



emcdda.europa.eu

Fokus på narkotika

Udgivelse fra Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug

ISSN 1681 – 6315

Neurobiologisk forskning i narkotika: etiske og strategiske konsekvenser

Narkotikamisbrug er en adfærd, der er kendetegnet ved, at individet mister kontrollen over sit forbrug. Misbrugerne ønsker nogle gange at komme ud af misbruget, men synes, det er vanskeligt at stoppe, på trods af at de ofte oplever, at misbruget har negative konsekvenser. Den seneste udvikling inden for neurobiologi kan hjælpe os med bedre at forstå denne proces. Derudover giver denne udvikling nu et stærkt videnskabeligt grundlag for at se narkotikamisbrug som en psykisk lidelse, der oftest betegnes som en kronisk, tilbagevendende hjernesygdom.

Hovedparten af den neurobiologiske forskning i misbrug har fokuseret på den rolle, den narkotikaudløste neurotransmitter dopamin spiller for den gentagne aktivering af »belønningssystemet« – et kredsløb bestående af en mange forskellige cerebrale strukturer, der fungerer som et barometer, og som viser en persons fysiske og psykiske tilstand. Takket være den seneste tids hastige teknologiske udvikling inden for dette område er der fremkommet nye modeller, som tager højde for andre neurotransmitters betydning i processen og undersøger den rolle, individernes genetiske forskelle spiller. Ved at få et bedre

indblik i, hvordan et misbrug udvikler sig, kan denne forskning muligvis danne grundlag for nye psykologiske og farmakologiske behandlinger og forebyggelsesstrategier. Resultaterne er indtil videre opmuntrende, men deres konsekvenser kan let overvurderes eller fejlfortolkes og rejser endvidere en række vigtige etiske spørgsmål, der kræver nøje overvejelse. Dette dokument giver et overblik over den vigtigste udvikling inden for dette område, og det understreges, at alle potentielle nye metoder skal underkastes en streng evaluering med hensyn til deres sikkerhed og effekt, før de indføres som standardpraksis.

Definitioner

Neurotransmitter: Et kemisk stof, der produceres og frigives af neuronerne. Nogle af disse molekyler (GABA, glutaminsyre) deltager i kommunikationen mellem neuronerne, mens andre (dopamin, noradrenalin, serotonin) modulerer (forstærker eller svækker) oplysningerne.

Belønningssystem: Dette kredsløb i hjernen forstærker éns adfærd, når det aktiveres. De foreliggende data viser, at misbrugsstoffer giver velbehag, fordi de aktiverer dette system.

Hovedemner kort fortalt

1. Den neurobiologiske forskning forsøger at forstå, hvordan vanedannende stoffer forårsager neurokemiske ændringer i hjernens belønningssystem, gør det tiltrækkende at bruge disse stoffer og ansporer til at bruge dem igen og igen.
2. Flere og flere undersøgelser viser, at kronisk stofbrug kan fremkalde varige forstyrrelser i moduleringen af de neurokognitive kredsløb, der indvirker på motivation og opmærksomhed, beslutningstagning og evnen til at hæmme impulser.
3. Neurobilleddannelse og genetiske teknologier kan være med til at definere de inderste misbrugsmekanismer mere nøjagtigt og til at identificere de personer, der har større risiko for at udvikle et misbrug, hvilket potentielt vil gøre det muligt at målrette indsatsen mod sådanne personer.
4. Nye farmakoterapier, som er rettet mod specifikke neurotransmittersystemer, farmakologiske narkotikaimplantater, narkotikavacciner og neurologiske behandlinger vil potentielt kunne helbrede misbrug.
5. Neurovidenskaben og den genetiske forskning lover at komme med en detaljeret forklaring på hjerneprocesserne. Kausale eller overforenklede misbrugsmodeller kan imidlertid også føre til tvangsforanstaltninger over for misbrugerne, forsømmelse af vigtige sociale politikker eller en reduktion i støtten til eksisterende, dokumenterede behandlingsmetoder.
6. Der er et presserende behov for at undersøge de etiske og strategiske konsekvenser af den neurovidenskabelige forskning i misbrug for at sikre, at udviklingen sker på en måde, der respekterer menneskerettighederne og beskytter de etiske værdier som samtykke, frihed, lighed og privatlivets fred.

