

Är koffein beroendeframkallande?

Världens mest nyttjade psykoaktiva substans påverkar samma delar av hjärnan som kokain

Koffein påverkar samma delar av hjärnan som till exempel kokain, men på ett helt annat sätt. Koffein är världens mest nyttjade psykoaktiva substans. I västvärlden konsumerar åtminstone 80 procent av den vuxna befolkningen koffein i mängder som påverkar hjärnan.

Är koffein då beroendeframkallande? Det finns belägg för såväl abstinensreaktioner som svagt beteendestimulerande effekter, men koffein kan inte vidmakthålla dessa beteenden på samma sätt som kokain. Det finns därför ingen anledning att införa begreppet koffeinberoende bland psykiatriska diagnoser.

Artikeln, som redovisar koffeinets missbrukspotential, beskriver tolerans- och abstinenssymtom samt sammanfattar aktuell kunskap om koffeinets verkningsmekanismer, är baserad på en översikt i *Drug and Alcohol Dependence* [1].

Koffein är världens mest brukade psykoaktiva substans. Människor i många länder och med vitt skilda kulturer konsumerar koffein dagligen. Det genomsnittliga intaget är mellan 80 och 400 mg, vilket ger plasmanivåer på 5 till

20 µM. De huvudsakliga koffeinkällorna är kaffe, te och läskedrycker. De andra naturliga xantinerna – teofyllin och teobromin – kommer främst från kakao och choklad, som också ger ett icke obetydligt tillskott av koffein. Koffeinets stimulerande effekter på urinbildning, andning, centrala nervsystemet och hjärt-kärlsystemet är kända sedan länge, och koffein har använts för att behandla exempelvis narkolepsi, astma och apné. Det används också i smärtstillande preparat. Två koffeinmetaboliter, teofyllin och paraxantin, har stimulerande effekter som liknar koffeinets, medan en tredje metabolit, teobromin, har mycket liten effekt.

Koffeinbruk regleras inte av samhället, och koffeinkonsumtion betraktas inte som »droganvändning». Det har emellertid föreslagits att koffein skulle kunna tjäna som »modell drog» i missbrukssammanhang [2] och att samhället borde överväga att införa termen »koffeinmissbruk» (med åtföljande beroende och abstinens) bland drogmissbrukssyndrom.

Bifasiska effekter

Koffeins beteendeeffekter är dosberoende: låga doser ger en central stimulations som upplevs som positiv, medan höga doser har obehagliga effekter som ibland kallas »koffeinism». De flesta människor anpassar sitt koffeinintag för att minimera de negativa effekterna. De bifasiska effekterna hos försöksdjur framgår av Figur 1. Låga doser stimulerar motorken hos gnagare, medan höga doser dämpar djurens aktivitet. Råttor (och möss) söker sig till platser som de förknippar med låga doser koffein (ett beteendemönster som kallas betingad platspreferens), och undviker platser som förknippas med höga doser (betingad platsaversion) [3].

Hos råttor som tränats att känna igen koffein i låga eller höga doser finns också bifasiska skillnader: låga doser generaliseras till andra adenosinreceptorantagonister och till dopaminerga droger som amfetamin och kokain. Höga doser, däremot, generaliseras till en mängd olika droger, däribland inversa bensodiazepinagonister, fencyklidin, pentylentetrazol och papaverin. Detta antyder att koffein i låga, stimulerande

doser har svaga effekter som liknar dem hos dopaminreceptoragonister, medan höga doser har starka effekter som svårigen kan sättas i samband med någon enskild verkningsmekanism.

Människor kan lära sig att känna igen koffein, men förväxlar troligen inte koffeins effekter med dem hos amfetamin eller kokain i någon större utsträckning. Förmågan att känna igen koffein är större när försökspersonen är koffeinabstinent: koffeintillförsel avhjälpas då snabbt abstinenssymtomen [4]. Effekten av höga koffeindoser känns lätt igen, framför allt på negativa symtom som ångslan, nervspänning, oro, nervositet och darrighet.

