



emcdda.europa.eu

Fokus på narkotika

Informasjonsblad fra Europeisk overvåkingscenter for narkotika og narkotikamisbruk

ISSN 1681-6382

Neurobiologisk forskning på narkotika: etiske og politiske implikasjoner

Narkotikaavhengighet er en atferd som er karakterisert ved at personen viser manglede kontroll med forbruket. Avhengige kan kanskje ønske å slutte, men finner dette vanskelig, selv om de ofte opplever negative konsekvenser. Nye fremskritt innen neurobiologi bidrar til at vi kan forstå denne prosessen bedre. Dessuten gir nå slike fremskritt sterke vitenskapelige grunner til å se på narkotikaavhengighet som en psykiatrisk lidelse; vanligvis klassifisert som "kronisk og tilbakevendende hjernesykdom".

Det meste av den neurobiologiske forskningen har fokusert på rollen som en narkotikaindusert neurotransmitter, kalt dopamin, har på gjentatt aktivering av "belønningssystemet" – et nettverk som består av et komplekst sett hjernestrukturer som fungerer likt et barometer og viser en persons fysiske og psykiske tilstand. Stimulert av nylige teknologiske fremskritt, de skjer raskt på dette feltet, har det oppstått nye modeller som tar hensyn til betydningen av andre neurotransmittere i prosessen, og man har også undersøkt betydningen av genetiske forskjeller mellom individer.

Ved å gi en bedre forståelse av hvordan avhengighet utvikles, kan denne forskningen gi grunnlag for nye strategier for psykologisk og farmakologisk behandling og forebygging. Funnene så langt er oppmuntrende, men betydningen kan lett overdrives eller misforstås, og de reiser også flere viktige etiske spørsmål som krever nøye vurdering. Denne artikkelen gir et sammendrag av det viktigste som er skjedd på dette området, og fremhever det faktum at nye tilnæringsmåter vil kreve nøye vurdering når det gjelder sikkerhet og effektivitet før de blir innført i rutinemessig praksis.

Definisjoner

Neurotransmitter: En kjemikalie som blir dannet og frigitt av neuroner. Noen av disse molekylerne (GABA, glutaminsyre) deltar i kommunikasjonen mellom neuroner. Enkelte andre (dopamin, noradrenalin, serotonin) modulerer (forsterker eller svekker) informasjonen.

Belønningssystem: Denne hjernekreften forsterker atferden når den blir aktivert. Data tyder på at narkotika er lystbetont fordi den aktiverer dette systemet.

Et blick på nøkkeltemaer

1. Innen neurobiologisk forskning prøver man å forstå hvordan avhengighetsskapende stoffer gir endringer i hjernens belønningsbane, gjør bruken attraktiv og motiverer til bruk om og om igjen.
2. En stadig økende mengde forskning tyder på at kronisk narkotikabruk kan gi langsiktige forstyrrelser i moduleringen av neurokognitive kretser som er involvert i motivasjon og oppmerksomhet, beslutningsfatning og evnen til å undertrykke impulser.
3. Neurobildeteknikk og genetiske teknologier kan bidra til mer presist å definere detaljerte mekanismer for avhengighet samt identifisere personer som er mer utsatt for å utvikle avhengighet, noe som kan gjøre det mulig å gripe inn målrettet mot dem som har en høyere risiko.
4. Nye farmakoterapier som er rettet mot spesifikke neurotransmitter-systemer, farmakologiske legemiddelimplantater, narkotikavaksiner eller neurologisk behandling kan ha muligheten til å forbedre avhengighetsatferd.
5. Neurologisk og genetisk forskning er lovende når det gjelder å gi en detaljert, kausal forklaring hva angår hjerneprosesser. Imidlertid kan kausale eller overforenklede modeller for avhengighet også muligens føre til retningslinjer som i større grad er basert på tvang overfor avhengige personer, forsømmelse av viktig sosialpolitikk eller undergraving av støtte til eksisterende, dokumenterte tilnæringer til narkotikabehandling.
6. Det er et påtregende behov for å undersøke de etiske og politiske implikasjonene ved neurologisk forskning på avhengighet for å sikre at fremskrittene blir brukt på måter som tilstrekkelig sikrer menneskerettighetene og beskytter de etiske verdiene av samtykke, frihet, likhet og privatliv.

