UPPSALA
UNIVERSITET

Effekter av alkohol, cannabis och kokain på hjärnan

Irma De La Cruz Melara

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

Sammandrag

Beroende av något slag beror till ca 40-60 % av genetiska faktorer. Definitionen för drog inom medicinen är ett ämne som förhindrar, botar sjukdom eller förbättrar fysiskt och psykiskt välbefinnande. Det finns även droger som alkohol, substanser (t.ex.kokain och cannabis), koffein, eller tobak som påverkar vår hjärna och ger psykoaktiva effekter. Detta arbete fokuserar på alkohol-, cannabis- och kokainberoende och på hur dessa substanser påverkar hjärnan, främst limbiska systemet, som är hjärnans belöningssystem. Limbiska systemet påverkar i sin tur andra delar i hjärnan, bl.a. *nucleus accumbens septi* och *lobus frontalis*, som har ett starkt samband med beroende. Dessa delar av hjärnan påverkas av signalsubstanser, främst dopamin, men även serotonin, γ-aminosmörsyra, glutamat och acetylkolin har centrala roller i beroende. Beroende kommer så småningom leda till negativa effekter där beroende personer tvångssöker och tar droger trots kunskap om riskerna. Detta kommer sedan att leda till ett okontrollerat bruk som kommer ge en negativ känslomässig fas av ångest och lättretlighet. Andra negativa effekter av olika substanser kan också vara trötthet och sänkt sinnesstämning. Drogberoende kommer sedan leda till tolerans, där en större dos behöver erhållas för att få samma önskade effekt.

Inledning

Vi lever i ett samhälle där både missbruk och beroende av alkohol och droger förekommer**.** Definitionen av missbruk är att ha en okontrollerad och/ eller överdrivet bruk och syftar på den psykiska påverkan (Nationalencyklopedin 2011a)**,** medan beroende syftar på fysisk påverkan, då hjärnans limbiska system (belöningssystem) påverkas**.** I den fysiska påverkan tillkommer toleransutveckling som en faktor, dvs**.** att högre dos måste erhållas för att samma önskade effekt ska nås (Nationalencyklopedin 2011b)**.** En mer vetenskaplig definition av beroende är att söka och använda droger på ett okontrollerat och tvångsmässigt sätt som leder till negativa hälso- och sociala konsekvenser (Baler 2006, Hyman 2001, Volkow 2004)**.** Hur alkohol, cannabis och kokain påverkar hjärnan och vilka delar i hjärnan som påverkas, är frågor som kommer tas upp i detta arbete.

Beroende

Dagens studier fokuserar på att erhålla ny information och förståelse om genetiska, molekylära- och cellulära mekanismer som leder till beroende. Droger har visat sig ge både en positiv och en negativ effekt (Gilpin & Koob 2008). Den positiva effekten är känslan av belöning som resulterar i eufori och en lättnadskänsla, medan den negativa effekten kännetecknas av abstinens och leder till att personer med beroende tvångssöker och tar droger. Detta leder sedan till ett okontrollerat bruk som resultera i en negativ känslomässig fas av ångest, lättretlighet och nedstämdhet. Återfall av droger delas in i tre steg. Första steget är berusningen som leder till steg två som är abstinens och följs av steg tre som är oroskänsla och psykiskt obehag (Koob & Volkow 2009).

Hjärnan

Ganglierna är nervcellerna som överför information i hjärnan. Nervcellerna i hjärna och ryggmärgen bildar tillsammans centrala nervsystemet som skickar information vidare till perifera nervsystemet. Nervcellen har en kärna, dendriter och axon. När en kemisk signal som kallas neurotransmittor är tillräckligt stark överförs den från en nervcell, presynaptisk cell, till en annan nervcell som kallas postsynaptisk cell. Neurotransmittorn kommer att överföras mellan presynapsens terminal och postsynapsens dendriter och cellkropp (Wasserman 2008a). Vid drogkonsumtion, ökar dopamin mängden extracellulärt i limbiska systemet (Volkow & Li 2004).

En vuxens hjärna består av storhjärnan, mellanhjärnan, pons, lillhjärnan och förlängda märgen och kan delar in fyra in i fyra lober som ansvarar för olika funktioner i hjärnan. Olika delar av hjärnan påverkas olika vid drogkonsumtion. Därför påverkas även funktionen av den delen av hjärnan som påverkas av drogkonsumtion. Det alkohol, cannabis och kokain har gemensamt är att de alla påverkar belöningssystemet i hjärnan som i sin tur påverkar njutning, motivation och inlärning (Wasserman 2008b).

Neurotransmittorer

Det finns många neurotransmittorer utöver dopamin som påverkar hjärnan vid konsumtion av droger. Se tabell 1 för översikt över vad de olika substanserna gör och var de hittas och se tabell 2 för att se vilka droger som påverkar vilka molekylära mål.

GABA

γ-aminosmörsyra, GABA, är en neurotransmittor som identifierades under 1950 talet. GABA påverkar $GABA_A$ och $GABA_B$ receptorer. GABA är en inhiberande neurotransmittor som fungerar genom att inhibera bildningen av en aktionspotential i neuronerna (Augustine 2008). Alkohol är en substans som påverkar GABA. Detta sker genom att frigöra mer GABA eller genom att underlätta upptaget i postsynpsen. Beroende av alkohol ändrar GABA systemet, genom steroider i hjärnan (Gilpin & Koon 2008).

Glutamat
Glutamat är excitatorisk och påverkar bl.a. *N*-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorn. Alkohol påverkar glutamat att inhiberar glutamataktiviteten i hjärnan och kommer vid alkoholkonsumtion att reduceras glutamat extracellulärt i *nucleus accumbens septi* och amygdala. Dessa två delar av hjärna ansvarar för belöning, aggression, depression, ångest och fobier. NMDA receptorer som hart visat sig ha ett samband med alkohol, tycks också ha ett samband med abstinens (Gilpin & Koob 2008).

