

Ökande missbruk av psykostimulantia oroar

Nya rön klarlägger mekanismerna bakom kokain- och amfetaminberoende

Amfetamin och kokain är beroendeframkallande medel inom kategorin psykostimulantia. Psykostimulantia karakteriseras av att de ger upphov till affektiv förstärkning och psykomotorisk aktivering. Trots viktiga likheter har dessa preparat delvis olika verkningsmekanismer och skiljer sig något i mönstret avseende psykotropa effekter. Nya forskningsfynd påvisar omfattande såväl övergående som kvarstående förändringar efter intag av amfetamin eller kokain. Amfetamin dominerar bland svenska missbrukare, men det finns en tydlig tendens till ökning av både amfetamin- och kokainmissbruket. De nya rön om psykostimulantiaberoende som nu föreligger ger ett obehagligt perspektiv på denna ökningstendens.

Missbruk och beroende av narkotika (preparat upptagna i Läkemedelsverkets narkotikaförteckning, LVFS 1997:12) har som fundamentala kännetecken drogsug (drogbegär), drogsökande och drogintag utan medicinsk

motivering. Drogsug, ofta ett kroniskt tillstånd, är en avgörande klinisk behandlingsutmaning. Drogsug kallas ibland psykologiskt beroende. Tolerans och beroende, tidigare kallat fysiskt beroende, kan förvisso vara dramatiskt, men det är ett övergående tillstånd, som kan mildras signifikant med läkemedel. Droger som amfetamin och kokain är, trots relativt begränsade somatiska abstinenssymtom (i jämförelse med opior), starkt beroendeframkallande.

Denna framställning kommer att fokusera på beroendets mekanismer, och på angreppspunkter för att motverka okontrollerat drogsug, drogsökande och droganvändning.

Historik

Amfetamin syntetiserades 1887 och studerades då i första hand för potentiellt bronkdilaterande egenskaper. Under 1930-talet rapporterades centralnervösa effekter, framför allt eufori, trötthetshämning, psykomotorisk stimulering och anorexi. Missbruk observerades redan under 1930-talet, inte minst i samband med allmän tilldelning till soldater under andra världskriget i trötthetshämmande syfte [1]. År 1958 klassas amfetamin som narkotikum i Sverige. Under de senaste tio åren har amfetamin fått en alltmer framträdande plats i det svenska narkotikamissbruket, mätt i form av tull- och polisbeslag.

Liten beroendeterminologi

<i>Abstinens</i>	Drogfri period efter avslutad drogadministrering associerad med obehagliga symtom som t ex ångest och depression.
<i>Affektiv förstärkning</i>	Olika valörer av eufori.
<i>Beroende</i>	Tydlig förekomst av bl a drogsökande och drogsug (för detaljer se t ex DSM-IV).
<i>Drogsug</i>	Svårnotståndlig längtan efter drogadministrering.
<i>Drogsökande</i>	Tidsödande ansträngning att få tag i drogen.
<i>Sensitisering</i>	Gradvis ökning av viss effekt efter upprepad drogexponering.
<i>Tolerans</i>	Behov av dosökning för konstant drogeffekt.

Författare

YASMIN HURD
docent

NILS LINDEFORS

docent, överläkare; båda vid institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för psykiatri, Karolinska institutet, Stockholm.

Kokainet har en längre historia. I Perus inkakultur ansågs kokainet vara en gudarnas gåva till människorna. I våra dagar kanske det är vanligare att se det som en gåva från ondare makter. En omfattande konsumtion finns i framför allt Latinamerika och USA. I jämförelse med amfetamin är spridning och beslag av kokain mindre omfattande i Sverige, men en ökning ses på samma sätt som för amfetamin.

Till gruppen psykostimulantia bör också räknas MDMA (3,4-metylendioxymetamfetamin, även kallat ecstasy) och många med MDMA närbesläktade s k »designer drugs». För mer information om ecstasy hänvisas till en tidigare artikel i Läkartidningen [2].

Beroendeframkallande droger aktiverar redan existerande, beteendeförstärkande system i hjärnan. Människor, liksom andra ryggradsdjur, har specifika neuronala system som aktiveras vid behov av beteendeförstärkning, t ex i samband med föointag, parningsbeteende och socialt beteende. Hjärnans katekolaminer spelar en central roll i dessa beteendeförstärkande system.

