

Beroende är lättare att förebygga än att behandla

Men är tidig identifiering av riskindivider och riktad prevention etiskt försvarbart?

Ien serie artiklar uppmärksammar Läkartidningen mekanismer av betydelse för uppkomst av beroende. Artiklarna sammanfattar en entydig utveckling: beroendområdet, som tidvis präglats av intensivt tyckande, blir nu föremål för samma stringenta studium som tas för givet när det gäller andra ohälsoområden.

Utvecklingen är angelägen mot bakgrund av att det rör sig om ett av västerlandets största folkhälsoproblem. Medan det bevisligen finns kulturella skillnader mellan öst och väst [1] tycks prevalenssiffrorna vara ganska lika i väst som i öst; bara för alkoholberoende är tolv månadersprevalensen ca 4–6 procent, och siffran stiger till ca 10–14 procent när livstidsprevalensen undersöks. Alla dessa siffror är ungefär tre gånger högre för män än för kvinnor, innebärande en livstidsprevalens av alkoholberoende bland män upp mot 20 procent [2–4]. Överdödligheten är förhöjd mellan tre och fem gånger för alkoholberoende, och upp mot ca 60 gånger för narkotikaberoende individer [5, 6]. Det är uppenbart att behovet av såväl klarläggande av mekanismerna bakom beroende som effektiv behandling är skriande.

Dubbel utmaning

Likväl har flertalet metoder som är vanliga i klinisk behandling av beroendetillstånd några mindre uppmuntrande egenskaper gemensamma: de tar inte utgångspunkt i patofysiologin vid tillstånden, de har marginella eller inga effekter på långtidsförloppet, och de uppvisar en signifikant invers korrelation mellan kostnad och effektivitet [7].

Detta kan kontrasteras mot när enkla behandlingsmetoder faktiskt kun-

nat gripa in i grundläggande patofysiologiska mekanismer, kanske mest dramatiskt illustrerat av metadonunderhållsbehandlingen, som mer än tiofaldigt kunnat minska dödligheten hos heroinberoende patienter [6].

Beroendområdet står därför inför en dubbel utmaning: dels måste behandlingsmetoder med empiriskt dokumenterad effektivitet implementeras och andra rensas ut, dels måste patofysiologin vid beroende – i vid mening – förstås bättre för att kunna ligga till grund för utveckling av nya behandlingsmetoder, såväl psykologiska som farmakologiska.

Beroendebegreppet i centrum

I centrum står själva beroendebegreppet. Från att detta har varit föremål för hårda strider råder idag bred enighet om att beroende är en robust entitet, principiellt likartad för flertalet beroendemedel, och möjlig att definiera på ett tillfredsställande sätt med operationella kriterier. Intressant nog har utvecklingen lett fram till ett beroendebegrepp som dels väl integrerar fysiologiska, psykologiska och sociala funktionsfenomen, dels nära tycks anknyta till grundläggande skeenden i den beroende hjärnan.

För att rätt förstå och uppskatta denna utveckling bör man följa den bakåt i tiden:

Medicinskt fysiologiskt synsätt. Detta traditionella synsätt härskade väsentligen ensamt fram till 1950-talet, och var baserat på fenomenen tolerans och abstinens. Det täckte utmärkt in de då dominerande narkotiska preparaten, opiaterna, men också sedativa/hypnotika och alkohol.

Det medicinskt fysiologiska synsättet kom dock med tiden att ifrågasättas. Dels tycktes det inte helt tillämpligt på de från 1950-talet allt vanligare centralstimulerande medlen, dels växte ideologiska strömningar fram som ville sät-

ta in flertalet begrepp i ett samhälleligt perspektiv.

Socialt synsätt. Mot denna bakgrund utvecklades ett synsätt där man som beroendemedel betraktade varje substans vars icke-medicinska bruk ledde till negativa konsekvenser för individen eller det samhälle denne lever i; således en definition baserad på social funktion. Trots det principiellt attraktiva i ett sådant synsätt leder det till svåra avgränsningsproblem, och fick redan på ett tidigt stadium kompletteras med en stipulativ definition: beroendemedel blev helt enkelt varje substans som tagits upp i en förteckning.

