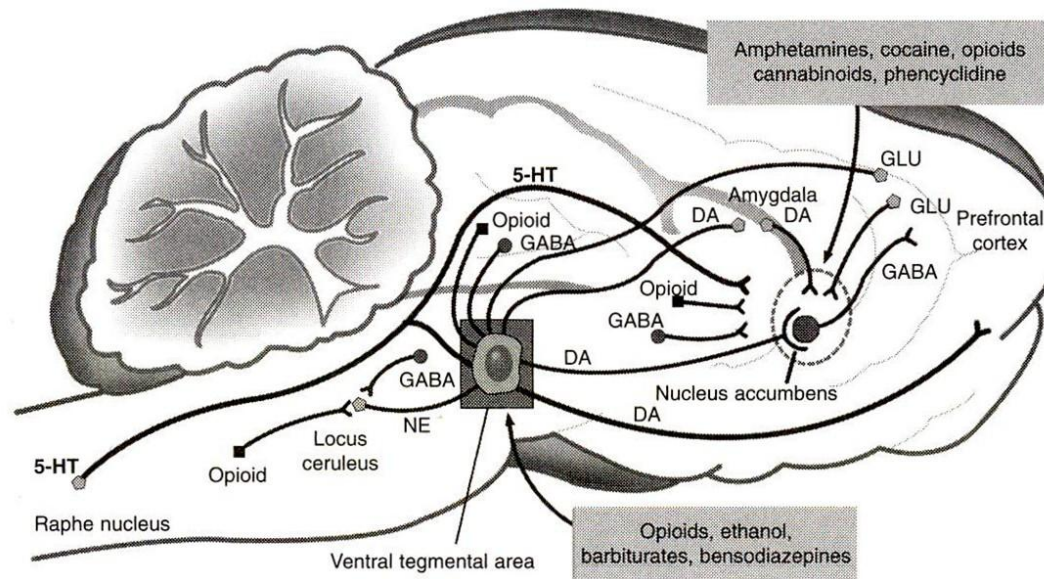
# Nevrobiologisk, medisinsk forståelse Det mesolimbiske dopaminerge belønnings- og motivasjonssystemet

The Reward Pathway



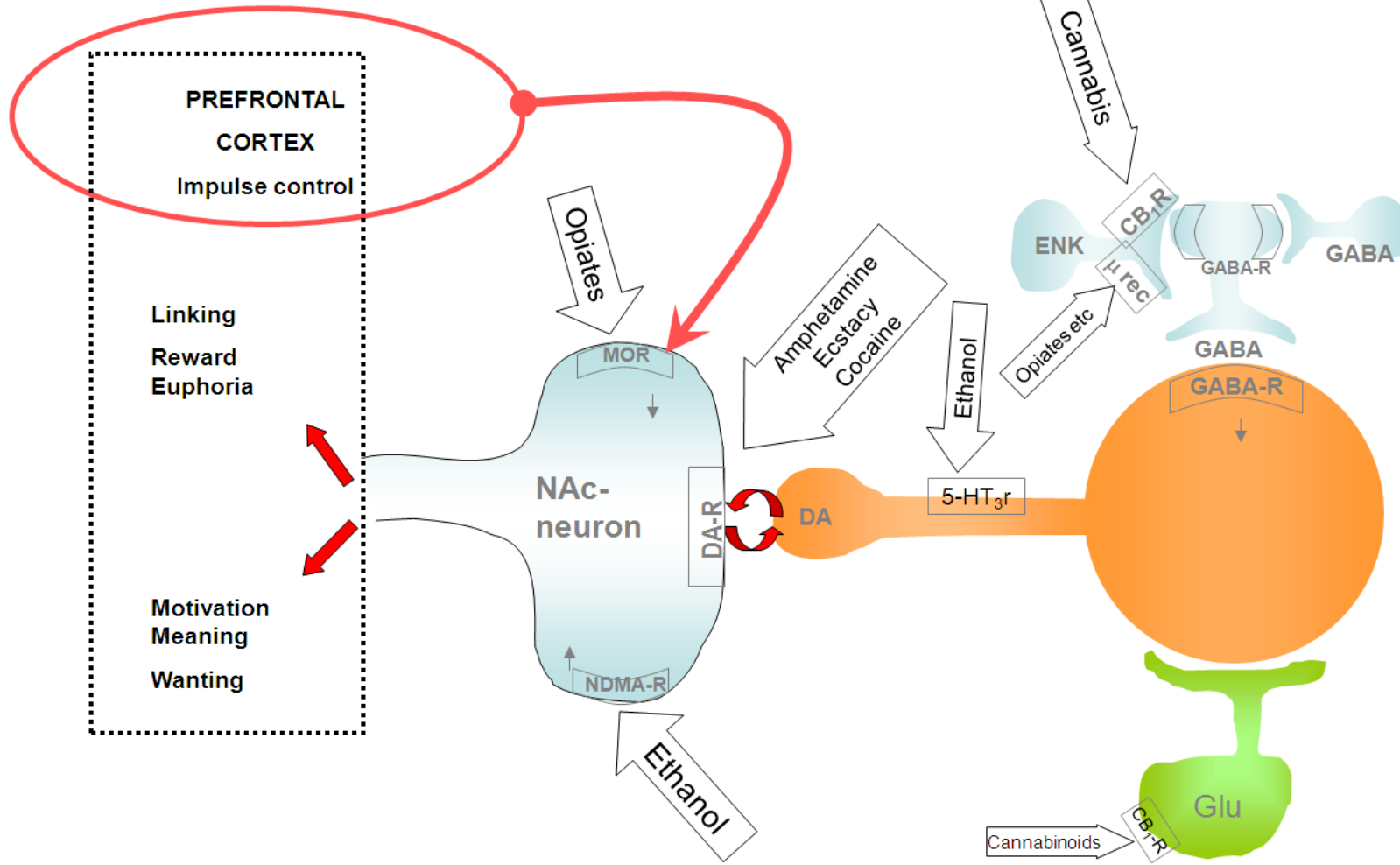
# Det mesolimbiske dopaminerge belønnings- og motivasjonssystemet

