

# NEUROBIOLOGISKE MEKANISMER KNYTTET TIL RUS, AVHENGIGHET OG AVVENNING

Jørg Mørland  
professor, dr.med. UiO  
divisjonsdirektør, Folkehelseinstituttet

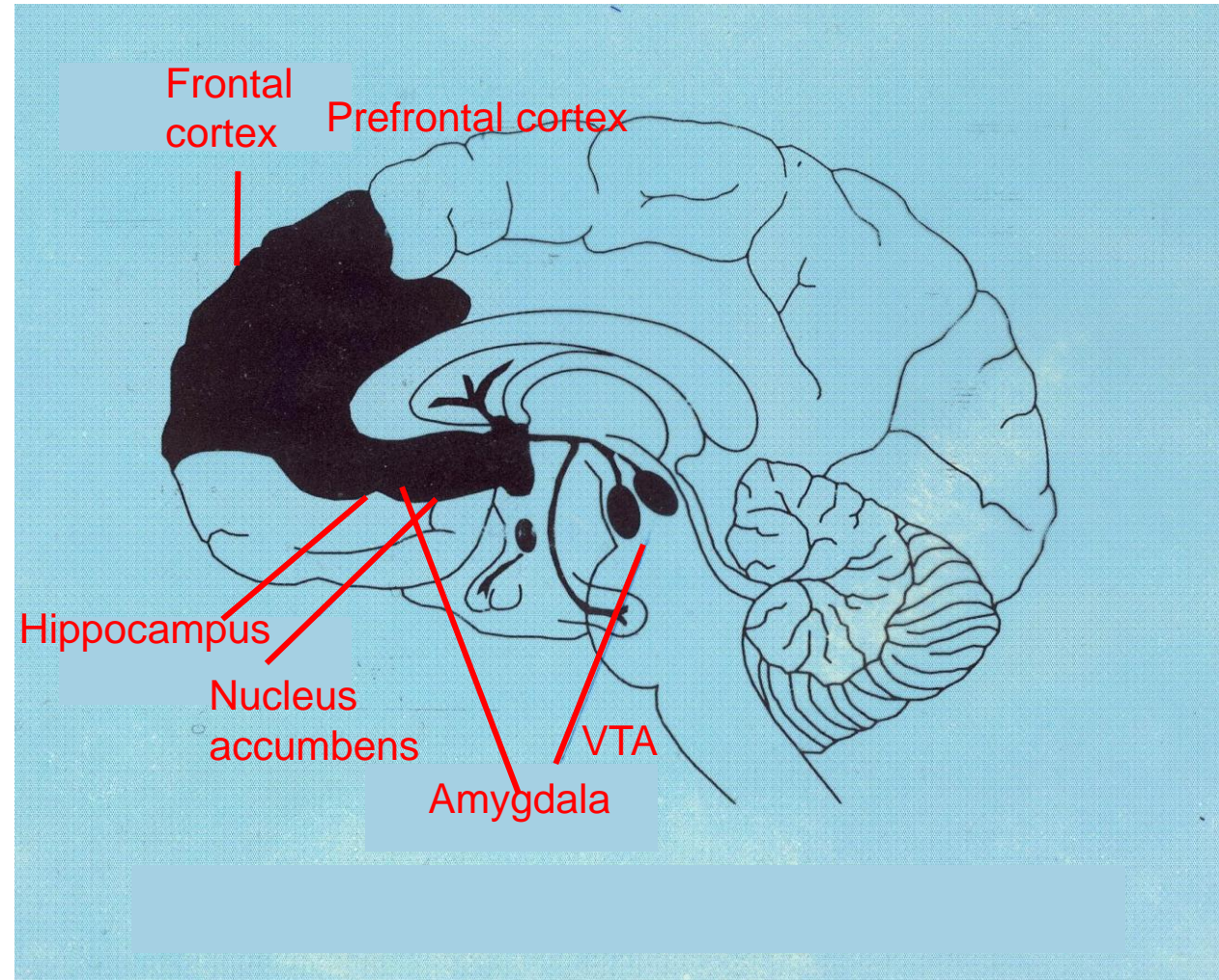



## Det mesolimbiske striocorticale system

### Av betydning for:

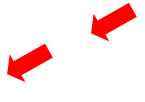
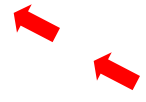
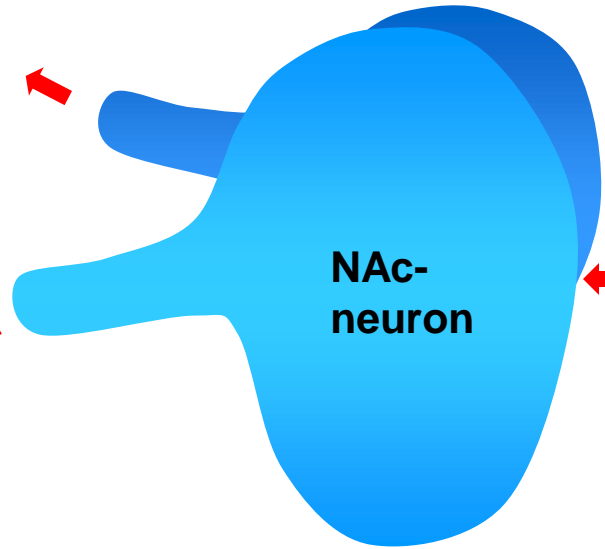
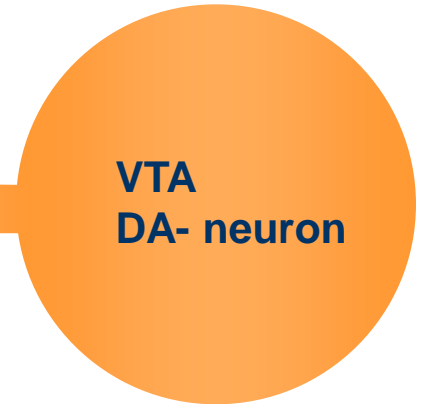
Valg  
Impulsivitet  
Feilkontroll  
Hukommelse  
Innlæring  
Angst  
Belønning (liking)  
Motivasjon } (wanting)  
Betydning }  
Forventning (placebo)

Integrering av  
emosjoner,  
kognitive funksjoner  
og adferd; bl.a. ved  
"naturlige stimuli"



Natural stimulation: 