Serotonin
5-hydroxytryptamin eller 5-HT, serotonin är inblandad i upphetsning, mättnad, sömn och reglerar även dopaminmängd. De har visat sig att det finns farmakologiska föreningar som påverkar serotonin upptaget genom att blockera serotonin receptorer. Detta resulterar i att alkoholberoendet minskar (Gilpin & Koob 2008).

Opioider
Opioider är små molekyler som produceras i kroppen och kallas även smärtpeptider vars funktion liknar morfinets (Fitzpatrick 2008). Det finns olika typer av opioider och de tre största grupperna är enkefaliner, endorfiner och dynorfiner. Men hur går det egentligen till när smärtan reduceras? Svaret är genom enkefaliner, som är en typ av opiod, som kommer att skicka en signal genom neuroner i *cornu posterius medullae spinalis,* till smärtreceptorer och inhiberar signalsubstans frisättningen till andra neuroner från dessa smärtreceptorer och reducerar på så sätt aktiviteten som passerar mot högre centra, som t.ex. hjärnans olika delar (Fitzpatrick 2008). Alkohol påverkar också opioid systemet genom att ha en inverka på limbiska systemet, men även genom *nucleus accumbens septi* (Gilpin & Koob 2008).

Tabell 1. Neurotransmittorers lokalisering i hjärnan och deras fysiologiska verkan

Signalsubstans	Lokalisering	Fysiologisk påverkan
Glutamat	Luktsystemet Visuella systemet Striatum	Minne Inlärning
GABA	Luktgloben Lillhjärnan	Inhiberande
Dopamin	Striatum *Tegmentalis ventralis* *Nucleus accumbens septi*	Motorisk funktion Belöning Aggression Mat intag Sexuell aktivitet
Serotonin	*Medulla spindis*	Upphetsning Mättnad Sömn Reglerar även dopaminmängd
Acetylkolin	Motorneuroner Autonoma preganglion neuroner Neokortex	Inlärning Korttidsminne Motorfunktion Koordination Sekretion(saliv, svett och mjölk)

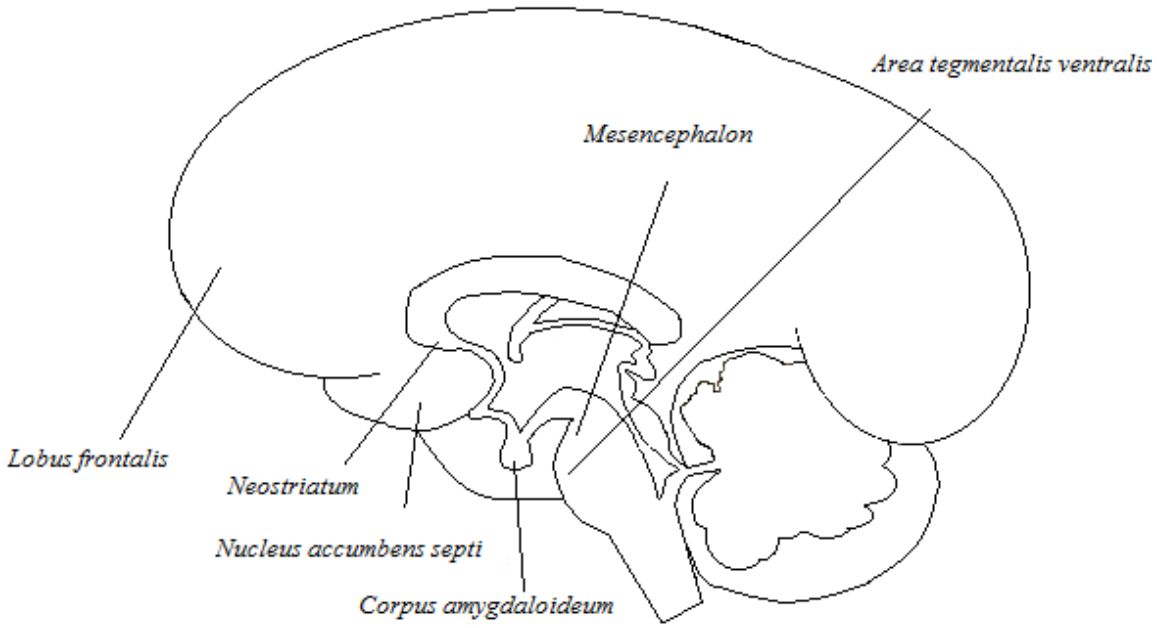
Hur påverkar droger dopamin?

Dopamin är en signalsubstans som kroppen använder sig av dagligen och ger oss en känsla av att må bra**.** Dopamin påverkar både motoriska och kognitiva funktioner, reglerar även belöning och motivation (Baler & Volkow 2006). Koncentrationen av denna signalsubstans ökar av naturliga faktorer som förtäring av mat, vatten, vid sex mm. men inte till samma höga grad eller lika länge som droger gör**.** Vid konsumtion av droger kommer mängden dopamin att öka mycket mer i jämförelse med mängden som frigörs vid mat, vatten eller sex. Dopamin mängden vid droger ökar mellan fem till tio gånger mer än vid naturliga faktorer. Detta kommer att ge en förstärkt känsla av att må bra som överträffar naturliga faktorer som också får oss att må bra. Vid naturliga faktorer ökar mängden dopamin kommer *nucleus accumbens septi* genomgå habituering, som gör att vår känsla av att må bra avtar. Detta leder till att naturliga faktorer inte kan överträffa euforin vid droger (Baler 2006, Volkow 2004)**.**

Alla beroenden kommer på något sätt att öka dopaminmängden, men kommer att göra det på olika sätt**.** Vissa substanser som kokain inhiberar eller stör dopaminupptaget**.** Detta betyder att dopaminmängden ökar mellan presynaps och postsynaps i hjärnan, eftersom det inte tas upp av postsynapsen**.** Alkohol och cannabis stimulerar GABA- och glutamatneuroner som ökar mängden dopamin (Baler 2006, Volkow 2004). Det är många signalsubstanser som orsakar ett beroende och inte bara dopaminet i sig som ökar efter upptag av alkohol eller drogsubstans (Baler & Volkow 2006). Tabell 2 visar vilka droger som påverkar vilka molekylära mål och tabell 3 visar hjärnans olika delar och deras funktion.