Interactions Among Subareas of the MDS in the Rat Brain

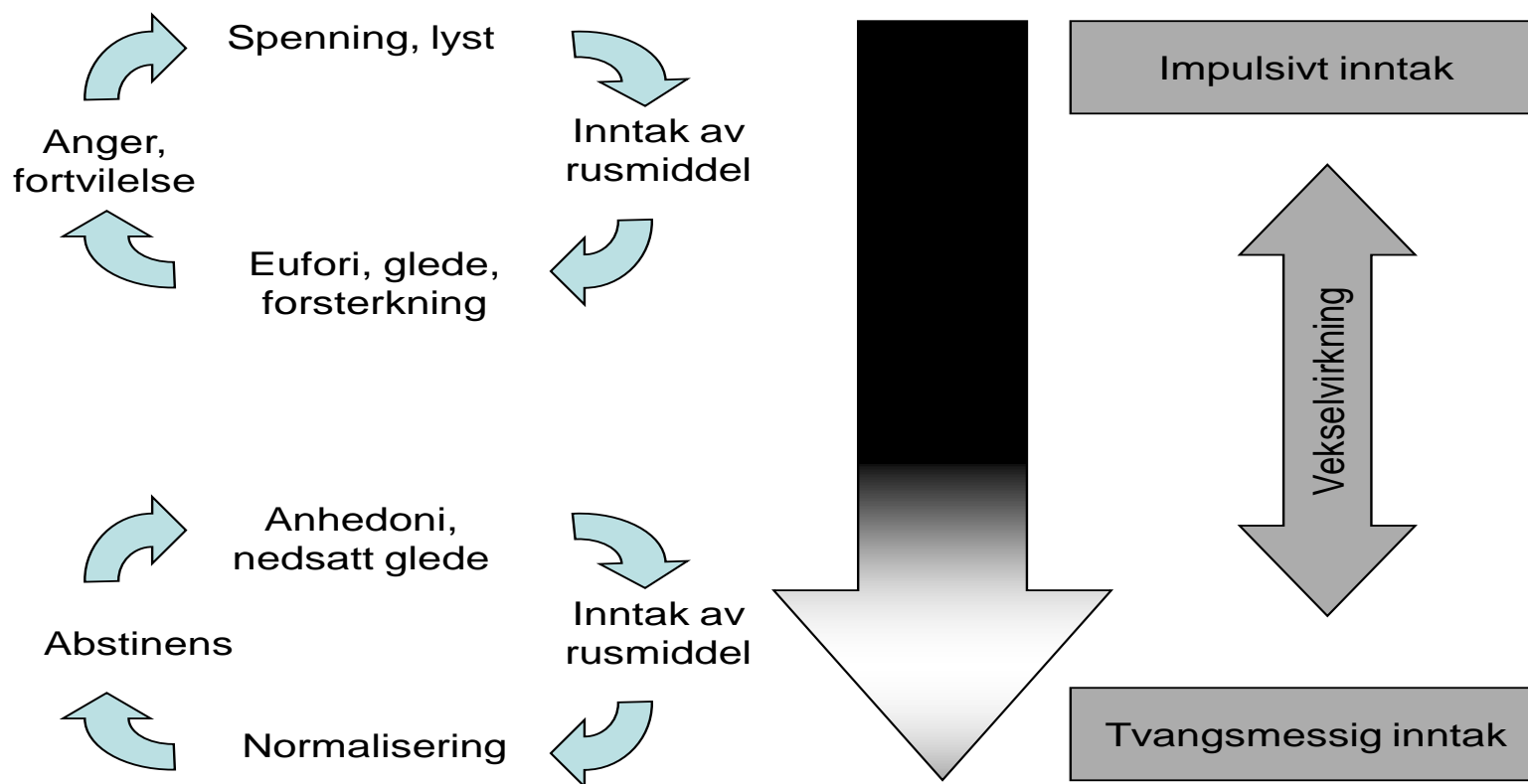


Adapted with permission from Cami, J. & Farre, M. (2003). *New England Journal of Medicine*, 349, 975–986. Copyright 2003. Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