1. Neurobiologisk forskning i misbrug

Stort set alle de stoffer, der er kendt for at medføre misbrug eller at være vanedannende for mennesker, øger frigivelsen af neurotransmitteren dopamin i den subkortikale struktur, nucleus accumbens. De neuroner, der frigiver dopamin, har cellekroppen placeret i det ventrale tegmentalområde og i substantia nigra (se figur). Disse dopaminerge neuroner udgør det mesokortikolimbiske system. De stimulerer forskellige cerebrale strukturer som f.eks. præfrontal cortex, amygdala og hippocampus, som er dele af det såkaldte belønningssystem.

Da misbrugsstoffer frigiver dopamin og aktiverer belønningssystemet, hævdes det i de fleste neurobiologiske misbrugsmodeller, at misbruget skyldes en ændring i de kinetiske reaktioner og øget dopaminfrigivelse. Denne dysregulering ville svare enten til en øget reaktivitet af de dopaminerge neuroner over for specifikke stimuli, der er forbundet med det behagelige og vanedannende produkt, eller til en nedregulering af dopaminsignalet og en dæmpelse af aktiviteten i belønningssystemet. Under naturlige forhold frigives dopamin, når en behagelig oplevelse er ny, er bedre end forventet eller er helt uventet. Denne dopaminfrigivelse hjælper individet med at huske signaler, der giver en belønning. Når dopaminsystemet bliver overstimuleret som følge af brugen af stoffer, kan den fortsatte gentagelse af disse virkninger dominere andre vigtige, målrettede aktiviteter.

2. Nye neurobiologiske misbrugsmodeller

Flere nye undersøgelser påviser, at på trods af den afgørende og ubestridelige rolle, dopamin spiller i belønningsprocessen, medfører misbrugsstoffer ikke nødvendigvis misbrug gennem en direkte påvirkning af de dopaminerge neuroner. Der findes en del dokumentation for, at dopamin virker downstream i forhold til to andre neuromodulatorer, noradrenalin og serotonin, der henholdsvis indvirker på et individs årvågenhed og impulsivitetskontrol. Dyreforsøg viser, at de noradrenerge og serotonerge neuroner er koblet sammen (dvs. begrænser hinandens aktivitet), og at gentagen

eksponering for misbrugsstoffer forstyrrer denne regulering. Med tiden bliver de noradrenerge og serotonerge neuroner autonome og hyperreaktive over for eksterne stimuli, og denne narkotikainducerede, varige frakobling forklarer uden tvivl dysfunktioner med hensyn til motivation og evnen til at hæmme impulser.

Ifølge dyreforsøg og anden dokumentation er der stor forskel på, hvor stor risikoen er for, at et individ kommer ud i et misbrug. Takket være de nye teknologier kan den neurobiologiske forskning begynde at identificere neuropsykologiske og genetiske forskelle hos individer, hvilket kan have betydning for, om de kommer ud i et misbrug, hvis de bruger stoffer.

3. Nye teknologier inden for misbrugsforskning

Fremskridtene inden for gen- og molekylærbiologi, f.eks. muligheden for at klonе og sekvensere receptorundertyper, transportører og endogene agonister, har gjort, at forskerne er i stand til at identificere og specifikt ramme relevante receptor- eller transportørloci med stoffer, der enten blokerer (antagonister) eller fremmer (agonister eller delvise agonister) aktiviteten. Derudover er der blevet anvendt genmanipuleringsteknikker på dyremodeller med henblik på at øge (dvs. overekspressionsmutanter) eller blokere (dvs. transgene knockout af dominant-negative mutanter) aktiviteten i et specifikt molekyle, der skulle analyseres.

På mennesker har man forsøgt at identificere specifikke gener med misbrugsrisiko ved hjælp af genetiske undersøgelser. Takket være omfattende koblings- og associationsundersøgelser har man identificeret adskillige lovende kandidatgener, der øger et individs risiko for at komme ud i et misbrug, men hidtil er kun få af disse alleler blevet konsekvent repliceret, og mange af associationerne er svage.