Tabell 2. Drogers påverkan på molekylära mål.

Droger	Molekylära mål som är relevanta för beroende
Psykomotorisk stimulation (kokain blockerar dopamin, serotonin (5-HT) och och amfetamin)	Noradrenalin transportörer och amfetamin orsakar transportör-medlande frigivning, transportsystemet för dopamin är det viktigaste målet
Cannabinoider	CB1 cannabinoid receptorer (agonist)
Alkohol	$GABA_A$ receptorn (underlättar), NMDA glutamat receptor (hämmar)



Figur. 1. Visar delar av hjärnan som påverkas av droger.

Fasciculus medialis telencephalis, area tegmentalis ventralis och *nucleus accumbens septi* är delar i hjärnan som påverkas konsumtion av droger. Detta beror på att dessa delar har dopaminnervceller som påverkar belöningskänslan (Wenger *et al.* 2003). Vid konsumtion av droger kommer nervceller i *area tegmentalis ventralis* excitera (som ligger i *mesencefalon*) och skicka en signal vidare genom myeliniserade fibrer, som kallas *fasciculus medialis telencephalis* (Anonym 2011b), till *nucleus accumbens septi* (i limbiska systemet) och kommer i sin tur att frigöra dopamin som resultera i känslomässig förstärkning och eufori (Anonym 2011c, Purves *et al.* 2008). När belöning erhålls av en naturlig faktor, kommer dopaminmängden minska då nervceller i *area tegmentalis ventralis* återupptar dopaminet och frigör det på nytt igen vid en ny belöning. Droger stör upptaget dopamin genom *area tegmentalis ventralis* och det är därför dopamin mängden ökar. Upprepat bruk av droger kommer så småningom leda till habituering av nervceller som leder till tolerans, där mängden droger mängden droger måste ökas för att få samma euforikänsla. *Nucleus accumbens septi* har en central roll i belöning systemet. Se figur 1 för att se de olika delarna av hjärnan som påverkas vid beroende.

Nucleus accumbens septi påverkas av huvudsakligen dopamin, men även serotonin, noradrenalin och glutamat (Berke & Hyman 2000)**.** Se tabell 1 för lokalisering och fysiologisk påverkan av signalsubstansen. Kokain aktiverar *area tegmentalis ventralis* och *nucleus accumbens septi* medan alkohol aktiverar $GABA_A$ receptorer i *nucleus accumbens septi* och *corpus amygdaloideum*. *Corpus amygdaloideum* har en central roll i rädsla (Koob & Volkow 2009).

Tabell 3. Delar av hjärnan som påverkas vid beroende och deras fysiologiska funktioner.

Namn	Position	Fysiologisk påverkan
Area tegmentalis ventralis	Neuroner som ligger bredvid substantia nigra i *mesencephalon*	Belöningssystem, motivation, känslor och kognitiva funktioner
Lobus frontalis	Är en del av främre delen av hjärnan	Planering, kognitivt- och socialt beteende och beslutfattande
Nucleus accumbens septi	En samling nervceller som finns i ventrala striatum	Belöning, skratt, beroende, aggression och rädsla.
Mesencephalon (Mellanhjärnan)	Ligger nedanför den cerebrala kortex, och ovanför den bakhjäman	Synen, hörsel, sömn, upphetsning och temperatur reglering
Corpus amygdaloideum	Kärnkomplex i temporala loben som är en del av limbiska systemet	Känslor, fobier och sexuellt beteende
Neostriatum (Striatum)	Består av nucleus caudatus och putamen och är en del av storhjärnan	Planering och rörelseförmåga

Alkohol

Alkoholism kan delas in i två olika kategorier. Den ena kategorin är den genetiska typen som har en tidig uppkomst, medan den andra typen är påverkad av miljön och har en senare uppkomst (Noble 2000). Faktorer som påverkar ett beroende är familjehistorik, personlighet och psykiskt välmående. Alkohol ökar dopaminkoncentrationen extracellulärt i *nucleus accumbens septi* genom att aktivera $GABA_A$ receptorer och inhibera NMDA receptorer (Cami & Farré 2003).

När ingen alkohol konsumeras finns det en balans mellan inhiberande och excitatoriska nervceller. Vid kortsiktigt bruk av alkohol påverkas balansen som finns mellan inhiberande och excitatoriska nervceller i signalsystemet. Alkohol ökar aktiviteten av inhiberande nervceller och inhiberande neurotransmittorer (t.ex. GABA och glycin) samtidigt som aktivitet för en excitatoriska nervceller och neurotransmittorer (t.ex. glutamat och aspartat) inhiberas (Gilpin 2008,Valenzuela 1997). GABA är den huvudsakliga inhiberande neurotransmittorn i hjärnan och orsakar trötthet och minskad ångest. GABA verkar genom $GABA_A$ receptorerna. Glycin är en annan inhiberande neurotransmittor och påträffas mest i ryggmärgen och hjärnstammen. Glycin receptorns aktivitet tycks öka vid konsumtion av alkohol. De huvudsakliga excitatoriska neurotransmittorerna i hjärnan är aspartat och glutamat som agerar genom NMDA receptorer (Valenzuela 1997). Alkohol tycks inhibera dessa excitatoriska NMDA receptorer vid låg konsumtion. I motsatts till kortsiktig alkohol konsumering så tycks en långsiktig konsumering av alkohol minska mängden $GABA_A$ receptorer. NMDA receptorerna kommer sedan att anpassas till den inhiberande effekten som alkohol har och öka sin excitatoriska effekt (Gilpin 2008, Valenzuela 1997).