Hjärnans katekolaminer visades tidigt av Arvid Carlsson och medarbetare kunna påverkas av amfetamin [3]. Sedan dess har åtskilliga studier kring amfetaminets psykostimulerande effekt publicerats.

Effekter av psykostimulantia

De dominerande effekterna av psykostimulantia är:

- Affektiv förstärkning med känsla av eufori (»kick», »high»).
- Psykomotorisk stimulering med allmän beteendeaktivering, framför allt en benägenhet för lokomotion (dvs

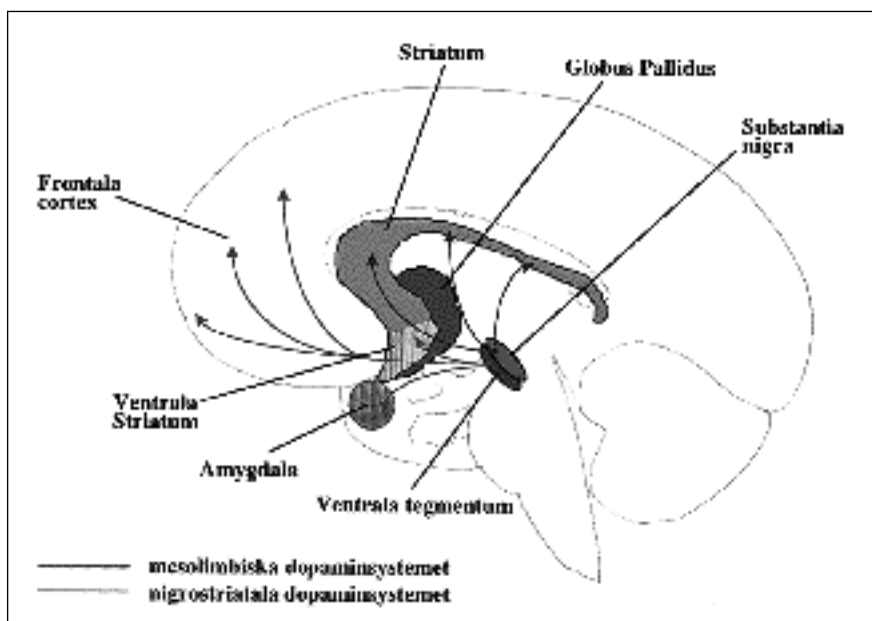
förflyttning genom gång). Denna effekt tillskrivs ökad mesolimbisk dopaminerg signalöverföring.

- Anorexi, som tycks vara delvis dopaminberoende då den minskas av dopaminreceptorblockerande neuroleptika.
- Stereotyp beteende med upprepning av specifika beteendeprogram eller sysselsättningar, som t ex att demontera och montera apparater upprepade gånger. Detta kallas »pundning»; därav slangbegreppet »pundare» för att beteckna amfetaminister. Även denna effekt kan troligen associeras till en ökad dopaminerg signalöverföring, om än främst i det nigrostriatala systemet.
- Aggressivitet som en dosberoende effekt utan uppenbart neuronalt korrelat. Hotfullt och våldsamt beteende tycks dock associerat till perceptionsstörningar och paranoida vanföreställningar, och kan möjligen ses sekundärt till dessa effekter.
- Dysfori och anhedoni efter upprepad administrering.

Neuroanatomi

Dopaminbanor från hjärnstammen till basala ganglier, limbiska strukturer och hjärnbarken (Figur 1) anses allmänt styra motivationsmekanismer och fungera som ett inre belöningsystem, men också mediera beroende av psykostimulantia. Djurexperiment pekar entydigt på att psykotropa förstärkningseffekter av psykostimulantia kräver intakta mesolimbiska och mesokortikala dopaminbanor [4-6]. Projektionsområden för dessa mesencefal dopaminbanor är ventrala striatum (n accumbens), frontala neocortex, amygdala och septum [7].

Ett system som benämns det utvidgade amygdala, »extended amygdala» – vilket inkluderar strukturer som »bed nucleus» i stria terminalis, centralkärnan i amygdala samt substantia innominata och associerat till detta, mediala ventrala striatum »accumbens shell» [8, 9] – har på senare tid också inkluderats



Figur 1. Dopaminbanor i människohjärnan. Schematisk redovisning med åtskillnad mellan det nigrostriatala (motoriska) systemet och det mesolimbiska (kognitiva och motivationsrelaterade) systemet.

som mediator för beroendeffekter av psykostimulantia [10, 11].