Beteendeförstärkning, tolerans och abstinens

Koffein har en beteendeförstärkande, »reinforcing», effekt hos såväl djur som människor. Förmåga att förstärka beteenden är ett av flera kriterier för beroendeframkallande medel. Beteenden som lärts in med koffeinbelöning upprätthålls inte lika väl som sådana som belönats med andra psykomotoriska stimulantia som kokain och amfetamin. Koffeins beteendeförstärkande effekt hos människor tycks spegla dels en strävan efter de positiva stimulatoriska effekterna, dels ett undvikande av abstinenssymtomen. Det debatteras vilken av dessa effekter som är den viktigaste.

Tolerans utvecklas till vissa effekter av koffein, men inte alla, hos både djur och människor [5]. Effekterna på stämningsslag och sömn kvarstår efter längre tids koffeinbruk, medan tolerans snabbt utvecklas till effekterna på andning och hjärt-kärlsystemet. Graden av beteendemässig tolerans till de motorstimulerande effekterna av koffein tycks variera i olika djurmodeller. Skillnaderna kan i viss mån bero på de bifasiska effekterna: en övervunnen tolerans för de stimulerande effekterna av låga doser av koffein kan maskeras av de dämpande effekterna av högre doser, för vilka toleransutveckling inte dokumenterats.

Likväl finns det en mängd data som visar att kronisk koffeinbehandling av djur med doser motsvarande dem som uppnås vid »normalt» koffeinbruk hos människor, leder till adaptiva föränd-

Författare

JOHN W DALY

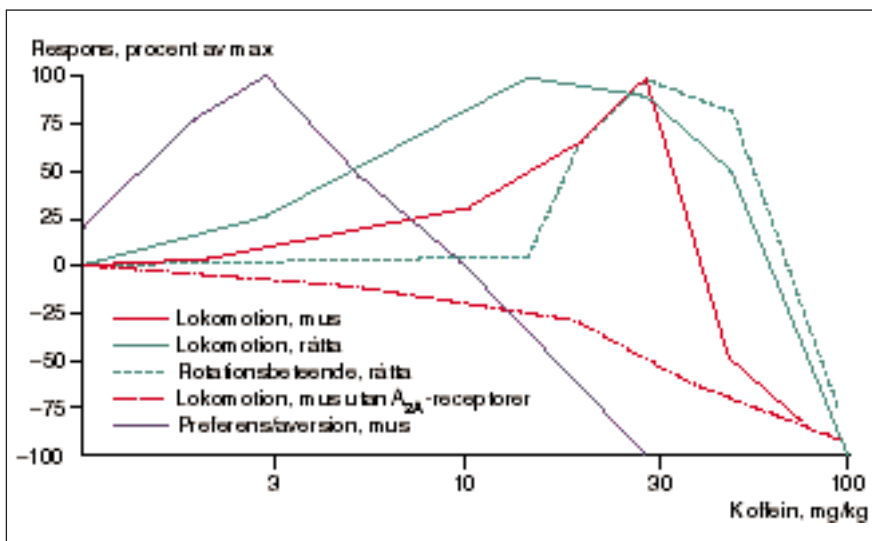
professor, Laboratory of Bioorganic Chemistry, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, USA

JANET HOLMÉN

översättare, redaktör

BERTIL B FREDHOLM

professor; båda vid institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm.



Figur 1. Koffeins bifasiska effekter på beteende hos gnagare. Bilden är baserad på data från följande källor: Lokomotion hos möss [44]; Lokomotion hos råttor [39, 40]; Rotation hos råttor [45]; Lokomotion hos möss som saknar A_{2A} -receptorer [41] [M Parmentier, pers med, 1997]; Betingad platspreferens/platsaversion hos möss [N Patkina, A Kuzmin, E Zvartau, pers medd, 1997].

ringar i organismens svar på koffein [6]. Koffeinbehandling under längre tid leder exempelvis till minskad risk för epileptiska anfall och färre eller lindrigare skador till följd av ischemi, medan akut koffeinintag främjar konvulsioner och förvärrar ischemiska skador.

Koffeinabstinenssymtom kan iaktas hos såväl djur som människor [7, 8]. Hos djur ses exempelvis minskad lokomotion och operant beteende; människor rapporterar huvudvärk, trötthet, apati och sömnlighet. Abstinensbesvären börjar långsamt, kulminerar efter ett eller ett par dygn, och av klingar efter ytterligare någon dag. Hos både djur och människor försvinner abstinenssymtomen snabbt vid koffeinintag.