Dopamin receptor 2

DRD2 genen är lokaliserad till kromosom 11 hos människan (Anonym 2011c) och kodar för dopamin receptorn D2 som är en G-protein kopplad receptor som hittas bl.a. i caudate, *putamen, nucleus accucmbens septi* och påverkar belöning, rörelseförmåga, minne och inlärning (Augustine 2008a). *DRD2* har många varianter, polymorfismer, och två av dem är *TaqA1* och *TaqA2* (Neville *et al*. 2003).

Under början av 2000-talet uppstod en hypotes om *TaqIA* hade ett samband med alkoholberoende (Noble 2000). Noble (2000) gjorde en sammanställning av studier och andra sammanställningar som inriktade sig på *A1*allelen av *TaqIA* och visade i en tabell genotypen av *A1A1, A1A2* och *A2A2* hos alkoholberoende människor och icke-alkoholberoende människor. Resultaten visade en signifikant skillnad i genotyp mellan alkoholberoende människor och icke-alkoholberoende människor. Studien visade att *A1* allelen förekom med en frekvens av 47,2 % i allvarligare typer av alkoholism medan allelen förekom med 32,0 % i mindre allvarlig alkoholism (Noble 2000). Det visade sig att personer med A1A1 genotyp hade färre D2 receptorer än personer med A2A2 genotyp och vara anledningen till att det finns en reducerad aktivitet av dopamin hos alkoholberoende människor (Noble 2000, Thompson *et al.*1997). Därför kan alkohol användas som en kompensation för alkoholberoende människor, där alkohol amvänds som ett sätt att öka mängden dopamin i

hjärnan och som i sin tur leder till en känsla av tillfredställelse. Precis som med andra substanser, så kommer förtäring av alkohol att leda till andra komplikationer (Noble 2000).

2007 gjorde Smiths grupp en sammanställning av 44 vetenskapliga publikationer som omfattade 9 282 personer. Sammanställningen inriktade sig på genotyperna *A1A1*, *A1A2* och *A2A2* och sambandet på alkoholberoende. Resultatet av alla publikationer visade att det fanns ett samband mellan genotyp och alkoholberoende. Även om sambandet inte var så starkt, så kan man inte förneka att det fanns ett på grund av att sammanställningen inkluderade så många publikationer och personer (Smith *et al*. 2008).

Thanos studiegrupp (2001) undersökte om ökad receptoraktivitet av dopamin receptorn D2 i *nucleas accumbens septi* hade en påverkan på alkoholberoende. Denna undersökning gjordes på 15 Vuxna Sprague-Dawley möss i en bur, där möss fick tillgång till två olika flaskor som hade olika innehåll. Den ena flaskan innehöll en sockerlösning och den andra flaskan innehöll vatten. Mängden socker minskades gradvis medan alkohol gradvis ökades. Detta resulterade i att >60% av möss föredrog alkohol i jämförelse med vatten. Möss fick sedan en vektor (AdCMV.DRD2) injicerad i *nucleus accumbens septi* för att öka mängden dopamin i hjärnan och fick sedan återvända till buren med de två olika flaskorna. Undersökningen visade att när DRD2 vektorn injekteras i *nucleus accumbens septi* minskade alkoholpreferensen med 43 % (Thanos *et al.* 2001)

Hypotesen om att *TaqI A1* har ett samband med alkoholberoende stöds av Dahlberg (2011). Dahlberg och hennes grupp undersökte om det fanns ett samband mellan *TaqIA* och återfall hos alkoholberoende människor. Denna studie gjordes på 10 kvinnor och 40 män som var rekryterade från Sveriges 12-stegs program för alkoholism och abstinensinriktade behandlingsprogram. När studien startade togs ett blodprov för att fastställa genotyp. Ett och ett halvt år efter att studien startades intervjuades alla försökspersoner igen och det visade sig att 33 (66 %) personer hade fått ett återfall, medan de andra 17 (34 %) personerna hade hållit sig avhållsamma. 18 stycken personen bar på *A1* allelen av *DRD2* genen och 32 personer var icke-bärare av denna allel. Hos personer som bar på *A1* allelen hade 89 % (16/18) fått återfall medan icke-bärare av *A1* allelen hade fått återfall i 53 % (17/32) av fallen (P = 0,01) (Dahlberg *et al.* 2011). Observera att i detta försök undersöktes få försökspersoner.

ANKK1, Ankyrin repeat and kinase domain containing 1

ANKK1, ankyrin repeat and kinase domain containing 1, tillhör protein kinas familjen Ser/thr är inblandad i signaltransduktionsvägar (Anonym 2011f). En studie av Neville (2004) på ANKK1 föreslår att det är ANKK1 som har ett samband med alkoholberoende och inte *TaqI* som man tidigare trott. Nevilles tror att mutationen tidigare var fellokaliserad och tror att det är en missense mutation, lokaliserad i *ANKK1* genen i exon 8 istället för i *TaqI* (Anonym 2011f, Kimura 2011, Neville *et al* 2004) som påverkar belöningssystemet via signaltransduktionsvägar och har ett samband med alkoholberoende (Anonym 2011f) . Hittills har man inte lyckats bekräfta denna hypotes, eftersom man bara kunnat spåra ANKK1 i moderkakan och ryggmärgen och inte lyckats spåra det alls i hjärnan (Neville *et al.* 2004).