Den nigrostriatala dopaminbanan är viktig för motoriska komponenter hos psykostimulantiaeffekter. Nervcellerna har sina cellkroppar i substantia nigra, pars compacta och terminaler i nucleus caudatus och putamen (Figur 1).

I Figur 2 redovisas en modell för relevant kemisk neuroanatomi, dels hos den opåverkade hjärnan, dels hos en amfetaminist/kokainist.

Dopamintransmission

Psykostimulantia som amfetamin och kokain verkar framför allt via cellmembranbundna monoamintransportörer. Funktionen för dessa är att eliminera monoaminer (t ex dopamin, noradrenalin och serotonin) från synaptiskt extracellulärrum tillbaka intracellulärt. Amfetamin och kokain ökar mängden av monoaminer i synapsen via dessa transportörer [12-14]. Amfetamin, som utgör substrat för transportören, förs in intracellulärt där amfetaminet frigör lagrad monoamin, följt av dess frisättning via en reverserad transportör

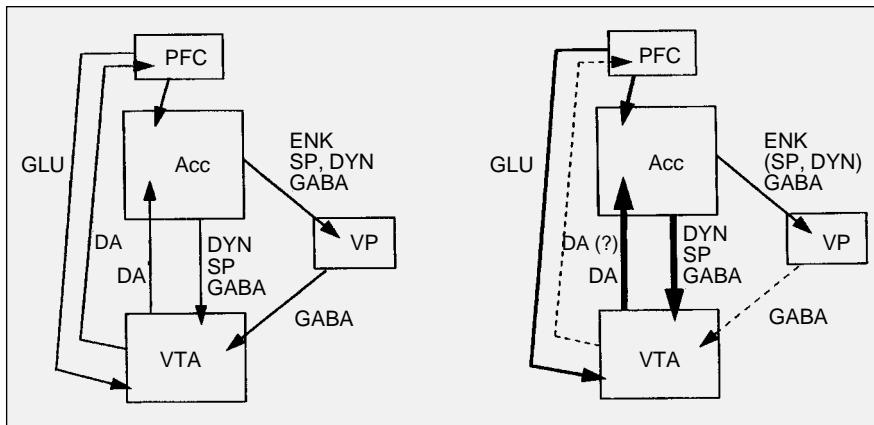
(transportören arbetar då paradoxalt nog som frisättare) [15]. Kokain hämmar transportören, vilket leder till hämmat återupptag från extracellulärrummet. De förstärkande effekterna av amfetamin och kokain anses framför allt vara kopplade främst till deras effekt på dopamintransportören [16, 17].

Nya fynd har dock visat att s k »knock out»-möss, vilka på DNA-kombinant väg saknar genen för dopamintransportören saknar psykomotorisk aktivering av psykostimulantia [18], men trots detta självadministrerar kokain genom s k självstimulering (dvs de tycks kunna utveckla beroende) [19].

Det tycks alltså som om även andra monoamintransportörer, t ex serotonin, bidrar till de förstärkande effekterna av psykostimulantia; på grund av den massiva dokumentationen anses dock fort-

Särskiljande karakteristika hos amfetamin och kokain

	Farmakologisk mekanism	Administrationssätt	Anslagstid	Tid till maximal effekt
Amfetamin	Dopaminfrisättning genom reversering av det neuronala återupptaget av bl a dopamin	oral	15–30 minuter	} variabel; beror av urin-pH
		intranasal	3 minuter	
		intravenös/inhalation	1 minuter	
Kokain	Ökning av extracellulärt dopamin genom hämning av det neuronala återupptaget av bl a dopamin	oral	10 minuter	45–90 minuter
		intranasal	3–5 minuter	10–20 minuter
		intravenös	30–40 sekunder	10–15 minuter



Figur 2. Aktuellt neuronalt nätverk för psykostimulantiaeffekter. Till vänster normalsituation i den ostimulerade hjärnan, till höger hypotetisk psykostimulantiaeffekt i hjärnan hos en missbrukare med pågående upprepat drogintag. Tjocka pilar antyder ökad aktivitet, tunna pilar en hämning. PFC = prefrontal cortex, Acc = nucleus accumbens, VP = ventrala pallidum, VTA = ventrala tegmentum, DA = dopamin, GLU = glutamat, DYN = dynorfin, SP = substans P, ENK = enkefalin, GABA = gamma-aminosmörsyra.

farande dopamintransportören vara viktig.