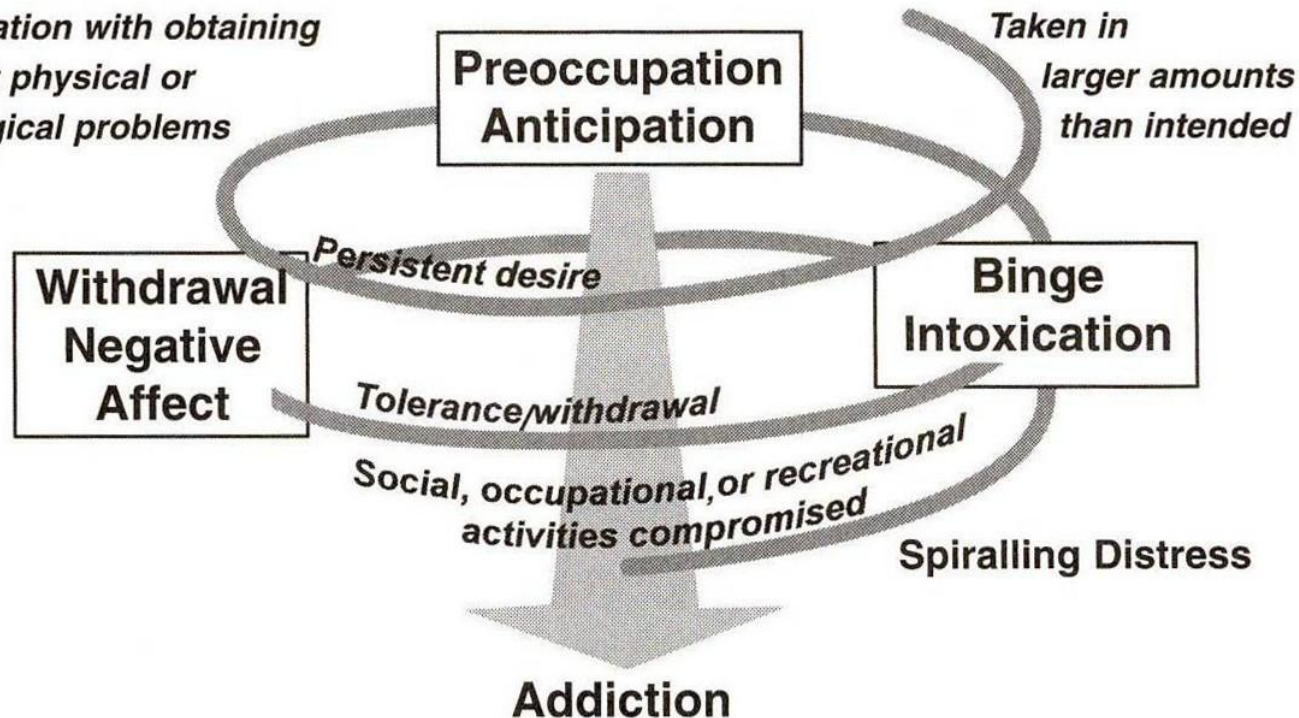


# Koob J, le Moal. Avhengighetsutvikling



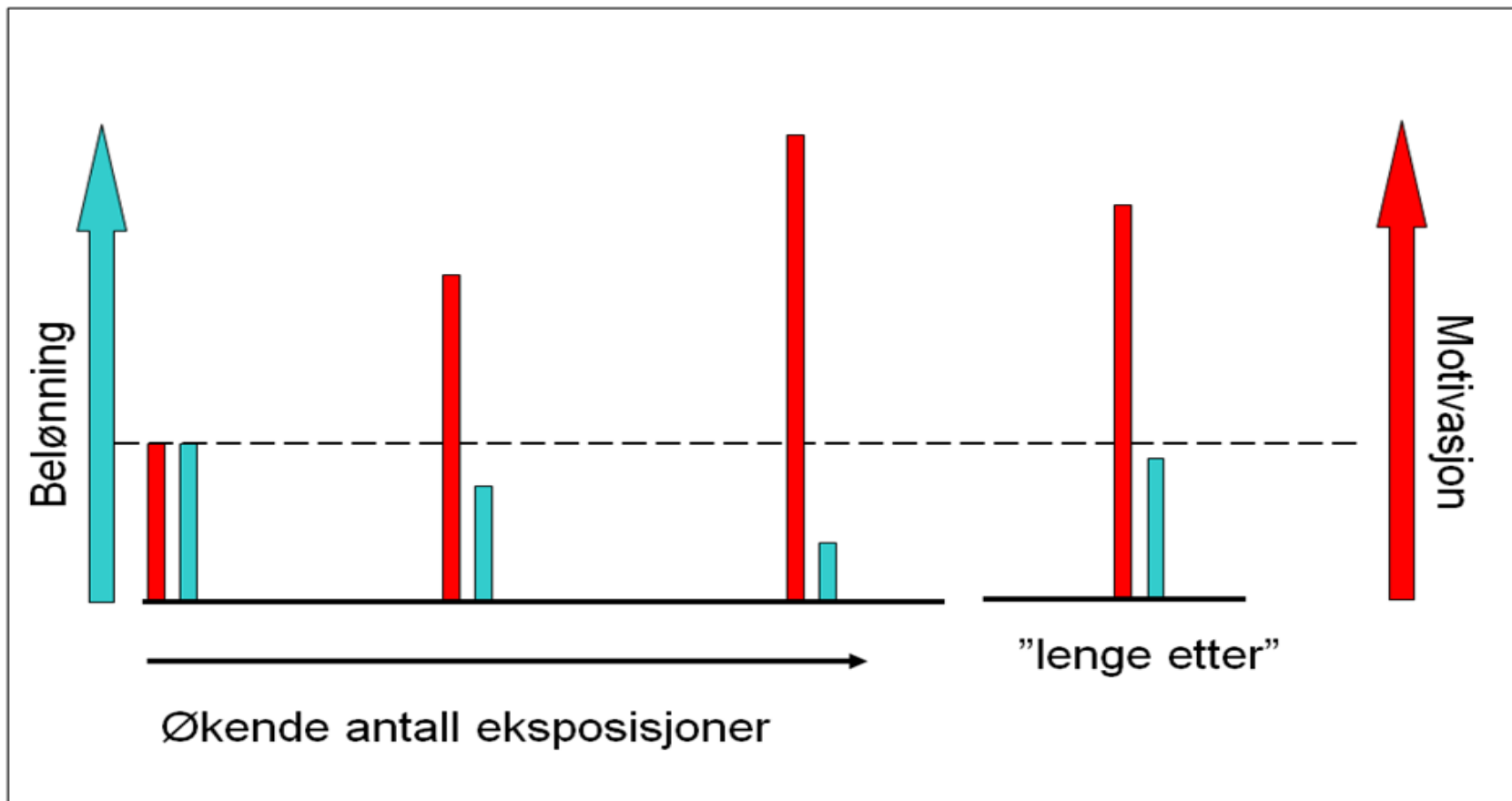
# The allostasis theory

The Spiralling Distress/Addiction Cycle From a Psychiatric Addiction Perspective\*