CRF, Corticotropin-releasing factor

Corticotropin-releasing factor,CRF, är en polypeptid som påverkar beroende av både alkohol och kokain. CRF kontrollerar hormonella, sympatiska och beteendemässiga svar på stressfaktorer, främst genom hypotalamus. Detta betyder att CRF är en respons på stress. Det har visat sig att CRF frigörs från den förlängda *corpus amygdaloideum* vid drogbruk (Hahn *et al.* 2009, Koob 2009). CRF antagonisten blockerar begäret av att ta kokain och det har visat sig att CRF antagonister även ha en påverkan på kokain, där (Koob & Volkow 2009). kokainberoende påverkas av CRF. Det har visat sig att CRF som blivit direkt distribuerat in i *area tegmentalis ventralis* ökar beroendet, medan CRF antagonister minskar både stress och kokainbegäret. Detta visar att stress som orsakas av CRF har en central roll i kokainbegär. (Antagonist är en substans som blockerar bindningen av en annan substans, en agonist och på så sätt motverkar den fysiologiska verkan (Hahn *et al.* 2009)). När alkoholen går ur kroppen i en beroende person, resulterar det i en känsla av ångest som orsakas av CRF_1 och CRF_2 (Koob 2009)

ADH, Alkoholdehydrogenas.

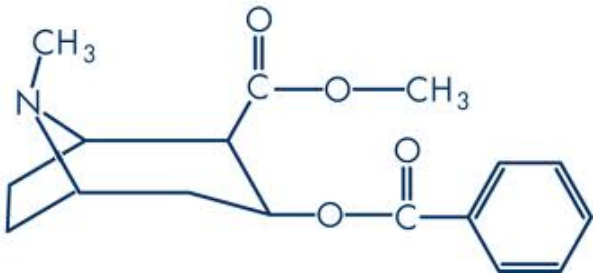
Alkoholdehydrogenas, ADH, är ett enzym som bryter ned alkoholen i kroppen. Alkohol elimineras ur kroppen genom levern och med hjälp enzymerna ADH och aldehydhydrogenas, ALDH. Först kommer etanol med hjälp av ADH bli acetylaldehyd, som i sin tur kommer bli ättikssyra med hjälp av ALDH. Det är aktiviteten i dessa enzymer som påverkar alkoholkonsumtionen (Kimura & Higuchi 2011).
En studie kallad Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) som gjordes på olika familjer med olika ursprung, visade att *ADH1B* och *ADH1C* generna har ett samband med alkoholberoende (Kimura & Higuchi 2011). Det har även visat sig att *ADH1B* har genvarianter som också har ett samband med alkoholberoende. Om man tar en närmare titt på allelfrekvensen för ADH1B2 så tycks den förekomma hos personer som är alkoholister jämfört med personer som inte har beroenden oavsett kön eller etnicitet. Det tros vara den stora produktionen av acetylaldehyd som påverkar av alkoholberoende (Kimura & Higuchi 2011).

Aldehydehydrogenas, ALDH

ALDH2 är ett enzym som påverkar oxidationen av alkohol. Detta enzym hittas i mitokondrien (Anonym 2012g) och det har visat sig att ALDH2 har ett samband med konsumtion av alkohol och alkoholberoende. En studie av genotyperna ALDH2*1/2*1, ALDH2*1/2*2 och ALDH2*2/2*2 som gjordes på alkoholberoende människor och icke-alkoholberoende människor och visar att frekvensen mellan dessa genotyper skiljer sig åt. Frekvensen av ALDH2*1/2*2 är 38,8 % hos icke-alkoholberoende människor och 12,0 % hos alkoholberoende människor. Detta tyder på att en högre frekvens av denna allel finns hos människor som inte har ett alkoholberoende vilket tyder på att det är frånvaron av denna allel som har ett samband med alkoholberoende. Den ALDH2 *genen* kodar för mitokondrie isoformen, medan ALDH1 *genen* kodar för den cytosoliska isoformen av ALDH (Kimura & Higuchi 2011).

Cannabis

Cannabis sativa är plantan marijuana kommer ifrån och innehåller Δ^9- tetrahydrocannabinol som påverkar hjärnan genom att sänka gränsen för belöningssystemet och ökar därmed mängden dopamin som finns extracellulärt i *nucleus accumbens septi* (Abbod 1992, Wenger *et al.* 2003). Signal från *nucleus accumbens septi* kommer sedan skickas vidare till *area tegmentalis ventralis*, som i sin tur kommer att påverka cannaboid receptorerna CB1 och CB2 i Glutamat och GABA neuroner (Cami & Farré 2003). Det är CB1 och CB2 cannaboiodreceptorerna som tros orsaka beroende. CB1 receptorer finns centralt medan CB2 finns i perifera systemet (Volkow & Li 2004). Cannabis intag ökar dopaminproduktionen i *nucleus accumbens septi* och reducerar serotoninmängden (Berke & Hyman 2000).

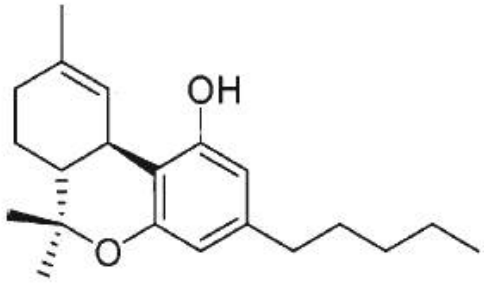


Figur 3. Struktur för Δ9-tetrahydrocannabinol

CB1 receptorer hittas i de flesta synapserna i centrala nervsystemet och påverkas av ligander som Δ9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC), *N*-arachidonoyl etanol 19 och 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Katona & Freund 2008). CB1 receptorer påverkar dopamin utsläppet och/eller upptaget i basala ganglierna och påträffas i speciella områden i hjärnan. Det har tidigare gjorts ett experiment för att fastställa var i hjärnan CB1 receptorer påträffades och det visade att de påträffas i bl.a. limbiska systemet, *area tegmentalis ventralis* och nucleus *accumbens septi*. CB1 och CB2 receptorerna är membran receptorer som tillhör familjen, G-protein kopplade receptorer (Augustine 2008).