Även om psykostimulantia generellt verkar på dopamintransportören, kan den beroendeframkallande potentialen variera. Kokain är mer kortverkande och mindre psykomotoriskt stimulerande än amfetamin. Kapaciteten att framkalla beteendestereotyper ses efter högre doser, men också efter upprepade låga doser, särskilt efter långtidsanvändning. Den korta verkningsstiden ökar risken för ett mer frekvent intag av kokain, något som anses i sin tur öka risken för beroendeutveckling. Ökningen av kokain i striatum sammanfaller i tiden dels med den kokaininducerade euforin efter intravenös kokainadministrering [20], dels med ökningen av extracellulär dopaminhalt i samma del av hjärnan [21, 22].

Det tycks alltså som om ökningen av extracellulärt dopamin i striatum är associerad med psykostimulantiaeforin, den s k kicken.

Dopamin verkar via fem olika receptorer, benämnda D₁, D₂, D₃, D₄ och D₅. Av dessa tycks subtyperna D₁, D₂ och D₃ vara inblandade i psykotrop förstärkning av t ex kokain. Dopaminreceptorer av typen D₁ och D₂ förekommer rikligt i striatum, och anses där bidra till såväl motorisk aktivering som psykotrop förstärkning av psykostimulantia. D₃-receptorn finns framför allt i ventrala striatum och tros bidra främst till motivationsaspekten av psykostimulantiaberoende. Antagonister till dopaminreceptorer av typ D₁, D₂ och D₃ hämmar den affektiva förstärkningen av

självstimulering av kokain och amfetamin [23, 24].

Olika dopaminreceptorer bidrar på olika sätt till affektiv förstärkning. Dopamin D₁-agonisten SKF 82958 ger t ex hämning, men D₂-/D₃-agonisterna 7-OH-DPAT och quinpirol förstärker drogsökande beteende [25, 26]. Det exakta neuroanatomiska substrat som kan finnas för dessa specifika effekter är ännu ganska oklart, men D₁-receptorn i mesokortikala/mesolimbiska projektionsområden som amygdala, ventrala striatum och frontala neocortex anses vara viktig för reglering av självadministrering av psykostimulantia [27-30].

Intracellulära mekanismer

Aktivering av dopamin och dess postsynaptiska receptor aktiverar en kaskad av intracellulära mekanismer (Figur 3), såsom receptorkopplade G-proteiner, intracellulära budbärare, »second messengers», proteinkinaser, proteinfosorylering, transkriptionsfaktorer m m. Som en konsekvens av detta ändras aktiviteten hos olika gener i målcellen. Dopamin D₁- och D₂-receptorer stimulerar olika specifika G-proteiner, vilket leder till stimulering eller hämning av det enzym som bildar cAMP, adenylylcyklas (Figur 3). Mindre är känt om intracellulära budbärarsystem som påverkas av dopamin D₃-receptorn; möjligen ses en svag aktivering av Gi-proteiner och hämning av adenylylcyklas [31].

För mekanismer bakom psykostimulantiaberoende har dopamin D₁-receptorn och dess intracellulära budbärarsystem hittills varit i fokus. Akut administrering av amfetamin och kokain aktiverar DNA-reglerande proteiner, »immediate early genes» (c-fos, c-jun, zif/268), på ett dopamin D₁-receptorberoende sätt [32-34]. D₁-receptorn aktiverar adenylylcyklas med bildning av cAMP och aktivering av cAMP-beroende proteinkinaser, som aktiverar specifika transkriptionsfaktoraktiverande protein (CREB) genom fosorylering.

Aktiverat CREB påverkar transkription av flera olika gener såsom »immediate early genes», och neuropeptider såsom dynorfin, enkefalin och somatostatin. Amfetamin aktiverar CREB-protein i striatum [35], och fosorylerad CREB är nödvändig för aktivering av dynorfingenen i striatala neuron [36]. Både akut och upprepad administrering av psykostimulantia leder till aktivering av dynorfingenen såväl djurexperimentellt [37-39] som hos människa [40]. Tidigare ansågs DNA-reglering via AP-1-kod i genomet (igenkänning för fos-jun dimmer) reglera dynorfingenen, men CREB-protein har nu givits en centralare roll. Uttryck av dynorfingenen aktiveras således av dopamin D₁-receptoraktivering medierat genom CREB-protein.