1. Neurobiologisk forskning på avhengighet

Nesten alle stoffer som man vet fører til misbruk eller avhengighet hos mennesker, øker frigivelsen av en neurotransmitter som kalles dopamin, i en struktur under hjernebarken: *nucleus accumbens* ("nytelssenteret"). Cellekroppene til neuroner som frigjør dopamin, finnes i det ventrale tegmentale området og *substantia nigra* ("den svarte substansen" - se figuren). Disse dopaminrelaterte neuronene danner den mesokortikolimbiske banen. De stimulerer ulike hjernestrukturer, for eksempel den prefrontale hjernebarken, *amygdala* og *hippocampus*, som er en del av en krets som kalles "belønningssystemet".

De fleste neurobiologiske modeller for avhengighet hevder, fordi narkotika frigjør dopamin og aktiverer belønningssystemet, at avhengighet skyldes endringer i kinetiske reaksjoner og økt frigivelse av dopamin. Denne sviktende reguleringen skulle tilsvare; enten økt reaktivitet hos dopaminrelaterte neuroner overfor spesifikke stimuli knyttet til det behagelige eller vanedannende produktet, eller til en nedregulering av dopaminsignaler og en demping av aktiviteten i belønningsbanen. I naturlige situasjoner blir dopamin frigitt når en belønningsopplevelse er ny, bedre enn forventet eller ikke forventet. Denne frigjøringen av dopamin hjelper individet med å huske signaler som annonserer en belønning. Følgelig, når dopaminsystemet blir overstimulert ved bruk av narkotika, kan jakten på gjentakelse av disse effektene dominere over andre viktige, målrettede aktiviteter.

2. Nye modeller i avhengighetens neurobiologi

Noen nye studier antyder at, på tross av den kritiske og udiskutable rollen dopamin spiller i belønning, narkotiske stoffer ikke nødvendigvis fører til avhengighet via direkte virkning på dopaminrelaterte neuroner. Det er en del som tyder på at dopamin virker nedstrøms til to andre neuromodulatorer, noradrenalin og serotonin, som er ansvarlige for henholdsvis årvåkenhet og kontroll av impulsivitet. Dyrestudier tyder på at noradrenalinrelaterte og serotoninrelaterte neuroner er koblet (dvs. begrenser hverandres aktivitet), og at gjentatt

utsettelse for narkotiske stoffer forstyrrer denne reguleringen. Etter hvert blir noradrenalinrelaterte og serotoninrelaterte neuroner autonome og hyperreaktive overfor eksterne stimuli, og det kan hevdes at denne narkotikafremkalte, langsiktige frakoblingen forklarer dysfunksjoner når det gjelder motivasjon og evnen til å hemme impulser.

Dyrestudier og andre bevis tyder på store variasjoner i mottakeligheten for avhengighet. Nye teknologier betyr at man i neurobiologisk forskning kan begynne å identifisere neuropsykologiske og genetiske forskjeller hos individer, som kan påvirke disses risiko for å utvikle avhengighet dersom de bruker narkotika.

3. Ny teknologi i avhengighetsforskning

Fremskritt innen genom- og molekylærbiologi, for eksempel evnen til å klonere og sekvensere reseptorunder typer, transportører og endogene antagonister, har satt forskere i stand til å identifisere og rette seg spesifikt mot relevante reseptor- eller transportørsteder med stoffer som enten blokkerer (antagonister) eller stimulerer (agonister eller partielle agonister) aktivitet. Dessuten er teknikker innen genetisk manipulering blitt brukt på dyremodeller for å øke (dvs. overuttrykksmutanter) eller blokkere (dvs. transgeniske utslag av dominant-negative mutanter) aktiviteten for et spesifikt molekyl som analyseres.

Hos mennesker har man i genetiske studier prøvd å identifisere spesifikke gener for mottakelighet når det gjelder avhengighet. Tilknytnings- og assosiasjonsstudier i stor skala har identifisert flere lovende kandidatgener som overfører mottakelighet for avhengighet, men frem til i dag har få av disse allelene blitt replikert konsistent, og mange av assosiasjonene er beskjedne.

Neurobildeteknikk, der man bruker teknikker som funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI), positrontomografi (PET), tomografi beregnet ved emisjon av enkeltfotoner (SPECT), magnetencefalografi (MEG) og elektroencefalografi (EEG), har gitt innsikt i hvilke narkotikainduserte endringer i hjernen som kan skape den type kognitiv svikt man ser hos personer som er avhengige av narkotika. Dette er ikke-invasive teknikker som kan bidra til å identifisere neuropsykologiske svakheter

"Utviklingen innen neurologisk forskning endrer vår forståelse av hvordan mennesker blir avhengige av narkotika og åpner for å undersøke nye tilnærminger til behandling. Vi må imidlertid sikre at slike gunstige nye tilnærminger blir grundig evaluert før implementering for å sikre maksimal suksess og økonomisk effektivitet."

