

Rus og nevrobiologi



Rusmiddelforskning er høyt prioritert i USA. I mars 2002 reiste åtte norske forskere fra fagene nevrologi, psykiatri, farmakologi og helseadministrasjon til USA for å studere nevrobiologisk rusmiddelforskning hos noen av de fremste innen feltet. Mye av denne forskningen har ikke tradisjon i Norge, noe som vil kunne motvirke implementeringen av ny klinisk kunnskap. Målet med turen var å se, lære, hente inspirasjon og kanskje knytte kontakter for fremtidig forskning.

I løpet av noen hektiske dager besøkte vi (Geir Bråten, Marte Handal, Brit Haver, Jørg Mørland, Lars Slørdal, Frode Willoch og undertegnede) fire sentrale forskningsmiljøer i New York, Michigan og Texas som hver for seg er viktige tyngdepunkter innen nevrobiologisk rusmiddelforskning.

Brookhaven National Laboratory

Brookhaven (www.bnl.gov/world) ble bygd i 1947 i Upton, Long Island, som ledd i amerikanernes satsing på atomforskning. Laboratoriet drives av energidepartementet og har over 3 000 ansatte. I Brookhaven finnes bl.a. verdens største partikkelakselerator, og laboratoriet har hittil fostret fire nobelprisvinnere. Vi besøkte det medisinske forskningscenteret, der man særlig driver med PET og funksjonell MR hos mennesker for å se på virkninger av rusmiddelbruk og annen avhengighet. De omfattende studiene ved instituttet er muliggjort gjennom en imponerende tilgang til ulike lavgradige radioaktive substanser som kan injiseres. Det er viktig å ha slike stoffer i nærheten, da de har en begrenset levetid.

I en rekke studier har man bildemessig fremstilt ulike deler av hjernens neurotransmittersystemer, for eksempel dopamintransportører, dopaminreseptorer og monoaminoksidase A og B, og undersøkt cellenes metabolske aktivitet in vivo gjennom å visualisere glukoseomsetningen. Kort fortalt oppfatter forskergruppen rusmiddelavhengighet som en hypodopaminerg tilstand i det mesolimbiske dopaminerge system. Det kan se ut som om noen personer gjennom variasjoner i det dopaminerge transmittersystem

er mer utsatt for avhengighet enn andre. Men først og fremst er de endringene man ser et produkt av misbruk (1, 2). Noen studier peker i retning av at mange ulike naturlige stimuli formidler sine signaler gjennom de samme dopaminerge baner som rusmidlene. Gruppen har også vist at en direkte effekt på monoaminoksidasene kan forklare en observert sammenheng mellom nikotinabstinnens og affektforstyrrelser (3).

Leder av Brookhaven-gruppen er den fargerike psykiateren Nora Volkow, som opprinnelig kommer fra Mexico – Trotskijs oldebarn. Hun har flere publikasjoner i *Nature*, er medlem av det prestisjetunge Institute of Medicine, har vunnet en rekke priser og er selv «blitt avhengig av Bach», ifølge et intervju (4). I en alder av 43 år ble hun den yngste laboratoriesjefen ved Brookhaven noensinne. Vi observerte for øvrig at de

tross for sitt russiske etternavn er meget amerikansk. Hans gruppe holder på med reseptorfarmakologi i forhold til opiat, og sjefen for klinisk smertebehandling hadde det passende navnet dr. Payne. Pasternak og Payne understreket hvordan individuelle variasjoner gjør det nærmest meningsløst å standardisere smertebehandling. Ifølge Pasternak skyldes dette bl.a. at det sannsynligvis er flere μ -reseptorer enn opprinnelig antatt. Forskningen deres dreier seg særlig om utprøving av forskjellige μ -agonister og μ -antagonister.

En helg i New York gav oss muligheten til å inspisere Ground Zero, tomten der World Trade Center stod, og ellers følge forskjellige personlige preferanser, fra intellektuell kafé i Greenwich Village til besøk i trekkspillverkstedet til italieneren Alessandro Carozza, Piazzollas reparatør, på 48. gate.