Reprinted with permission from Koob, G.F. & LeMoal, M. (1997). *Science* 278, 52–58. Copyright 1997. American Association for the Advancement of Science.

# The incentive sensitization theory



*Figur fra Mørland 2008*

*(modifisert etter en grunnide av Robinson og Berridge av Mørland, Bachs, Aasland og Bramness 2002)*

# Cues



<http://gulewebsider.dyndns.tv/dnn46/utposten/Blader/Publiseringer2009/tabid/480/language/nb-NO/Default.aspx>

# Nevrobiologisk forståelse av rusmiddelproblemer

*kan gi også en medisinsk ramme for forståelsen av rusmiddel avhengighet*

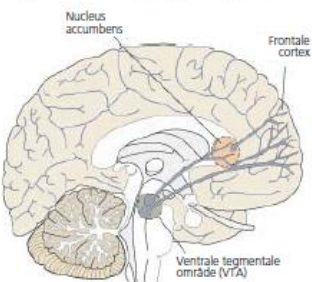
AV JØRGEN G. BRAMNESS

I eldre tider omtalte man de fysiske komponentene av rusmiddelavhengighet (toleranse og abstinens) som den virkelige avhengigheten, mens det andre var «bare psykologi». Som om endret tro eller vilje kunne løse problemet. Nyere forståelse av rusmiddelavhengighet peker imidlertid på at den psykologiske delen av avhengighet kan være den vanskeligste å behandle. Det er nok noe forenklet å prøve å forstå rusmiddelavhengighet som enten et fysisk eller psykisk fenomen. Andre synsvinkler må brukes for å forstå og behandle rusmiddelavhengighet. Rusmiddelavhengighet må forstås innen en biopsykososial modell, der alle de tre vinklingene er like viktig. Moderne neurobiologisk forståelse av rusmiddelproblemer kan være med på å gi oss en medisinsk/biologisk forståelse av «den psykologiske biten» av rusmiddelavhengighet.

## Hjernens belønningssystem

Utviklingen av rusmiddelavhengighet omhandler prosessen fra kontrollert, sosial bruk av et rusmiddel til ukontrollert eller kompulsivt bruk. Som leger og allmennpraktikere

FIGUR 1. Hjernens belønnings- og motivasjonssystem består i en meget forenklet framstilling bl.a. av mesolimbiske dopaminerge nevroner som strekker seg fra det ventrale tegmentale område (VTA) i den forlengede mark mot nucleus accumbens (NAc) og videre mot prefrontal cortex.

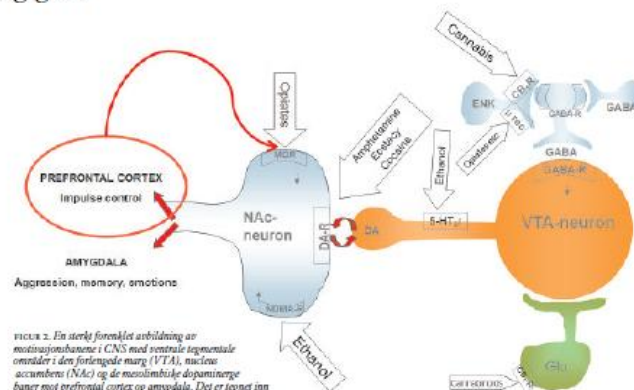


**Jørgen G. Bramness**  
Professor Jørgen G. Bramness er forskningsdirektør ved Senter for rus og avhengighetsforskning ved Universitetet i Oslo og innehar en delstilling ved Avdeling for legemiddel-epidemiologi ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Utdannet lege fra Universitetet i Oslo og psykiater fra Diakonhjemmet sykehus. Han har gjort forskning innen områdene psykiatrisk epidemiologi, klinisk farmakologi og rusmiddelbruk, og har publisert mer enn 50 vitenskapelige artikler.

har vi nytte av også den neurobiologiske forståelsen av hva disse prosessene innebærer. Forståelsen har som hovedfokus endringer i hjernens belønningssystem eller motivasjonsbaner. Sentralt står de mesolimbiske dopaminerge baner som går fra den forlengede mark, spesielt det ventrale tegmentale området (VTA) til nucleus accumbens (NAc) (figur 1). Også områder som prefrontal cortex og amygdala er involvert. Disse deler av hjernen er fra naturens side involvert i hva vi oppfatter som meningsbærende aktivitet og stimuleres av utsikten til å tilfredsstille et behov. Dette gjelder behov som det å spise når man er sulten, drikke når man er tøst, løfte opp et barn som skriker eller å ha sex.

