



UPPSALA
UNIVERSITET

Dopamin, serotonin och endorfiner
påverkar humör, känslor och kan skapa
beroende

Jeanette Eldestål

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2010
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammanfattning

Dopamin och serotonin är två biogena aminer som består av aminosyror. De är neurotransmittorer som frisläpps från synapsen, de binder till receptorer på ett mottagarneuron eller en mottagarcell som skickar signalen vidare, synaptisk signalering. Endorfiner är peptider, de fungerar både som neurotransmittor och neurohormon. De frisläpps i närheten av blodkärl och transporteras runt i kroppens blodbana tills de fäster på en mottagarcell, neuroendokrin signalering. Det finns tre större grupper av endorfiner.

Det finns specifika receptorer som de olika neurotransmittorerna kan binda till. Dopamin har DA-receptorer, serotonin har 5HT-receptorer och endorfiner har olika sorters receptorer, opioida receptorer. Dopamin, serotonin och endorfiner påverkar våra humör och känslor positivt och negativt genom att interagera med varandra på olika sätt. Vid till exempel träning, beröring, intag av droger och alkohol ökar utsläpp av endorfiner som sätter sig på opioida receptorer, vilket påverkar ökning eller minskning av dopaminutsläpp i hjärnan. En ökad mängd dopamin i hjärnan aktiverar belöningssystemet. En mängd olika beroenden kan uppstå på grund av den positiva effekt dessa neurotransmittorer orsakar. När man inte längre kan uppnå de positiva känslorna på egen hand kan man som beroende ta till en del substanser som är svåra att vänja sig av med.

Liksom en ökad mängd av dessa neurotransmittorer i hjärnan kan ge en positiv effekt kan det också skapa en motsatt effekt när det finns för lite av dessa naturligt i hjärnan. En för liten mängd neurotransmittorer kan ge problem med minnet, motoriken och kan vara orsaken till en del psykologiska problem. Låga halter av neurotransmittorer kan orsakas av till exempel droger, sjukdomar, för lite social interaktion eller för lite rörelseaktivitet.

Inledning

Det finns tre sorters så kallade ”må-bra-hormoner” som uppmärksammas extra mycket, det är neurotransmittorer; dopamin, serotonin och endorfiner. De kallas ”må-bra-hormoner” för att rätt mängd av dem kan generera positiva känslor. Dopamin är tillsammans med serotonin viktiga neurotransmittorer i däggdjur (Wu *et al.* 2003). Dopamin är extra viktigt i däggdjurens hjärna och centrala nervsystem (CNS), serotonin har en stor betydelse för hjärnan och dess funktion tillsammans med andra signalsubstanser (Wu *et al.* 2003). Det finns tre större grupper eller typer av endorfiner; enkefalin, dynorfin och β -endorfiner (Goldstein & Cox 1977). Dessa tre grupper verkar i kroppen och har olika funktioner, de är bland annat kroppens naturliga smärtlindring och kan ge upphov till en känsla av eufori. Dessa neurotransmittorer skickar signaler till det limbiska systemet i hjärnan och orsakar våra sinnestillstånd (Campbell & Reece 2008).

Forskare vet att dopamin, serotonin och endorfiner har en stor betydelse för hur människor mår. Mängden av dessa kan generera olika följder som till exempel att för mycket av dem kan skapa ett beroende och för lite av dem kan orsaka depression, nedstämdhet och diverse sjukdomar som till exempel Parkinson, alzheimers, schizofreni med flera.

Jag valde att skriva om neurotransmittorer för att reda ut begreppet ”må - bra - hormoner”, som vi definierar som dopamin, serotonin och endorfin. Dopamin och serotonin är egentligen transmittersubstanser. Hur fungerar dessa i hjärnan/kroppen, vad sätter igång dem? Har alla människor förutsättningar för att må bra eller mår vissa bara bättre än andra och finns det någonting man kan göra för att ändra sitt mentala tillstånd med hjälp av kroppens naturliga substanser utan att ta till droger? Jag ska försöka reda ut så mycket som möjligt av alla dessa funderingar i min uppsats.

Neurotransmittor – transmittersubstans – signalsubstans

Det finns många olika neurotransmittorer och fem stora klasser, jag har valt att skriva om biogena aminer; de småmolekylära monoaminerna dopamin (DA) och serotonin (5-hydroxytryptamin, 5HT). Samt neuropeptiden endorfin från klassen neurotransmittor/neurohormon som är en neuropeptid men fungerar både som transmittor och hormon (Campbell & Reece 2008).

Dopamin är viktig både för hjärnan och CNS, serotonin är viktigast för hjärnan och minnet, endorfin fungerar som kroppens naturliga smärtlindring (Campbell & Reece 2008), men de har även en stor betydelse för en mängd olika sinnestillstånd.

Skillnaden mellan kemiska och elektriska synapser

Det finns kemiska och elektriska synapser. Elektriska synapser har en öppningsförbindelse (på engelska: gap junction), mellan två celler som genom proteinkanaler kopplar samman cytoplasman av två celler. Tack vare öppningsförbindelsen sker en direkt överföring av joner från en cell till en annan och tillåter en snabb signalöverföring mellan celler när det är nödvändigt. I både vertebrater (ryggradsdjur) och invertebrater (ryggradslösa djur) synkroniserar elektriska synapser aktiviteten av neuron som är ansvariga för vissa snabba och oföränderliga beteenden. Elektriska synapser finns till exempel i axon hos bläckfisk och hummer, så att de snabbt kan fly undan fara (Campbell & Reece 2008).

Majoriteten av synapserna är kemiska som involverar utsläpp av kemiska neurotransmittorer från det presynaptiska neuronet. En kemisk synaps har en mer formbar överföring av

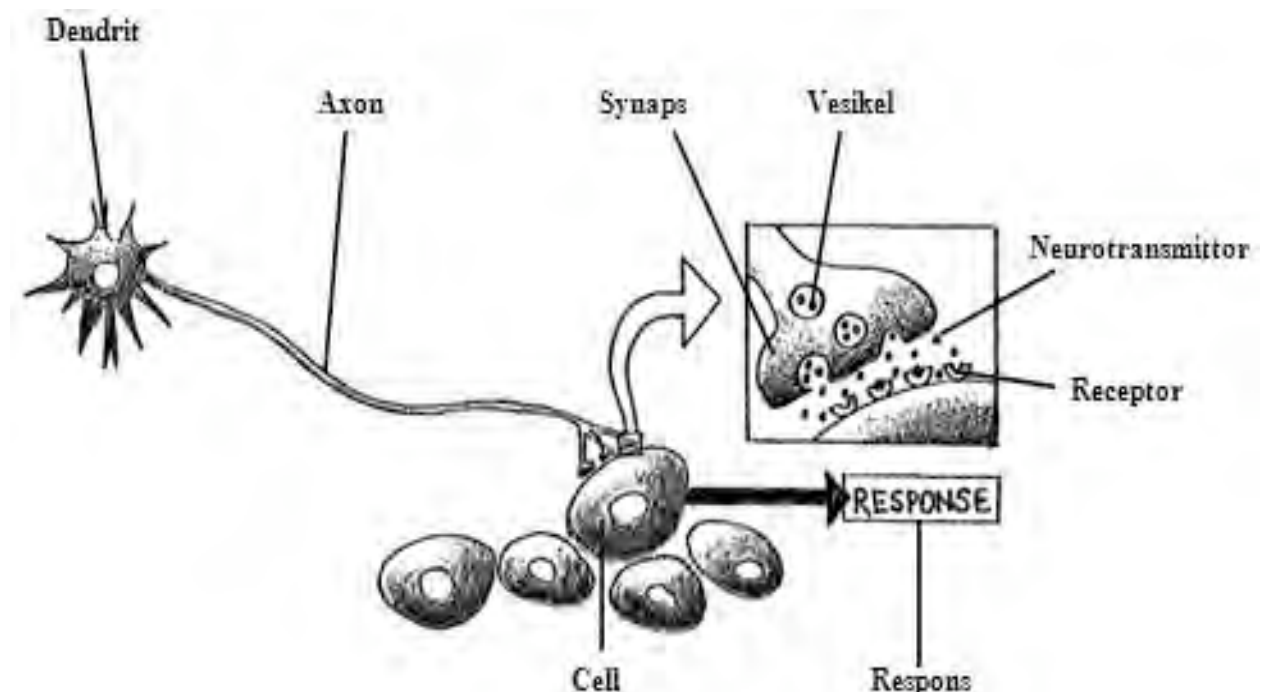
information än de elektriska synapserna. Modifieringarna ligger i djurens förmåga att anpassa sitt beteende i respons till de förändringar som sker och formar basen för inläring och minne. Elektriska synapser finns bland annat i glatt- och hjärtmuskulatur samt i vissa hjärnregioner (Campbell & Reece 2008).