Att cAMP-beroende mekanismer medierar affektiv förstärkning av psykostimulantia indikeras i följande djurförsök, där injektion av substanser påverkar cAMP-beroende proteinkinaser i ventrala striatum och potentierar självstimulering av kokain [41]. Detta kan bero på hämrad affektiv förstärkning.

Dopamin D₁-receptorer i ventrala striatum finns i GABAerga neuron som också uttrycker dynorfin och substans P. Några av dessa neuron kan också uttrycka dopamin D₃-receptorer. Experimentella belägg finns som tyder på att en obalans mellan dynorfin och substans P i dessa neuron kan mediera sensitisering till beteendeaktivering via dopamin D₃-receptorn [42]. Psykostimulantia påverkar, som diskuterats ovan, dynorfinmekanismer i ventrala striatum.

Det är också visat att substans P-genen aktiveras, företrädesvis i ventrala delen av striatum, av upprepad administrering av amfetamin [43].

Neuronal anpassning vid kronisk exponering

Akut administrering av psykostimulantia inducerar c-fos och s k Fra (c-fosrelaterade antigener), men detta är övergående och tolerans för denna aktivering kommer snabbt vid upprepad administrering [44, 45]. I stället leder t ex kronisk kokaintillförsel till aktivering av ett nytt Fra (kallat kroniskt Fra), som också återfinns i förhöjda nivåer i hjärnan (striatum) lång tid efter avslutad kokaintillförsel [46, 47]. Långtidsadministrering leder till potentiering av cAMP-beroende mekanismer, aktivering av »kroniska Fra» samt aktivering av dynorfingenen.

Ökad transkription av dynorfingenen, med åtföljande ökning av dynorfinpeptid, ger utrymme för ökad kappapiooid receptorstimulering, vilket i sin tur leder till återkopplande hämning av

ANNONS

ANNONS

dopaminfrisättning [48, 49]. Denna kompensatoriska hämning av dopaminerg frisättning anses till en del bidra till psykostimulantiainducerad dysfori och anhedoni, som är speciellt vanliga i abstinensfas och möjligen bidrar till drogberoendet.

Anhedoniliktillstånd vid kokainabstinens har också noterats djurexperimentellt i sk självstimuleringsmodell [50]. Härvid ses en skillnad mellan abstinens efter enstaka doser och långvarigt sammanhängande drogmissbruk. Vid akut exponering ses å ena sidan en sänkt tröskel för självstimulering genom autonom aktivering av elektroder som stimulerar hjärnans belöningssystem. Detta tyder på förstärkt effekt av självstimulering. Å andra sidan ses en förhöjd tröskel för självstimulering i abstinens efter en längre tids kontinuerlig administrering, något som eventuellt kan liknas vid anhedoni [51].