Nyere neurobiologisk forskning har vist at alle kjente rusmidler, ja, nesten all atferd som har en rus- eller avhengighetskomponent, virker inn på dette systemet. Sterkt forenklet kan vi si at sentralstimulerende midler som amfetamin eller kokain virker direkte i synapsene i NAc ved å øke tilgjengelig dopamin (enten via økt frigjøring eller minket reopptak av dopamin), mens alkohol, opiatet eller cannabis virker «oppstrøms» for VTA og stimulerer til øket frisetting av dopamin i NAc ved en serie med stimulerende prosesser (eller hemming av hemmende prosesser) som gir det samme resultatet. Hvordan for eksempel tvangspising eller spilleavhengighet øker dopaminfrigjøringen i NAc er ikke kjent, men at det gjør det er vist i ulike typer forskning.

Ved bruk av ulike rusmidler blir frisettingen av dopamin i NAc mye sterkere enn når man tilfredsstiller naturlige



FIGUR 2. En sterkt forenklet avbildning av motivasjonsbanene i CNS med ventrale tegmentale områder i den forlengede mark (VTA), nucleus accumbens (NAc) og de mesolimbiske dopaminerge baner mot prefrontal cortex og amygdala. Det er tegnet inn hvor de slike rusmidlene i hovedsak virker og hvilke reseptorer de virker på. CBR er cannabinoidreseptoren, GABA-R er gammaaminosvovsyrereseptorer,  $\mu$ -R og mor er opiatreseptorer, glu er glutamaterge nevroner, NDMA-R er en glutamatreseptor, DA-R er dopaminreseptorer og 5-HT-1 er en serotonreseptor (modifisert av forfatteren etter en originaltegning av Bachs og Mørland).

behov. Disse sterkere stimuli vil kunne overgå det naturen selv kan tilby av stimulering eller mening. Det har blitt sagt at rusmiddelavhengighet er en slags «maktvertagelse» av de mesolimbiske dopaminerge baner. Rusmidlet tar over rollen som det mest betydningfulle. Disse funn fra dyremodeller gir umiddelbar gjengklang i klinikken; dette synes å forklare at rusmiddelbruket fortsetter til tross for mange negative konsekvenser og at rusmidlet synes å ha forrang framfor mat, drikke, omsorg og kjærlighet for den rusmiddelavhengige.

## Neurobiologi

Ut fra denne neurobiologiske forståelsen av motivasjonssystemet og hvor rusmidler virker inn har vi fått en utvidet forståelse for hvordan og hvor rusmidler virker (figur 2). Amfetamin virker direkte på frigjøringen av dopamin i NAc ved at presynaptiske vesikler tømmer dopamin inn i de synaptiske spaltene, mens kokain i tillegg til dette også hemmer presynaptisk reopptak (amfetamin har nok også denne virkningen i noen grad). Mange andre rusmidler

påvirker de dopaminerge nevronene fra VTA til NAc. Ved å stimulere disse øker blant annet alkohol den dopaminerge frisettingen i NAc. Opioider, cannabis og benzodiazepiner virker ved å hemme hemmende nevroner som befinner seg «oppstrøms» fra VTA. Gjennom en demping av hemmende nevroner vil aktiviteten i de dopaminerge nevronene i VTA øke.

Bildet er imidlertid mer komplisert enn dette. For eksempel finnes det også opiatreseptorer i NAc. Dette kan forklare at opioidantagonister (for eksempel naltrexon (Revia<sup>®</sup>)) ikke bare kan motvirke de forsterkende effektene av opiatet selv og alkohol (en demping av opiateffekter vil føre til en lavere fyring i dopaminerge nevroner som alkohol virker på), men også at det kan ha en effekt på stoffer som virker direkte i NAc. Til slutt kan vår forståelse av det mesolimbiske dopaminerge systemets interaksjoner med antipsykotika og blokkering av dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer kan føre til en øket tilbøyelighet for psykiatriske pasienter til å