Två kemiska signaleringstyper

Synaptisk signalering

Neurotransmittorer som dopamin och serotonin frisläpps genom kemiska synapser från det presynaptiska neuronet. Vid varje terminal syntetiserar det presynaptiska neuronet neurotransmittorn och paketerar dem i multipla membraner, vesikler, som fungerar som förvaring. När en elektrisk signal, aktionspotential, har transporterats genom det långa utskottet, axonet och når den synaptiska terminalen, depolariseras plasma membranet och öppnar de spänningsförändrande grindarna. Ca^{2+} släpps in i terminalen och orsakar att de synaptiska vesiklerna smälter samman med det terminala membranet och frisläpper neurotransmittorn. Neurotransmittorn diffunderar över den synaptiska klyftan, gapet som separerar det presynaptiska neuronet från det postsynaptiska neuronet, neurotransmittorn fäster till receptorer som skickar signalen vidare, synaptisk signalering (Campbell & Reece 2008) (Figur 1).

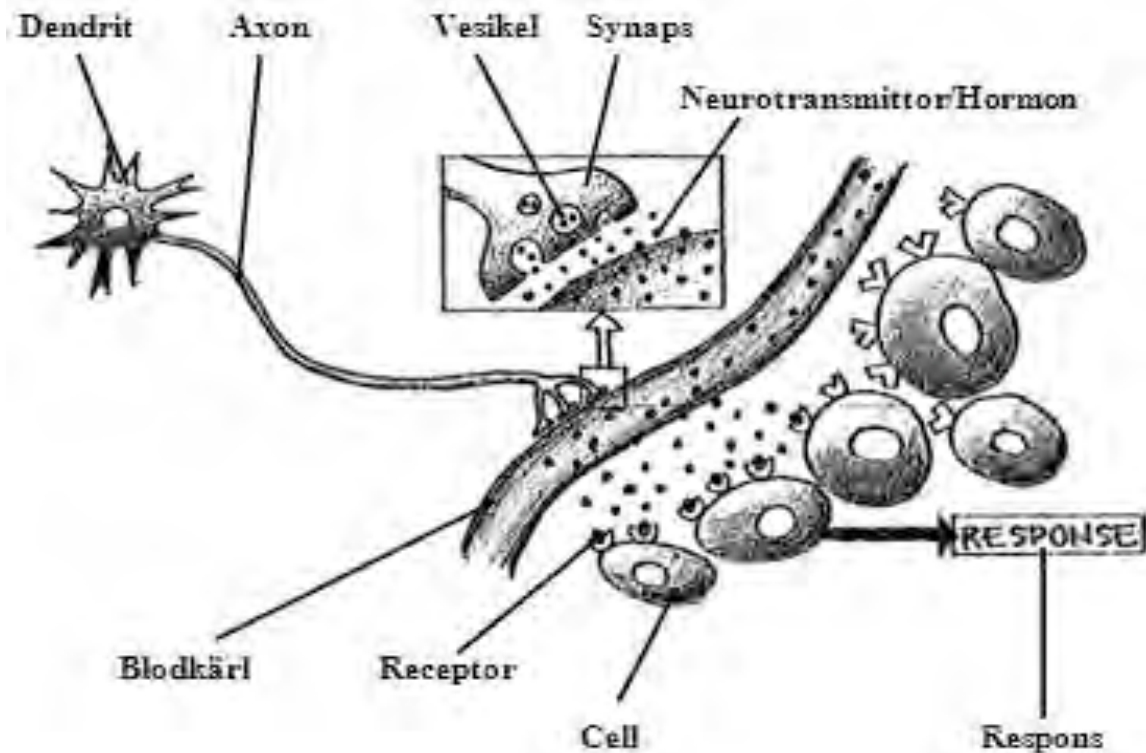
Cellkroppen och dess dendrit, korta utskott, som sitter på ett postsynaptiskt neuron kan motta inflöden från kemiska synapser med flera hundra eller tusentals synaptiska terminaler. En ensam neurotransmittor kan ha fler än ett dussin olika sorters receptorer. Receptorn för en specifik neurotransmittor kan variera signifikant i deras effekt på postsynaptiska celler (Campbell & Reece 2008).



Figur 1. Synaptisk signalering. Dopamin och serotonin släpps ut från synapsen och fäster på en mottagarcell vilket triggar igång en respons. Figuren är modifierad från Campbell & Reece (2008).

Neuroendokrin signalering

Den neuroendokrina signaleringen fungerar som den synaptiska signaleringen, men frisläpper neurohormon (neuropeptider) som till exempel endorfin, vid synapsen istället för neurotransmittorer (aminer). Synapsen släpper ut hormon i närheten av blodkärl, hormonet diffunderar in i blodbanan och kan trigga igång en respons var som helst i kroppen där det finns en mottagarcell med en passande receptor (Campbell & Reece 2008) (Figur 2).

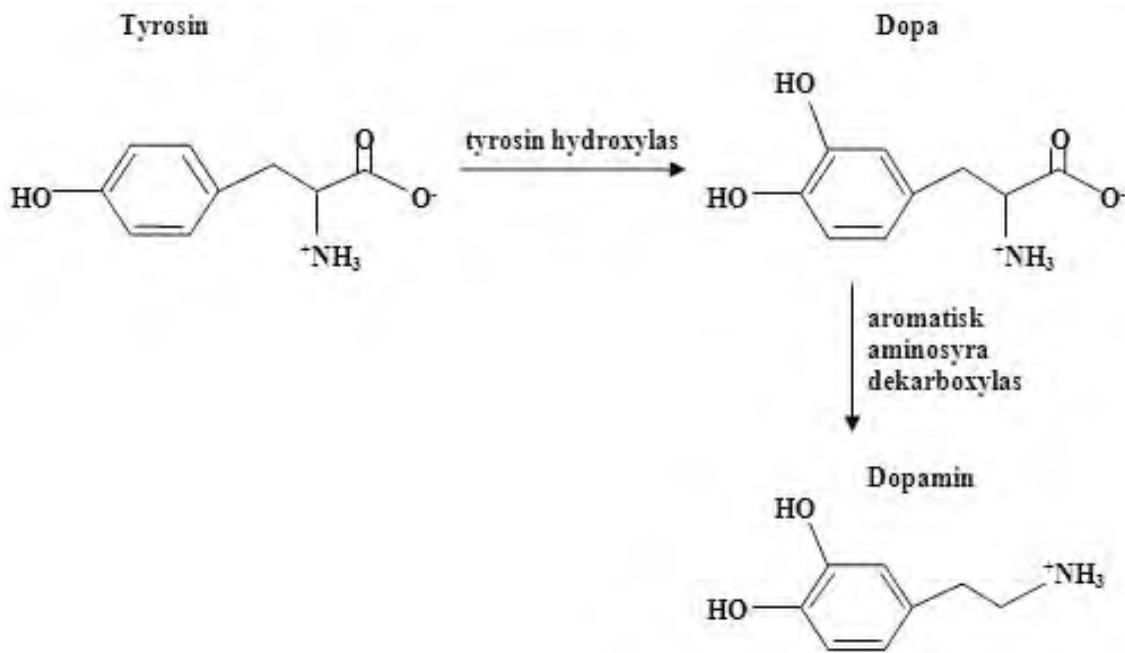


Figur 2. Neuroendokrin signalering. Endorfin släpps ut från synapsen i närheten av ett blodkärl, tar sig in i blodbanan och kan sätta igång en respons var som helst i kroppen. Figuren är modifierad från Campbell & Reece (2008).

Dopamin

De biogena och vattenlösliga katekolaminerna är; dopamin, noradrenalin (norepinefrin, NE) och adrenalin (epinefrin, E) och de kommer från aminosyran tyrosin (Nelson & Cox 2008). Katekolaminerna har en katekolgrupp i molekylen (1, 2-dihydroxyfenylgrupp), de produceras i hjärnan och CNS, de fungerar som neurotransmittor mellan nervceller (Campbell & Reece 2008, Nelson & Cox 2008, NE 2010). Noradrenalin och adrenalin är hormoner som syntetiseras och produceras i binjurebarken genom biosyntes från dopamin (Wolfe 2001, Nelson & Cox 2008). Dopamin fungerar endast som neurotransmittor, noradrenalin och adrenalin fungerar både som neurotransmittor och hormon (Campbell & Reece 2008).

Dopamin bildas från aminosyran tyrosin som modifieras med hjälp av enzymet tyrosin hydroxylas och bildar DOPA (dihydroxyfenylalanin) som i sin tur modifieras med hjälp av enzymet DOPA-dekarboxylas (Nelson & Cox 2008) (Figur 3).



Figur 3. Biosyntesen från aminosyran tyrosin till neurotransmittorn, dopamin.
Figuren är modifierad från Nelson och Cox (2008).

Det finns två familjer av dopaminreceptorer, D_1 och D_2 , vilka delas in i diverse undergrupper (Tabell 1). Familjen D_1 -receptorer aktiverar enzymet adenylylcyclase som ökar familjen D_2 -receptorer och de intracellulära nivåerna av cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP). D_2 -receptorerna i sin tur har en hämmande effekt på detta enzym. Dopaminreceptorerna kan kopplas samman med det sekundära budbärarsystemet (second messenger system) och D_2 -receptorerna kan hämma olika företeelser i systemet inklusive K^+ - och Ca^{2+} -kanalernas aktivitet i neuronerna (Sibley & Monsma 1992).