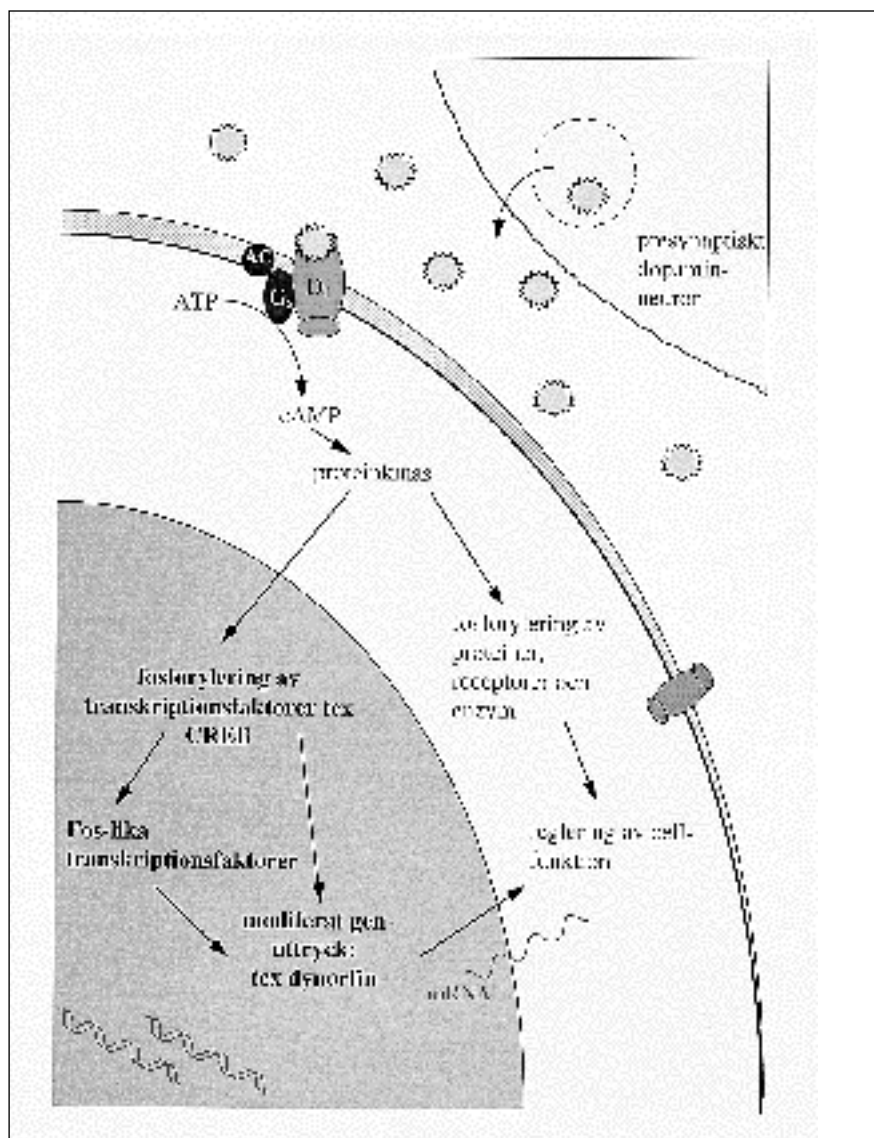
Utöver djurexperimentella evidens finns också kliniska observationer av effekter av långtidsanvändning av psykostimulantia. Undersökningar med positronemissionstomografi (PET) tyder på sänkt kapacitet för dopaminfrisättning hos nyligen från kokainberoende avgiftade individer [52]. Detta ger stöd för teorin om dopaminutttömning av psykostimulantia, ursprungligen baserad på observationen av förhöjda prolaktinnivåer hos individer i kokainabstinens [53]. Det förhöjda prolaktinet förklaras då av utebliven dopaminhämmning av dess frisättning. Analys post mortem visar reducerad mängd dopaminterminaler i striatum hos avlidna missbrukare av både metamfetamin [54] och kokain [40, 55] (som markerar dopamintransportören samt dopaminsyntesenzymet tyrosinhydroxylas använts).

Tolerans och sensitisering

Såväl tolerans som sensitisering till psykostimulantia uppträder vid upprepade administrering. Tolerans leder till hämmad drogeffekt, t ex minskad droginducerad eufori [56-58] och minskade kardiovaskulära effekter som puls och blodtrycksstegring [57, 58]. Sensitisering innebär förstärkt drogeffekt efter föregående upprepade administrering, och ses bl a vid psykostimulantiainducerad paranoid psykos hos människor [59-62] och motorisk aktivering hos djur [63-65]. I jämförelse med tolerans för psykostimulantiaeffekter är sensitiseringsfenomenet mer studerat. Detta beror till en del på att tolerans för affektiv förstärkning är mycket svårstuderat i experimentella modeller.

Några olika förklaringar till tolerans och sensitisering är:

1. Förändring av dopaminerga neu-



Figur 3. Intracellulära budbärarsystem som medierar genreglering av psykostimulantia. D₁-receptorn aktiverar adenylylcyklas med bildning av cAMP och aktivering av cAMP-beroende proteinkinaser, som aktiverar specifika transkriptionsfaktoraktiverande protein (CREB) genom fosforylering. Aktiverat CREB påverkar transkription av flera olika gener, såsom »immediate early genes» liksom c-fos och neuropeptider, såsom dynorfin.

rons kapacitet till transmittorfrisättning vid stimulering;

2. Förändring av afferent reglering av dopaminerga neuron;
3. Förändrad funktion hos postsynaptiska målceller.

Det ter sig paradoxalt att tolerans och sensitisering kan samexistera inom samma neuronsystem. Hur kan dopaminerg transmission samtidigt mediera toleransutveckling till euforieffekt och sensitisering till motorisk aktivering? Potentierad amfetamininducerad dopaminfrisättning ses i mediala ventrala striatum (nucleus accumbens »shell») efter upprepade förbehandling med amfetamin, medan en hämning ses i laterala ventrala striatum (nucleus accumbens »core») [66]. Detta tyder på differentiell påverkan på undergrupper av dopaminerga neuron.