Interaktioner med andra droger

Koffein kan påverka intaget och effekterna av andra beroendeframkallande substanser som kokain, alkohol, nikotin och bensodiazepiner. Koffein förefaller kunna prägla de dopaminerga belöningssystem som är av betydelse vid kokainmissbruk, dvs koffeinexponering ökar ett djurs benägenhet att etablera ett kokainsökande beteende [9], och koffein kan även återuppväcka ett utslöcknat beteende som förknippats med kokain [10]. Trots det tycks kokainmissbrukare som även konsumerar koffeinhaltiga drycker ha ett lägre kokainintag än de som inte nyttjar sådana drycker [11], kanske beroende på att långtidsbruk av koffein har andra kon-

sekvenser än akutillförsel. Det finns ett svagt positivt samband mellan koffein och alkoholkonsumtion, och sambandet är starkare om någondera substansen används i stora mängder [12].

Interaktionen mellan dessa substanser är dock ganska komplex och avhängig bl a av de mängder som konsumeras. Hög alkoholkonsumtion leder till ökade adenosinnivåer i hjärnan [13], och koffein är en prototypisk antagonist vid adenosinreceptorer. Det finns slutligen ett samband mellan koffeinkonsumtion och nikotinbruk [14], men de underliggande mekanismerna har inte klarlagts.

Verkningsmekanismer

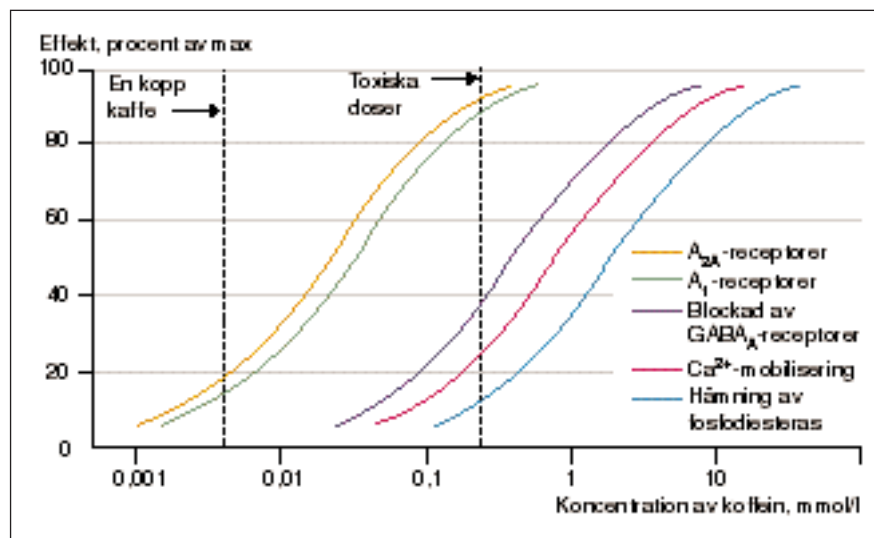
Koffein har ett flertal biokemiska effekter, men i de doser som uppnås vid mänskligt koffeinbruk verkar koffein framför allt som adenosinreceptorantagonist (Figur 2). Avsevärt högre doser skulle krävas för att hämma fosfodiesteras eller frisätta intracellulärt kalcium [15, 16]. Höga doser krävs också för att blockera sådana ef-

fekter av den inhibitoriska transmittorn gammaaminosmörtsyra (GABA) som beror på aktivering av så kallad $GABA_A$ -receptorer. Ytterligare andra måltavlor finns visserligen – diverse enzymer, jonkanaler och upptagsmekanismer – men rent toxiska, ja dödliga, koffeinnivåer krävs för att dessa skall påverkas.