Tabell 1. En sammanfattning av dopaminreceptorer, familj och dess undergrupper.

Familj	Undergrupp 1	Undergrupp 2		
		A	B	C
D_1		D_{1A}	D_{1B}	
	D_5	D_{5A}	D_{5B}	
D_2		D_{2A}	D_{2B}	D_{2C}
	D_3	D_{3A}	D_{3B}	D_{3C}
	D_4	D_{4A}	D_{4B}	D_{4C}

Serotonin

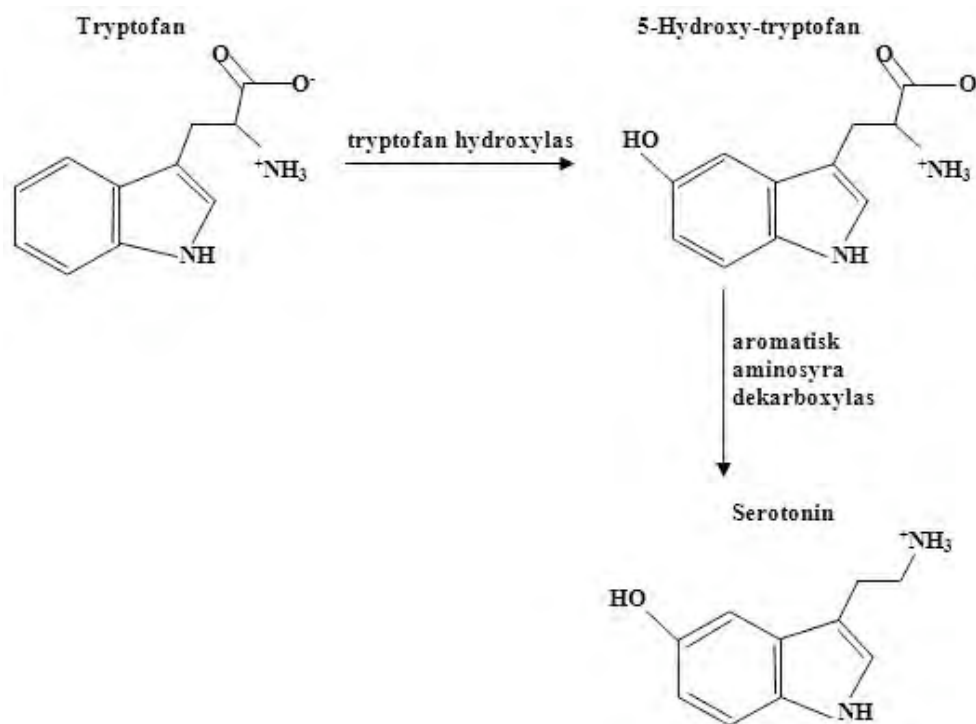
Serotonin är en biogen monoamin och fungerar som en neurotransmittor i nervceller (Julius *et al.* 1988) samt i endokrina celler i och utanför hjärnan tillsammans med dopamin och noradrenalin (Mills *et al.* 1978, Campbell & Reece 2008). Biogena aminer är involverade i förändringen av den synaptiska fortplantningen i CNS (Campbell & Reece 2008). Serotonin har neuronkopplingar hos de flesta däggdjur, de finns bland annat i CNS och förmedlar diverse nervfunktioner (Julius *et al.* 1988). I ryggmärgen är serotonin involverad i den hämmande kontrollen av impulser från sinnesorgan, sensoriska inflödet och underlättar för muskelsammandragningar, det motoriska uttrycket (Julius *et al.* 1988). I hjärnbarken är

fortplantningen av serotonerga synapser, vilka använder serotonin som neurotransmittor, en bidragande faktor till en känslös och ett märkbart sinnestillstånd. Dessa synapser representerar en mängd säten för psykotropiska droger att verka på (Julius *et al.* 1988) som till exempel droger mot depression.

Den fysiologiska effekten utövas genom att serotonin binder till receptorer på en mottagarcell. Det finns flera olika typer av 5HT-receptorer bland annat 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄ och därefter en mängd undergrupper a, b, c... (Julius *et al.* 1988).

Serotonin liksom dopamin, släpps ut vid flera säten i hjärnan och påverkar bland annat; sömn, humör, uppmärksamhet och inlärning (Campbell & Reece 2008).

Serotonin bildas från aminosyran tryptofan som modifieras med hjälp av enzymet tryptofan hydroxylas och bildar 5-hydroxytryptofan som i sin tur modifieras med hjälp av enzymet dekarboxylas (Nelson & Cox 2008) (Figur 4).



Figur 4. Biosyntesen från aminosyran tryptofan till neurotransmittorn, serotonin.
Figuren är modifierad från Nelson och Cox (2008).

Endorfin

Endorfiner är neuropeptider/neurohormon som transporteras i blodbanan eller mellan olika neuron, de är uppbyggda av kedjor av aminosyror i olika längder (Campbell & Reece 2008). Endorfiner lindrar smärta i kroppen när den uppstår och β -endorfin ger upphov till eufori (Wolfe 2001, Campbell & Reece 2008, Hälsosidorna 2010). Endorfin kallades tidigare, endogent morfin, eftersom det fungerar som kroppens eget producerade morfin (Wolfe 2001).

I opioidfamiljen finns det tre större grupper och flera undergrupper av endorfiner som fungerar på olika sätt. De tre stora grupperna i opioidfamiljen består av; enkefaliner som består av fem aminosyror, dynorfin och β -endorfin består båda av 31 aminosyror (Tabell 2).

Dynorfin och β -endorfin har olika stor molekylvikt där β -endorfin har den största molekylvikten (Goldstein & Cox 1977).

Enkefaliner kan benämnas som endogena peptider eftersom de inte har någon euforisk effekt eller biverkning som de så kallade endogena opioidpeptiderna, β -endorfin och dynorfin (Goldstein & Cox 1977, Froehlich 1997). Vilken effekt endorfiner genererar beror på vilken receptor de fäster till, receptorerna ger upphov till olika respons (Schlaepfer *et al.* 1998).

Tabell 2. En sammanställning över opioid familjens tre stora grupper av endorfiner och deras egenskaper.

De vanligaste endorfintyperna (Grupper)	Antal aminosyror	Prekursor ³	Endorfin via neuron i	Binder till receptor	Effekt
<i>Endogena peptider</i>					
Enkefalin (met ¹ - och leu ² ENK)	5 st	Proenkefalin A	Ryggmärgen, och i PAG ⁷	δ -receptorn	Smärtlindring
<i>Endogena opioidpeptider</i>					
Dynorfin	31 st (lägre molekylvikt än β -endorfin)	Proenkefalin B ⁴ (eller prodynorfin) ⁵	Hypotalamus	κ -receptorer	Smärtlindring, Biverkningar: Negativa känslor, depression, nedstämdhet
β-endorfin	31 st (högre molekylvikt än dynorfin)	Proopiomelano- cortin (POMC) ⁶	Hypotalamus, delar av hjärnstammen	μ - och δ - receptorer (ϵ -receptor)	Smärtlindring, Positiva känslor, Eufori <i>μ-receptorn ger upphov till eufori</i>

¹ Essentiell aminosyra metionin: [Met⁵] ENK (Herrera-Marschitz *et al.* 1984, Kobb 1992, Froehlich 1994).

² Essentiell aminosyra leucin: [Leu⁵] ENK (Herrera-Marschitz *et al.* 1984, Kobb 1992, Froehlich 1994).

³ Utgångsämne för framställning av en produkt (Herrera-Marschitz *et al.* 1984).

⁴ Är också prekursor till α -neoendorfin [β -LPH- (61-76)] (Herrera-Marschitz *et al.* 1984).

⁵ Är prekursor till dynorfin (enligt Kobb *et al.* 1992)

⁶ Är prekursor till β -lipotropin (β -LPH) som i sin tur genomgår hydrolys med hjälp av ett enzym och bildar β -endorfin (Goldstein & Cox 1977, Herrera-Marschitz *et al.* 1984, Kobb 1992, Froehlich 1994).

⁷ Grå materia runt mitthjärnan; periaqueductal gray (Froehlich 1997).

Endorfin kommer från β -lipotropin (β -LPH) vilken består av 91 aminosyror, β -LPH₁₋₉₁, och som saknar opioid aktivitet. Endorfin utgör fragment av β -LPH, β -endorfin (β -LPH₆₁₋₉₁), enkefalin (β -LPH₆₁₋₆₅) (Goldstein & Cox 1977) (Figur 5).