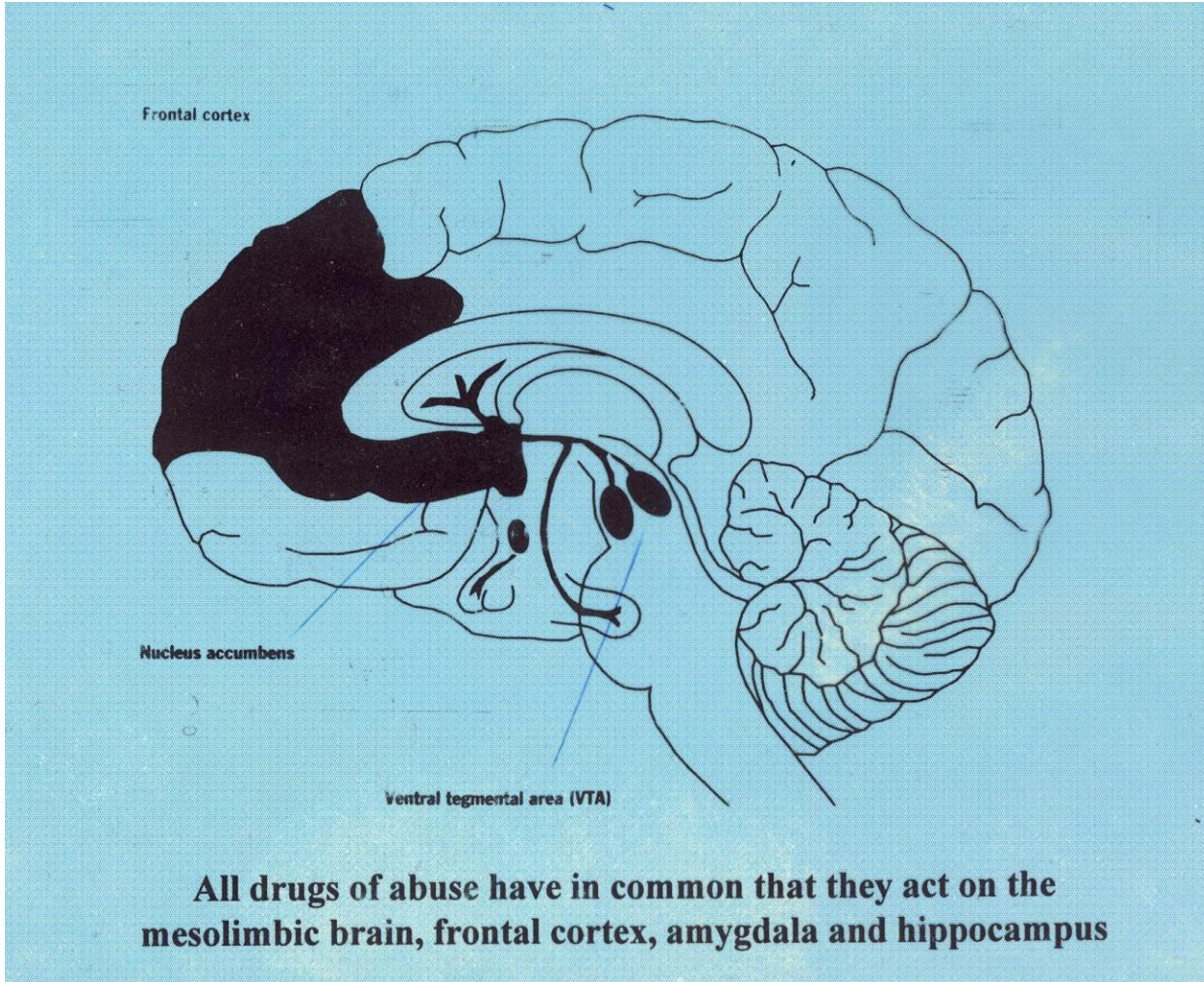
- Food
- Water
- Social interaction
- Sex
- Nursing



Reward  
Euphoria  
"Liking"

Salience  
Motivation  
"Wanting"







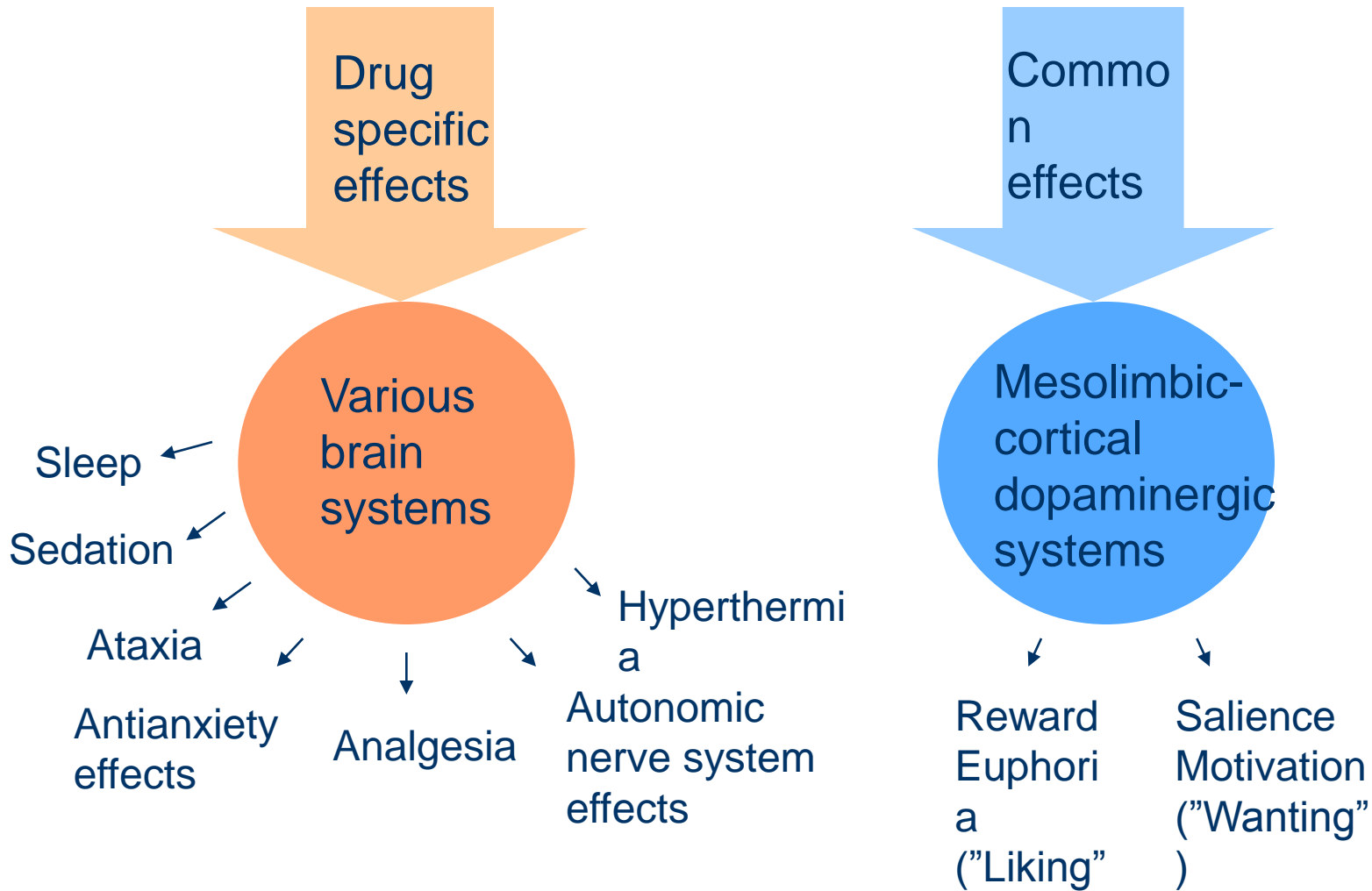
- Noen rusvirkninger er felles for alle rusmidler
- Det er bare rusmidlene som har disse (f.eks. vil andre psykofarmaka som antidepressiva, antipsykotika m.fl. ikke gi disse rusvirkningene)
- Disse fellesvirkningene (basalrusen) formidles via endret aktivitet i sentrale strukturer i hjernen, der rusmidlene kan virke direkte og indirekte og der endring i dopaminformidlet signaloverføring står sentralt