Neurobilleddannelse ved anvendelse af teknologier såsom funktionel magnetisk resonansbilleddannelse (fMRI), positrontomografi (PET), enkeltfotonemissionstomografi (SPECT), magnetoencefalografi (MEG) og elektroencefalografi (EEG) har givet os indsigt i, hvordan narkotikainducerede

»Udviklingen inden for neuroforskning ændrer vores viden om, hvordan mennesker bliver afhængige af stoffer, og skaber nye perspektiver for forskningen i nye behandlingsmetoder. Vi skal dog sørge for, at sådanne nye metoder med gavnlig effekt evalueres nøje, før de indføres, for at sikre størst mulig succes og økonomisk effekt.«

Wolfgang Götz,
EONN's direktør

ændringer i hjernen kan forårsage den form for kognitive mangler, man ser hos stofmisbrugere. Disse ikke-invasive teknikker kan være med til at identificere neuropsykologiske mangler, der kan være den primære årsag til et individs manglende evne til at holde op med at bruge stoffer.

4. Traditionelle og nye metoder til behandling af misbrug

Misbrug behandles traditionelt med en kombination af farmakologiske og psykosociale behandlinger. Normale farmakologiske behandlinger omfatter: (a) lægemidler, der enten gør det vanedannende stof virningsløst (f.eks. naltrexon til forebyggelse af tilbagefald ved heroinmisbrug) eller gør det ubehageligt (f.eks. disulfiram ved alkoholmisbrug), og (b) lægemidler, der erstatter det vanedannende stof med en mindre skadelig udgave af stoffet (f.eks. opioidsstitutionsbehandling med methadon). Nikotinerstatningsterapi er en almindelig form for substitutionsbehandling for rygetobak, men er ikke særlig effektiv. Nogle behandlinger kan endvidere anvendes i et kort tidsrum for at hjælpe et individ med at blive vænnet af med alle stoffer. Det psykosociale arbejde består i kognitiv adfærdsterapi, motivationelle interviews, rådgivning om stoffer eller 12-trins støttegrupper. Disse terapier er et vigtigt supplement til de farmakologiske og medicinske behandlinger med henblik på at få et positivt resultat på langt sigt.

Fremgangen inden for neurobiologisk forskning i misbrug har udmøntet sig i anvendelse af lægemidler, som er målrettet mod det

dopaminerge system. Denne strategi har imidlertid endnu ikke vist sig at være effektiv ved misbrugsbehandling, muligvis fordi behandlingen har været rettet mod den forkerte dopaminreceptor (dvs. D2), eller fordi der også skal tages højde for andre modulatoriske neurotransmittersystemer.

Flere andre nye behandlingstilgange er under udvikling eller undersøges, hvilket kan give nye tilgange til behandlingen af nogle former for stofafhængighed. Disse behandlinger omfatter immunterapier i form af »vacciner« mod virkningerne af nikotin, kokain og heroin, der fungerer ved at sætte sig fast på målstoffet i blodet og dermed forhindre det i at nå frem til hjernen. Neurokirurgi er den mest invasive og permanente form for forsøgsbehandling, men der er en voldsom etisk modstand mod denne fremgangsmåde. Dyb hjernestimulering er mindre ekstrem, men vækker fortsat etiske bekymringer. Denne behandling omfatter indførelse af elektrisk stimulerende elektroder i de områder af hjernen, der er misbrugsramt, f.eks. insula. Transkraniell magnetisk stimulation er en mindre invasiv behandlingsform, hvor en lille magnetisk spole anbringes på kraniet af en person for at blokere for eller fremme den neurale aktivitet. Ingen af disse metoder er dokumenteret for øjeblikket, og de er alle forbundet med potentielle omkostninger og mulige gavnlige virkninger.