Men många beroendemedel, t ex amfetamin, kan lätt modifieras på ett flertal sätt med bibehållen eller endast något förändrad ruseffekt, vilket gör att de inte längre hör hemma på listan. Detta gör att listorna alltid legat steget efter »marknaden».

Psykologiskt synsätt. Det stod tidigt klart att psykologiska fenomen som kontrollförlust, drogsug och förväntningar var av central betydelse. Även dessa ledde dock till en del avgränsningsproblem, och så länge de sågs isolerat ledde de in i en återvändsgränd.

På senare år har dock deras betydelse ånyo blivit uppenbar. När de integrerats i ett biopsykosocialt synsätt är det just dessa företeelser som står i fokus för modern beroendeforskning. Samtidigt har det blivit satt i tvivelsmål om uppdelningen i psykologi och fysiologi är meningsfull.

Det integrerade synsättet. En tilltalande integration har till sist skett inom ramen för American Psychiatric Associations (APA) arbete med »Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», nu i fjärde versionen (DSM-IV; se separat ruta).

För den som aldrig trakterats av de enögda synsätten blev utfallet knappast förvånande: enligt DSM-manualen

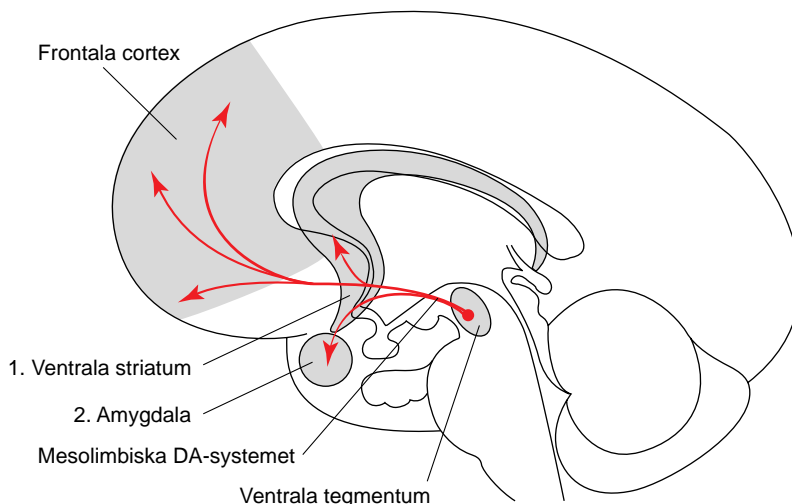
Författare

MARKUS HEILIG

docent, Karolinska institutet; chefsöverläkare, Beroendecentrum Syd, Huddinge sjukhus.

Figur 1.

1. Den mesolimbiska dopaminprojektionen från ventrala tegmentum till ventrala striatum har sedan länge stått i fokus för beroendeforskningen. En ofysiologisk aktivering av denna projektion är av central betydelse för droginducerad lust- eller euforiupplevelse, en viktig motivationell mekanism för beroendemedel. Sådan drogeufori leder i psykologiska termer till »positiv förstärkning», dvs upplevelsen förstärker benägenheten för det beteende som gav upphov till det. Neuron som använder endogena opioida peptider är också involverade i denna dimension, och interagerar med de dopaminerga cellerna.