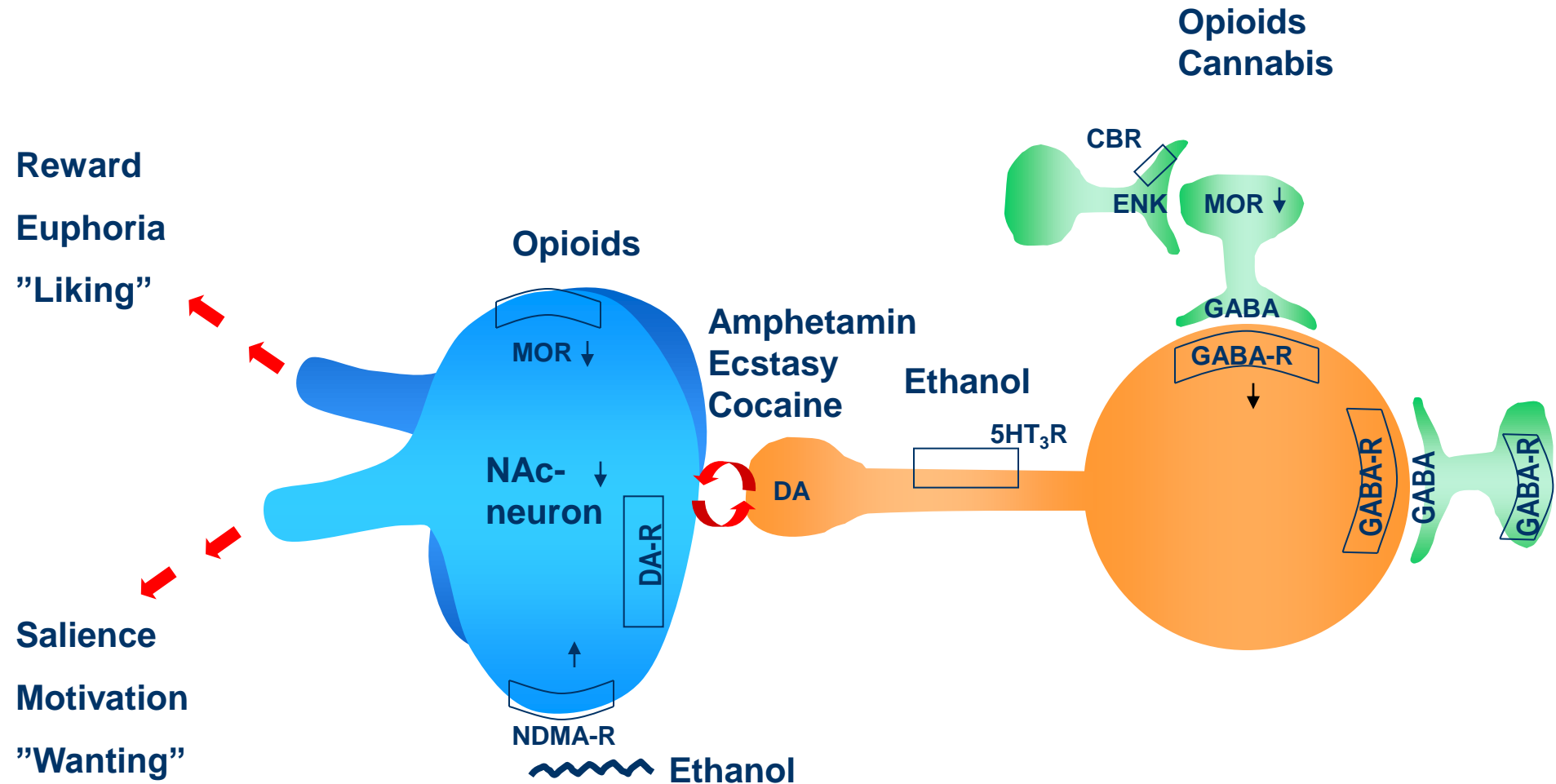
# Acute effects of drugs of abuse

Alcohol, cannabis, opioids, stimulants,  
nicotine, hallucinogens, PCP

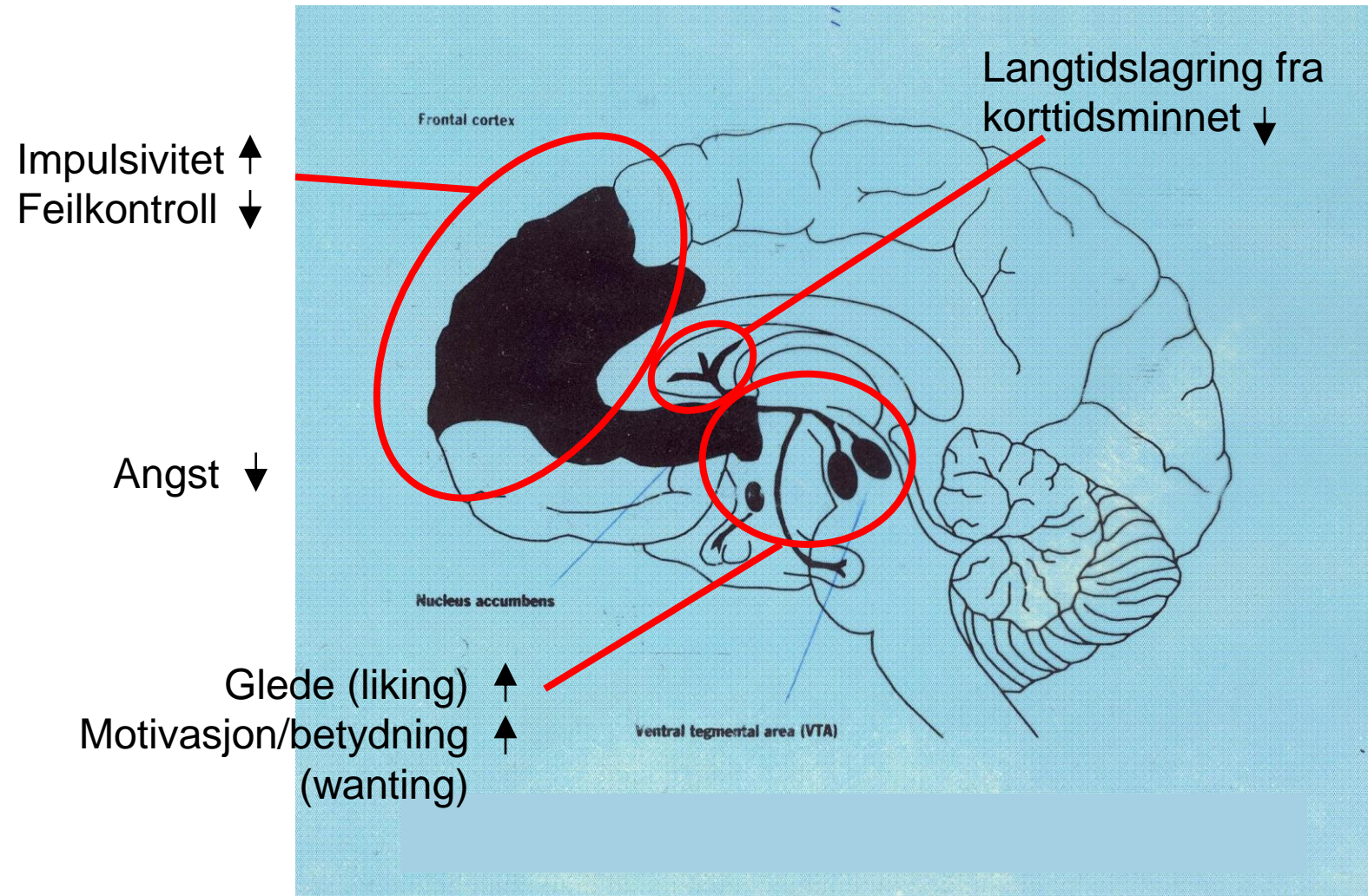




# Akutte effekter av rusmidler



## Ved rusmiddelbruk (enkeldose)

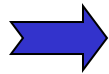






## ”BASAL-RUSEN”

- Glede (stemningsheving)
- Motivasjon/betydning
- Økt impulsivitet
- Redusert registrering og kontroll av feil
- Redusert langtidslagring fra korttidsminnet