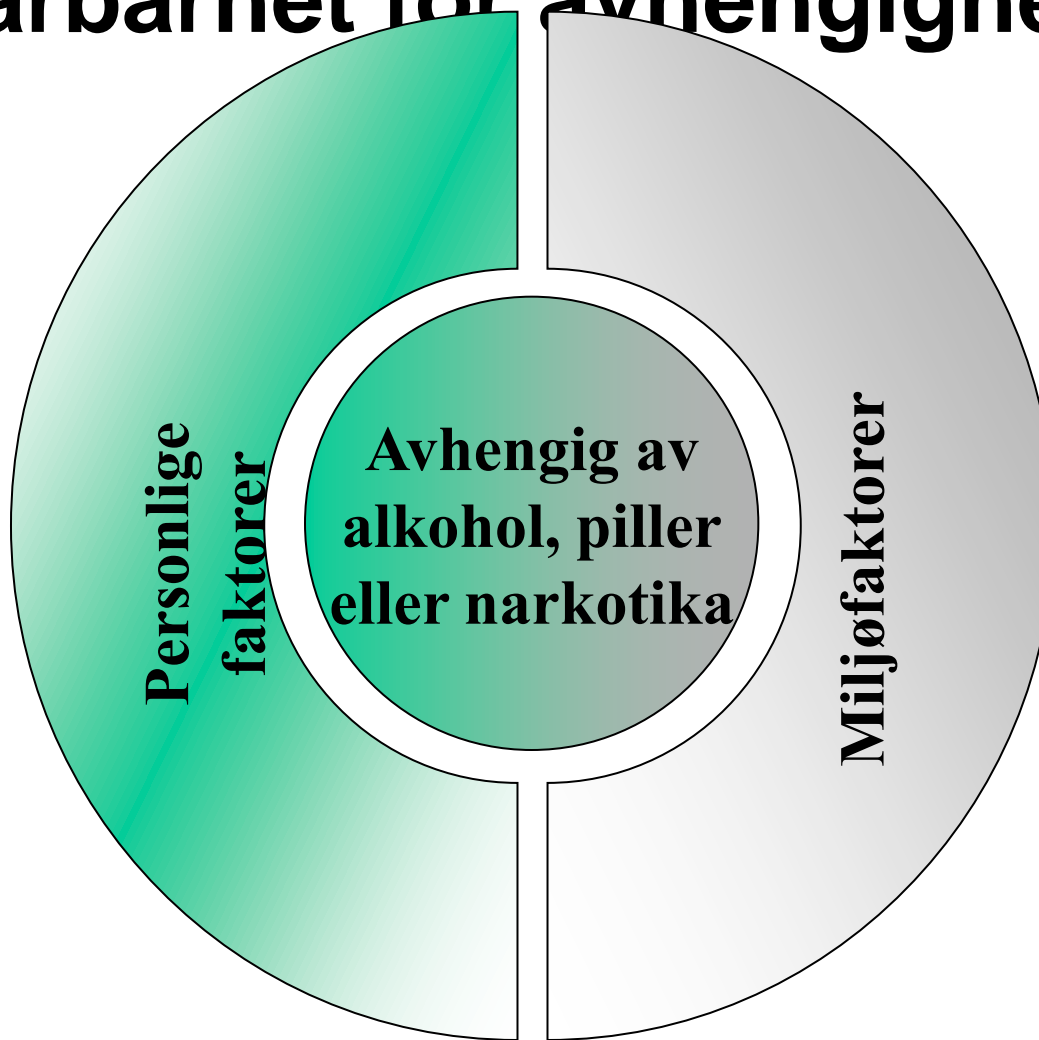
# Ulike sårbarhet for avhengighet

Genetikk

Bakgrunn

Opplev-  
elser

Sårbarhet



Type stoff

Bruks-  
mønster