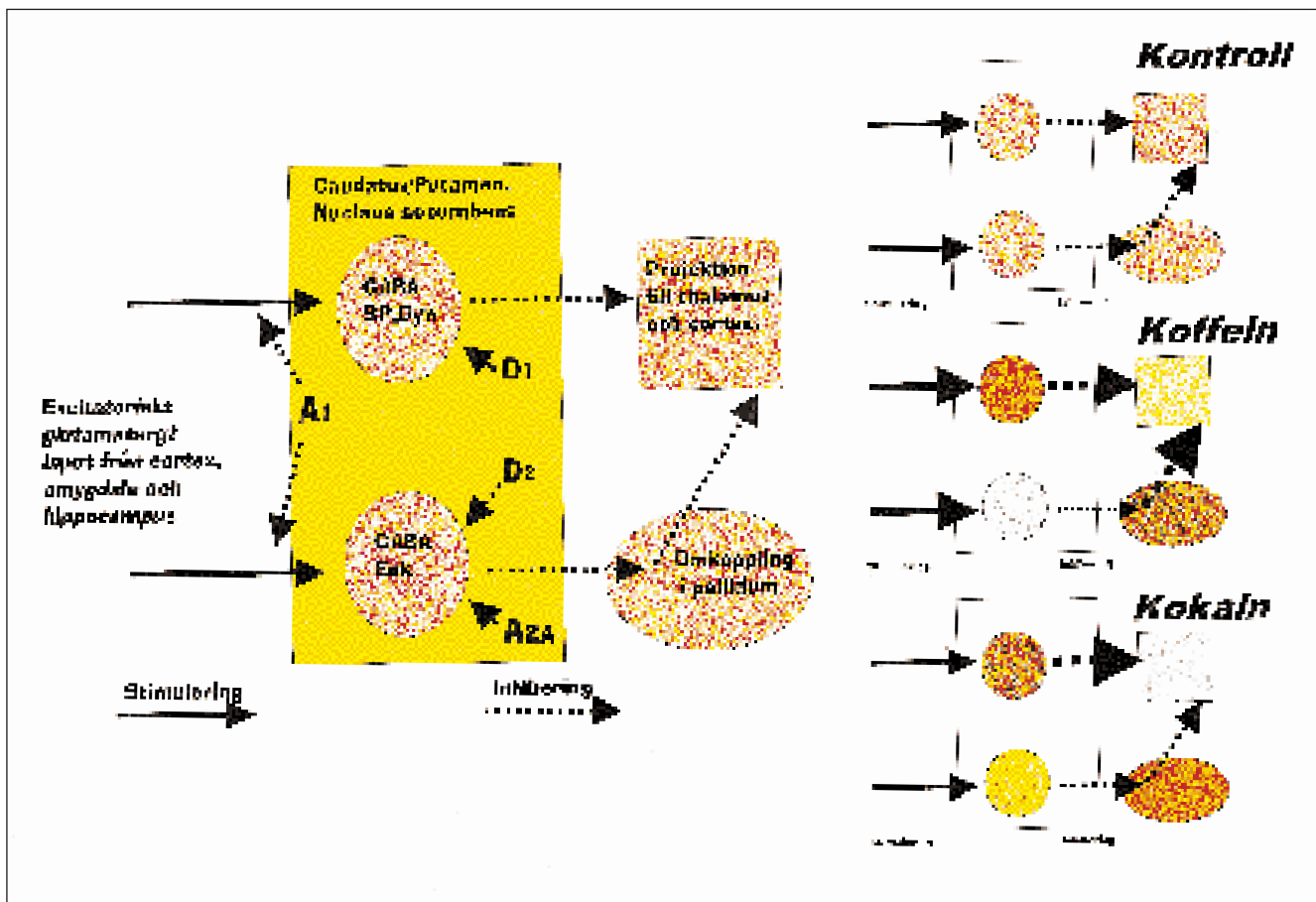
Fyra olika adenosinreceptorer är kända hos däggdjur: A_1 , A_{2A} , A_{2B} och A_3 . När det gäller människans adenosinreceptorer är koffein och teofyllin mest potenta vid A_{2A} -subtypen och mindre potenta vid A_1 - och A_{2B} -subtyperna [17]. Koffein är en dålig antagonist vid humana A_3 -receptorer. I och med att koffein är en antagonist vid adenosinreceptorer kan man inte förvänta någon effekt om inte receptorn är aktiverad redan under basala betingelser. Den endogena agonisten adenosin finns normalt i hjärnan i koncentrationer som räcker för att aktivera A_1 - och A_{2A} -receptorer, men inte A_{2B} (eller A_3 -)receptorer. För att de sistnämnda subtyperna skall aktiveras krävs adenosinnivåer som endast uppträder under patofysiologiska betingelser som ischemi eller epileptiska anfall. Härav drar man slutsatsen att koffein normalt verkar genom att blockera A_1 - och A_{2A} -receptorer.