En attraktiv tilstand

## ”TILLEGGSRUS”

Stoffspesifikk – andre hjerneområder

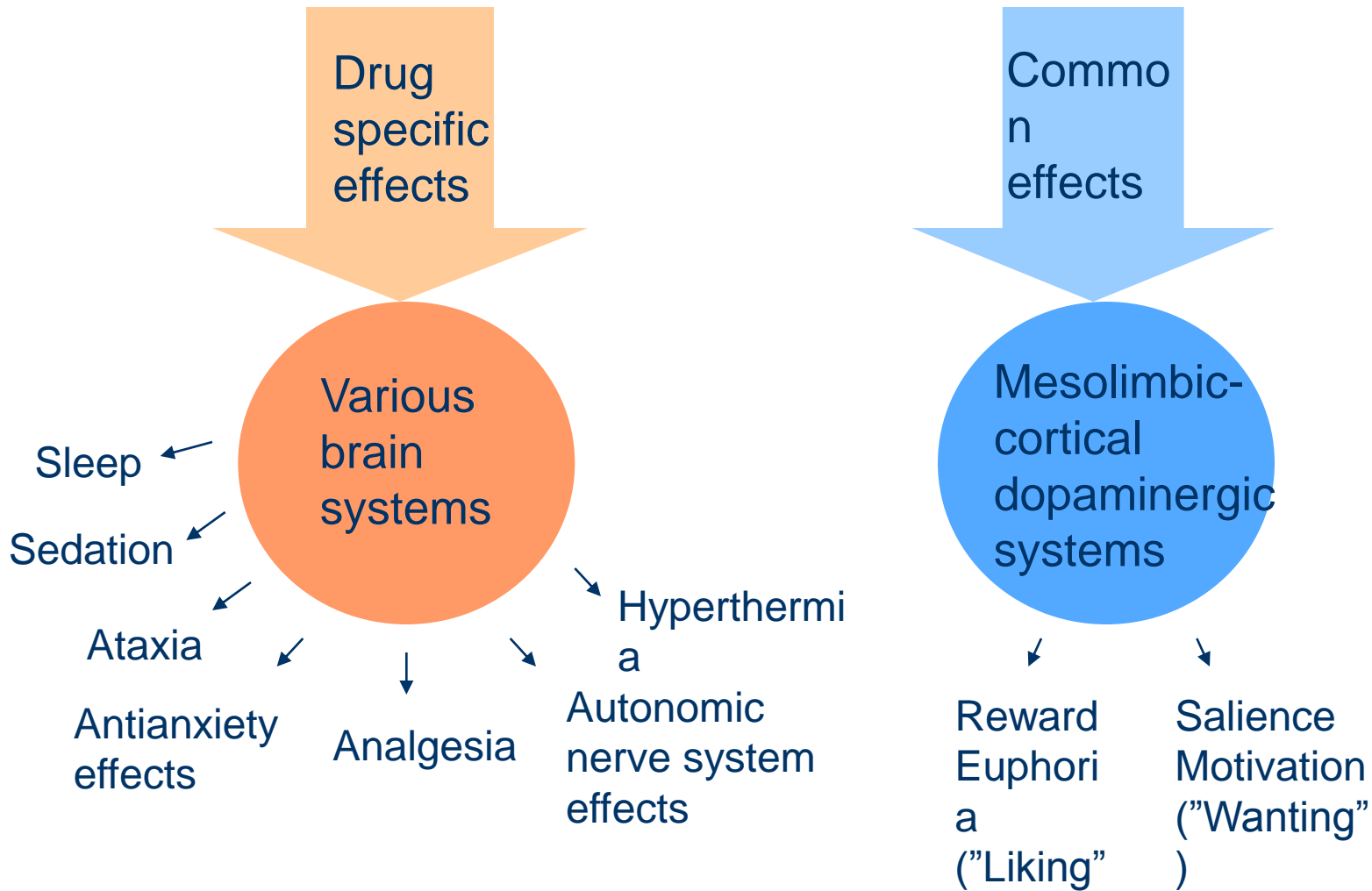
Høydoseeffekter: - hypertermi/hypotermi  
- respirasjonsstans





# Acute effects of drugs of abuse

Alcohol, cannabis, opioids, stimulants, nicotine, hallucinogens, PCP





## Rusvirkning:

Summen av de virkninger som utløses via de(n) farmakologiske receptor(er) rusmidlet virker på

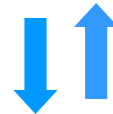


# Rusmiddelbruk

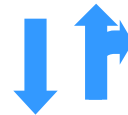
1. En enkelt gang



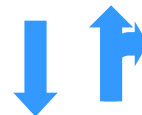
2. Sjelden, intet fast mønster



3. På fester, i helger etc.



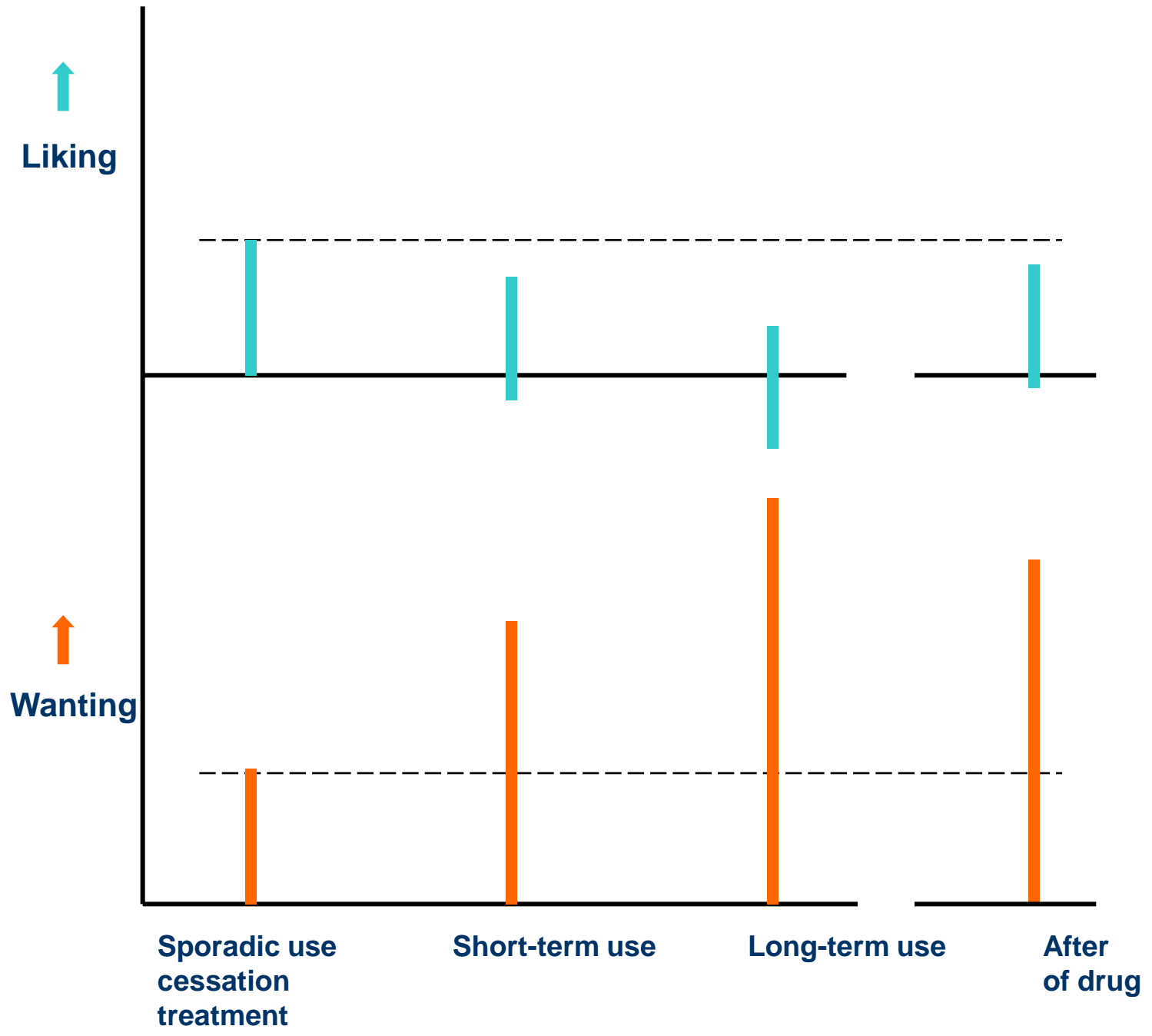
4. Mer tvangsmessig, regelmessig misbruk