Forsøksrotter i oppholdsbur og Lars Slørdal ved Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor. Foto Jørgen G. Bramness

fleste toppforskerne, både i hennes gruppe og dem vi traff senere, var innvandrere. Det sier kanskje noe om hvilke økonomiske betingelser gode forskningsmiljøer i USA kan tilby, så gode at man stort sett kan velge øverst på den globale hyll.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Midt på Manhattan ligger Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, som både er sykehus og forskningsinstitutt (www.mskcc.org/mskcc/html/44.cfm). Her har man også en fargerik leder, Gavril W. Pasternak, som til

Ann Arbor

Turen gikk videre til University of Michigan i Ann Arbor. Ann Arbor er prototypen på en amerikansk universitetsby, lærestedet er krumtappen i alt. Her finner vi også det imponerende laboratoriet til psykologen Terry E. Robinson (www.umich.edu/~neurosci/faculty/robinson.htm) og hans mange medarbeidere. Forskningen rundt incentivsensibilisering (5–7) stammer for det meste fra studier i dyremodeller, men det er fristende å trekke paralleller til mange lett gjenkjennelige fenomener i den kliniske virkeligheten. Hvorfor er jakten på den opprinnelige rusopplevelsen hos intravenøse stoffmisbrukere så intens, når mange hevder at en slik rusopplevelse aldri kommer igjen? Hvordan kan søkingen et-

ter rus bli en så altoverskyggende aktivitet for mange kroniske misbrukere? Hvordan kan det ha seg at rusrelaterte stimuli (penger, miljøer, brukerutstyr) ofte er like sterke triggerer for tilbakefall som rusmidlet i seg selv? Og hvorfor er enkelte misbrukere like sårbare overfor tilbakefall år etter at de sist inntok rusmidlet?

Robinson og hans nederlandske medarbeider Hans Crombag mener at de tradisjonelle modellene for forståelse av misbruk, der det hevdes at man ruser seg for å oppleve de gode sidene ved rus eller for å unngå de negative ved abstinensen, ikke kan forklare

disse fenomenene. Deres modell (fig 1) kan derimot bidra med forklaringer. De hevder også at den viktigste nevrobiologiske faktoren er den psykologiske. Rotter som vokser opp i stressende miljøer eller uten foreldrekontakt, søker rus og blir lettere offer for avhengighet. Flere av deres forsøk viser at det er mye lettere å inducere avhengighet i fremmede enn i kjente miljøer (8). Forandringer i hjernen ved rusmiddelbruk er forstørrede og forvrengte varianter av det man finner etter at hjernen blir utsatt for naturlige stimuli.

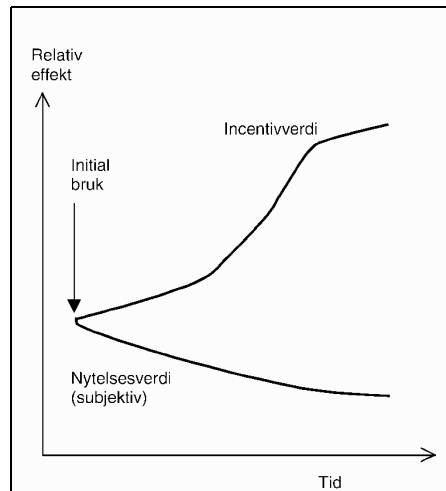
Men Ann Arbor kunne by på mer enn Robinson og hans rotter. Den ene kvelden var vi på konsert med Leif Ove Andsnes og St. Petersburg-filharmonikerne. På programmet stod bl.a. Rachmaninovs sjeldent spilte klaverkonsert nr. 1, der Andsnes som vanlig gjorde en kjempeinnsats. Mest imponerende var likevel orkesterets fremførelse av Sjostakovitsj's femte symfoni, særlig tatt i betraktning at det noen få dager tidligere var blitt kastet av flyet i Washington D.C. pga. fyll! Fremførelsen var en promilleprøve god som noen, for ingen kan få til et så gjennomsløkt og nydelig samspill med alkohol i blodet!

University of Texas Southwestern Medical Center

Psykiater Eric Nestler (www3.utsouthwestern.edu/molpsych/) er en meget profilert forsker innen cellulær og molekylær rusforskning, med mange publikasjoner i både *Nature* og *Science*. Han var vel etablert på Yale-universitetet, men syntes universitetsbyråkratiet der ble for massivt. Derfor gikk han ut på markedet og spurte om noen var interessert i å gi hans toppforskningsgruppe frie hender og gode betingelser. I Dallas satt pengene løst, og nå har han et imponerende forskningslaboratorium som ennå er i oppbyggingsfasen.

Nestlers gruppe har gitt vesentlige bidrag til forståelsen av rusrelaterte og psykiatriske lidelsers nevrobiologi. De studerer særlig det som skjer når man endrer atferd fra det å bruke et rusmiddel av og til og under tilsynelatende kontroll til et ukontrollert bruksmønster. Blant viktige arbeider fra denne gruppen går mange på tidlige genuttrykk etter eksponering for rusmidler i den akutte og subakutte fase etter starten av en ruskarriere. Rusmiddeleksponering endrer den synaptiske transmisjon i sentrale hjerneavsnitt, og kronisk bruk av rusmidler endrer genekspressjonen, som igjen endrer hjernens signaloverføring. Også disse forskerne understreker at toleranse kan oppstå ved kontinuerlig administrering av rusmidler, mens intermitterende dosering raskere fører til avhengighet.