Det har visat sig svårt att klargöra den relativa betydelsen av A_1 - och A_{2A} -

Figur 2. Koncentrationsberoende effekter av koffein på adenosinreceptorer, fosfodiesteras, $GABA_A$ -receptorer och kalciumfrisättning. Notera att koncentrationsaxeln är logaritmisk och att det följaktligen krävs mellan tio och hundra gånger högre koncentrationer för att påverka fosfodiesteras (som reglerar halten av andra budbärarsubstansen cykliskt AMP), kalciummobilisering, eller $GABA_A$ -receptorer. Lägg också märke till att de koncentrationer av koffein som uppnås efter en kopp kaffe endast påverkar adenosinreceptorer, medan toxiska doser krävs för att de andra biokemiska effekterna skall utlösas.



ANNONS



Figur 3. Schematisk bild över några viktiga neuron, deras receptorer och effekter av centralstimulerande medel.

I den vänstra delen av bilden visas var de adenosinreceptorer som koffein blockerar är lokaliserade. Receptorer av A_1 -typ finns på de exciteriska nervterminalerna, där de hämmar frisättning av glutamat. Aktivering av receptorer för glutamat leder till en ökad aktivitet i inhibitoriska neuron som för information från caudatus/putamen eller nucleus accumbens. Dessa neuron påverkas också av dopamin frisatt från dopaminerga nervterminaler. Receptorer av A_{2A} -typ finns på den ena gruppen av inhibitoriska efferenta neuron i basala ganglierna. Dessa neuron använder GABA och enkefalin (Enk) som transmittorer. De innehåller också dopamin D_2 -receptorer och påverkar beteenden efter att ha omkopplats i globus pallidus.

Dopamin hämmar dessa inhibitoriska neuron, vilket betyder att neuronerna i pallidum blir mer aktiva. Eftersom också de pallidala neuronerna är inhibitoriska blir sluteffekten en hämning av substantia nigra. Dopamin kan också verka på dopamin D_1 -receptorer på en annan grupp av neuron, som utnyttjar GABA, substans P (SP) och/eller dynorfin (Dyn) som transmittorer. Genom att aktivera dessa neuron kommer dopamin att leda till en hämning av de strukturer, framför allt substantia nigra pars reticulata (SNPR) och nucleus entopeduncularis (NE), som via inhibitoriska neuron reglerar aktiviteten i talamus och cortex.

I den högra delen av bilden illustreras hur koffein och kokain kan påverka aktiviteten i dessa olika neuron. Pilarna representerar styrkan av det stimulatoriska (heldraget) eller inhibitoriska (streckat) synaptiska inflytandet. Aktiviteten i strukturerna representeras med färg: ju starkare färg, desto högre aktivitet, ju svagare, desto lägre.

receptorer i koffeins effekter på vakenhet och motorbeteende. Troligtvis samverkar dessa receptorer. Exempelvis har det visat sig att xantiner – däribland koffein – som blockerar både A_1 - och A_{2A} -receptorer har kraftigare beteendeffekter än xantiner som bara blockerar endera receptorsubtypen [18].

Kronisk behandling med koffein kan leda till förändringar i såväl adenosinreceptorer som andra receptorer. Flera receptortyper ökar i antal (uppreglas), däribland adenosin A_1 -, serotonin-, $GABA_A$ -, muskarin- och δ -opioidreceptorer. β -adrenerga receptorer minskar i antal (nedregleras) och nikotinreceptorer desensitiserar efter långvarig koffeintillförsel till möss [15, 19]. Sådana förändringar kan ske också vid dagligt mänskligt koffeinbruk, och kan tänkas påverka svaren på substanser som verkar via de berörda receptorerna. Därmed inte sagt att de adaptiva förändringarna visar vilka som är de primära måltavlor vid akut koffeinbehandling. Det finns en mängd resultat som visar att dopaminerga system spelar en roll när det gäller de positiva effekterna av koffeintag hos djur och människor [20], men dopaminreceptorer förefaller oförändrade vid långtidsbruk av koffein [21].