5. Tvangsmessig, hyppig (evt. daglig), avhengighetspreget

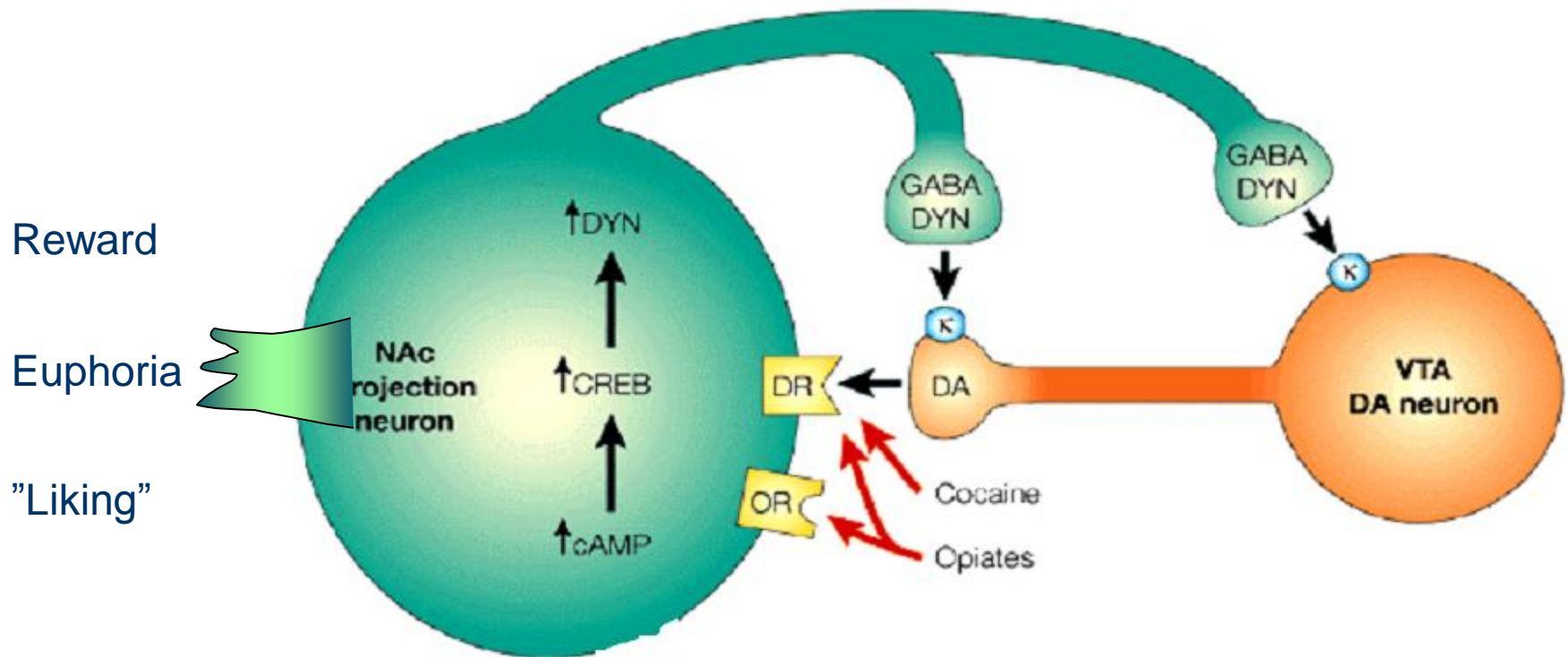


- Gjentatte enkeltepisoder med rus fører til langvarige endringer i disse deler av hjernen
- Disse endringene bidrar til å opprettholde rusmiddelbruken og forverre tilstanden i hjernen
- Langvarige, men reversible endringer – etter måneder/år