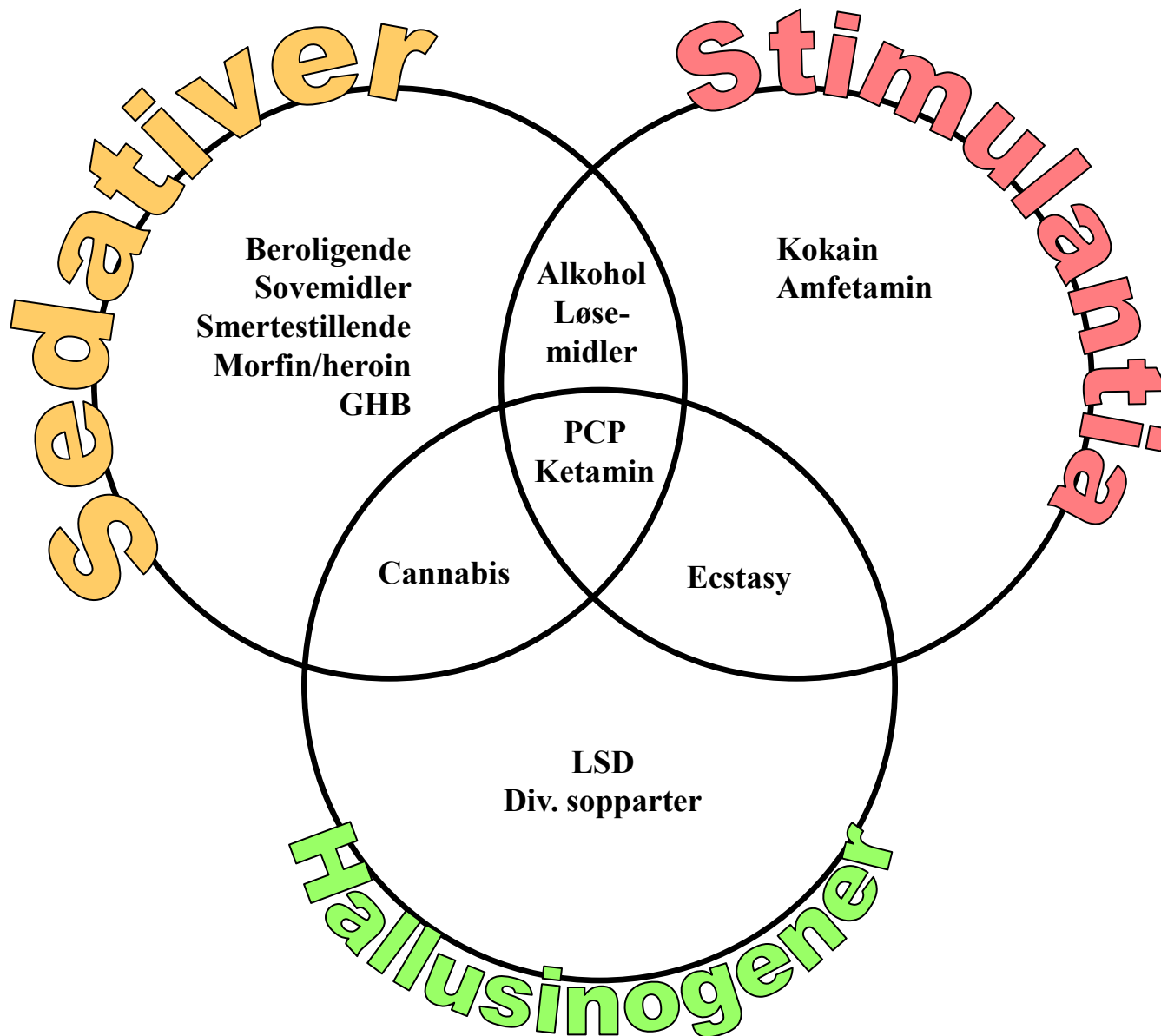
Andre  
miljø-  
faktorer

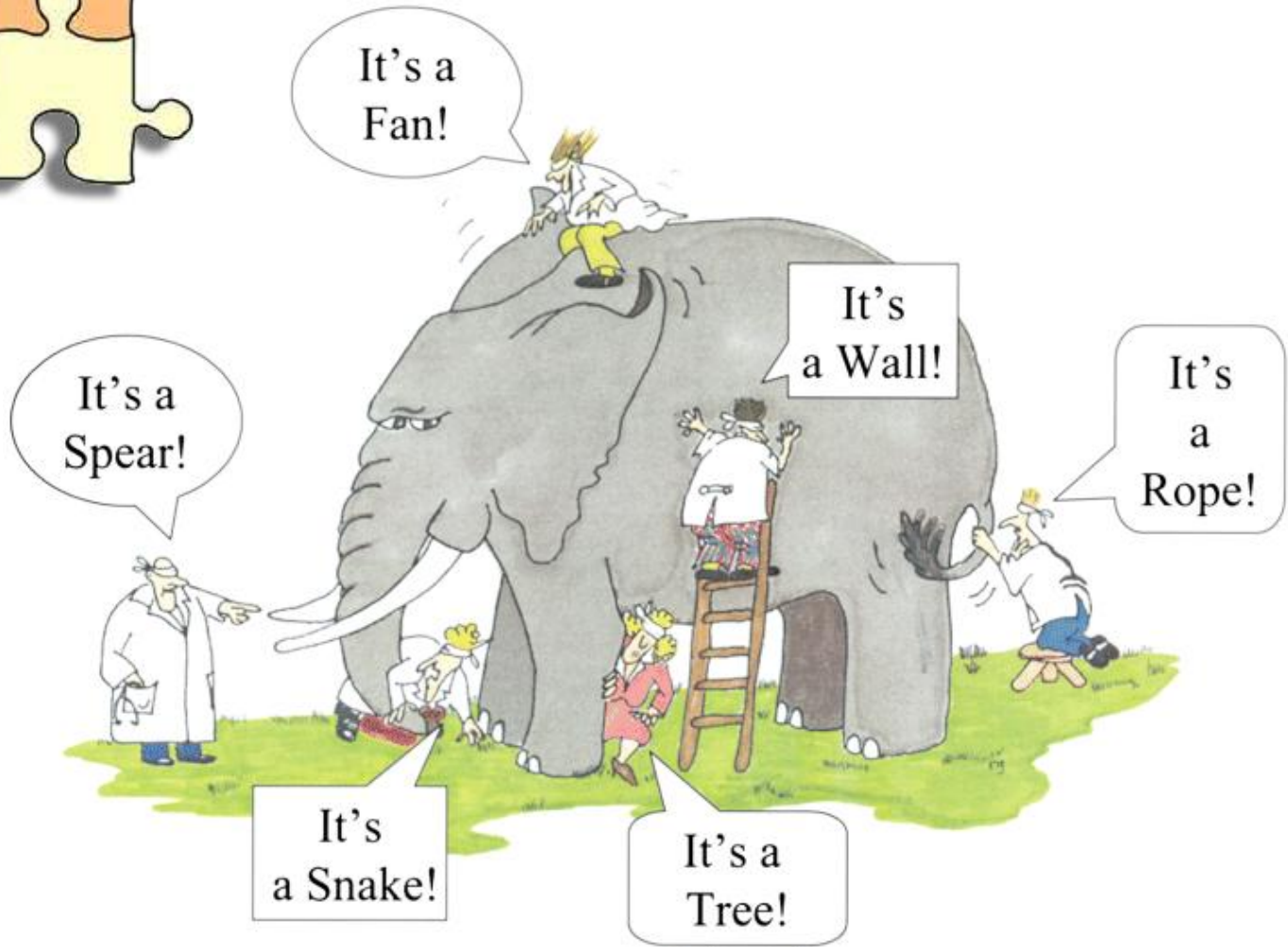
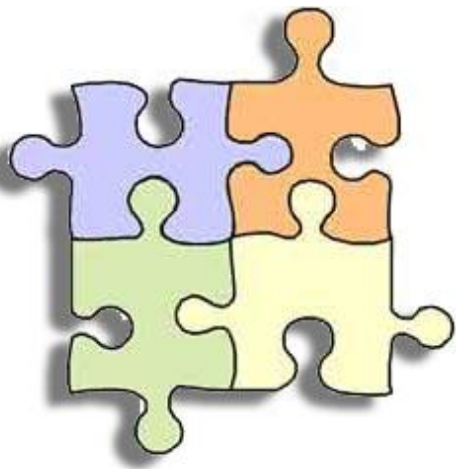
Andre  
miljø-  
faktorer

