

Biologiska faktorerers betydelse för missbruks- och beroendeutveckling och behandling

Anders Håkansson, leg läkare, post doc
Klinisk alkoholforskning, Lunds universitet
Beroendecentrum, Psykiatri Skåne

Beroendediagnos enligt DSM-IV

Minst tre av följande under samma 12-månadersperiod:

- ≲ Toleransökning
- ≲ Abstinensutveckling
- ≲ Kontrollförlust
- ≲ Försök att minska
- ≲ Tidsåtgång
- ≲ Aktiviteter försummas
- ≲ Fortsatt användning trots skador

Beroende som sjukdomsdiagnos

- ≲ Ökande kunskap om genetiska och biologiska faktorerers betydelse för beroendeutveckling
- ≲ Ökande evidens för läkemedelsbehandling
- ≲ Multifaktoriell förklaringsmodell (jfr andra sjukdomar)
 - ≲ biologiskt
 - ≲ psykologiskt
 - ≲ socialt
- ≲ Ökande kunskap om genetikens betydelse
 - ≲ klara samband för beroende i allmänhet
 - ≲ substansspecifika samband?

Preparat med beroendepotential

- ≲ Effekt i centrala nervsystemet (CNS)
- ≲ Euforiserande, stimulerande eller ångestlindrande effekt
- ≲ Positiv och negativ förstärkning!
- ≲ Akut abstinens och långvarig craving driver beroendet

Positiv och negativ förstärkning – exempel ur ett biologiskt perspektiv

- ⚡ Amfetamin -> kraftig droginducerad eufori
 - ⚡ Leder till drogsökande beteende – både i djurmodeller och hos människa
 - ⚡ Positiv förstärkning!
- ⚡ Alkohol eller bensodiazepiner mot ångest
 - ⚡ Ökad GABA-signalering -> ångestlindring
 - ⚡ Risk för toleransutveckling och ångestförstärkning -> ökad konsumtion -> beroende
 - ⚡ Negativ förstärkning!

Vad är tolerans?

- ⚡ "Nyktert" uppträdande eller abstinenssymptom (t o m ep-anfall) trots kvarstående promillenivå hos alkoholberoende
- ⚡ Snabbt ökande doser av t ex opiater, centralstimulantia: svagare effekt med samma dos
- ⚡ Behov av korstoleranta preparat och nedtrappning för alkohol, lugnande preparat och opiater
- ⚡ Korstolerans: tolerans för en substans ger tolerans för annan substans (t ex alkohol och bensodiazepiner)

Vad är abstinens?

- ⚡ Fysiska eller psykiska symptom som uppträder i tidig fas av drogfrihet efter att en längre tids intag har upphört
- ⚡ Hjärnan har anpassat sig till pågående drogintag - hjärnan strävar efter jämviktstillstånd
- ⚡ En obalans inträder därför när intaget upphört

Missbruksmedel och hjärnans signalsubstanser

- ⚡ Dopamin
- ⚡ GABA
- ⚡ Glutamat
- ⚡ Noradrenalin
- ⚡ Serotonin
- ⚡ Corticotropine-releasing factor (stressreglering)

Mesolimbiska dopaminerga belöningssystemet

- ⚡ Nervbanor från ventrala tegmentala arean (VTA) avger dopamin i Nucleus Accumbens
- ⚡ Stor betydelse för droginducerad eufori
- ⚡ Viktigt för fysiologisk belöning och motivation: mat, sex, belöning, inläring, "drive"
- ⚡ Kraftig ökning av dopaminsignaleringen i Nucleus Accumbens efter intag av stimulerande droger

Substans	Beroende?	Abstinens?
Alkohol	Ja	Ja
Opiater	Ja	Ja
Centralstimulantia	Ja	Ja
Cannabis	Ja	Ja, enligt ICD-10
Lugnande medel	Ja	Ja
GHB	Ja	Ja
Hallucinogener	Ja	Nej
Lösningsmedel	Ja	Nej
Nikotin	Ja	Ja

Alkohol

- ⚡ Alkoholens effekt
 - ⚡ stimulerar GABA-systemet, bromsar glutamat-systemet
 - ⚡ ångestlindring, avhämning, sömn
- ⚡ Viss stimulering av mesolimbiska belöningssystemet (dopamin)
- ⚡ Troligen belöningseffekt via kroppseget opioidsystem – alkoholeffekten hämmas av opioidantagonisten naltrexon (Naltrexon, Revia)

