



Neurobiologisk beroendeforskning: etiska och politiska konsekvenser

Drogberoende är ett beteende som kännetecknas av att individen har förlorat kontrollen över sitt drogbruk. Trots missbrukets negativa konsekvenser och trots att missbrukaren kan vilja sluta med sitt missbruk kan det vara svårt. Den senaste utvecklingen inom neurobiologin kan göra det lättare att förstå beroendeprocessen. Dessutom ger forskningsrönen starka vetenskapliga skäl för att betrakta drogberoende som en psykiatrisk sjukdom, som vanligen klassificeras som en "kronisk och återkommande hjärnsjukdom".

Det mesta av den neurobiologiska beroendeforskningen har varit inriktad

på hur signalsubstansen dopamin, som frigörs vid användning av droger, påverkar den upprepade aktiveringen av "belöningsystemet" – ett komplicerat system som omfattar en grupp strukturer i hjärnan och fungerar som en barometer som visar en människas fysiska och psykologiska tillstånd. Den tekniska utvecklingen inom området under de senaste åren har lett till att nya modeller har utvecklats som innefattar även signalsubstansernas betydelse för beroendeprocessen och som också utforskar betydelsen av ärftliga skillnader mellan individer. Genom att ge en bättre förståelse av hur ett beroende utvecklas kan forskningen ge

en grund för nya psykologiska och farmakologiska behandlingar och strategier för att förebygga missbruk. De resultat som hittills har framkommit är uppmuntrande, men det är lätt att överskatta eller missförstå deras konsekvenser, och de medför också ett antal viktiga etiska frågeställningar som kräver noggrant övervägande. Detta informationsblad sammanfattar den viktigaste utvecklingen inom området och betonar att potentiella nya strategiers säkerhet och effekt måste utvärderas mycket noga innan de införs som rutinmetoder för behandling.

Definitioner

Signalsubstans: ett kemiskt ämne som produceras och frisätts av nervceller. Vissa av dessa molekyler (GABA, glutaminsyra) deltar i kommunikationen mellan nervceller medan andra (dopamin, noradrenalin, serotonin) modifierar (förstärker eller dämpar) informationen, dvs. de signaler som överförs.

Belöningsystem: ett system i hjärnan som när det aktiveras förstärker ett beteende. Data tyder på att droger som missbrukas ger en lustupplevelse genom att de aktiverar belöningsystemet.

Viktiga frågor i korthet

1. Neurobiologisk forskning försöker förstå hur beroende framkallande droger ger neurokemiska förändringar av hjärnans belöningsystem som gör det lockande att använda drogerna och som leder till upprepat bruk av dem.
2. Allt fler forskningsrön tyder på att kroniskt drogmissbruk kan ge långsiktiga störningar i moduleringen av de neurokognitiva system som påverkar motivation och uppmärksamhet, beslutsfattande och förmåga till impuls kontroll.
3. Neuroavbildning och genteknik kan bidra till att ge mer exakta definitioner och detaljerade beskrivningar av beroendemekanismerna och identifiera individer som kan vara sårbara för att utveckla drogberoende, vilket i sin tur kan göra det möjligt att sätta in åtgärder som är inriktade på individer som löper ökad risk att utveckla beroende.
4. Nya medicinska terapier som är inriktade på specifika signalsubstanssystem, läkemedelsimplantat, vaccinering mot drogmissbruk och neurologiska behandlingar kan ha potential att motverka beroendebeteenden.
5. Neurovetenskap och genetisk forskning ser ut att kunna ge detaljerade kausala förklaringar av beroende utifrån processer i hjärnan. Kausala eller alltför förenklade modeller av beroende kan dock också leda till en politik som innebär en ökning av tvångsåtgärderna mot individer med drogberoende, till att viktiga socialpolitiska åtgärder inte genomförs eller till att stödet för befintliga och beprövade behandlingsstrategier undermineras.
6. Det finns ett trängande behov av att utforska de etiska och politiska konsekvenserna av neurovetenskaplig beroendeforskning för att säkerställa att utvecklingen förs framåt på ett sätt som innebär att såväl de mänskliga rättigheterna som etiska värden i form av samtycke, frihet, jämlikhet och privatliv skyddas på ett tillfredsställande sätt.