Enzymet trypsin klyver peptiderna direkt till höger mot – COOH terminalen. Det genererar en följd av fragment där endast en del av återstående fragment innehåller NH₂ terminalen, vilket har olika anledningar (Goldstein & Cox 1977, Nelson & Cox 2008). Ett fragment från β -LPH är nonapeptiden, en peptid med nio aminosyror mellan fragmenten β -LPH₆₁₋₆₉. Nonapeptiden klyvs från β -endorfin och är nästan lika potent som dess 31 aminosyror (Goldstein & Cox 1977). Den understrukna sekvensen i Figur 5 är definierad som en opioid region, sekvensen i endorfin som interagerar med opiat-receptorn (Goldstein & Cox 1977).

Enkefaliner kan förmedla en smärtfrekvens och svara med en emotionell respons eftersom de verkar i ryggmärgen och i den grå materian runt mitthjärnan (periaqueductal gray, PAG). Den emotionella responsen går via amygdala, den autonoma kärnan i hypotalamus och hjärnstammen, och reglerar cirkulationen och andningsfrekvensen i kroppen. De flesta neuron som enkefalin verkar på, har korta axon och är därmed nära sin mottagare (Froehlich 1997).

Neuron som innehåller β -endorfin finns mest i hypotalamus och i delar av hjärnstammen, neuron som innehåller dynorfin finns främst i hypotalamus. Neuron som innehåller β -endorfin och dynorfin har långa axon som kan reagera med hypofysen, hjärnstammen, ryggmärgen och hjärnregioner som befinner sig längre bort (Froehlich 1997).

Limbiska systemet

Det limbiska systemet inkluderar amygdala, hippocampus, delar av hjärnbarken (cortex) och delar av talamus. Dessa står för våra känslor, motivation, beteende och minnet, men det sitter även ihop med luktloben (olfactory bulb) (Campbell & Reese 2008) (Figur 6).

Hippocampus har en viktig roll i CNS, där den tar emot information från varje sensoriskt sinnesintryck och projekterar det vidare till andra delar av hjärnan, som tar emot och tolkar dem. Den utvecklade delen av den tandade anatomien (dentate gyrus, DG), del av hippocampus formationen i däggdjur, tar emot inflöde av neurala föregångare till signaler som kan differentiera till nya neuron, neurogenes, vilket kan öka minneskapaciteten. Processen av neurogenesen i DG som inkluderar förökning, överlevnad, migration och delning, influeras av en mängd olika faktorer och experiment som till exempel miljöombyte, träning och stress (Rhodes *et al.* 2003).

Accumbenskärnan (nucleus accumbens, NAc) är en del av de basala ganglierna och sitter anatomiskt så att den kan ta emot viktig information från det limbiska systemet. Tillsammans med luktloben är den en del av ventrala striatum. De kan i sin tur konvertera informationen till motiverande och motoriska handlingar via kontakten med den extra pyramidala motor systemet. Via modulation av accumbenskärnans aktivitet kan den limbiska strukturen också ha en stor roll i belöningssystemet hos drogmissbrukare (Koob 1992, Sahlgrenska 2009).

Proopiomelanocortin (POMC) är peptider som syntetiseras i hjärnan och dessa kan fungera som en viktig fysiologisk neuroelektrisk aktivitet, neurotransmittor eller sekundärt sändebud (Tabell 2). En mängd substanser som till exempel serotonin, morfin, nikotin och alkohol, syntetiserar inhibitorer, hämmar enzymer att katalysera, och det förändrar innehållet eller koncentrationen av POMC i hjärnan. Sexsteroider som östrogen och androgen har visat sig öka hjärnans nivå av POMC-peptider och fungerar som fysiologiska regulatorer, progesteron däremot motverkar denna effekt. Dopamin har visat sig stimulera och inhibera sekretion av hypotalamus- β -endorfin, dopaminagonister eller antagonist har resulterat i förändringar av β -endorfin mängden i hjärnan (Kapcala 1988). POMC är prekursor till β -LPH (Tabell 2) samt andra icke opioida hormoner (Herrera-Marschitz *et al.* 1984, Kobb 1992, Froehlich 1994) som till exempel adrenocorticotropin (ACTH) som stimulerar frisättning av bland annat kortisol och α -melanocyt-stimulerande hormon (MSH) som bland annat ökar pigmentämnet melanin (Kapcala 1988).

Genom den neurobiologiska profilen kom Rhodes *et al.* (2005) fram till att de högaktiva mössen var beroende av träning och det var snarlikt ett träningsmissbruk. När dessa högaktiva möss blev förhindrade att utöva sin dagliga träningsrutin på springhjulet, visade sig ett liknande mönster på hjärnan som hos de råttor som inte fick sin dagliga fix av kokain, nikotin eller morfin. De högaktiva mössen visade sig ha utvecklat ett ökande begär, motivation eller ett beroende för träning och dess känsla av belöning, vilket kunde liknas vid råttornas drogmissbruk. Dopamin är en neurotransmittor som är inblandad i processen av att begära och att vilja ha droger, samt vid motivation av att springa i hjulet hos högaktiva möss (Rhodes *et al.* 2005).

Hos människor kan fysisk aktivitet bli beroendeframkallande i den mening att de kan bli en större negativ effekt hos människor som är beroende ifall träning nekas. Träningsberoendet hos de högaktiva mössen i studien Rhodes *et al.* (2005) var genetiskt betingat på grund av framavling, vilket antyder att vissa människor kan bära på gener som gör dem extra benägna till att bli beroende av dessa aktiviteter (Rhodes *et al.* 2005).

Fysisk aktivitet har inte bara visat sig ha en positiv aspekt på kroppen och hjärnan, utan de kan även generera skadliga effekter vid extrema nivåer av träning. I de högaktiva mössen i Rhodes *et al.* (2005) studie har mössen utvecklat en kronisk upphöjd nivå av stresshormonet kortikosteron, oavsett om de tränar eller inte och det kan vara skadligt i längden för kroppen och hjärnan (Rhodes *et al.* 2005).

En lagom mängd träning kan förbättra inlärningen medan den mängd träning som de högaktiva mössen fick associerades med en försämrad förmåga till inlärning, när de hade tillgång till springhjulet. En överaktiv hippocampus kan försvaga inlärningsförmågan, eftersom hippocampus svarar på träningen med att producera nya neuron och substanser som förstärker de neuron som redan finns. Förstärkningen och nybildandet av neuron kan bli begränsad eller överstimulerad av för mycket träning, vilket visade sig i studien av Rhodes *et al.* (2005). Människor utsöndrar mer av katekolaminerna noradrenalin och adrenalin vid stress och efter en längre period av stress utsöndras stresshormonet, kortisol. Höga halter av kortisol i kroppen försämrar immunförsvaret, minnet, koncentrationen, minskar matsmältningen och kan hämma uppbyggnaden av bindväv. På långsikt kan störningarna utlösa högt blodtryck och diabetes typ 2 (Nelson & Cox 2008, Hälsosidorna 2010).

Rhodes *et al.* (2003) kom fram till att de kan finnas en gräns för hur mycket neurogenes som kan genereras med hjälp av träning. Studien visade därmed att tillgång till springhjulet inte förbättrade den spatiala inlärningen lika mycket i högaktiva möss som hos kontrollmöss. I studien kom de också fram till att de högaktiva mössen, förutom ökningen av neurogenesen, också ökade koncentrationen av den neurotrofiska faktorn BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Rhodes *et al.* 2003) som är en nyckelregulator av den mesolimbiska dopaminvägen (Berton *et al.* 2006) i hjärnan. BDNF förstärker dopaminutsläppet i accumbenskärnan genom att aktivera receptorer på dopaminerga nervterminaler och reglerar starkt accumbenskärnans funktion (Berton *et al.* 2006). BDNF ökar också utsläpp och produktion av serotonin och de serotonerga signalerna stimulerar BDNF produktionen. Serotonin kan aktivera receptorer som är kopplade till produktionen av cAMP och de kan i sin tur inducera ett uttryck av BDNF. Aktivering av BDNF och serotonerga systemet kan skydda mot neurodegenerativa tillstånd och tillstånd som fetma, diabetes typ 2 och hjärt- och kärlsjukdomar (Mattson *et al.* 2004). cAMP kommer från adenosintrifosfat (ATP), fungerar som ett sekundärt budbärarsystem och används vid intracellulär signalering som till exempel överföring av hormon och vid reglering av jonkanaler (Sim-Selley *et al.* 2002, NE 2010).