De fleste leger har i studiet lært at hjernen ikke danner nye nevroner etter en viss alder. Men nye nevroner dannes bl.a. i hippocampus hele livet (9). Man kjenner ikke helt betydningen av de funn som er gjort, men hippocampus har betydning for læring, hukommelse og følelser. Det er vist endringer i hippocampus ved en rekke psykiske lidel-



Figur 1 For mange effekter av rusmiddelbruk utvikler man toleranse. Økende doser er nødvendig for å gi samme effekt over tid. For andre effekter kan man oppleve sensitisering, dvs. en økende effekt på samme dose. Innenfor teorien om incentivsensibilisering skiller man mellom hvor mye man liker et stoff på den ene siden og den betydningen stoffet har for en på den andre. Man kan altså oppleve både at man stadig trenger mer stoff for å få den ønskede virkningen, samtidig som «bivirkningene» øker (6)

ser. Kan det for eksempel være slik at substitusjonsbehandling av opiatavhengige kan hindre en naturlig nydanning av nevroner i disse hjerneavsnittene (10)? På den annen side kan antidepressiver øke neurogenesen (11). Kan dette forklare oss noe om depresjonens årsak eller hvorfor antidepressiver først virker etter en tid?

I Dallas strømmer pengene opp av jorden, og det var tydelig at de rike republikanerne syntes det var OK å bruke dem på rusforskning. Noen av oss kjøpte cowboyhatt, og vi kjørte til beeflunsj i en lang, svart limousin.

Generelt inntrykk

Vi ble meget imponert over hva vi så. Dedicerte heltidsforskere i store grupper med et vell av kunnskaper og teknikker. Rusmiddelforskning er høyt prioritert i USA og er til dels en motor i forhold til annen forskning. Ny kunnskap som kommer andre felter til gode utvikles. For eksempel kan psykiatrisk nevrobiologisk forskning trekke veksler på en rekke av de oppdagelser som gjøres innen rusmiddelforskningen. Skulle noen fremdeles leve i den villfarelse at biologisk forskning representerer en endimensjonal, instrumentalistisk forståelse, ble dette grundig tilbakevist. Tvert imot ble vi presentert for ekspansive og kreative ideer om avhengighet og misbruk nettopp i disse nevrobiologiske miljøene. Nye, avanserte teknikker gir ny viten og ny forståelse, som igjen kan gi næring til nye paradigmer. Et eksempel er Terry Robinsons incentivsensibiliseringsmodell, som øker forståelsen av hvilke bio-

logiske prosesser som korrelerer med avhengighet. Det betyr ikke at man har funnet den endelige nevrobiologiske forklaringen på rusmiddelbruk og avhengighet, men det betyr ny kunnskap om hvorfor folk starter med og ikke stopper med misbruk. Slik kunnskap om hva misbruk og eventuell substitusjonsbehandling kan føre til i hjernen, kan bane vei for nye behandlingsstrategier og intervensjonsmuligheter og setter spørsmålsteget ved gamle sannheter.

Vi som reiste, kjente feltet godt fra før, og noen av oss arbeider med tilsvarende forskning til daglig. Vi vet at mye av denne forskningen ikke har tradisjon i Norge, noe som vil kunne motvirke implementeringen av den nye kliniske kunnskapen som nå kommer. Men vi ser en rekke mulig samarbeidsprosjekter mellom allerede eksisterende miljøer her i Norge og våre venner «over there».

Jørgen Bramness

Statens rettsstoksikologiske institutt
Postboks 495 Sentrum
0105 Oslo

Olaf Gjerløy Aasland

Legeforeningens forskningsinstitutt
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Litteratur

1. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler M et al. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *J Neurosci* 2001; 21: 9414–8.
2. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2015–21.
3. Volkow ND, Fowler JS, Ding YS, Wang GJ, Gatley SJ. Imaging the neurochemistry of nicotine actions: studies with positron emission tomography. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: S127–32; discussion S139–40.
4. www.mapinc.org/drugnews/v00/n1896/a08.html
5. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18: 247–91.
6. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95: S91–117.
7. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103–14.
8. Crombag HS, Badiani A, Chan J, Dell'Orco J, Dineen SP, Robinson TE. The ability of environmental context to facilitate psychomotor sensitization to amphetamine can be dissociated from its effect on acute drug responsiveness and on conditioned responding. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 680–90.
9. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–7.
10. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7579–84.
11. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.