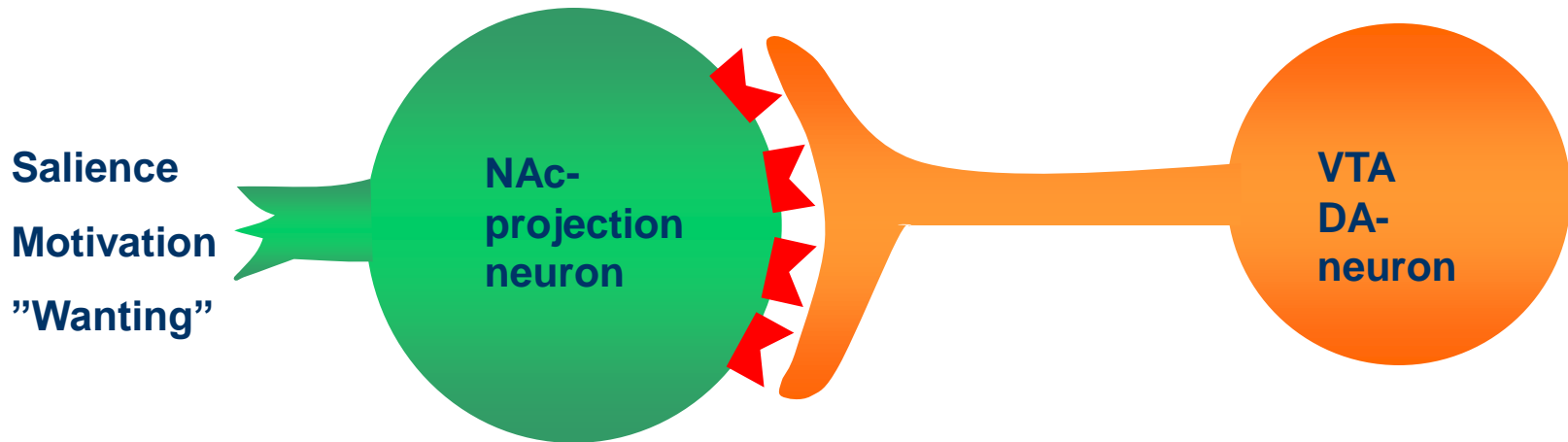


## Down-regulation of "liking" after repeated stimulation



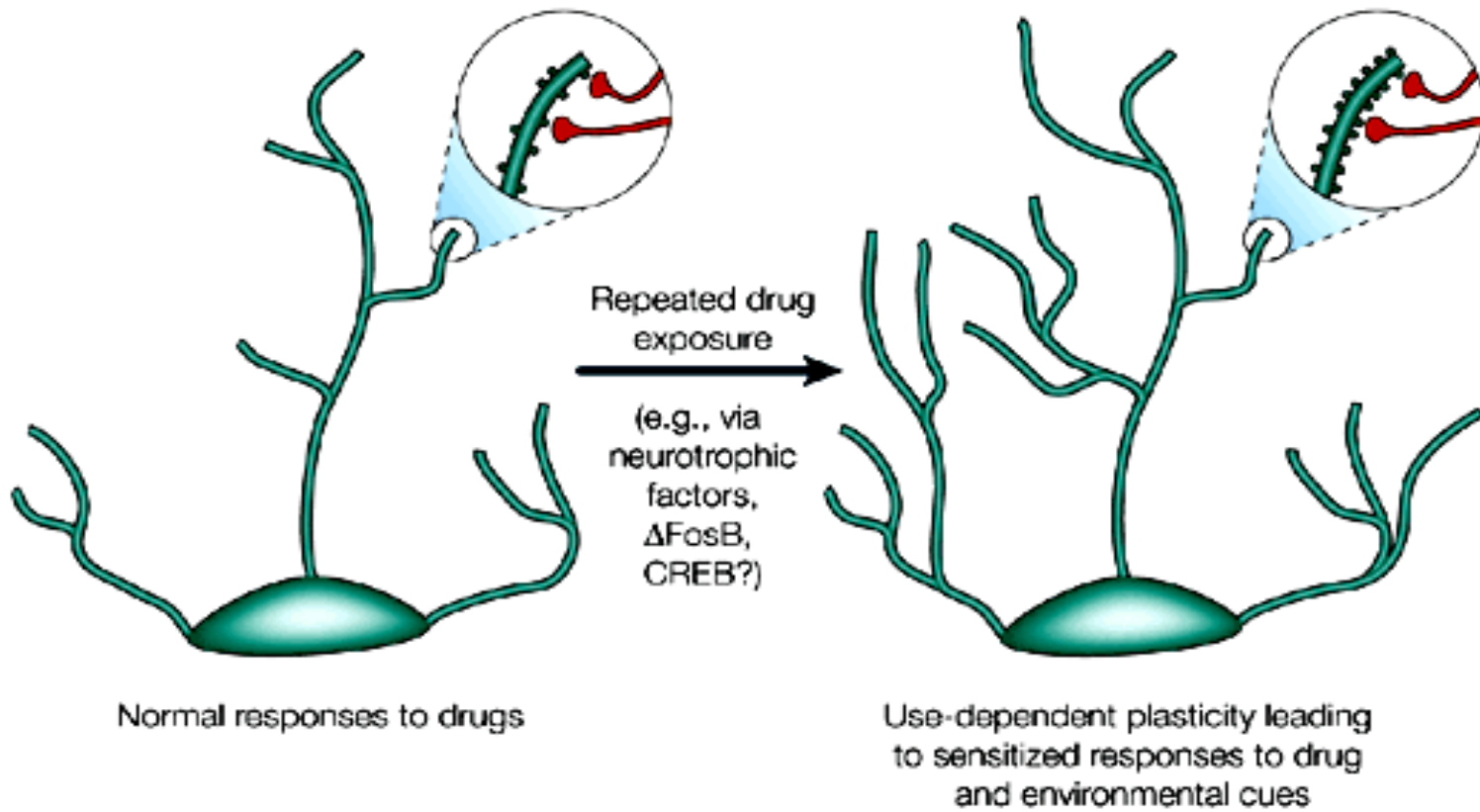


# Up-regulation of "wanting" after repeated stimulation



**Increased number of synapses and D2R**



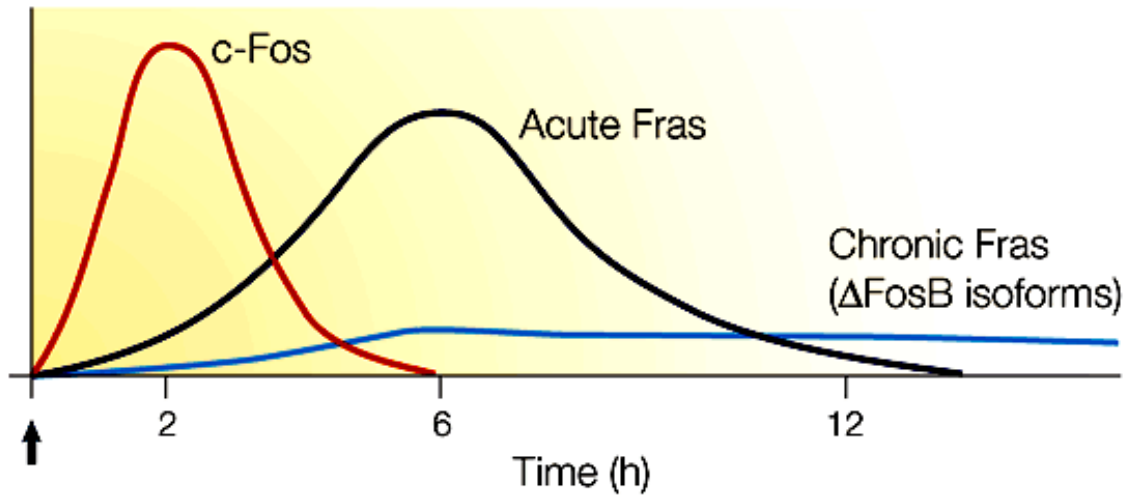




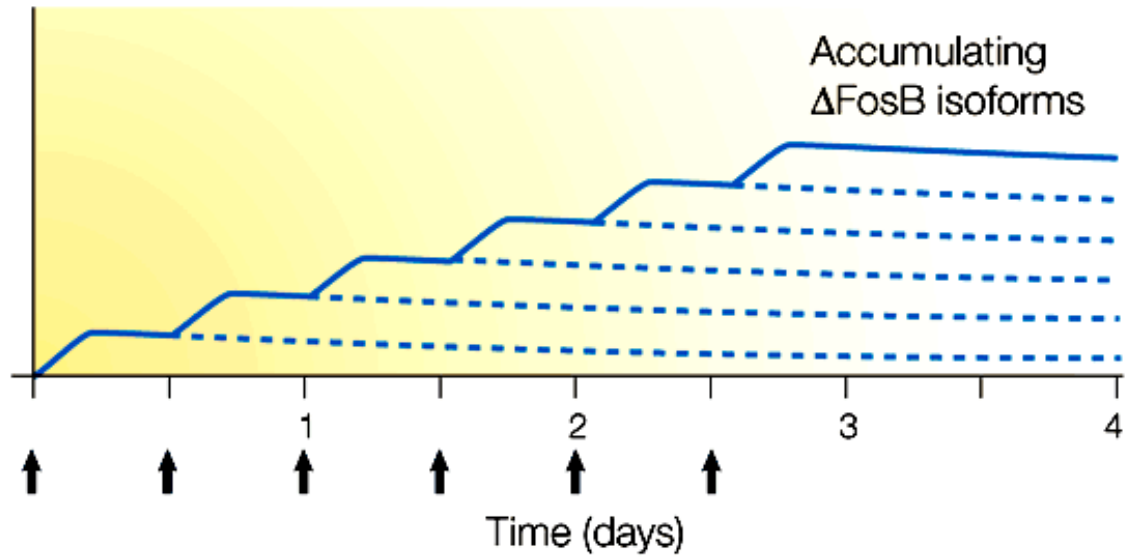
Gjentatte enkeltepisoder med rus vil etter hvert føre til en langvarig, men ikke nødvendigvis permanent tilstand