I studien av Harte *et al.* (1995) testades bland annat effekten av löpning jämfört med meditation och deras påverkan på sinnestämningen. De uppmätte β -endorfin, kortikotropin-frisläppande hormon (corticotropin-releasing hormone, CHR) och kortisol (stresshormon) i plasman. I testgruppen med löpare kom de fram till att; efter en timmes löpning ökade pulsen som reflekterades i en ökande fysisk ansträngning, β -endorfin och CRH ökade. Sinnesstämningen blev tydligare med ökade positiva känslor och minskade negativa känslor. Gruppen som mediterade i en timme förbättrade sin sinnestämning, positiva effekter ökade medan de negativa effekterna minskade. De fick också en ökad avkopplingskänsla. Däremot fann de en ökad CRH aktivitet men ingen ökning av β -endorfin och Harte *et al.* (1995) antog att de positiva känslorna relaterades till plasma CRH och inte till β -endorfin liknande aktivitet. Det kan förklaras med att de antog att det positiva sambandet associeras med plasma CRH, som i sig associeras med en ökad mängd cirkulerande β -endorfin, som på grund av sitt utsläpp upprätthåller en funktion för CRH. Att β -endorfin inte ökade i större mängder under meditation trots en fördubbling av CRH koncentration, antydde på att en ökning av CRH som var lik den som fanns i testgruppen med löpare inte kunde stimulera utsläpp av β -endorfin. Avsaknaden av de faktorer som löparna utsöndrade under löpningen var troligtvis orsaken till skillnaden. De saknade faktorerna kan vara till exempel katekolaminer och vasopressin (antidiuretiskt hormon, ADH). Att meditation ökar CRH i plasman antyder på att fysisk träning inte är en nödvändighet för utsläpp av CRH (Harte *et al.* 1995).

I studien av Kraemer *et al.* (1989) testades tre olika former av löpning; sprint intervall, uthållighet och kombinerad. Testerna gick ut på att se en respons på plasma β -endorfin, adrenokortikotropin hormon, (ACTH) och kortisol efter träning, proverna togs på blod och plasma. De kom fram till att alla tre grupperna visade en betydande koncentrationsökning av β -endorfin i plasman vid alla tre återhämtnings tillfällen både före och efter träning. Deras data antyder att olika träningsprogram producerar olika effekter på plasma β -endorfin, ACTH och kortisol, genom respons på träning och att dessa kan kopplas ihop med anaeroba metaboliska faktorer (Kraemer *et al.* 1989).

McMurray *et al.* (1987) studerade ifall den yttre β -endorfin responsen var intensitets beroende. De kom fram till att det fanns en antydning till att förhållandet till träning kan vara intensitets relaterat. Testerna gav respons på β -endorfin och katekolaminer, men de var inte linjära och det var oklart hur exakt det agerade i kroppen (McMurray *et al.* 1987).

Griffiths (1997) gjorde en studie på träningsberoende, genom att följa mönstret hos en träningsberoende kvinna. När han kom fram till hur hon upplevde någon slags eufori förklarades det av olika orsaker, bland annat kände hon sig väldigt hög om hon hade gjort bra ifrån sig på tävlingar och om hon vann ökade ruset. Hon kände sig hög om hon tränat hårt och länge och gjorde bara bra ifrån sig på akademiska verksamheter ifall hon varit och tränat. Hon uttryckte att känslan var som att gå på "speed" och hon fortsatte med sina uppgifter tills behovet av träning uppkom igen (Griffiths 1997).

ADHD

ADHD står för koncentrationsvårigheter med hyperaktiv störning (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder). De högaktiva mössen i studien av Rhodes *et al.* (2005) har många likheter med sjukdomen ADHD hos människor. Studier på de högaktiva mössen kan vara användbara eftersom de kan reda ut en del kännetecken som de neurala och genetiska dragen av beteende hos ADHD patienter. Likheten mellan ADHD och de högaktiva mössen i studien är att de är hyperaktiva, mössens hyperaktivitet är genetiskt framavlat.

Hyperaktiviteten hos ADHD patienter och de högaktiva mössen orsakas troligtvis av många gener som interagerar i komplexa vägar med varandra och med sin omgivning. ADHD symptomen visar sig oftast olika i olika omgivningar, det är till exempel skillnad på barn med ADHD när de är hemma eller i skolan. Därför kan det vara svårt att diagnostisera ADHD direkt hos läkaren, diagnosen baseras på information från barnets omgivning till exempel information från föräldrar och lärare. De högaktiva mössen är mer hyperaktiva i deras hemmabur än på övriga platser och liksom barn med ADHD uppvisar de rörelseimpulsivitet.

Det diskuteras ifall ADHD patienter liksom de högaktiva mössen har brist på dopamin och minskad neural aktivitet i framhjärnan, eftersom de anses ha en del likheter. Ritalin är en medicin som ges till ADHD patienter eftersom de behandlar och förbättrar hyperaktiviteten i hyperaktiva möss. Ritalin gör de högaktiva mössen mer lika sina kontrollmöss genom att reducera hastigheten men inte varaktigheten av att springa i hjulet. De högaktiva mössen antyder på att den genetiska hyperaktiviteten i ADHD orsakas av en reducerande funktion av D₁- liknande receptorer som ändrar fysiologin i olika delar av hjärnan.

Det finns också en del teorier om att barn med ADHD har en högre risk att bli beroende av droger än barn utan ADHD. Barn med ADHD kan ha fler neuroner som leder till delar i hjärnan som gör dem mer benägna för beroende. Det kan ha att göra med hypernervositeten och det dopaminerga systemet i hjärnregioner som involverar drivkraften och motivation för belöning (Rhodes *et al.* 2005).

Andra sjukdomar vid brist på dopamin

Förutom ADHD som uppmärksammas allt mer hos både barn och vuxna, finns det sjukdomar som Alzheimers, depression, Parkinsons och schizofreni som också har sin utgångspunkt i hjärnan. De har alla gemensamma orsaker som till exempel dopaminpåverkan, minskning eller förlust av neuralaktiviteter, sjukdomarna kan både påverkas av omgivningen och vara genetiskt ärftliga. Schizofrena patienter kan ha en varierad mängd dopamin i hjärnan, för mycket eller för lite (Campbell & Reece 2008) (Tabell 3).

Tabell 3. Några av de vanligaste sjukdomar som orsakas av brist på biogena aminer i hjärnan.

Sjukdom	Symptom	Orsak	Behandling
<i>ADHD</i> ¹	Hyperaktiv, koncentrationssvårigheter.	Brist på dopamin och minskad neural aktivitet i hjärnan.	Ritalin som minskar hyperaktiviteten.
<i>Alzheimers</i> ²	Minnesförlust, negativa personlighets förändringar.	Neuron dör inom många delar av hjärnan till exempel i hippocampus och hjärnbarken. (Hjärnvävnaden krymper)	Inga botemedel, endast medicin som kan lindra symptomen.
<i>Depression</i> ³	Nedstämt humör, förmågan att känna glädje avtar, saknar motivation, sömn svårigheter, dålig aptit och låga energi nivåer.	Brist på dopamin och serotonin i hjärnan. Genetiskt ärftligt och miljön påverkar om depressionen bryter ut.	Terapi och mediciner som till exempel Fluoxetine och Prozac – ökar aktiviteten av biogena aminer i hjärnan.
<i>Parkinsons</i> ⁴	Störningar i rörelseförmågan, muskelskakningar, dålig balans.	Neuron dör i mitthjärnan som normalt släpper ut dopamin. Genetiskt och ärftligt.	Inga botemedel. Lindring av symptom; hjärnkirurgi, droger som L-dopa – kan omvandlas till dopamin i CNS.
<i>Schizofreni</i> ⁵	Hallucination, inbillning, ibland delad personlighet.	Påverkar neurala aktiviteter som använder dopamin som neurotransmittor. (De kan ha för mycket eller för lite dopamin.)	Terapi och medicinering kan lindra symptomen, genom att blockera dopaminreceptorerna.

¹ (Rhodes *et al.* 2005)

^{2, 3, 4, 5} (Campbell & Reece 2008)

När försöksdjur som råttor och möss hålls inom ett område med regelbunden träning, ökar komplexiteten av dendriter och synapser hos de neuron som finns i hjärnbarken. Vilket gör att fler neuron kan kopplas samman och släppa ut mer neurotransmittorer samtidigt. Vid till exempel minskad hudkontakt som skapar sensoriska funktioner minskar dendriters komplexitet i delar av hjärnbarken hos tester på apor. Det leder till psykosocial stress och andra depressions liknande symptom som resulterar i ett minskat neuron och synaptiskt komplex. En stimulerande och berikande miljö kan påskynda återhämtningen och förnya skadade neurala kretsar och träning kan öka produktionen av BDNF i hippocampus. Regelbunden men lagom mängd fysisk träning gynnar nervsystemet, muskler, hjärt- och kärlsystemet (Mattson *et al.* 2004).

Nikotin, droger och alkoholens påverkan i hjärnan

Beroende

Beroende uppkommer när adaptiva förändringar sker i hjärnan som orsakar symptom av tolerans, känslighet, beroende och tillbakadragande. Vid upprepat drogintag ökar toleransen vilket innebär att man får en oförmåga att upprätthålla samma effekt från en drog och man måste hela tiden öka dosen. Tolerans och känslighet kan vara svåra att särskilja eftersom toleransen ökar dosen och känsligheten ökar med dos ökningen. Oförmågan att hämma sökandet efter droger och förekomsten av återfall är karaktäristiska exempel på ett beroende.