**Wolfgang Götz,
direktør EONN**

som kan være hovedgrunnen til at en person ikke er i stand til å slutte å bruke narkotika.

4. Tradisjonelle og nye behandlinger av avhengighet

Avhengighet har tradisjonelt blitt behandlet ved en kombinasjon av farmakologisk og psykososial behandling. Vanlig farmakologisk behandling omfatter: (i) stoffer som enten hindrer det vanedannende stoffet i å virke (for eksempel naltrexon for å forebygge tilbakefall ved heroinavhengighet) eller gjøre det ubehagelig (for eksempel disulfiram for alkoholavhengighet), eller (ii) stoffer som erstatter det vanedannede stoffet med en mindre skadelig versjon av stoffet (for eksempel opioiderstatningsbehandling ved bruk av metadon). Nikotin-erstatningsbehandling er en vanlig form for erstatningsbehandling ved tobakksrøyking, men er ikke særlig effektiv. Noen behandlinger kan også brukes en kort periode for å hjelpe personer med avvenning fra all narkotika. Psykososial inngripen omfatter kognitiv atferdsterapi, motivasjonsintervjuer, narkotikarådgivning eller 12-trinnsstøttegrupper. Disse behandlingene gir et viktig supplement til farmakologisk og medisinsk behandling for å oppnå et positivt resultat på lang sikt.

Fremskritt i neurobiologisk forskning på avhengighet har ført til bruk av stoffer som rettes mot det dopaminrelaterte systemet. Imidlertid har denne strategien ennå ikke vist seg effektiv ved behandling av avhengighet, muligens fordi man har rettet seg mot feil

dopaminreseptor (dvs. D2), eller fordi andre neuro-transmittersystemer for modulering også må vurderes.

Flere andre nye behandlingstilnæringer er under utvikling eller er gjenstand for forskning, og disse kan gi nye tilnæringer til behandling av noen former for narkotikaavhengighet. Dette omfatter immunbehandling i form av "vaksiner" mot virkningene av nikotin, kokain og heroin, som virker ved at de binder seg til målstoffet i blodstrømmen og dermed hindrer det fra å nå hjernen. Neurokirurgi er den mest invasive og permanente formen for eksperimentell behandling, men det finnes sterke etiske innvendinger mot denne tilnærmingen. Dyp hjernestimulering er mindre ekstrem, men skaper likevel etiske bekymringer. Den innebærer innføring av elektrisk stimulerende elektroder i de områdene av hjernen som er involvert i avhengighet, for eksempel insula. En mindre invasiv tilnærming er transkraniell magnetisk stimulering som innebærer at man plasserer en liten magnetisk spole mot personens skalle for å blokkere eller stimulere nerveaktivitet. Ingen av disse tilnærmingene er bevist ennå, og alle innebærer mulige ulemper og fordeler.