Adenosin A_1 -receptorer

I hjärnan finns adenosin A_1 -receptorer ansamlade i stor- och lillhjärnbark, i

hippocampus, substantia nigra och vissa kärnor i talamus. Flertalet av receptorerna tycks finnas på synaptiska nervändslut, och receptoraktivering leder till en hämning av transmittorfrisättning [22]. I striatum finns adenosin A₁-receptorer lokaliserade på dopaminerga neuron [23], liksom på glutamaterga kortikostriatala och talamostriatala neuron [24, 25]. Excitatoriska impulser från glutamaterga neuron till efferenta GABAerga neuron i striatum förefaller kontrolleras av såväl A₁- som D₁-receptorer.

Det har nyligen visats att aktivering av dopamin D₁-receptorer och glutamaterga N-metyl-D-aspartat(NMDA)-receptorer leder till frisättning av adenosin som i sin tur verkar vid A₁-receptorer och hämmar glutamaterfrisättning [26]. Det kan vara en sådan indirekt effekt som förklarar varför selektiv hämning av A₁-receptorer ökar motorbeteenden som stimuleras av D₁-agonister [27].

Dessutom kan adenosin A₁-agonister hämma agonist- och antagonistbindning till dopamin D₁-receptorer i striatala membran [28]. Mekanismen för denna effekt är dock okänd.

Sammanfattningsvis finns det en mängd data som antyder att koffein utövar sina beteendeffekter genom att hämma adenosin A₁-receptorer som toniskt aktiveras av den kroppsegna agonisten adenosin.

Koffein påverkar också omsättningen av flera olika neurotransmittorer in vivo genom att påverka nervcellens aktivitet. Adenosin minskar fyrningen i många centrala neuron – däribland noradrenerga, dopaminerga, kolinerga och glutamaterga – troligen genom att aktivera kaliumkanaler. Adenosinantagonisten koffein ökar därför frisättning av dessa transmittorsubstanser, och det finns data som antyder att adenosin har en toniskt hämmande inverkan på acetylkolinfrisättning [29, 30]. Aktivering av de kolinerga banorna i hjärna och hippocampus är av betydelse för vakenhet, och koffeinets uppiggande effekter beror bland annat på ökad kolinerg aktivitet.

Adenosin A_{2A}-receptorer

I hjärnan finns adenosin A_{2A}-receptorer framför allt i caudatus – putamen, nucleus accumbens och tuberculum olfactorium [31], dvs där också dopaminreceptorer finns. A_{2A}-receptorerna är särskilt rikliga i just de GABAerga neuron i dorsala och ventrala striatum som också uttrycker dopamin D₂-receptorer och enkefalin [32]. Däremot finns ytterst få A_{2A}-receptorer i de striatala GABAerga neuron som uttrycker dopamin D₁-receptorer, substans P och dynorfin. Inte heller i kolinerga neuron i

striatum finns A_{2A}-receptorer i något nämnvärt antal.

A_{2A}-receptorer stimulerar adenylylcyklas, medan D₂-receptorer – som finns på samma ställen – hämmar enzymet. De två receptortyperna har rapporterat samverka på två olika sätt. För det första: Aktivering av A_{2A}-receptorer i membranpreparat från striatum minskar D₂-agonisters potens [33, 34]. För det andra: Aktivering av D₂-receptorer minskar storleken på ökningen i cykliskt AMP som erhålls vid aktivering av A_{2A}-receptorer [33].

Genom att blockera toniskt aktiverade adenosin A_{2A}-receptorer i striatum ökar koffein det kroppsegna dopaminets potens vid D₂-receptorer, samtidigt som adenosin A_{2A}-receptorernas stimulerande effekter på produktion av cykliskt AMP i GABAerga neuron i striatum minskas. Medan adenosin A₁-receptorerna troligen mest finns på nervändsluten, där aktivering med kroppseget adenosin kommer att verka hämmande på transmittorfrisättning, finns adenosin A_{2A}-receptorerna framför allt på dendriter [35], och aktivering med kroppseget adenosin kommer att leda till en ökad aktivitet i inhibitoriska GABAerga neuron. A_{2A}-receptorerna på striatopallidala GABAerga neuron skulle kunna öka fyrningsfrekvensen på motsvarande sätt som D₁-receptorerna ökar de striatonigrala GABAerga neuronens fyrningsfrekvens: D₁-receptorer, liksom A_{2A}-receptorer, stimulerar adenylylcyklas. Detta visas schematiskt i Figur 3. Striatopallidala neuron har en viktig hämmande verkan på globus pallidus. Genom att blockera adenosinets basala hämmande effekt skulle koffein kunna disinhibera dessa neuron i globus pallidus, något som också kunnat visas experimentellt [36]. Aktiviteten hos neuronerna i pallidum är betydligt högre om dopamin D₁-receptorer aktiveras dessutom [37]. När D₁-receptorer aktiveras samtidigt som A_{2A}-receptorer hämmas uppstår en synergistisk effekt. Blockad av adenosin A_{2A}-receptorer i striatum mildrar symtom av Parkinsons sjukdom [20, 31, 38].