Alkoholberoende

- ⚡ Anpassningseffekt på receptornivå
 - ⚡ nedreglerat GABA-system, uppregerat glutamat-system
- ⚡ Toleransökning och abstinensutveckling
 - ⚡ obalans i GABA-/glutamat-systemen ger skakningar, oro/ångest, hög puls, högt blodtryck, sömnlöshet, epanfall, delirium tremens

Centralstimulantia

- ≪ Stimulerar mesolimbiska belöningssystemet (dopamin)
- ≪ Stimulerande effekt troligen också via kroppseget opioidsystem – naltrexon motverkar belöningsseffekt av amfetamin
- ≪ Amfetamin
 - ≪ ökad frisättning av dopamin, noradrenalin
- ≪ Kokain
 - ≪ ökar dopamin, noradrenalin och serotonin genom hämning av återupptag

Bensodiazepiner och andra lugnande preparat

- ≪ Bensodiazepiner, GHB och sömnmedel (zopiklon/Imovane, zolpidem/Stilnoct, zaleplon/Sonata)
- ≪ Effekt, toleransökning och abstinens motsvarande alkohol
- ≪ Korstoleranta med alkohol

Opiater

- ≪ Heroin, morfin och andra smärtstillande (kodein, tramadol, dextropropoxifen m fl), metadon, buprenorfin
- ≪ Stimulering av mesolimbiska belöningssystemet (dopamin)
- ≪ Dessutom särskilda opioidreceptorer i Nucleus Accumbens
- ≪ Eufori, andningshämning, smärtstillning

Hallucinogena droger

- ≪ Ecstasy, LSD, PCP, meskalin m fl
- ≪ Sällan beroendeutveckling
- ≪ Ingen abstinensbild
- ≪ Akuta toxiska effekter

Cannabis

- ≪ Specifika cannabis-receptorer i hjärnan
- ≪ Mild eufori, förändrade sinnesintryck
- ≪ Relativt långvarig abstinens

Den akuta abstinensens betydelse

- ≪ Relativt uttalad abstinens vid beroende av alkohol, opiater, bensodiazepiner och andra lugnande tableter, GHB, (cannabis)
- ≪ Mindre uttalad abstinens vid beroende av centralstimulantia (amfetamin, kokain) – dock betydande dysfori, energilöshet och craving
- ≪ Potentiellt livshotande abstinens från alkohol och lugnande medel (abstinens-ep, delirium tremens). GHB?

Biologisk förklaring till craving?

- ≪ Vad är craving?
 - ≪ Väl beskrivet för opiatberoende: överaktivitet i HPA-axeln (stressreglering)
 - ≪ Normaliseras vid behandling med metadon eller buprenorfin
Kreek et al., 1983
Kakko et al., 2008
- ≪ Alkoholberoende leder till uppreglerat stress-system -> craving och negativ förstärkning Heilig/Koob, 2007

Effektiv behandling av beroendetillstånd

- ≪ På kort sikt
 - ≪ Adekvat abstinensbehandling ("avgiftning") vid behov
- ≪ På längre sikt
 - ≪ Långsiktig återfallsförebyggande behandling som motverkar craving
 - ≪ I vissa fall spärrbehandling (Antabus för alkohol, naltrexon för opiater)

Effektiv behandling av beroendetilstånd

- Abstinensbehandling
 - Korstoleranta preparat till symptomlindring
 - Profylax mot abstinensepilepsi (gäller alkohol, lugnande medel) och andra komplikationer
 - Exempel: bensodiazepiner eller klonitiazol (Heminevrin) vid alkoholabstinens, buprenorfin eller metadon vid opiatabstinens

Effektiv behandling av beroendetilstånd

- Återfallsförebyggande, mot craving
 - Acamprosat (Campral), naltrexon (Naltrexon, Revia) för alkohol
 - Buprenorfin och metadon för opiatberoende
 - Psykosociala metoder
 - Naltrexon för amfetaminberoende
- Spärmedicin
 - Disulfiram (Antabus) vid alkoholberoende
 - Naltrexon vid opiatberoende