1. Neurobiologisk beroendeforskning

Nästan alla droger som är kända för att kunna missbrukas eller leda till beroende hos människor ökar frisättningen av en signalsubstans som kallas dopamin i en subkortikal struktur, accumbenskärnan. Cellkropparna hos de nervceller som frisätter dopamin finns i ventrala tegmentala arean och i substantia nigra (se figur). Dessa dopaminerga nervceller utgör det mesokortikolimbiska dopamin systemet. De stimulerar olika hjärnstrukturer, till exempel prefrontala barken, amygdala och hippocampus, som ingår i det så kallade belöningsystemet.

Eftersom droger som missbrukas frisätter dopamin bygger de flesta neurobiologiska beroendemodeller på antagandet att beroende orsakas av en modifiering av kinetiska reaktioner och en ökad frisättning av dopamin. Denna störning av dopaminregleringen skulle kunna avspegla antingen en ökad reaktivitet hos dopaminerga nervceller på specifika stimuli som är kopplad till den lust- och beroendeframkallande produkten eller en nedreglering av dopaminsignalerna och minskad aktivitet i belöningsystemet. I naturliga situationer frisätts dopamin när en lustfylld erfarenhet är ny, bättre än förväntat eller oväntad. Frisättningen av dopamin hjälper individen att komma ihåg signaler som åtföljs av en belöning. När dopaminsystemet blir överaktiverat genom användning av droger kan individens strävan efter att gång på gång få fram effekterna komma att dominera över andra viktiga, målinriktade aktiviteter.

2. Nya modeller inom beroendeneurobiologin

Vissa nyligen genomförda studier tyder på att droger som missbrukas kanske inte nödvändigtvis leder till beroende genom en direkt effekt på dopaminerga nervceller, trots den kritiska och uppenbara roll dopamin spelar i belöningsystemet. Vissa data tyder på att dopamin verkar nedströms på två andra neuromodulatorer, noradrenalin och serotonin, som är kopplade till vaksamhet respektive impuls kontroll. Resultat från djurstudier tyder på att noradrenerga och serotonerga nervceller är kopplade (dvs. begränsar varandras aktivitet)

och att upprepade exponering för droger som missbrukas förstör denna reglering. Över lång tid blir noradrenerga och serotonerga nervceller självstyrande och hyperreaktiva på externa stimuli, och det har hävdats att denna långsiktiga, drogutlösta frikoppling skulle förklara de motivations- och impuls-kontrollstörningar som drabbar missbrukare.

Djurstudier och andra forskningsrön tyder på att sårbarheten för beroende varierar kraftigt mellan individer. Tack vare ny teknik kan neurobiologisk forskning börja identifiera neuropsykologiska och genetiska skillnader mellan individer som kan påverka riskerna för att utveckla beroende vid användning av droger.

3. Ny teknik inom beroendeforskning

Framsteg inom genom- och molekylärbiologi, till exempel tekniker för att klonas och sekvensbestämma receptorsubtyper, transportörer och endogena agonister, har gjort det möjligt för forskarna att identifiera och målsöka receptor- eller transportörställen med läkemedel som antingen blockerar (antagonister) eller förstärker (agonister eller partiella agonister) aktiviteten. Vidare har olika metoder för gentekniska förändringar använts i djurmodeller för att öka (mutationer som ger överuttryck) eller blockera (transgena knockout-djur med dominant-negativa mutationer) aktiviteten hos en specifik molekyl som analyseras.

Hos människan har man med genetiska studier försökt identifiera specifika gener som ger sårbarhet för beroende. Ett antal lovande kandidatgener har identifierats genom storskaliga kopplings- och associationsstudier. Dessa gener kan överföra sårbarhet för beroende, men hittills har få av de aktuella allelerna kunnat replikeras konsekvent, och många av associationerna är relativt svaga.