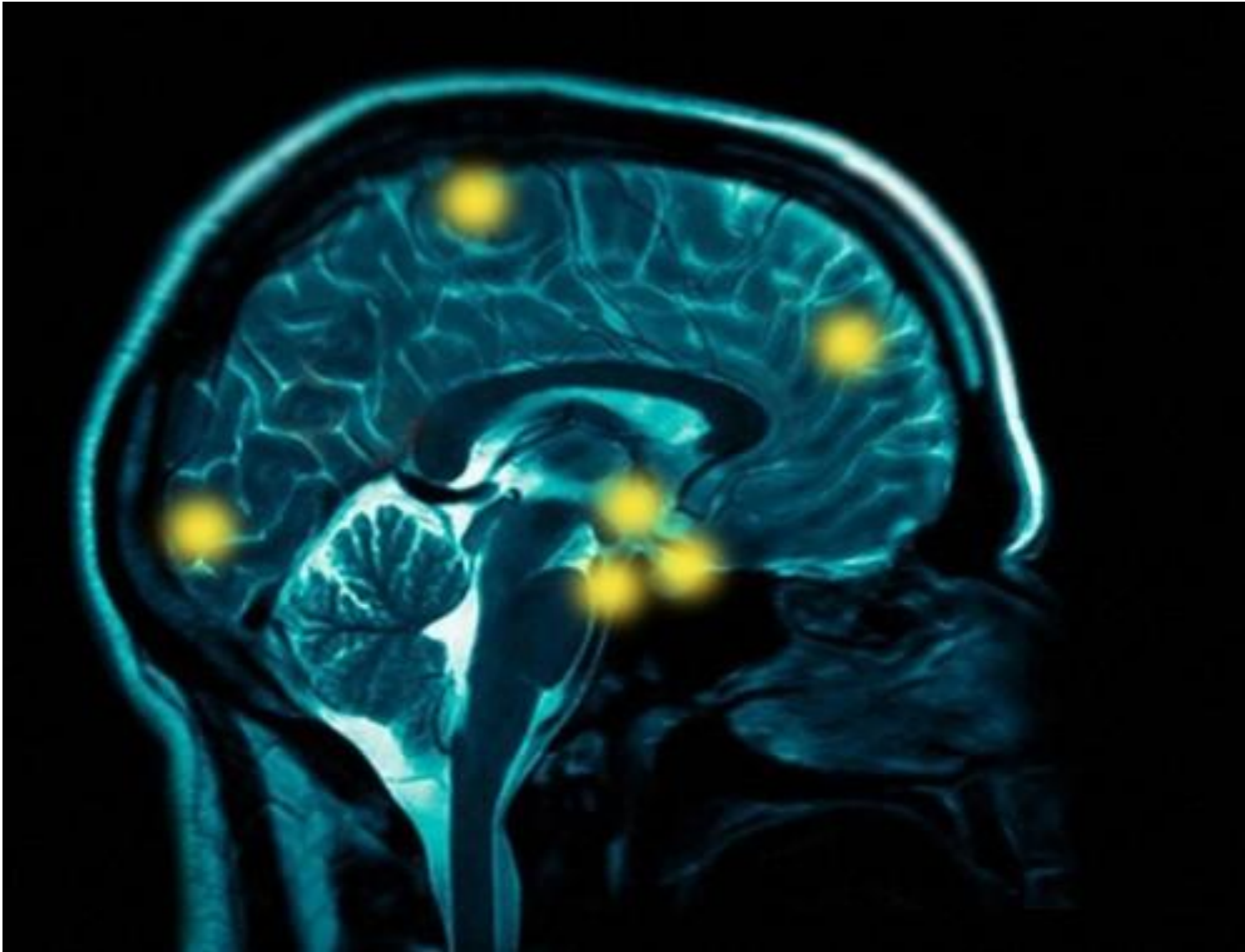
## Estimated prevalence of dependence among 15- to 54-year-old users (1990-92) (Anthony, Warner and Kessle, 1994)

Drug	Percentage of users who become dependent
Nicotine	32 %
Heroin	23 %
Cocaine	17 %
Alcohol	15 %
Stimulants	11 %
Cannabis	9 %
"Sedatives"	9 %
Psychedelics	5 %
Inhalants	4 %

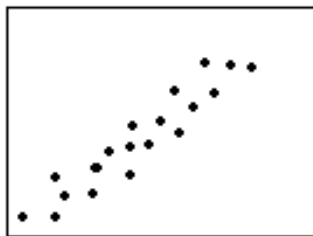








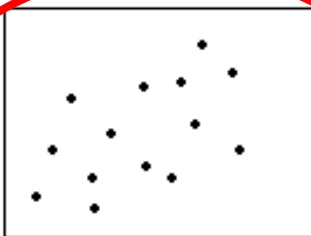
### Degree of Correlation



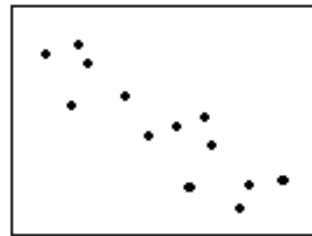
**Strong Positive**



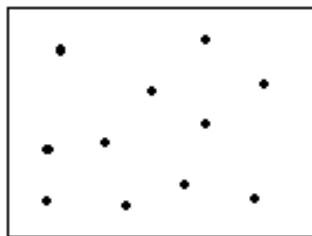
**Strong Negative**



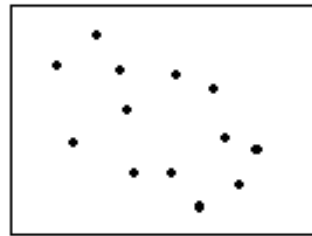
**Weak Positive**



**Moderate Negative**



**None**



**Weak Negative**

Veldig ofte er  
livet sånn

Vi forklarer  
20-30 % av  
variasjonen

Hva med  
flaks og  
uflaks?