5. Kausalmodeller for misbrug

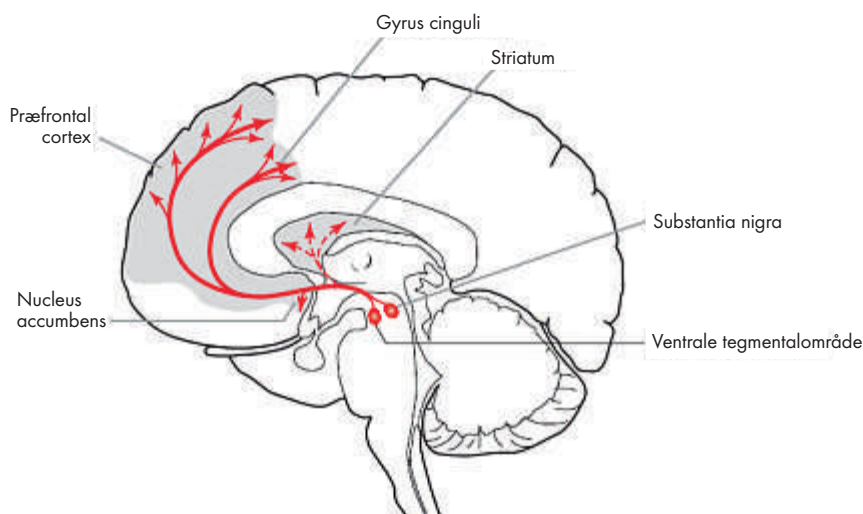
Det er vigtigt at vide, hvordan misbrug opfattes i samfundet, når man skal afgøre, hvordan man skal reagere på det. Definitionen af misbrug som en lidelse, hvor et individ mister kontrollen over sit stofbrug, kan sammenlignes med tidligere tiders opfattelse, hvor stofbrugere blev anset for at være selvstændige individer, der frivilligt begik ulovligheder. Selv i dag er nogle forfattere skeptiske over for eksistensen af misbrug, og spørgsmålet om, i hvor høj grad misbrugerne har kontrol over deres handlinger, er fortsat en væsentlig faktor. Fortællingerne for, at misbrug kan skyldes hjernesygdom, udfordrer den holdning, at stofbrug altid er et frivilligt valg, idet det hævdes, at længerevarende brug af stoffer resulterer i varige ændringer i hjernestrukturen, hvorved den frivillige kontrol forsvinder. Til trods for, at disse ændringer i hjernen kan forklare, hvorfor misbrugere bliver ved med at bruge stoffer, selv om stofferne ikke længere har nogen behagelig virkning, og der er alvorlige bivirkninger forbundet, kan denne model også anvendes til at vise, at misbrugere mangler den kontrollfølelse, der skal til for at træffe et informeret valg eller handle derefter. Stofbrug dækker over en kompleks række adfærdsformer, og selv misbrugernes kontrolmønster varierer. En af risiciene ved en overforenklet fortolkning af

den seneste neurobiologiske dokumentation er, at den kan anvendes uhensigtsmæssigt til at retfærdiggøre tvangsbehandlinger, højinvasive eller endda skadende behandlinger iværksat af tilhængerne, der er for optimistiske med hensyn til deres evne til at helbrede misbrug og ikke tager tilstrækkeligt hensyn til menneskerettighederne og de etiske konsekvenser i et bredere perspektiv.

6. Etiske og strategiske konsekvenser

Den neurobiologiske forskning kan i høj grad være med til at give os en bedre forståelse af, i hvor stor udstrækning misbrugere har kontrol over deres handlinger og dermed er i stand til at tage et ansvar. Misbrugernes evne til at foretage egne valg i forhold til deres stofbrug, er uden tvivl begrænset, når de er akut påvirkede eller oplever alvorlige afvænnings symptomer. Omfanget heraf er imidlertid meget forskelligt fra individ til individ, og det informerede samtykke, dvs. den proces, hvorved en person accepterer at modtage behandling med fuld viden om behandlingens eventuelle risici og positive virkninger uden tvang, kan og bør opnås, når patienten er blevet stabiliseret. Hvis den neurobiologiske forskning udmønter sig i nye behandlingsmetoder, kommer de med i og supplerer forhåbentligt rækken af eksisterende behandlinger. Patienterne skal have oplysninger om de nye behandlingsmuligheder, og omkostningerne ved og de positive virkninger af nye terapier skal overvejes nøje sammen med deres potentielle effektivitet. Det er svært at retfærdiggøre invasive eller farlige behandlinger, hvis der allerede findes sikrere muligheder. Det vil uden tvivl vække store etiske bekymringer, hvis patienter nægtes muligheden for frit at vælge, hvilken behandling de vil have. Dette vil navnlig få betydning for de behandlinger, der tilbydes inden for det strafferetlige, hvor tvangselementet kan være til stede. Et almindeligt accepteret etisk princip er, at plejen i fængsler bør være den samme som den pleje, samfundet som sådan har adgang til. Der ville opstå etiske problemer, hvis de nye terapier i uforholdsmæssig grad blev rettet mod de frihedsberøvede, og de blev nægtet adgang til behandlinger med dokumenteret effekt.