Återfall kännetecknas som en återkommande användning, de kan vara av genetiska anlag eller betingade associationer. Vid ett beroende anpassar hjärnan sig genom tolerans och kan skapa ett tillbakadragande mönster både fysiologiskt och psykologiskt (Leuenberger 2006).

Två neurotransmittersystem är involverade i beroende, det dopaminerga och de opioiderga systemet. Beroende har visat sig involvera inlärningsbeteende som sätter igång belöningsystemet. VTA och accumbenskärnan är två hjärnregioner som är inblandade i belöningscentra som formar det mesolimbiska dopaminsystemet. Den genetiska faktorn kan spela en stor roll vid drogberoende. Forskare tror att vissa individer har anlag för att bli beroende vid första intaget av droger ifall de utsätts för den specifika substansen som de är känsliga för, medan andra som saknar dessa anlag inte känner av det (Leuenberger 2006). Olika studier har kommit fram till att alkoholintag ökar opioida nervimpulsöverföringar till exempel studien av Sim-Selley *et al.* (2002).

I studien av Oswald & Wand (2004) tar de upp att; aktivering av μ - eller δ -receptorerna oftast genererar samma typ av neurotransmittorutsläpp, medan aktivering av κ -receptor genererar en motsatt effekt. I det mesolimbiska systemet ökar β -endorfin och enkefaliner dopaminutsläppet i accumbenskärnan, via interaktioner med μ - eller δ -receptorer och associeras därmed till en komplicerad process som förknippas med belöningsystemet. Dynorfin minskar dopaminutsläppet sekundärt genom aktivering av κ -opioida receptorer och orsakar ett negativt sinnestillstånd (Oswald & Wand 2004).

Vid studier av drogberoende har det framkommit att morfin är ett opiat som binder till samma receptorer på hjärncellerna som β -endorfin och enkefalin (Cooper & Hausman 2007). Där β -endorfin och enkefalin är endogena peptider (Campbell & Reece 2008) (Tabell 2) till skillnad från exogent morfin som tillverkas från vallmoplantan (NE 2010).

Anpassningen av dopamin som förmedlande neurotransmittor förmodas vara grundläggande för de beroendeframkallande egenskaperna av substanser som till exempel kokain, amfetamin och morfin. Egenskaperna hos nikotin är mekaniskt relaterade till dessa beroendeframkallande substanser (Kulak *et al.* 1997).

Nikotin

Nikotinreceptorer är allmänt uttryckta i CNS som genererar de största beteende effekterna av nikotin. De nikotinreceptorer som sitter på neuron är för det mesta lokaliserade på de preterminala och postterminala ändarna samt på olika postsynaptiska områden i hjärnan. Nikotinacetylkolinreceptorerna (nAChRs) finns närvarande på olika typer av neuron i hjärnan som bland annat dopaminerga, glutaminerga, kolinerga och GABAnerga. Aktiveringen av nAChRs beror på vilken typ av neuron receptorn uttrycks samt vilken sorts nikotinreceptor som finns på neuronet. nAChRs kan modulera neurotransmittorutsläpp i CNS (Marchi & Grilli 2010).

Aktivering av subenheterna på de presynaptiska nAChRs som sitter på cellkroppar och dess dendriter kan inducera ett utsläpp av neurotransmittorer. Nikotinagonister lockar fram ett utsläpp av flera olika neurotransmittorer, bland annat dopamin från en samling nervceller, strimmiga kroppen, och främre hjärnbarken. nAChRs tror sig ha ett heteropentameriskt jonkanalkomplex som består av α och β subenheter. Däggdjurs CNS har en varierande mängd av olika subtyper, sju stycken α subenheter ($\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$) och tre olika β subenheter ($\beta 2$ - $\beta 4$) (Kulak *et al.* 1997).

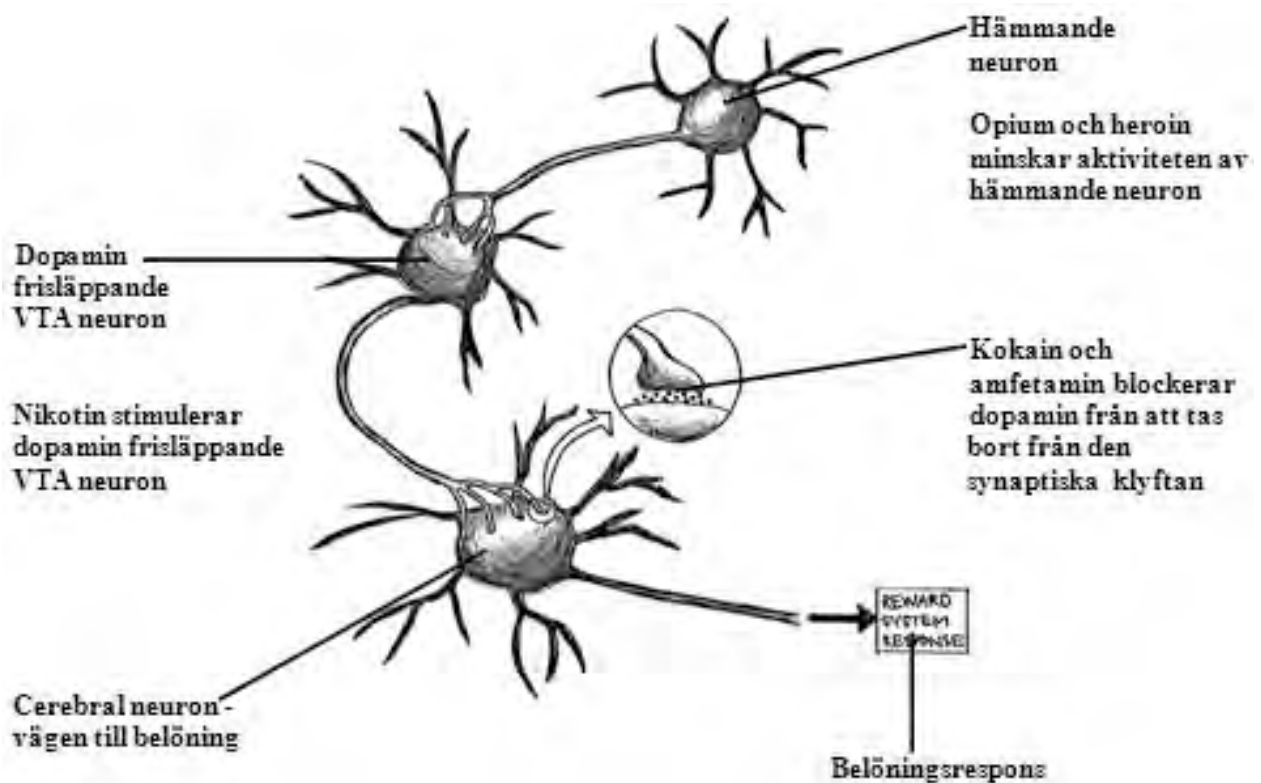
Enligt studien av Shearman *et al.* (2005) orsakar intag av nikotin förändringar av olika neurotransmittorer i hjärnan. I deras studie ser vi att nikotin och deras neuroreceptorer förändrar effekten av nikotin i olika delar av hjärnan och för olika neurotransmittorer. Testerna utfördes på råttor som visade att förändringar skedde vid olika koncentrationer av nikotin och vid lägre doser än en enda cigarett. Studien visade att en mindre ökning av nikotin kunde påverka resultatet. Högre doser av nikotin ökade serotonin i hippocampus, men även efter en minskning på 75 % av den ursprungliga nikotin dosen såg de en skillnad i hjärnan. En motsatt effekt uppkom vid en lägre dos av nikotin då serotonin minskades i hippocampus. Ryggsidan av hippocampus, den mellanliggande dorsal, som styrs av höga doser av nikotin, släppte ut serotonin och gav en ångestfylld effekt. I den dorsala delen av hippocampus finns det $\alpha 7$ nikotin receptorer som kan vara orsaken till den ångestladdade effekten. En liten koncentration av nikotin, 1 μM , ökade utsläppet av dopamin vid synapserna i råttornas framlob, striatum. Vid en mindre koncentration nikotin, 1 nM, inducerades inte ett lika snabbt eller stort utsläpp av dopamin, men utsläppet ökade vid en långvarig exponering av nikotin. Shearman *et al.* (2005) kom fram till att en liten dos av nikotin kan ge en försenad effekt och lägre doser av systematiskt intag av nikotin frisläpper inte glutamat i ventral tegmental area (VTA). Högre doser av nikotin släpper ut glutamat i VTA och ökar därmed utsläppet av dopamin i accumbenskärnan. Dopamin och serotonin minskade i bägge områdena av hippocampus medan noradrenalin ökade i dorsala och minskade i den ventrala delen av hippocampus. I de kortikala aktivitetsområdena i hjärnbarken ökade dopamin och noradrenalin, medan serotonin inte uppgick till någon märkbar skillnad. I amygdala ökade alla tre neurotransmittorer medan de minskade i VTA.