Kokain

Kokain kommer ursprungligen från kokaplantan och påverkar *lobus frontalis* och limbiska systemet och ökar dopamin koncentrationen genom att inhibera aktiviteten av dopaminupptaget hos postsynapsen(Cami 2003, Wise 1996). Denna inhibering ökar dopamin mängden mellan synapserna och kommer leda till eufori, ett rus. *Nucleus accumbens septi* skickar signaler vidare till ventrala pallidum, som är en del av basala ganglierna. Skada i ventrala pallidum tycks blockera motivation i samband till kokainbruk (Cami & Farré 2003)



Figur 4. Kokainmolekylens struktur

ΔFosB tros ha en påverkan på kokainberoende (Winstanley *et al.* 2009) och hittas främst i *nucleus accumbens septi* (Hyman & Malenka 2001), men det har även visat sig att det ökar i *lobus frontalis* som har hand om planering, beslutsfattande, kognitivt- och socialt beteende (Winstanley *et al.* 2009). ΔFosB är en transkriptionsfaktor som tillhör Fos familjen och kodas av *fosB genen* (Nestler *et al.* 2001). Fos familjen binder till Jun proteiner och bildar tillsammans AP-1 (activator protein-1) transkriptions faktor som binder till AP-1 platser på bestämda promotorer. ΔFosB reglerar transkription på dessa promoterer (Nestler 1997, Nestler *et al.* 2001).
Som tidigare nämnts, så reglerar ΔFosB genutryck. Korttidskonsumtion av kokain leder till förändring i genuttryck av CREB medan långtidskonsumtion främst styrs av ΔFosB (Lalivea 2011). CREB (cAMP response element binding protein) är en transkriptionsfaktor (Nestler *et al.* 2000) och både CREB och ΔFosB binder till bestämda DNA sekvenser och ökar eller sänker transkription av olika gener (Lalivea 2011). ΔFosB aktiverar *cdk5* genen genom AP-1 som har visat sig reglera dopamin signalering. Detta resulterar i att ΔFosB ökar dopamin signaleringen genom att aktivera *cdk5*genen (Bibb *et al.* 2001).

En studie visar att möss som saknar fos genen tycks ha en förstärks respons till kokain (Nestler & Aghajaniana 1997). Mängden ΔFosB sjunker när kokainkonsumtionen minskar, vilket tyder på att ΔFosB inte har ett samband till återfall (Hyman & Malenka 2001).

Vilka följder har beroende?

Droger har både negativa och positiva effekter som tidigare tagits upp i detta arbete. En ytterligare negativ effekt av alkohol är att den har en fysiologisk påverkan som gör så att man blir mindre uppmärksam, får humörsvängningar och blir sömning. Fortsatt konsumtion av alkohol kan sedan leda till förlust av känsel, andningssvårigheter och döden (Valenzuela 1997). En positiv effekt av kokain är att den ökar minnet i allmänhet och underlättar även inlärning (Berke och Hyman 2000). Beroende av droger leder så småningom till tolerans och abstinens. Se tabell 4 visar allmänna förändringar i beteende kontra associerade inlärning reaktionssnabbhet.

Tolerans
Drogberoende leder till cellulära och molekylära ändringar som leder vidare till anpassningar som t.ex. tolerans (Purves 2008)**.** Tolerans är en process där kropp och hjärna anpassar sig till aktuell drog. Detta kommer att leda till att större mängder måste intas för att samma önskade effekt ska uppnås, då effekten av drog minskar. Överkänslighet är motsatsen till tolerans och kommer att uppstå då upprepad intag ger en ökad effekt . Oftast leder även bruk av droger till adaptiva förändringar i centrala nervsystemet som kommer att leda till tolerans, psykiskt beroende och begär (Cami 2003, Hyman 2001). Begärfasen kan delas in i två kategorier. Den första är drogsökandet som orsakad av drog eller stimuli i sambandet med drogbruk. Den andra kategorin är drogsökande inledd av kvarstående känslofas som leder till stress och sedan till abstinens (Koob & Volkow 2009).

Anpassningar i glutamatreceptorer kan också vara en förklaring till långlivad drogeffekt. AMPA, α-amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propansyra och NMDA, *N*-metyl-D-aspartat är två typer av glutamatantagonister som tycks ha en påverkan på tolerans (Augustine 2008). Dessa receptorer producerar excitatoriska signaler och det är även dessa receptorer som påverkas vid LTP, long-term-potentiation som är en förstärkning av synapsaktivitet.(Augustine 2008a, Augustine 2008b). Dopamin neuroner i *area tegmentalis ventralis* visar ökad känsligheten av AMPA efter ständigt intag av kokain eller alkohol. Denna process skulle i sin tur bidra till ökad aktivitet i limbiska systemet och påverka känsligheten. (Nestler & Aghajaniana 1997).

Abstinens
Abstinens kännetecknas av kramper, skakningar, hallucinationer, sömnlöshet och förvirring. Det finns om teori om att abstinens orsakas av hyperaktivitet av nerv anpassningsmekanismer som inte längre är i balans (Valenzuela 1997).

Vid konsumtion av alkohol så kommer kortsiktigt bruk av alkohol öka mängden inhiberande nervceller genom att sänka excitatoriska nervceller. Det motsatta kommer sedan att ske vid långsiktig konsumtion av alkohol. Den ökade aktiviteten av NMDA receptorer kommer att öka mängden kalcium. Detta överflöde av kalcium kommer att leda till celltoxicitet eller död (Valenzuela 1997).