Mycket av det som nu är känt om koffeinets verkningar på nervaktivitet kommer från studier av så kallad »immediate early genes» (IEG). Dessa gener uttrycks inom en mycket kort tidsrymd efter det att ett neuron aktiverats, och de kan tjäna som markörer för nervaktivitet. Koffein i låga doser orsakar en selektiv minskning av det basala IEG-uttrycket i striatopallidala neuron [39, 40]: koffein tycks således minska aktiviteten i dessa neuron. Minskat IEG-uttryck ses också när D₂-receptorer aktiveras, men koffein reducerar IEG-uttrycket även om D₂-receptorerna är blockerade. Detta antyder att A_{2A}-re-

ceptorer har en ständigt aktiverande effekt på striatopallidala neuron, och att effekten inte kräver D₂-receptoraktivering. Selektiva A_{2A}-antagonister – såväl xantiner som icke-xantiner – har hämmande effekter på IEG-uttryck som i stort liknar koffeinets effekter [40]. Selektiva antagonister har också en viss förmåga att stimulera motorbeteenden, om än inte lika stor som den hos en del oselektiva adenosinreceptorantagonister, till exempel koffein och teofyllin. Att adenosin A_{2A}-receptorer har stor betydelse för de stimulerande effekterna av koffein får ytterligare stöd av iakttagelsen att koffeinets stimulerande effekter uteblir hos möss som saknar A_{2A}-receptorer [41]. Endast de hämmande effekterna kvarstår (Figur 1).

Man vet mycket lite om den eller de mekanismer som leder till motordepression och dysforiska effekter av höga doser koffein. Bland möjliga mekanismer finns fosfodiesterashämning, GABA_A-receptorblockad och effekter på intracellulär kalciumfrisättning. Det faktum att koffein som ges till möss som saknar A_{2A}-receptorer endast leder till hämning kan tolkas som att koffeinets verkningar, oavsett dos, avgörs av balansen mellan två motsatta effekter vars relativa styrka varierar. Det är intressant att höga doser koffein – doser som leder till beteendemässig hämning – ger en ökning av IEG-uttrycket i såväl celler som innehåller D₁-receptorer och substans P som celler som innehåller D₂-receptorer och enkefalin [39, 42]. Ökningen, speciellt i nucleus accumbens, kan motverkas av antagonister vid glutamaterga NMDA-receptorer [43].

Sammanfattning

Koffein har både positiva effekter, som bidrar till den omfattande konsumtionen av koffeinhaltiga drycker, och negativa effekter, som uppträder vid intag av högre doser. De mekanismer som ligger till grund för de negativa effekterna av höga doser koffein är ännu inte klarlagda. När det gäller de positiva effekterna kan en koffeininducerad blockad av A₁-receptorer i striatum tänkas spela en roll, men de viktigaste stimulerande effekterna av koffein förefaller hänga ihop med blockad av adenosin A_{2A}-receptorer som stimulerar GABAerga neuron. När koffein blockerar adenosinreceptorerna får man bl a en stimulering av dopaminerga neuron i belöningssystemen i striatum.

Bör då koffein klassas som en beroendeframkallande drog? Koffein har en svagt beteendeförstärkande effekt, men koffeinkonsumenter uppvisar inte någon tendens att öka dosen, kanhända på grund av de höga dosernas negativa effekter. Abstinenssymtom förekommer, men de är ganska lindriga. Likväl kan

de tänkas bidra till fortsatt koffeinbruk. I den mån koffein alls innebär någon hälsorisk är riskerna små, och koffeinbruk leder inte till nedsatt arbetsförmåga.