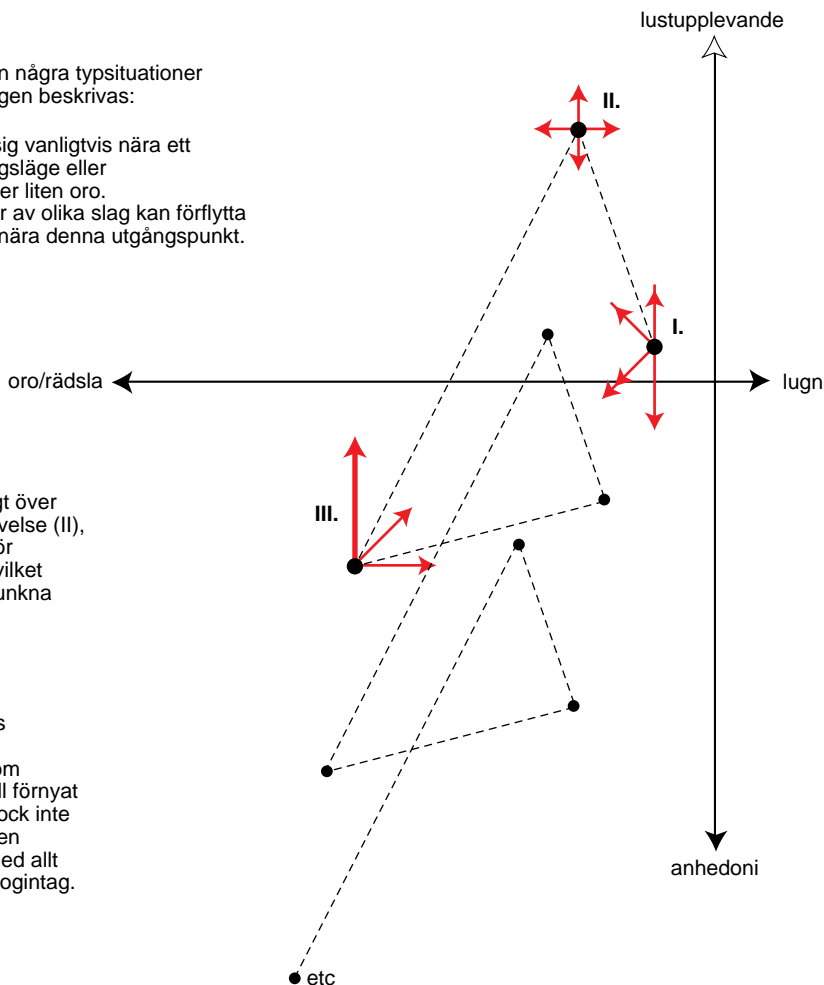
2. Aktivering av amygdalakomplexet beläget subkortikalt i tinningloben, har ursprungligen beskrivits vara av betydelse för upplevelse av oro och rädsla. Det är därmed centralt för »negativ förstärkning», dvs beteenden som hämmar amygdalaktivering kommer att förstärkas. Negativ förstärkning är sannolikt central för drogsuget, som karakteriseras av oro, och tycks enligt nya rön vara kopplad till amygdalaaktivering. Det är viktigt att påpeka att dessa två motivationella system är intimt sammankopplade; enligt en del anatomer utgör delar av amygdala en funktionell komponent av ventrala striatum.

Sett i dessa två dimensioner kan några typsituationer urskiljas och beroendeutvecklingen beskrivas:

I. Normalpersonen (I) befinner sig vanligtvis nära ett neutralt läge vad gäller stämningsläge eller lustupplevelse, och har ringa eller liten oro. Normalpsykologiska upplevelser av olika slag kan förflytta honom/henne inom ett område nära denna utgångspunkt.

II. Drogintag lyfter individen högt över denna nivå vad gäller lustupplevelse (II), men minskar också utrymmet för påverkan av yttre upplevelser, vilket illustreras t ex av den självförsjunkna amfetamineuforin.

III. Vid abstinensen (III) förflyttas individen nedåt vänstra nedre kvadranten, och såväl positiv som negativ förstärkning motiverar till förnyat drogintag. Drogintaget förmår dock inte att helt återställa utgångsläget; en nedåtgående spiral fortsätter, med allt större motivationellt värde för drogintag.



kännetecknas beroende, i varierande konstellationer, av fenomen som traditionellt betraktats som fysiologiska, sociala och psykologiska. Låggradigt beroende, där endast ett fåtal – minst tre – kriterier är uppfyllda kan te sig mycket olika från patient till patient; man ser mer av patienten, relativt mindre av beroendet. Efter hand som beroendutvecklingen fortskrider blir dock bilden alltmer enhetlig.

DSM-IV-kriterierna för beroende är med ett obetydligt undantag identiska med dem som återfinns i WHO's ICD-10-kriterier.