## Acute



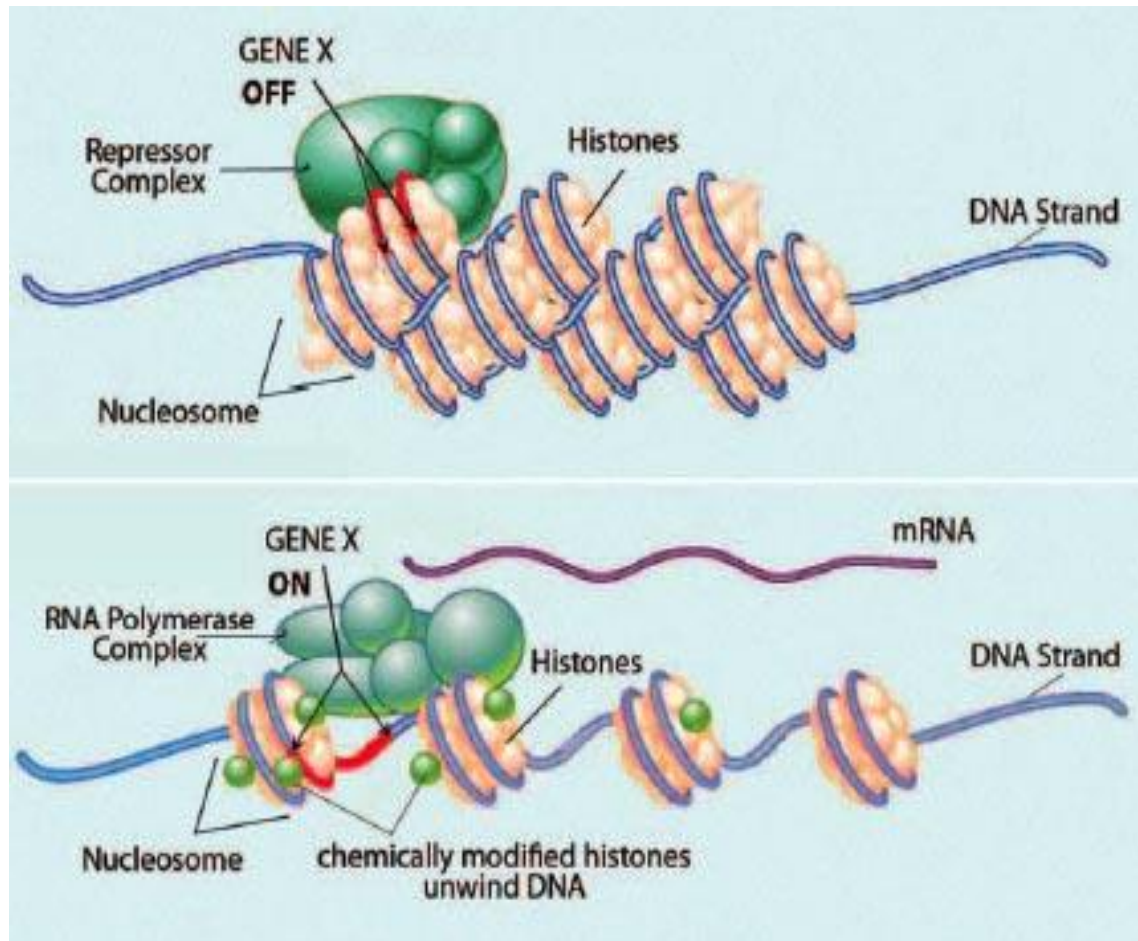
## Chronic

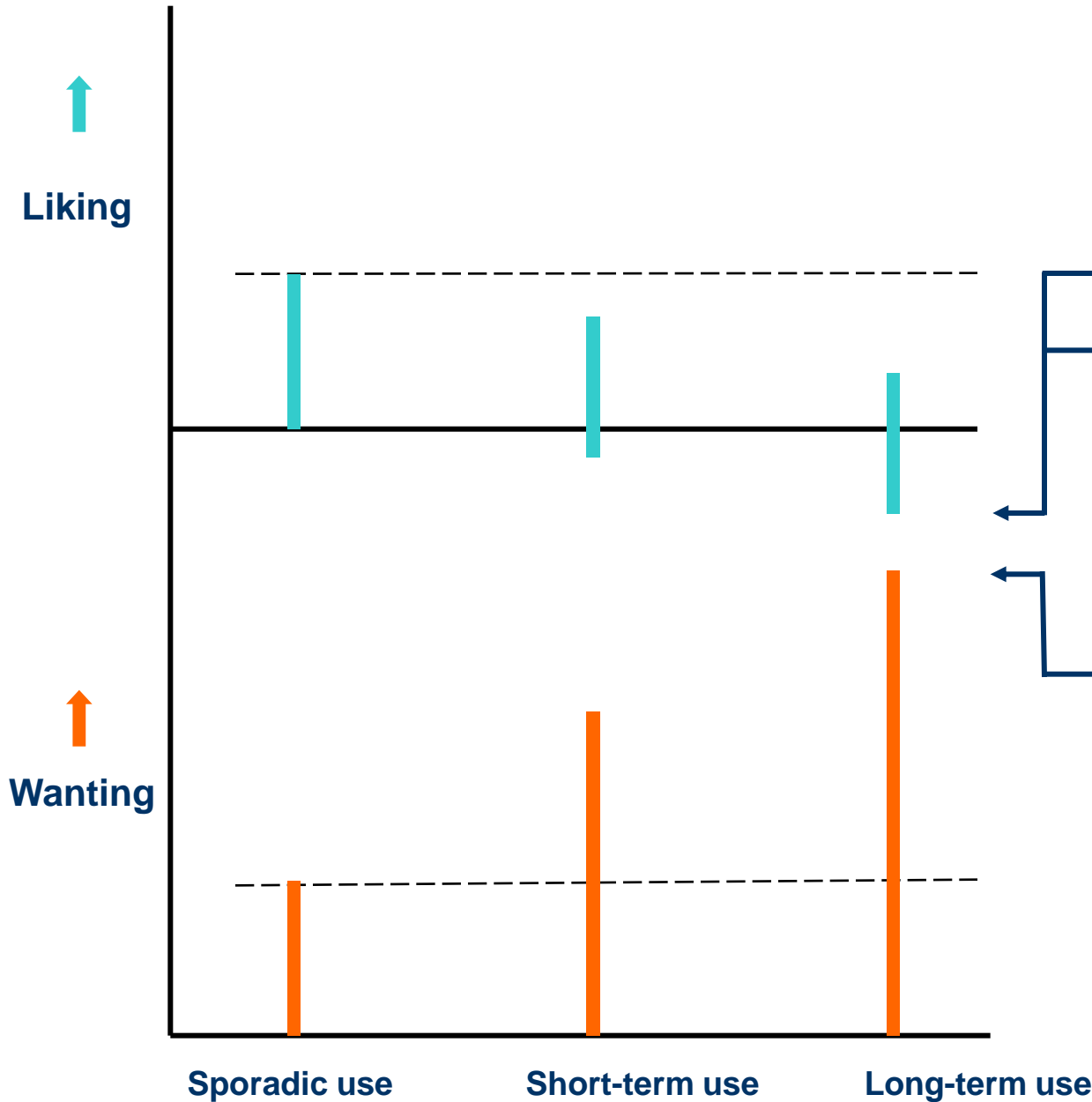




## CHROMATIN AND DNA HELIX FORM CHROMOSOMES

Nucleosomes slide apart during chromatin remodeling, increasing transcription factors' access to a gene and thereby activating it. The DNA will then make mRNA, the blueprint for protein production.

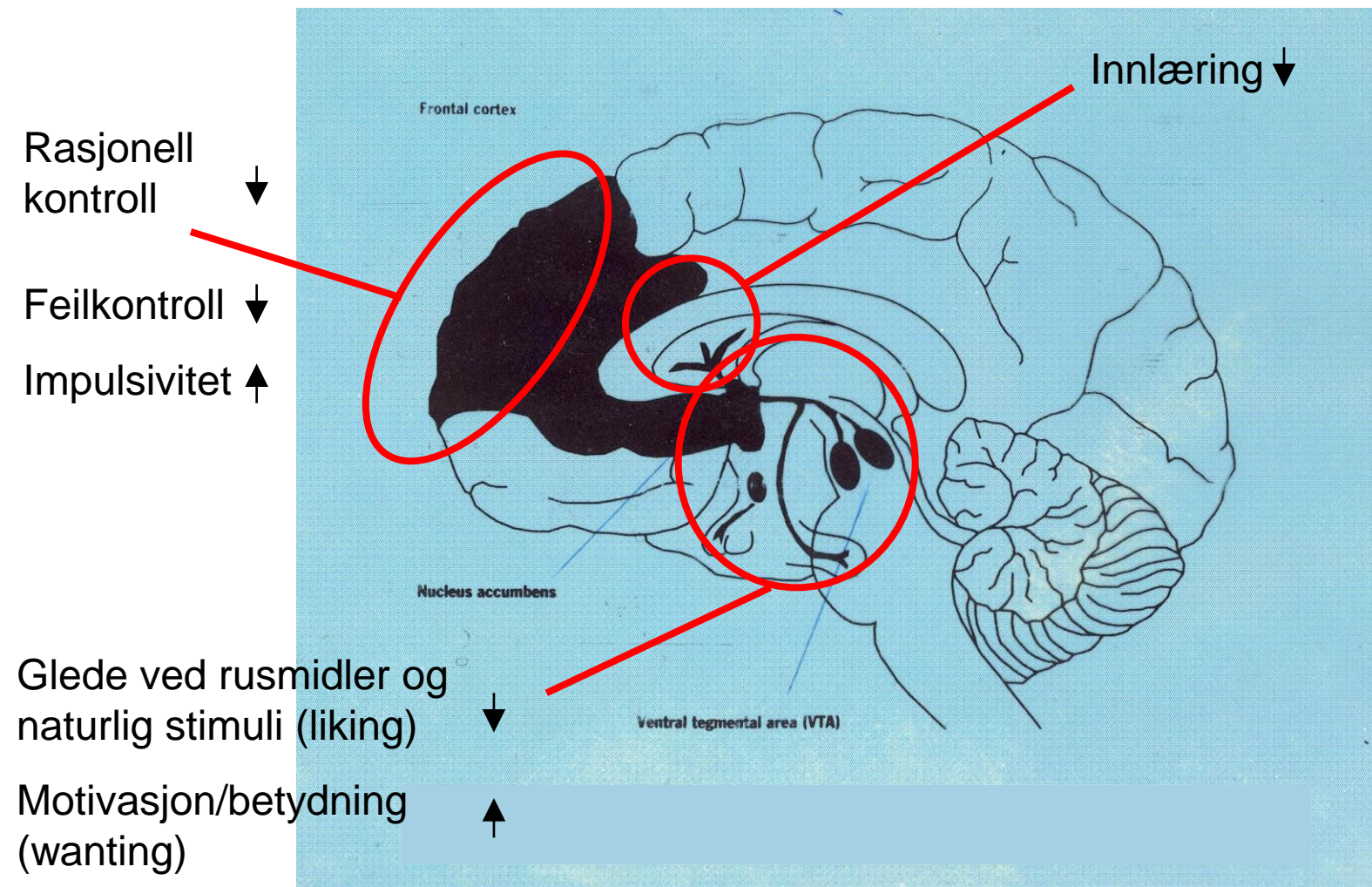




Increased risk of more drug taking because of:

- anhedonia
- decreased reward from natural stimulation (because of down-regulation)
- the increased motivation for use (craving) can be induced by:
  - small drug doses
  - cues
  - stress

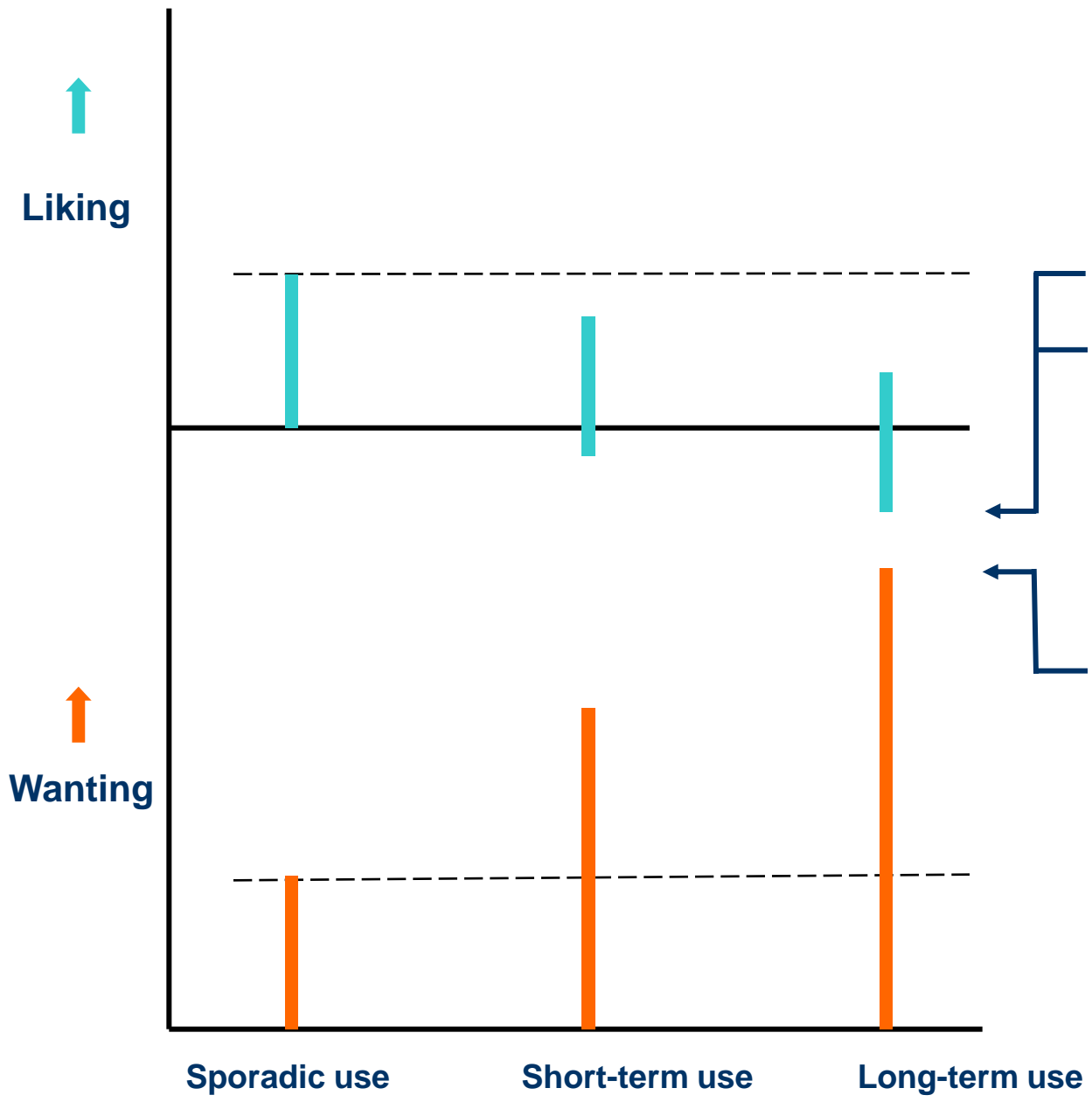
Etter gjentatt rusmiddelbruk (uten rusmiddel tilstede):  
Langvarige funksjonelle og strukturelle endringer



SUM: Gjentatt bruk → Langvarige endringer → Øker motivasjonen for og hemmer motforestillinger mot ytterligere bruk



- Rusmidlenes akutt - virkninger er stor sett blitt langvarige
- Virkningene kan vedvare lenge (månedes/år) etter siste rusmiddelinntak
- Endringene blir mer omfattende jo lenger den gjentatte rusmiddelbruken pågår (og ved gjentatte abstinenser)



Increased risk of more drug taking because of:

- anhedonia
- decreased reward from natural stimulation (because of down-regulation)
- the increased motivation for use (craving) can be induced by:
  - small drug doses
  - cues
  - stress





# Rusmiddelbruk

1. En enkelt gang
2. Sjelden, intet fast mønster
3. På fester, i helger etc.
4. Mer tvangsmessig, regelmessig misbruk
5. Tvangsmessig, hyppig (evt. daglig), avhengighetspreget

**Komplekse neurobiologiske mekanismer (kun delvis kjent)**

- 1) Knyttet til fysisk abstinens ved opphør
- 2) Knyttet til andre ubehag ved opphør
- 3) Knyttet til sterk rusmiddeltrang etter avsluttet bruk



**Evt. fysiske abstinensreaksjoner**

**Fysiske abstinensreaksjoner for**  
- alkohol  
- opiater  
- benzodiazepiner  
(puls, blodtrykk, hjerteaksjon, svette, gåsehud etc.)



# Forebygge latent “craving”

- Unngå medikamenter med ruspotensiale:
  - benzodiazepiner
  - benzo-slektninger (z-hypnotika)
  - GHB
  - opioider
  - sentralnervøst stimulerende
    - amfetamin
    - bupropion (Zyban)
    - karisoprodol (Somadril)
- Unngå “cues”



# Metadon: virkninger og bivirkninger

- "LAR har reddet mange liv og gitt mange stoffmisbrukere en bedre tilværelse..."
- Metadon har dokumentert effekt mht
  - Retensjon i behandlingen og heroin abstinens
  - Oppnåelse av andre mål har vært vanskeligere å dokumentere (Amato 05, sammenfatning av data fra over 12.000 pasienter)
- Metadon har også uheldige virkninger:
  - for den som er i behandling
  - for samfunnet

# Oppsummering: Medikamentassistert rehabilitering av heroin (opioid)avhengige



- Mer kontrollert liv med mulighet for rehabilitering
- Bedre livskvalitet
- Mindre risiko for kriminalitet, somatisk sykdom mm
- Mindre risiko for overdosedød
- Avhengighet opprettholdes
- Kognitiv reduksjon, doseavhengig, bruk av andre stoff
- Medikamenter på avveie, overdosedød hos andre
- Skade på andre ved påvirket kjøring, mm.

**K : Medikament alene er aldri nok**



## Kan reverseringen av det reversible påskyndes?

- Endringene i motivasjonsbanene har lang (års?) varighet, men anses reversible ved rusmiddelfrihet (fra alle rusmidler)
- Raskere reversering mulig?  
hvis rusassosiasjon + agens (dyr)  
hvis ” + kognitiv tilnærming,  
avlæring hos mennesker?
- Fremtidig monitorering av spesifikk psykoterapi og medikamentelle strategier ved hjernebilder?



# Status

Neurobiologisk tilnærming til rusfeltet:

- Er ikke ensbetydende med biologisk determinisme (det er fortsatt plass for "viljen")
- Gir ikke grunnlag for at dagens medikamentelle tilnærming (Metadon og Subutex®) er noen behandling av "avhengigheten"
- Gir grunnlag for å betrakte rusmiddelavhengighet som en selvpåført livsstilsfremkalt hjernesykdom, som etter alt å dømme er reversibel, men hvor man p.t. ikke har sikre remedier for å påskynde reverseringen