Sammantaget kan sägas att trots att koffein uppfyller flera av kriterierna för en beroendeframkallande drog behöver det omfattande bruket av kaffe, te och kolaläskedrycker inte väcka några farhågor vare sig för konsumenten eller för samhället i stort. Detta belyser att beroendeframkallande förmåga och »farlighet» inte är ekvivalenta storheter. Endast när beroendet är så starkt att det styr individens hela liv (som vid morfin- och nikotinmissbruk) måste varningsflaggan hissas.

Referenser

- Daly JW, Fredholm BB. Caffeine – an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 199-206.
- Holtzman SG. Caffeine as a model drug of abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 355-6.
- Griffiths RR, Mumford GK. Caffeine reinforcement, discrimination, tolerance and physical dependence in laboratory animals and humans. In: Schuster CR, Kuhar MJ, eds. *Handbook of experimental pharmacology*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1996: 315-41.
- Jacobson KA, von Lubitz DK, Daly JW, Fredholm BB. Adenosine receptor ligands: differences with acute versus chronic treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 108-13.
- Schuh KJ, Griffiths RR. Caffeine reinforcement – the role of withdrawal. *Psychopharmacology* 1997; 130: 320-6.
- Swanson JA, Lee JW, Hopp JW. Caffeine and nicotine: a review of their joint use and possible interactive effects in tobacco withdrawal. *Addict Behav* 1994; 19: 229-56.
- Daly JW. Mechanism of action of caffeine. In: Garattini S, ed. *Caffeine, coffee, and health*. New York: Raven Press, 1993: 97-150.
- Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 93-101.
- Ferré S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P, Fuxe K. Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1997; 20: 482-7.
- Fredholm BB, Dunwiddie TV. How does adenosine inhibit transmitter release? *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9: 130-4.
- Carter AJ, O'Connor WT, Carter MJ, Ungerstedt U. Caffeine enhances acetylcholine release in the hippocampus in vivo by a selective interaction with adenosine A₁ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 637-42.
- Ongini E, Fredholm BB. Pharmacology of adenosine A_{2A} receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 364-72.
- Svenningsson P, Le Moine C, Kull B, Sunahara R, Bloch B, Fredholm BB. Cellular expression of adenosine A_{2A} receptor messenger RNA in the rat central nervous system with special reference to dopamine innervated areas. *Neuroscience* 1997; 80: 1171-85.
- Le Moine C, Svenningsson P, Fredholm

BB, Bloch B. Dopamine-adenosine interactions in the striatum and the globus pallidus: inhibition of striatopallidal neurons through either D₂ or A_{2A} receptors enhances D₁ receptor-mediated effects on c-fos expression. *J Neurosci* 1997; 17: 8038-48.

- Svenningsson P, Nomikos GG, Fredholm BB. Biphasic changes in locomotor behavior and in expression of mRNA for NGFI-A and NGFI-B in rat striatum following acute caffeine administration. *J Neurosci* 1995; 15: 7612-24.
- Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, Pedrazzini T, Elyacoubi M, Vanderhaeghen JJ et al. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2A} receptor. *Nature* 1997; 388: 674-8.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från professor Bertil Fredholm, Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, 171 77 Stockholm.

Summary

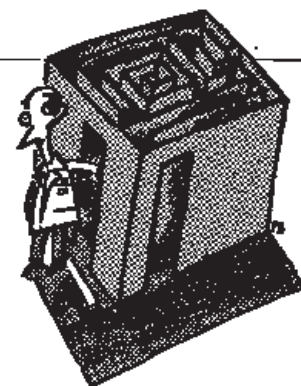
Is caffeine dependence a reality?

John W Daly, Janet Holmén,
Bertil B Fredholm

Läkartidningen 1995; 95: 5878-83

Caffeine is the most widely used psychoactive substance in the world. In Western society, at least 80 per cent of the adult population consumes caffeine in amounts large enough to have an effect on the brain. Is this due to caffeine dependence? The article reviews the abuse potential of caffeine in relation to its mechanisms of action. Caffeine affects the same parts of the brain as cocaine, but in completely different ways. There is evidence for caffeine withdrawal symptoms, and caffeine does act as a weak reinforcer, but neither effect is as pronounced as those associated with cocaine. Nor does caffeine use appear to pose any threat to the individual or to society. There is thus no need to add diagnosis »caffeine dependence» to the psychiatric manuals.

Correspondence: Professor Bertil B Fredholm, Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till världens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19