Tre forskningsområden

Med utgångspunkt i denna moderna beroendeförklaration kan tre centrala forskningsområden för beroendeforskningen identifieras:

Tolerans och abstinens. Detta är det traditionella intresseområdet inom beroendemedicin, både forskningsmässigt och kliniskt, och återfinns alltså som de två första beroendekriterierna. Behandlingen av abstinens erbjuder idag inga större problem; t ex kan delirium tremens, den mest fruktade komplikationen till alkoholabstinens som tidigare hade en betydande mortalitet, effektivt förebyggas med korstoleranta medel, enligt riktlinjer som nyligen publicerats, men tyvärr inte alltid tillämpas [8]. Med tiden har dock en insikt nåtts om att flertalet beroendepatienter återfaller långt efter det att deras abstinens avklingat. Därmed har forskning kring abstinensfenomenet kraftigt förlorat i intresse som en strategi att långsiktigt påverka beroendeförloppet.

Nya fynd kan dock komma att återgöra abstinensforskningen central. Upprepad obehandlad alkoholabstinens tycks kunna »bygga om hjärnan», dels genom fortgående neuronal degenerations, som långsiktigt leder till alkoholdemens, dels genom att skapa förutsättningar för uppkomsten av drogsug, »craving». Båda fenomenen kan tänkas

Detta är beroende

Vid beroende skall enligt DSM-IV tre eller flera av nedanstående kriterier vara uppfyllda under samma tolv månadersperiod:

1. Tolerans, som kommer till uttryck i antingen behov av större dos (mer än 50 procent) för samma effekt eller påtagligt minskad effekt vid tillförsel av samma dos.
2. Abstinens, som kommer till uttryck i antingen för drogen specifika symtom vid avbruten tillförsel och/eller intag av drog, eller korstolerant drog, för att lindra/ta bort symtom.
3. Intag i större mängd/under längre tid än vad som avsågs, »kontrollförlust».
4. Varaktig önskan, eller misslyckade försök, att minska/kontrollera intag.
5. En betydande andel av livet ägnas åt att skaffa, konsumera och hämta sig från användning av drogen.
6. Viktiga aktiviteter (socialt, yrkesmässigt, fritidsintressen) ges upp eller minskas på grund av droganvändningen.
7. Fortsatt droganvändning trots vetskap om att den har orsakat eller förvärrat fysiska eller psykiska besvär av varaktig eller återkommande natur.

vara kopplade till den kraftigt ökade centrala glutamatutsvämning och det ökade Ca⁺⁺-läckage genom NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptorn som uppträder vid obehandlad abstinens [9]. Forskningen kring behandling av abstinens behöver därför sannolikt återupptas i ny skepnad.

Belöning och drogutlöst eufori. Detta är det stora framgångsområdet inom beroendeforskningen under de senaste

två decennierna. Från Jim Olds' ursprungliga slumpfynd av intrakraniell självstimulering i ventrala framhjärnbunten till dagens kunskap om molekylära mekanismer har det grundläggande konceptet stått sig: däggdjurhjärnan är utrustad med mekanismer vars fysiologiska roll är att ge upphov till välbehag eller eufori vid aktiviteter som är till nytta för individen eller arten, såsom intag av föda och dryck, eller parning.

Dessa system kan otillbörligen tas över – usurperas, enligt ett numera klassiskt begrepp myntat 1988 [10] – av beroendemedlen, som då ger en ofysiologisk belöningsupplevelse som konkurrerar ut andra aktiviteter, även på bekostnad av livet självt [11]. Dopaminerg och opioid transmission i ventrala striatum är av central betydelse för dessa funktioner, och seriens artiklar fokuserar till stor del på hur de olika beroendemedlen verkar just här.

De kvantitativa aspekterna är värda att notera när det gäller droginducerad eufori. Mesolimbisk dopaminfrisättning är ett viktigt bakomliggande fenomen. Vid en kraftig fysiologisk »reinforcer», t ex sex, ökar extracellulära dopaminnivåer kanske till det dubbla mot dem i vilonivån [12]. Som jämförelse kan en dos amfetamin höja nivåerna tiofaldigt [13]. De euforiskapande mekanismerna torde därmed ha en nära koppling till det kliniska kontrollförlustfenomenet. En droginducerad eufori ger sannolikt en så stark positiv förstärkning att andra motivationella mekanismer, inklusive kognitiv kontroll, inte kan kontrollera beteendet, om man inte, som i kognitiv beteendeterapi, utvecklat särskilda tekniker för detta.