Dopaminerge projektioner fra mellemhjernen til forhjernen



Bemærk: De mesokortikolimbiske dopaminerge neuroner fra det ventrale tegmentalområde og substantia nigra projiceres til en vigtig del af belønningssystemet, nucleus accumbens, og til de kortikale områder, der primært indvirker på et individs beslutningstagning og altså på, om individet beslutter sig for at bruge stoffer (f.eks. præfrontal cortex og cingulate gyrus). Projektioner fra mellemhjernen skaber også forbindelser til caudatus og putamen (benævnt striatum på figuren).

Kilde: (Hyman et al., 2006).

Fokus på narkotika er en række strategidokumenter, som udgives af Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug (EONN), som ligger i Lissabon. Strategidokumenterne udgives regelmæssigt på Den Europæiske Unions 23 officielle sprog plus norsk og tyrkisk. Originalsprog: engelsk. Gengivelse er tilladt med kildeangivelse.

Ønsker du et gratis abonnement, kan vi kontaktes via email på publications@emcdda.europa.eu

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

Konklusioner og strategiske overvejelser

1. Neurovidenskaben vil kunne give os en bedre forståelse af misbrug og vil muligvis kunne resultere i nye behandlingsformer. Arbejdet inden for dette område skal fortsat støttes, og det skal undersøges, hvordan den europæiske forskning kan fremmes og organiseres bedst muligt
2. Antagelsen om, at gentagen brug af misbrugsstoffer medfører varige ændringer i den cerebrale neurotransmission, er et kraftigt argument for forskning, der er rettet mod at karakterisere disse ændringer og finde måder at afhjælpe dem på.
3. Nye metoder såsom neurobilleddannelse og genetisk forskning kan være med til at give en bedre forståelse af, hvorfor nogle individer er i større fare for at blive misbrugere, om end de sociale faktorer selvfølgelig også spiller en væsentlig rolle. Det er imidlertid fortsat uvist, i hvor høj grad disse metoder kan anvendes i praksis.
4. Effekten af nye immunologiske metoder og neurologiske teknikker skal undersøges nøje. Nogle metoder inden for dette område kan anvendes på en måde, der rejser væsentlige etiske og sociale spørgsmål, som kan fjerne eller måske endda overskygge de potentielt positive virkninger.
5. Den neurobiologiske forskning støtter en »medicinsk misbrugsmodel«. Mange narkotikaspørgsmål vedrører imidlertid brugen af ulovlige stoffer uden for misbrug, og spørgsmålet om, hvilke metoder der er hensigtsmæssige med henblik på at ansøre misbrugere til at modtage behandling – især dem, der ikke vil behandles – er yderst kritisk.
6. En af de store politiske udfordringer bliver at finde en måde, hvorpå man kan oplyse offentligheden om misbrugets neurobiologiske baggrund, og samtidig erkende, at de individuelle og sociale valg også har betydning for stofbrug og stofmisbrug.

Vigtigste kilder

Deroche-Gamonet, V., Belin, D. og Piazza P.V. (2004): »Evidence for addiction-like behavior in the rat«, *Science*, bind 305, nr. 5686, s. 1014-17.

EONN (2009): »Addiction neurobiology: ethical and social implications«, *Monograph* nr. 9, Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug, Lissabon (trykt udgave).

Goodman, A. (2008): »Neurobiology of addiction: An integrative review«, *Biochemical Pharmacology*, bind 75, 1. udgave, s. 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*, bind 29, s. 565-98.

Nutt, D., Robbins, T. og Stimson, G. (2007): »Drugs futures 2025«, i: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, s. 1-6.

Schultz, W., Dayan, P. og Montague, P. R. (1997): »A neural substrate of prediction and reward«, *Science* 275, s. 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*, bind 75, 1. udgave, s. 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*, bind 47, 1. tillæg, s. 3-13.

Webinformation

FN's Generalforsamling (1948), FN's menneskerettighedserklæring, FN, Helsingfors
<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/dns.pdf>

UNAIDS (2006), International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (konsolideret udgave), FN's Højkommissariat for Menneskerettigheder og »Joint United Nations Programme on 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



OFFICIEL UDGIVER: Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationer
© Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug, 2009
DIREKTØR: Wolfgang Götz
FORFATTER: Dr Jean-Pol Tassin, forskningsdirektør, Inserm, Collège de France
REDAKTØR: Marie-Christine Ashby
GRAFISK DESIGN: Dutton Merryfield Ltd, United Kingdom
Printed in Luxembourg