5. Kausale avhengighetsmodeller

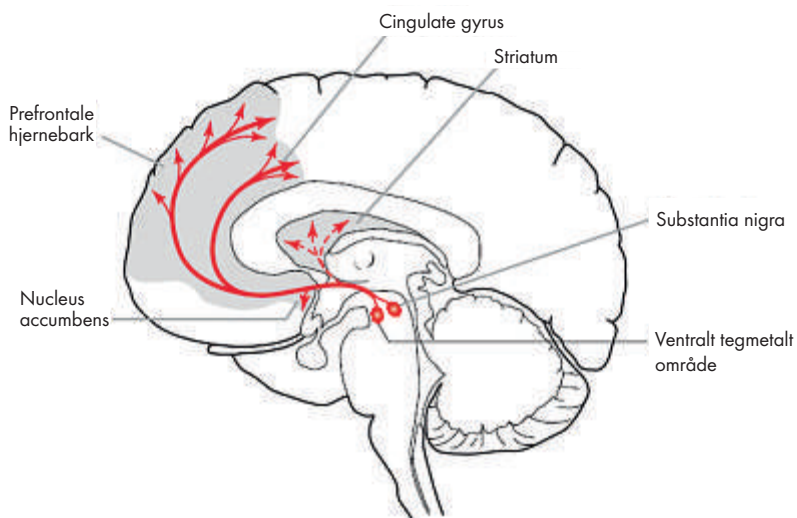
Hvordan avhengighet forstås i samfunnet er viktig for å avgjøre hvilke reaksjoner som er passende. Definisjonen av avhengighet som en forstyrrelse der en persons kontroll over egen bruk av et stoff er svekket, kan i stedet betraktes i et historisk perspektiv der narkotikabrukere ble betraktet som selvstendige individer som frivillig deltok i ulovlige aktiviteter. Selv i dag er noen kilder skeptiske til eksistensen av avhengighet; og i hvilken grad avhengige individer selv kan bestemme over sine handlinger er fortsatt et spørsmål av grunnleggende betydning. Hjernesykdomsmodellen for avhengighet utfordrer meningen at bruk av narkotika alltid er et frivillig valg, ved å hevde at langvarig bruk av narkotika fører til langsiktige endringer i hjernestrukturen, som undergraver frivillig kontroll. Selv om disse endringene i hjernen kan forklare hvorfor avhengige fortsetter å bruke narkotika, på tross av toleransen for de behagelige virkningene og de alvorlige skadelige konsekvensene, kan denne modellen også brukes til å hevde at avhengige kan mangle selvstendighet til å gjøre informerte valg eller handle på grunnlag av dem. Bruk av narkotika omfatter et komplekst sett av atferd,

og også selvstendigheten hos avhengige personer varierer. Én risiko ved en overforenklet tolkning av nye neurobiologiske resultater er at de kan brukes på gal måte for å rettferdiggjøre tvangsbaserte, svært invasive eller til og med skadelige behandlinger, gjennomført av forfektet som er overoptimistiske når det gjelder evnen til å helbrede avhengighet, og uten at det vises tilstrekkelig omtanke for mer omfattende menneskerettigheter og etiske implikasjoner.

6. Etiske og politiske implikasjoner

Neurobiologisk forskning kan gi et betydelig bidrag til vår forståelse av i hvilken grad avhengige er autonome og derfor ansvarlige for sine handlinger. Autonomien hos avhengige når det gjelder valg knyttet til deres bruk av narkotika, er uten tvil svekket når de er akutt påvirket eller opplever alvorlige abstinenssymptomer. Imidlertid varierer graden av svekkelse mye, og informert samtykke, det vil si prosessen der personer går med på behandling med fullstendig kunnskap om dens mulige risikoer og fordeler, kan og skal innhentes etter at pasienten er stabilisert. Hvis neurobiologisk forskning fører til utvikling av nye tilnæringer i behandlingen, vil de komme i tillegg til, og forhåpentligvis supplere, eksisterende behandling. Pasienter må få informasjon om ulike behandlingsalternativer, og kostnadene så vel som fordelene ved all ny behandling bør vurderes nøye, parallelt med den potensielle virkningen. Behandling som er invasiv eller farlig, er vanskelig å rettferdiggjøre, hvis tryggere alternativer allerede finnes. Det vil sikkert oppstå viktige etiske vurderinger hvis pasienter blir nektet fritt valg når det gjelder behandlingen de kan få. Disse temaene blir sannsynligvis spesielt viktige for behandling som tilbys innenfor strafferettssystemet, der det kan finnes en viss grad av tvang. Et generelt akseptert etisk prinsipp er at den pleien som er tilgjengelig under fengselsforhold, skal tilsvare den som er tilgjengelig i det videre samfunnet. Det kan oppstå etiske bekymringer hvis ny behandling i større grad blir rettet mot dem som er i forvaring, og annen behandling med dokumentert effekt ikke blir gitt.

Dopaminrelaterte projeksjoner fra midtre til fremre del av hjernen



Merk: Mesokortikolimbiske dopaminrelaterte neuroner fra det ventrale tegmentale området og *substantia nigra* strekker seg ut til en viktig struktur i belønningskretsen, *nucleus accumbens*, og til områdene i hjernebarken som primært er ansvarlige for å ta beslutninger, for eksempel om man skal bruke narkotika (blant annet den prefrontale hjernebarken og *cingulate gyrus*). Projeksjoner fra mellomhjernen danner også forbindelser med *caudate* og *putamen* (kalt *striatum* i figuren).

Kilde: (Hyman et al., 2006).