En förståelse för dessa mekanismer leder rimligen till insikten att moralism och konfrontation är skäligen meningslösa förhållningssätt i arbetet med beroende. I stället behövs strategier – psykologiska såväl som farmakologiska – för att hjälpa individen att återvinna kontrollen. Möjligheter till detta har kunnat skönjas bl a genom introduktion av nal-

ANNONS

trexonbehandling, även om detta preparat felaktigt kommit att kallas »anti-craving»-medel. Alkoholens belönings effekter, som alltså delvis förmedlas av opioida peptider, kan blockeras av opiatreceptorantagonisten naltrexon [14]. En kombination av psykosocial behandling och naltrexon har följdriktigt visat sig lovande i behandlingen av alkoholberoende [15, 16].

Drogsug, »craving». Förståelse för belöningsmekanismerna ger en bra förklaring till varför en påbörjad drog användningsperiod fortsätter, men lämnar själva initieringen av återfallet, ofta efter lång tids drogfrihet, obegriplig. Även om mycket kan tillskrivas vanor, socialt tryck m m, är det kliniskt uppenbart att många sena återfall föregås av ett kraftigt drogsug. Detta begrepp har bland experimentella forskare länge setts som allför vagt, och därmed suspekt, men förhållningssättet har nu helt ändrat sig. Ledande beroendeforskare riktar idag sina huvudansträngningar mot att förstå just »craving»-mekanismerna.

Ett viktigt steg i denna utveckling har varit att neurometabola korreler till drogsugtillståndet kunnat visualiseras i funktionella hjärnabbildningsstudier [17, 18]. »Craving»-mekanismen torde vara nära förknippad med flera av DSM-kriterierna för beroende, inte minst återfall i droganvändning trots vetskap om dess skadliga effekter (kriterium VII).

Två ledande skolor finns när det gäller synsättet på drogsug. Enligt den ena representerar suget en (mal)adaptiv förändring av funktionen hos de ovan beskrivna belöningsystemen, en s k sensitisering som med tiden ökar belöningsvärdet hos en given dos av drogen. Därmed skulle sugets neurala substrat vara väsentligen detsamma som den drogutlösta euforins.

Enligt en annan uppfattning leder fortgående droganvändning till andra adaptiva fenomen, som i frånvaro av

Det är självklart att behandling i framtiden måste anpassas till individuella förutsättningar. Den större utmaningen är om vi vågar ta i den etiskt svåra frågan som rör tidig identifiering av högriskindivider och riktad prevention. Även om detta för många ter sig provocerande är alternativet sannolikt betydligt mer destruktivt, både för individen och för samhället.

drogen kommer att ge upphov till ett »negativt affektivt tillstånd» som kan hävas endast genom förnyat drogintag. Denna skola brukar fokusera på en struktur som även i andra sammanhang knutits till negativa affektiva tillstånd, nämligen amygdalakomplexet, och som faktiskt är den struktur som med funktionell hjärnabbildning har kunnat påvisas bli aktiverad under betingad kokainabstinens [17]. Det handlar alltså om vad som kallats »within systems» respektive »between systems adaptation».

Som påpekats utesluter inte fenomenen varandra, men trots sensitiseringsbegreppets popularitet bland prekliniska forskare saknas empiriskt stöd för att detta fenomen skulle förekomma kliniskt [19]. Frågan har inte bara ett akademiskt intresse; läkemedel som kan motverka drogsug torde vara en av de viktigaste komponenterna i utvecklingen av nya behandlingsmetoder avseende beroende.

Riktad prevention

Klinisk fenomenologi och neurobiologisk grundforskning är alltså i färd med att mötas inom beroendområdet, ett arbete som med stor sannolikhet kommer att leda till utveckling av nya behandlingsmetoder. Ingen av dessa metoder kommer dock att bli allena sälliggörande: många mekanismer lär samverka i ett så komplext tillstånd som beroende, och behandling kommer att behöva utvecklas och riktas mot så många av dessa som möjligt.

Än viktigare är det faktum att ingen patient är den andre lik. Medan vi länge vetat att en tung genetisk vulnerabilitet finns för utveckling av vissa beroendetillstånd [20-22] visar nya resultat att risken för nedärvning finns dels som en »allmän» beroendevulnerabilitet, dels som en drogspecifik sådan, särskilt vad gäller opiater [23].