Neuroavbildning med tekniker som fMRI (funktionell magnetresonansavbildning), PET (positrontomografi), SPECT (single photon emission computed tomography), MEG (magnetencefalografi) och EEG (elektroencefalografi) har gett insikter om hur drogorsakade förändringar i hjärnan kan leda till den typ av kognitiva störningar som

”Utvecklingen inom neurovetenskapen förändrar vår syn på hur människor blir beroende av droger och banar väg för forskning om nya behandlingsstrategier. Men vi måste se till att lovande nya strategier utvärderas mycket noga innan de används för att säkerställa största möjliga framgång och ekonomiska effektivitet.”

**Wolfgang Götz,
direktör för ECNN**

uppträder hos drogberoende individer. Dessa icke-invasiva tekniker kan bidra till att identifiera neuropsykologiska störningar som kan vara den primära orsaken till att missbrukare inte kan sluta använda droger.

4. Konventionella och nya metoder för beroendebehandling

Beroende har av tradition behandlats med en kombination av läkemedel och psykosociala behandlingsmetoder. Vanligt förekommande läkemedelsbehandlingar är bland annat i) läkemedel som antingen förhindrar den beroendeframkallande drogens effekt (t. ex. naltrexon för att förebygga heroinberoende) eller gör det obehagligt att ta drogen (t.ex. disulfiram vid alkoholberoende) eller ii) läkemedel som ersätter den beroendeframkallande drogen med en mindre skadlig version (t.ex. substitutionsbehandling med metadon vid opioidmissbruk). Nikotinersättningsbehandling är en vanlig men inte särskilt effektiv form av substitutionsbehandling av tobaksrökare. Vissa behandlingar kan också användas under en kortare period för att hjälpa missbrukaren vänja sig av med alla droger. De psykosociala åtgärderna är bland annat kognitiv beteendeterapi (KBT), motiverande samtal, drog rådgivning eller stödgrupper för tolvstegsmetoden. Dessa behandlingar utgör ett viktigt komplement till läkemedelsbehandling och medicinsk behandling när det gäller att nå varaktigt framgång.

Framstegen inom den neurobiologiska beroendeforskningen har lett till användning av läkemedel som är riktade mot det dopaminerga systemet. Denna strategi har dock ännu inte visats vara effektiv vid beroendebehandling, möjligen därför att fel dopaminreceptor (D2) har valts som mål eller därför att även andra modulerande signalsubstanssystem måste beaktas.

För närvarande pågår forskning om och utveckling av ett antal andra nya behandlingssätt som kan ge upphov till nya strategier för att behandla vissa former av drogberoende. Det gäller bland annat immunterapier i form av "vacciner" mot effekterna av nikotin, kokain och heroin som verkar genom att binda till måldrogen i blodet och på så sätt förhindra att den når hjärnan. Neurokirurgi är den mest invasiva och permanenta experimentella behandlingsformen, men det finns starka etiska skäl som talar emot neurokirurgiska metoder. Ett mindre extremt men ändå etiskt tveksamt alternativ är djup hjärnstimulering (DBS), vilket innebär att elektriskt stimulerande elektroder förs in i de delar av hjärnan som medverkar vid beroende, t.ex. insula. En mindre invasiv strategi är transkraniell magnetisk stimulering (TMS), vilket innebär att en liten magnetspole placeras mot huvudet för att blockera eller förstärka nervaktiviteten. I nuläget är ingen av dessa metoder beprövad och alla medför

potentiella kostnader utöver den möjliga nyttan.