Diskussion
Beroendet i sig är väldigt komplext då det är så många faktorer som påverkar. Det finns många teorier om vilka mekanismer och vilka neurotransmittorer som påverkar vid beroende. Den främsta neurotransmittorn inom beroende av alkohol, cannabis och alkohol är dopamin som påverkar både area *tegmentalis ventralis* och *nucleus accumbens septi*. Detta väcker intresse för om det är samma delar i hjärnan som påverkas vid andra typer av beroende, som t.ex. spelberoende eller shoppingberoende och i fall det är samma signalsubstanser som påverkar dessa delar i hjärnan.

Många experiment har gjort för att ta reda på vilken mekanism som leder till beroende. Dessa experiment har gjort hos både alkohol, cannabis och kokain och visar att det är olika mekanismer, receptorer och hjärnaktiviteter som både inducerar och inhiberar beroende. Det är *area tegmentalis ventralis* i belöningssystemet som först tar emot signaler då droger (alkohol, cannabis och kokain) konsumeras. Signaler från *area tegmentalis ventralis* kommer att nå storhjärnan och kommer att ökar mängden dopamin extracellulärt

Som tidigare nämnts i detta arbete så är det olika faktorer som påverkar olika typer av beroenden. Hos alkohol tycks *DRD2* genens polymorfism *TaqA,* ha den största påverkan på alkoholberoende. Hos sammanställningar hos både Noble och Smiths grupp hittades det ett samband mellan *TaqA* och alkoholberoende. Trots att vissa motsätter sig denna hypotes så har man funnit att personen med DRD2 allelen *Taq1* har färre D2 receptorer som leder till minskad dopamin mängd. Därför kan alkohol som ökar mängden dopamin verka som en kompensation och vara beroende framkallande. Anledningen till att det är så viktigt att fortsätta studier inom detta område är för att det *DRD2* genen finns i bl.a. caudate, putamen *nucleus accucmbens septi* och påvekrar belöning, rörelseförmåga, minne och inlärning. Detta visar att det är en gen som påverkar många fysiologiska funktioner som är viktiga för oss och det är därför det är viktigt att veta vilka fler konsekvenser färre D2 receptorer har i längden. Trots att både Noble och Smiths grupp fann ett samband så återstår det att göra ytterligare undersökningar eftersom inte alla håller med om denna hypotes.

Även fast *DRD2* tycks vara en faktor som påverkar alkoholberoende så är det absolut inte den enda ADH, ALDH och CRF tycks också påverka alkoholberoende.
ADH1B2 visar sig finnas till en lägre mängd i personer som är alkoholister än personer som inte har beroenden oavsett kön eller etnicitet och frekvensen av ALDH2*1/2*2 visar sig finnas till en högre mängd hos icke-alkoholberoende människor och visar då på att denna all minskar alkoholkonsumtion.

Corticotropin-releasing factor, CRF, tycks också ha ett starkt samband med både alkoholberoende och kokainberoende. CRF som svarar på stress och har visat sig finnas CRF i *area tegmentalis ventralis* och ökar beroende. Då stress också är vanligt i dagens samhäller, är det väldigt viktigt att föra denna studie framåt. Att man hittat antagonister som blockerar kokainbegäret tror jag är en stort steg framåt inom studier av beroende. Det skulle därför vara intressant att undersöka om det på samma sätt skulle finnas ett sätt att blockera även andra beroenden som inkluderar andra substanser eller till och med beroenden av mat eller spel.

Tack

Emelie Geijstedt, Maria Ingmar, Thomas Karlsson, Katariina Kiviniemi Birgersson. Och ett speciellt tack till Lage Cerenius, Josefin Högström och Fredrik Schubert för alla kommentarer och tips under kursens gång.

Referenser

Abbod E, Martin B, 1992. Neurobiology of marijuana abuse. Elsevier Science Publishers Ltd (UK) **13**: 201-206.

Anonym . 2011a. Pleasuer-seeking behavior. WWW-dokument: http://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cr/d_03_cr_que/d_03_cr_que.html. Retrieved 2011-11-19.

Anonym . 2011b. Beroende och missbruk. WWW-dokument: http://thebrain.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cr/d_03_cr_par/d_03_cr_par.htmlht ml. Retrieved 2011-11-19.

Anonym. 2011c. WWW-dokument: http://www.snpedia.com/index.php/Rs1800497. Retrieved 2011-12-11.

Anonym. 2011d. WWW-dokument: http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2. Retrieved 2011-12-11.

Anonym. 2011e. WWW-dokument: http://neuroscience.mssm.edu/NeuroscienceLabs/NestlerLab/research_fos b.php. Retrieved up 2011-12-11.

Anonym. 2011f. WWW-dokument: http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ANKK1. Retrieved 2012-02-08.

Anonym. 2011g. WWW-dokument: http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ALDH2. Retrieved 2012-02-08.

Augustine G. 2008a. Neurotransmitters and their receptors. In: Purves D,Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, WhiteL (eds) . Neural signaling, pp. 146- 149. Neuroscience. Sinauer Associates, Massachusetts.

Augustine G. 2008b. Synaptic plasticity. In: Purves D,Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, WhiteL (eds). Neural signaling,pp. 177- 206. Neuroscience. Sinauer Associates, Massachusetts.

Baler D, Volkow N. 2006. Drug addiction: The neurobiology of disrupted self-control. Trends in Molecular Medicine **12**: 559-566.

Barr A, Phillips A. 1999. Withdrawal following repeated exposure to d-amphetamine decreases responding for a sucrose solution as measured by a progressive ratioschedule of reinforcement. Psychopharmacology **141**: 99-106.

Berke J, Hyman S. 2000. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. Cell Press **25**: 515-532.