I vissa andra fall börjar vi också skymta de mekanismer genom vilka den genetiska vulnerabiliteten kan

komma till fenotypiskt uttryck. Naltrexonbehandling har nämnts ovan. I själva verket finner man alkoholinducerad opiatfrisättning [24, 25] och naltrexonblockerbar alkoholutlöst eufori [14] endast hos individer som har hereditet för alkoholberoende.

Det är självklart att behandling i framtiden måste anpassas till sådana individuella förutsättningar. Den större utmaningen är om vi vågar ta i den etiskt svåra frågan som rör tidig identifiering av högriskindivider och riktad prevention. Även om detta för många ter sig provocerande är alternativet sannolikt betydligt mer destruktivt, både för individen och för samhället.

Tillgänglighet och politik

Många av de viktigaste insatserna på beroendområdet lär återfinnas utanför den kliniska beroendemedicinen och beroendeforskningen. Beroende är lättare att förebygga än att behandla. Det är väl vetenskapligt underbyggt att tillgängligheten till berusningsmedel i ett samhälle, liksom konsumtionsnivån, i hög grad avgör omfattningen av beroendeskador.

I motsats till vad många tycks tro står denna insikt inte på något sätt i motsatsförhållande till nyare kunskaper om individuella beroendemekanismer. När fenotypen är »beroende» står helt enkelt tillgängligheten för huvuddelen av »miljöfaktorn» i den för varje biolog självklara ekvationen »genotyp × miljö = fenotyp».

Värre är att den tidigare så framgångsrika svenska alkoholpolitiken nu tycks svår att upprätthålla. Hur detta problem skall mötas är väsentligen en politisk fråga, inte en medicinsk.

Referenser

1. Helzer JE, Canino GJ, Yeh EK, Bland RC, Lee CK, Hwu HG et al. Alcoholism – North America and Asia. A comparison of population surveys with the Diagnostic Interview Schedule. Arch Gen Psychiatry 1990; 47 (4): 313-9.
2. Caetano R, Tam TW. Prevalence and correlates of DSM-IV and ICD-10 alcohol dependence: 1990 US National Alcohol Survey. Alcohol Alcohol 1995; 30(2): 177-86.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51(1): 8-19.
4. Öjesjö L, Hagnell O. Prevalence of male alcoholism in a cohort observed for 25 years. Scand J Soc Med 1980; 8(2): 55-61.
5. Andreasson S, Romelsjö A, Allebeck P. Alcohol, social factors and mortality among young men. British Journal of Addiction 1991; 86(7): 877-87.
6. Grönbladh L, Öhlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. Acta Psychiatr Scand 1990; 82(3): 223-7.
7. Hester RK, Miller WR, eds. Alcoholism treatment approaches: Effective alternatives. 2nd ed. Needham Heights: Allyn and Bacon, 1995.
8. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 1997; 278(2): 144-51.
9. Rossetti ZL, Carboni S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. Eur J Pharmacol 1995; 283(1-3): 177-83.
10. Pfaus JG, Damsma G, Nomikos GG, Wenkstern DG, Blaha CD, Phillips AG et al. Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. Brain Res 1990; 530(2): 345-8.
11. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. PNAS 1988; 85: 5274-8.
12. King AC, Volpicelli JR, Frazer A, O'Brien CP. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. Psychopharmacol Berl 1997; 129(1): 15-22.
13. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch General Psychiatry 1992; 49(11): 876-80.
14. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53(3): 217-24.
15. Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C et al. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93(21): 12040-5.
16. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 1997; 278(5335): 52-8.
17. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science 1987; 236(4800): 410-6.
18. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psychiatry 1981; 38(8): 861-8.
19. Goldman D, Bergen A. General and specific inheritance of substance abuse and alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1998; 55(11): 964-5.
20. Peterson JB, Pihl RO, Gianoulakis C, Conrod P, Finn PR, Stewart SH et al. Ethanol-induced change in cardiac and endogenous opiate function and risk for alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20(9): 1542-52.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Markus Heilig, Beroendecentrum Syd, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

*Se även artikeln på sidan 1814 i detta nummer.
En tidigare artikel på temat beroende (koffein) publicerades i Läkartidningen 51-52/98*