5. Kausala beroendemodeller

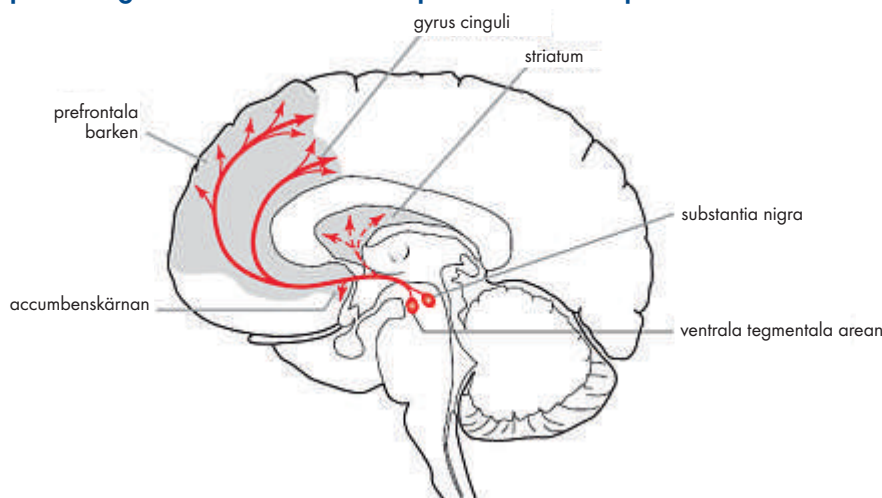
Samhällets syn på beroende är viktig för besluten om vilka motåtgärder som är lämpliga. Definitionen av beroende som en sjukdom som innebär att individens kontroll över sin droganvändning är försvagad kan ställas mot ett historiskt perspektiv som innebar att drogmisbrukare betraktades som självbestämmande individer som frivilligt ägnade sig åt brottslig verksamhet. Även i dag är vissa författare skeptiska mot sjukdomsbegreppet beroende, och i hur hög grad drogberoende individer har kontroll över sina handlingar är fortfarande en grundläggande fråga. Hjärnsjukdomsmodellen av beroende ifrågasätter synen att drogmisbruk alltid är ett frivilligt val genom att hävda att långvarigt drogmisbruk leder till långsiktiga förändringar av hjärnans struktur som försvagar förmågan till viljestyrning. Förändringarna i hjärnan kan förklara varför drogberoende individer fortsätter att använda droger trots att de blir toleranta mot drogernas lustskapande effekt och trots missbrukets allvarliga negativa konsekvenser, men förändringarna kan också användas som argument för att missbrukare kan sakna förmågan att göra självständiga och upplysta val eller att agera utifrån sådana val. Drogbruk omfattar en komplex uppsättning

beteenden och även drogberoende individers förmåga till självbestämmande varierar. Det finns risk för att en alltför förenklad tolkning av de neurobiologiska forskningsrön som nu kommer fram kan utnyttjas för att rättfärdiga tvång och starkt invasiva eller till och med skadliga behandlingar av aktörer som dels hyser alltför stor optimism när det gäller möjligheterna att bota drogberoende, dels inte tar tillräcklig hänsyn till mänskliga rättigheter i vid bemärkelse och andra etiska konsekvenser.

6. Etiska och politiska konsekvenser

Neurobiologisk forskning kan ge ett betydande bidrag till vår förståelse av hur stor förmågan till självbestämmande är hos drogberoende och därmed av i hur hög grad missbrukaren har ansvar för sina handlingar. En drogmisbrukares förmåga att göra självständiga val när det gäller sitt missbruk är utan tvekan nedsatt vid akut berusning eller i samband med svåra abstinensbesvär. Nedsättningen varierar dock kraftigt och ett informerat samtycke, dvs. den process som innebär att individen utan tvång går med på behandling med full kännedom om behandlingens möjliga risker och fördelar kan och bör erhållas efter det att patientens tillstånd har stabiliserats. Om neurobiologisk forskning leder till att nya behandlingsstrategier utvecklas kommer dessa att läggas till och förhoppningsvis komplettera befintliga behandlingar. Patienterna behöver få information om olika behandlingsalternativ, och kostnaderna för och nyttan med alla nya behandlingar ska övervägas noga tillsammans med deras potentiella effektivitet. Behandlingar som är invasiva eller farliga är svåra att rättfärdiga om säkrare alternativ redan finns. Om patienterna nekas ett fritt val av behandling kommer detta med säkerhet att leda till betydande etiska dilemman: de etiska frågeställningarna kommer sannolikt att vara särskilt viktiga när behandlingar erbjuds inom ramen för det straffrättsliga systemet, där en viss grad av tvång kan förekomma. En allmänt vedertagen etisk princip är att vård som finns tillgänglig på fängelser ska motsvara den som finns tillgänglig i resten av samhället. Etiska problem skulle uppstå om nya behandlingar i oproportionerlig grad skulle inriktas på personer som sitter internerade för brott och dessa skulle nekas andra behandlingar med bevisad effekt.