Shearman *et al.* (2005) kom fram till att de förändringar som skedde i neurotransmittorer efter inducering av nikotin reverserades vid närvaro av atropin, som fungerar som muskelavslappande medel. Där dopamin och serotonin minskade i VTA, ökade dessa istället vid närvaro av atropin. Ökningar av dopamin observerade i cortex och i amygdala och dorsala hippocampus där de hämmades av atropin. Serotonin ökade i amygdala och i bägge kortikala områdena vid närvaro av atropin, där endast nikotin inte hade någon större effekt. Deras slutsats blev att låga doser nikotin ändrar utsläppen av dopamin, noradrenalin och serotonin genom att öka i vissa områden eller minska de endogena neurotransmittor nivåerna.

Droger

Det dopaminerga mesolimbiska systemet har identifierats som grunden till morfins belöningseffekt. Det mesolimbiska dopaminsystemet går från VTA i mitthjärnan till accumbenskärnan. Niikura *et al.* (2007) fann att en inflammatorisk nervcell som signalerade smärta aktiverade det endogena κ -opioiderga systemet för att minska utsläppet av dopamin i hjärnan. Det resulterade i att morfin förhindrades att trigga igång sin belöningseffekt (Niikura *et al.* 2007).

Opiata droger och opioidpeptider förändrar konsumtionsbeteendet hos försöksdjur. Vid injektion av opioida peptider ökar lusten att äta och dricka medans opioida antagonister, droger, kan reducera dessa beteenden (Kobb 1992). Opioidpeptider liksom opiata droger ger en känsla av belöning.



Figur 7. Effekten av aktiva droger på belöningsystemet.
 Figuren är modifierad från Campbell & Reece (2008).

Alla droger som ger en effekt och verkar på CNS kan bli beroendeframkallande. Kokain och amfetamin är exempel på stimulerande medel, medan heroin verkar som smärtstillande och lugnande medel. Alla dessa tre inklusive alkohol och nikotin är beroendeframkallande av samma anledning; de aktiverar belöningsystemet, den neurala aktiviteten som ger en behaglig känsla, motivation och inlärning (Figur 7). Belöningsystemet fungerar normalt sett utan drogberoende; genom att motivera till aktiviteter som ökar överlevnad och reproduktion, som till exempel matintag som respons till hunger, att dricka när man är törstig och engagera sig i sexuell aktivitet vid upphetsning. Vid drogberoende föredrar missbrukare droger framför de normala och biologiska behoven (Campbell & Reece 2008).

Kokain och amfetamin är stimulerande droger som agerar direkt på dopaminutsläppande neuron, dopaminerga neuron, för att öka utsläpp av dopamin i accumbenskärnan. Morfin och heroin är lugnande medel som binder till opioida receptorer på de system som reglerar aktiviteten av mesolimbiska dopaminneuron. I VTA binder opiater till μ - och δ -receptorer på GABA interneuron, eller GABA-avbildande neuron som samarbetar med dopaminneuron som orsakar en dopaminerg cellaktivering (Oswald & Wand 2004). GABA (gammaaminosmörtsyra, engelska: gamma-amino butyric acid) är den viktigaste hämmande neurotransmittorn i CNS (NE 2010).

Alkohol

Alkohol triggar igång en stor mängd av kroppens olika neurotransmittorer och hormoner på en och samma gång vilket kan resultera i en komplicerad kroppslig och mental process. Risken för att bli alkoholist kan bero på komplexa interaktioner mellan genetiska faktorer och människans omgivning. Personer som har en familjehistoria av alkoholister kan ha en ärftligt lägre primär nivå av β -endorfin. Vid intag av alkohol kan det bli en större respons på β -

endorfin som kan förändra den neuroendokrina responsen till opioda antagonister hos dessa personer, till skillnad från personer utan alkoholister i familjen (Oswald & Wand 2004).

Drog-, alkoholberoende och dess förstärkta effekt har visat sig verka genom att involvera dopamin i hjärnan. Belönings-effekten av drog- och alkoholberoende associeras med ökade mängder av synaptiskt dopamin i accumbenskärnan. Alkohol interagerar med mängder av neurotransmittersystem och alkoholens förmåga att öka det mesolimbiska dopaminutsläppet beror på samspelet med det endogena opioda systemet. Vid alkoholintag kan dopaminutsläpp blockeras av opioda antagonister, motsats till opioda agonister som ökar utsläpp av dopamin. Det visar att den opioiderga aktiviteten, neuron som släpper ut opioider, fungerar som en mellanhand i processen. Alkohol antas öka opioid neuronöverföring och aktiveringen ansvarar för den förstärkta effekten (Oswald & Wand 2004).

Alkohol interagerar med det opioda peptidsystemet. Högt alkoholintag ökar β -endorfiner och enkefaliner genuttryck i separata hjärnregioner. Alkohol stimulerar utsläpp av β -endorfin från hypothalamus och hypofysen. Vid användning av alkohol under en längre tid induceras en minskning av endogena opioid aktiviteter. Vid långvarigt intag av alkohol minskar genuttrycket för POMC vilket förändrar dess dagliga rytm, utsläpp av β -endorfin, nivåer av β -endorfiner i hypothalamus och bindningarna till de μ -opioda receptorererna fungerar sämre (Oswald & Wand 2004).

I Sim-Selley *et al.* (2002) studie har de kommit fram till att μ -opioda receptorer kan modulera alkoholkonsumtionen. Medicinen Naltrexon är en μ -antagonist och den används för behandling av alkoholism och kan förhindra återfall genom att dämpa suget efter alkohol. Transgeniska möss saknar μ -receptorer och konsumerar därmed mindre alkohol, när mössen själva får välja, till skillnad från vild-typ-möss som har dessa receptorer. Nivåerna av protein och mRNA för opioidpeptider och dess receptorer skiljer sig åt mellan stressuppfödda djur som föredrar alkohol jämfört med icke stressuppfödda djur som inte föredrar alkohol. Alkoholkonsumtionen påverkas via μ -receptorererna men också av δ -receptorererna, det senare påverkar alkoholkonsumtionen lite annorlunda än den första. Antagonister, mediciner, som binder till δ -receptorer har visat sig reducera alkohol konsumtionen (Sim-Selley *et al.* 2002).

Naltrindol är en annan antagonist som minskar konsumtionen av alkohol som är sötad med sötningsmedlet sackarin (etanol-sackarin) och sackarin lösningar. Genom att påverka smakupplevelsen till sötningen började försöksdjuren ogilla alkohol, vilket de inte gjorde när endast alkohol var närvarande utan sackarin. När δ -receptorer saknas ökar intresset för alkohol och konsumtionen blir större, effekten av den ökande alkoholkonsumtionen medför ångestliknande beteenden (Sim-Selley *et al.* 2002).

Opioida receptorer är jonkanalkomplex som ger sin effekt genom att aktivera membranproteiner, G-proteiner, de finns i närheten av receptorererna och kan utföra signalomkopplingar. Den intracellulära effekten av aktiveringen inkluderar hämningar av adenylyl cyclase och ökar ledningen av K^+ och minskar ledningen av Ca^{2+} i kanalerna. Alkohol stimulerar aktiveringen av dessa kanaler. Vid högt alkoholintag ökar effektiviteten av $G\alpha_s$ -stimulerande adenylyl cyclase, medan konstant alkoholintag minskar aktiviteten av det sekundära budbärarsystemet, cAMP i längden (Sim-Selley *et al.* 2002).

Diskussion

Ingen av studierna i kapitlet om träning kom fram till en direkt slutsats av att det är endorfiner som utlöser vårt tillstånd av eufori efter träning. De kopplas snarare ihop med en del psykologiska och fysiologiska orsaker, som till exempel i Griffiths (1997) fallstudie där kvinnan fick en känsla av belöning på grund av hennes prestation. De flesta studier uppmätte ett högre värde av endorfiner i kroppen, men dess betydelse ingick i ett större händelseförlopp som aktiverade dopaminutsläpp.

Däremot diskuterades det i studien av Rhodes *et al.* (2005) att de högaktiva mössen hade ett minskat dopaminutsläpp, vilket kunde bero på andra orsaker. Intressant var att Rhodes *et al.* (2005) antog att de högaktiva mössen kunde kopplas samman med ADHD hos människor och att de berodde på dopaminbrist. Det borde ju innebära att barn och vuxna skulle kunna träna, aktivera sig till ett naturligt ökat dopaminutsläpp som lägger dem på en mer "normal" dopaminnivå som människor utan ADHD och att endorfin samspekar med aktiveringen. Förmodligen så skulle dessa barn och vuxna behöva träna mycket mer och hårdare, om det nu skulle kunna ge någon större positiv effekt eftersom de redan har en dopaminbrist. Om det finns någon svårighetsgradering av ADHD så skulle den nog också spela in liksom en regelbunden aktivering, för att öka och upprätthålla balansen av dopamin, serotonin och endorfiner i kroppen.