Fokus på narkotika er en serie orienteringer som utgis av Europeisk overvåkingscenter for narkotika og narkotikamisbruk (EONN), Lisboa. Orienteringene utkommer regelbundet på Den europeiske unions 23 offisielle språk samt norsk og tyrkisk. Originalspråk: Engelsk. Gjengivelse er tillatt med kildeangivelse.

Gratis abonnement fås ved henvendelse til publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23–25, 1149-045 Lisboa, Portugal
Tlf. +351 218113000 • Faks +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • www.emcdda.europa.eu

Konklusjoner og policybetraktninger

1. Neurologisk forskning har potensial til å forbedre vår forståelse av avhengighet og kan muligens føre til nye former for behandling. Det er behov for å fortsette å støtte studier på dette området mens man gjennomgår hvordan europeisk forskning kan oppmuntres og organiseres på beste måte.
2. Antakelsen at gjentatt bruk av narkotiske stoffer fører til langsiktige endringer i neurotransmisjon (nervesignal-overføring) i hjernen presenterer et sterkt argument for forskning som tar sikte på å beskrive disse endringene og å finne måter å reversere dem på.
3. Nye metoder som neurobildeteknikk og genetisk forskning, kan hjelpe til å bedre forstå variasjoner i faren for avhengighet, selv om sosiale faktorer også klart er viktige. Det er imidlertid fortsatt usikkert i hvor stor grad dette kan brukes i praksis.
4. Effektiviteten i nye immunologiske tilnærminger og neurologiske teknikker vil kreve detaljerte undersøkelser. Noen tilnærminger på dette området kan brukes på måter som skaper viktige etiske og sosiale bekymringer som kan tilsvare, eller til og med være større enn, de mulige fordelene.
5. Neurobiologisk forskning støtter en "medisinsk modell" for avhengighet. Imidlertid angår mange narkotikaspørsmål den ikke-avhengige bruken av ulovlige stoffer, og spørsmålet om hvilke tilnærminger som passer for å oppmuntre avhengige personer til behandling – særlig slike som kanskje ikke ønsker å bli behandlet – er kritisk.
6. Det vil være en hovedutfordring å gi allmennheten informasjon om det neurobiologiske grunnlaget for avhengighet, samtidig som man erkjenner at individuelle og sosiale valg også virker inn på narkotikabruk og -avhengighet.

Hovedkilder

Deroche-Gamonet, V., Belin, D. og Piazza P. V. (2004), 'Evidence for addiction-like behavior in the rat', *Science*, Vol. 305, No 5686, pp. 1014–17.

EONN (2009), 'Addiction neurobiology: ethical and social implications' Monograph n° 9, Europeisk overvåkingscenter for narkotika og narkotikamisbruk, Lisboa (trykt).

Goodman, A. (2008), 'Neurobiology of addiction: An integrative review', *Biochemical Pharmacology*, Vol. 75, Issue 1, pp. 266–322.

Hyman, S. E., Malenka, R. C. og Nestler, E. J. (2006), 'Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory', *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 29, pp. 565–98.

Nutt, D., Robbins, T. og Stimson, G. (2007), 'Drugs futures 2025', in: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, pp. 1–6.

Schultz, W., Dayan, P. og Montague, P. R. (1997), 'A neural substrate of prediction and reward', *Science*, 275, pp. 1593–99.

Tassin, J.-P. (2008), 'Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse', *Biochemical Pharmacology*, Vol. 75, Issue 1, pp. 85–97.

Volkow, N. D., Fowler, J. S. og Wang, G. J. (2004), 'The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies', *Neuropharmacology*, Vol. 47, Supplement 1, pp. 3–13.

Informasjon på nettet

FNs generalforsamling (1948), FNs menneskerettighetserklæring, FN, Helsinki

http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/nrn.pdf

UNAIDS (2006) International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (consolidated version), Kontoret til FNs høykommissær for menneskerettigheter og FNs felles program for HIV/AIDS, Genève

http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf

GeneWatch UK (2004), 'Three reasons not to buy the NicoTest genetic test'

http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Publikasjonskontoret
Publications.europa.eu

OFFISIELL UTGIVER: Kontoret for De europeiske fellesskaps offisielle publikasjoner
©Europeisk overvåkingscenter for narkotika og narkotikamisbruk, 2009
DIREKTØR: Wolfgang Götz
FORFATTER: Dr Jean-Pol Tassin, Direktør for Forskning, Inserm, Collège de France
REDAKTØR: Marie-Christine Ashby
GRAFISK UTFORMING: Dutton Merryfield Ltd, Storbritannia
Printed in Luxembourg