Dopaminerga utskott från mellanhjärnan till framhjärnan



Anm.: De mesokortikolimbiska dopaminerga nervcellerna från ventrala tegmentala arean och substantia nigra sträcker sig mot en viktig struktur i belöningssystemet, accumbenskärnan, och till de områden av hjärnbarken som primärt är aktiva vid beslutsfattande, t.ex. huruvida man ska använda droger (t.ex. prefrontala barken och gyrus cinguli). Utskott från mellanhjärnan ansluter också till nucleus caudatus och putamen (som har beteckningen striatum i figuren).

Källa: (Hyman och medarbetare, 2006).

Slutsatser och politiska överväganden

1. Neurovetenskapen har potential att förbättra vår förståelse av beroende och kan eventuellt leda till nya behandlingsformer. Det finns ett behov av fortsatt stöd till studier inom detta område, samtidigt som en översyn görs av hur europeisk forskning kan främjas och organiseras på bästa sätt.
2. Antagandet att upprepad användning av droger som missbrukas leder till långsiktiga förändringar av hjärnans signalsystem är ett starkt argument för att forska om dessa förändringar och söka efter metoder för att få förändringarna att gå tillbaka.
3. Nya metoder som neuroavbildning och genetisk forskning kan bidra till en bättre förståelse av variationer mellan individer när det gäller sårbarheten för beroende, även om det står klart att även sociala faktorer är viktiga. Det är dock ännu oklart i vilken utsträckning forskningsrönen kan användas i praktiken.
4. Noggrann prövning kommer att krävas av effekten av nya immunologiska och neurologiska tekniker. Vissa strategier inom detta område kan användas på sätt som ger upphov till betydande etiska och sociala betänkligheter som skulle kunna minska eller till och med överskugga den eventuella nyttan.
5. Neurobiologisk forskning ger stöd för en "medicinsk modell" av beroende. Många narkotikafrågor gäller dock användning av olagliga substanser utan att beroende föreligger, och frågan om vilka strategier som lämpar sig för att uppmuntra drogberoende individer att påbörja behandling – särskilt de som kanske inte vill behandlas – är avgörande.
6. En stor politisk utmaning är att hitta vägar för att utbilda allmänheten om den neurobiologiska grunden för beroende, samtidigt som man erkänner att individens och samhällets val har betydelse för droganvändning och drogberoende.

Källor

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. och Piazza P. V. (2004), "Evidence for addiction-like behavior in the rat", *Science*, Vol. 305, nr 5686, s. 1014-10117.
- ECNN (2009), "Addiction neurobiology: ethical and social implications", *Monograf nr 9*, Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk, Lissabon (under tryckning).
- Goodman, A. (2008), "Neurobiology of addiction: An integrative review", *Biochemical Pharmacology*, Vol. 75, nr 1, s. 266-322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. och Nestler, E. J. (2006), "Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory", *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 29, s. 565-598.
- Nutt, D., Robbins, T. och Stimson, G. (2007), "Drugs futures 2025", i: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (red.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, s. 1-6.
- Schultz, W., Dayan, P. och Montague, P. R. (1997), "A neural substrate of prediction and reward", *Science* 275, s. 1593-1599.
- 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, nr 1, s. 85-97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. och 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, s. 3-13.

Information på Internet

Förenta nationernas generalförsamling (1948), *Allmän förklaring om de mänskliga rättigheterna*, Förenta nationerna, Helsingfors
<http://www.unhchr.ch/udhr/lang/swd.htm>

Unaids (2006) *International guidelines on HIV/AIDS and human rights (consolidated version)*, Kontoret för FN:s högkommissarie för mänskliga rättigheter och Unaids, 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