Bibb J, Chen J, Taylor J, Svenningsson P, Nishi A, Snyder G, Yan Z, Sagawa Z, Ouimetk C, Nairn A, Nestler E, Greengard P. 2001. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. Nature **410**: 376-380.

Cami J, Farré M. 2003. Mechanisms of addiction: Drug addiction. The New England Journal of Medicine **10**: 975-986.

Dahlgren A, Wargelius H-L, Berglund K, Fahlke C, Blennow K, Zetterberg H, Oreland L, Berggren U, Balldin J. 2011. Genetics and cell biology: Do alcohol-dependent individuals with DRD A1 allele have an increased risk of relapse. Alcohol and Alcoholism **46**: 509-513.

Fitzpatrick D. 2008. Pain. In: Purves D,Augustine G,Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, WhiteL (eds). Sensation and sensory processing, pp. 248-250. Neuroscience. Sinauer Associates, Massachusetts.

Gilpin N, Koob G. 2008. Neurobiology of alcohol dependence: Focus on motivational mechanisms. Alcohol Research & Health **31**:185-195.

Goldstein R, Leskovjan A, Hoff A, Hitzemann R,Bashan F, Khalsa S, Wang G-J, Fowler J, Volkow N. 2004. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. Neuropsychologia **42**: 1447–1458.

Hahn J, Hopf W, Bonci A. 2009. Chronic cocaine Enhances corticotropin-releasing factor-dependent potentiation of excitatory transmission in area tegmentalis ventralis dopamine neurons. The Journal of Neuroscience **29**: 6535– 6544.

Hyman S, Malenka R. 2001. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistance. Nature **2**: 695-703.

Katona I, Freund T. 2008. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. Nature medicine **14**: 923-930.

Kenny P. 2006. Brain reward systems and compulsive drug use. Trends in Pharmacology Science. **28**:135-141.

Kimura M, Higuchi S. 2011. Genetics of alcohol dependence. Psychiatry and Clinical Neuroscience **65**: 213–225.

Koob G, Volkow N. 2010. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology **25**: 217-238.

Koob G. 2010. Brain stress systems in the corpus amygdaloideum and addiction. National Institute of health **1293**: 61–75.

Lalive L, Rudolph U, Lüschera C, Tan K. 2011. Is there a way to curb benzodiazepine addiction? Swiss Medical Weekly **141**: 1-7.

Leshner A.1996. Molecular mechanism of cocaine addiction. The New England Journal of Medicine **335**: 128-129.

Lyngstam O. 2011. Pleasuer and drugs. WWW-dokument: http://www.fass.se/LIF/lakarbok/artikel.jsp?articleID=4242. Retrieved 2011-11-02.

Nationalencyklopedin . 2011a . WWW-dokument: http://www.ne.se/missbruk. Retrieved 2011-10-31.

Nationalencyklopedin . 2011b. WWW-dokument: http://www.ne.se/beroende. Retrieved 2011-10-31.

Nestler E, Aghajaniana G. 1997. Molecular and cellular basis of addiction. Science **278**: 58-63.

Nestler E, Barrot M, Self D. 2001. ΔFosB: A sustained molecular switch for addiction. Proceedings of the National Academy of Sciences **98**: 11042-11046.

Neville M, Johnstone E and Walton R. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.2004. Human mutation **23**: 540-546.

Noble E. 2000. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: A review. European Psychiatry **15**:79-89.

Purves D. 2008. Emotions. In: Purves D,Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS,

McNamara J, WhiteL (eds).Complex brain functions, pp.753-758. Neuroscience Sinauer Associates, Massachusetts.

Smith L, Watson M, Gates S, Ball D, Foxcroft D.2008. Meta-Analysis of the Association of the Taq1A Polymorphism with the Risk of Alcohol Dependency: American Journal of Epidemiology **167**:125- 138.

Spanagel R, Heilig M. 2005. Addiction and its brain science. Society for the Study of Addiction **100**: 1813-1822.

Thanos P, Volkow N, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Roth G, Ingram D and Hitzemann R. 2001. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. Journal of Neurochemistry **78**: 1094-1103.

Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry E, Morris R, Perry R, Ferrier I, Court J. 1997. D2 domamin receptor gene (DRD2) *Taq* 1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allel. Pharmacogenetics **7**: 479-484.

Valenzuela F. 1997. Alcohol and Neurotransmitter Interactions. Alcohol Health & Research World **28**: 144-148.

Volkow N, Li T-K. 2004. Drug addiction: The neurobiology of behavior gone awry. Nature **5**: 963-970.

Wenger T, Moldrich G, Furst S. 2003. Neuromorphological background of cannabis addiction. Brain Research Bulletin **61**: 125–128.

William C & White L. 2008.Modulation of movement by the nuclei basales. In: Purves D,Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, WhiteL (eds). Movement and its central control, pp. 465. Neuroscience. Sinauer Associates, Massachusetts.

Winstanley C, Bachtell R, Theobald D, Laali S, Green T, Kumar A, Chakravarty S, Self D and Nestler E. 2009. Increased impulsivity during withdrawal from cocaine self-administration: Role for ΔFosB in the orbitofrontal cortex. Oxford University Press **19**: 435- 444.

Wise R. 1996. Neurobiology of addiction. Neurobiology **6**: 243-25.

World Health Organization. 2011. WWW-dokument : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/. Retrieved 2011-11-20.

Wasserman S. 2008a. Neurons, synapses and signaling. Campbell N, Reece J, Urry L, Cain M, Wasserman S, Minorsky P, Jackson R (eds). Animal form and function, pp.1047-1063. Person Benjamin Cummings. San Fransico.

Wasserman S. 2008b. Nervous system, Campbell N, Reece J, Urry L, Cain M, Wasserman S, Minorsky P, Jackson R (eds). Animal form and function, pp.1064-1086. Person Benjamin Cummings.San Fransico.