Från studien av Oswald & Wand (2004) tolkar jag att endorfiner aktiverar sina specifika receptorer som gör att andra neuroner kan frisläppa sina neurotransmittorer. Mer dopamin frisläpps i det mesolimbiska systemet då endorfiner aktiverar sina receptorer, dopaminet skickar sina signaler vidare och aktiverar en belöningsrespons. Endorfiner utsöndras då vi känner smärta eller välbehag som till exempel vid beröring, träning, alkohol- eller drogintag. Beroende på vilket endorfin som utsöndras, ökar eller minskar samtidigt dopamin i hjärnan och vi känner eufori, smärtlindring eller nedstämdhet. Därmed drar jag slutsatsen att endorfiner inte jobbar ensamt när känslan av välmående eller belöning smyger sig på. Endorfiner utsöndras i kroppen då vi utövar aktiviteter som får oss att "känna" lycka, socialt sällskap, vid en förlösning eller vid hårdträning. Men de ger inte ensamt upphov till belöningsresponsen efter till exempel träning. Det är endast en del av vägen mot responsen, genom att de aktiverar opioida receptorer som i sin tur aktiverar utsläpp av dopamin.

I studien av Oswald & Wand (2004) talar de om att dopaminantagonister blockerar dopaminutsläpp, vilket antyder på att opioderga neuron fungerar som en mellanhand i belöningsresponsen. Eftersom dopamin förbättrar humöret, positivt, så måste opioida antagonister som minskar dopaminutsläppet i accumbenskärnan generera en negativ effekt på humöret. De borde i alla fall inte bli någon ökad positiv effekt om det inte frisläpps dopamin, eller så förblir humöret oförändrat vid närvaro av en opioderg antagonist. I studien av Sim-Selley *et al.* (2002) tar de upp medicinen μ -antagonisten Naltrexon och att suget efter alkohol minskar vid intag av Naltrexon. De skulle kunna tolkas på olika sätt som till exempel att alkoholen i sig inte blir lika tillfredställande i smak eller att den positiva responsen som alkohol brukar ge alkoholister avtar. Medans opioida agonister som ökar dopaminutsläppet förbättrar humöret.

Hjärnan, kroppen och alla dess neurotransmittorer har en oerhört stor och komplex verksamhet där många faktorer spelar in och påverkar. Neurotransmittorerna interagerar, samarbetar och motarbetar varandra med eller utan hjälpmedel. Därför är det viktigt att upprätta hålla balansen i den mån det går, annars kan det som en domino effekt sprida sig till andra delar av kroppen, psykiska och fysiska spår kan lämnas därefter.

Tack

Jag vill tacka mina återkopplare Jonas Andersson och Sara Nordin för deras kommentarer till förbättringar av mitt arbete. Tack till min mentor Katariina Kiviniemi Birgersson för visat intresse, hjälp i litteratursökandet, återkoppling, vägledning och hjälp med att förbättra arbetets struktur. Tack till Lage Cerenius och Henrik Viberg för att ni tog er tid att läsa arbetet och kommentera innehållet. Tack till Maria Bergström som har tecknat de fina bilderna, Figur. 1, 2, 6 och 7. Ännu ett tack till Jonas Missaoui för hjälp med scanning av bilderna och visat tålamod under skrivningsprocessen. Ett stort tack till er alla. TACK.

Referenser

- Berton O, McClung CA, DiLeone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. 2006. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* **311**: 864-868.
- Burgdorf J & Panksepp J. 2006. The neurobiology of positive emotions. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **30**: 173-187.
- Campbell NA & Reece JB. 2008. *Biology*, 8:e uppl. Pearson, San Francisco.
- Cooper GM, Hausman RE. 2007. *The cell: a molecular approach*, 4:e upplag. Sinauer associates, Washington DC.
- Froehlich JC, Li TK. 1994. Opioid involvement in alcohol drinking. *Annals of the New York academy of sciences* **739**: 156-167.
- Froehlich JC. 1997. Opioid peptides. *Alcohol health & research world* **21**: 132-136.
- Goldstein A, Cox BM. 1977. Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain. *Psychoneuroendocrinology* **2**: 11-16.
- Griffiths M. 1997. Exercise addiction: a case study. *Addiction research* **5**: 161-168.
- Harte JL, Eifert GH, Smith R. 1995. The effects of running and meditation on beta-endorphin, corticotropin-releasing hormone and cortisol in plasma, and on mood. *Biological psychology* **40**: 251-265.
- Herrera-Marschitz M, Hökfelt T, Ungerstedt U, Terenius L, Goldstein M. 1984. Effect of intranigral injections of dynorphin, dynorphin fragments and α -neoendorphin on rotational behaviour in the rat. *European journal of pharmacological* **102**: 213-227.
- Hosztafi S, Fürst Z. 1995. Endogenous morphine. *Pharmacological research* **32**: 15-20.
- Hälsosidorna. 2010. *Hormoner - signalämnen*. WWW-dokument 2010: <http://www.halsosidorna.se/Hormoner.htm> Hämtad 2010-10-26.
- Julius D, MacDermott A.B, Axel R, Jessell T.M. 1988. Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. *Science* **241**: 558-564.
- Kapcala LP. 1988. Production of immunoreactive adrenocorticotropin and β -endorphin by hypothalamic and extrahypothalamic brain cells. *Brain research* **491**: 253-265.
- Koob GF. 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in pharmacological science* **13**: 177-184.
- Kraemer WJ, Fleck SJ, Callister R, Shealy M, Dudley GA, Maresh CM, Cruthirds MC, Murray T, Falkel JE. 1989. Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. *Medicine and science in sports and exercise* **21**: 146-153.
- Kulak JM, Nguyen TA, Olivera BM, McIntosh JM. 1997. α -Conotoxin MII blocks nicotine-stimulated dopamine release in rat striatal synaptosomes. *The journal of neuroscience* **14**: 5263-5270.
- Leuenberger A. 2006. Endorphins, exercise, and addictions: a review of exercise dependence. *Impulse: the premier journal for undergraduate publications in the neurosciences* 1-9.

- Marchi M, Grilli M. 2010. Presynaptic nicotinic receptors modulating neurotransmitter release in the central nervous system: functional interactions with other coexisting receptors. *Progress in neurobiology* **92**: 105-111.
- Matsson MP, Duan W, Wan R, Guo Z. 2004. Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations. *The journal of the American society for experimental neurotherapeutics* **1**: 111-116.
- McMurray RG, Forsythe WA, Mar MH, Hardy CJ. 1987. Exercise intensity-related responses of β -endorphin and catecholamines. *Medicine in science in sports and exercise* **19**: 570-574.
- Mills E, Smith PG, Slotkin TA, Breese G. 1978. Role of carotid body catecholamines in chemoreceptor function. *Neuroscience* **3**: 1137-1146.
- Nationalencyklopedin. 2010. NE. WWW-dokument 2010: <http://www.ne.se/> 2010-11-20.
- Nelson DL, Cox MM. 2008. Principles of biochemistry, 5:e uppl. W.H. Freeman and Company, New York.
- Niikura K, Narita M, Okutsu D, Tsurukawa Y, Nanjo K, Kurahashi K, Kobayashi Y, Suzuki T. 2007. Implication of endogenous β -endorphin in the inhibition of the morphine-induced rewarding effect by the direct activation of spinal protein kinase C in mice. *Neuroscience letters* **433**: 54-58.
- Oswald LM, Wand GS. 2004. Opioids and alcoholism. *Physiology & behavior* **81**: 339-358.
- Rhodes JS, Van Prag H, Jeffrey S, Girard I, Mitchell GS, Garland T, Gage FH. 2003. Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behavioral neuroscience* **117**: 1106-1016.
- Rhodes JS, Gammie SC, Garland T. 2005. Neurobiology of mice for high voluntary wheel-running activity. *Integrative and comparative biology* **45**: 438-455.
- Sahlgrenska akademien. 2009. Nervsystemet. WWW-dokument 2009-10-15: <http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/index.php?node=1>. Hämtad 2010-11-17.
- Schlaepfer TM, Strain EC, Greenberg BD, Preston KL, Lancaster E, Bigelow GE, Barta PE, Pearlson GD. 1998. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects. *The American journal of psychiatry* **155**: 470-473.
- Shearman E, Rossi S, Sershen H, Hashim A, Lajtha A. 2005. Locally administered low nicotine-induced neurotransmitter changes in areas of cognitive function. *Neurochemical research* **30**: 1055-1066.
- Sibley DR, Monsma Jr FJ. 1992. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends in pharmacological science* **13**: 61-69.
- Sim-Selley LJ, Sharpe AL, Vogt LJ, Brunk LK, Selley DE, Samson HH. 2002. Effect of ethanol self-administration on μ - and δ -opioid receptor-mediated G-protein activity. *Alcoholism: clinical and experimental research* **26**: 688-694.
- Wolfe P. 2001. Brain Matters: Translating research into classroom practice. Association for supervision & curriculum development, USA.
- Wu K, Fei J & Hu S. 2003. Simultaneous determination of dopamine and serotonin on a glassy carbon electrode coated with a film of carbon nanotubes. *Analytical biochemistry* **318**: 100-116.