Detta är dock inte hela sanningen. Sensitisering för motorisk aktivering ses såväl före och strax efter som efter längre perioder av drogintag [63, 67], men ett annat mönster ses för striatalt dopamin. Några dagars till någon veck-

as abstinens innebär oregelbunden dopaminfrisättning (såväl ökning som minskning eller ingen ändring ses i olika tidsintervall) av förnyad amfetamin- eller kokaintillförsel. Mer än två veckors abstinens, å andra sidan, ger konsekvent upphov till sensitisering med förhöjd dopaminfrisättning i både dorsala och ventrala striatum vid förnyad drogintag [63].

Neuronala nätverk

Tolerans- och sensitiseringsfenomen beror också på vilka neuronala nätverk som påverkas och på inblandade neuroners fenotyp (t ex vilka neurotransmittorer som dessa neuron använder). Olika dopaminerga neuronpopulationer (t ex med projektion till dorsala striatum, »limbiska» strukturer samt neocortex) skiljer sig avsevärt från varandra. Därtill uppvisar var och en av dessa specifika neuronpopulationer individuellt olika svar vid upprepad drogadministrering, vilket ger ytterligare en nivå av differentiell reglering av subjektiva och mätbara drogeffekter. Dopaminerg transmission i ventrala striatum har en central roll för motivationsrelaterad motorisk aktivering.

Det visar sig dock att somatodendritisk dopaminfrisättning i mesencefal dopaminområden också är inblandad i sensitisering för denna effekt av psykostimulantia. Dopamin D₁-, men inte D₂-receptorer, i ventrala tegmentum (VTA) tycks mediera denna effekt [68]. »Knock out»-möss som saknar dopamin D₁-receptorgen uppvisar minskad kapacitet att utveckla sensitisering till beteendeaaktivering av amfetamin [69].

D₁-receptorer i VTA finns bl a på striatonigrala dynorfin-/substans P-/GABA-neuron, på exciterande afferenter från frontala neocortex samt på lokala GABAerga interneuron [63]. Dessutom har frisättning av såväl glutamat som GABA i VTA visats vara reglerat av dopamin D₁-receptorer [70, 71]. Reducerad sensitisering ses också efter lesioner av såväl amygdala som frontala neocortex, vilka båda ger upphov till glutamaterg afferens till dopaminneuron i VTA och dess terminalområde i ventrala striatum [72, 73]. Amfetaminutlöst hämmande GABAerg transmission minskar också i ventrala striatum efter upprepad förbehandling [74].

Mycket talar uppenbarligen för att såväl glutamat som GABA bidrar till sensitisering till psykostimulantiautlöst motorisk aktivering.

Psykos av psykostimulantia

Psykos av psykostimulantia betingas i Sverige vanligen av amfetamin. Vanli-

gen ses paranoida vanföreställningar och hänsyftningsidéer. Förhöjd uppmärksamhet utlöst av drogen underhåller och förstärker dessa symtom. Tilltagande social isolering följer av detta, och står i kontrast mot den initiala nyfikenhet och extroverta profil som ses hos individer med nydebuterat missbruk. I senare fas intensifieras amfetaminpsykos, som även kan uttryckas med förvirring och attackvis påkommande aggressivitet.

Amfetaminpsykos klingar av på dagar eller veckor efter avslutad administrering. Viss lindring kan uppnås med bensodiazepiner, ibland även med låg dos antipsykotika. Sensitisering för psykos förekommer, och ny paranoid psykos kan då lätt precipiteras hos individer som tidigare insjuknat.

Glutamat är hjärnans dominerande neurotransmittor. Det är känt att obalans i glutamaterg neurotransmission bl a kan leda till psykos. Så t ex är det väl belagt att blockad av glutamatreceptorer av NMDA(N-metyl-D-aspartat)-typ hos vissa individer ger upphov till psykos [75], möjligen delvis beroende på en sekundär aktivering av glutamatreceptorer av icke-NMDA-typ [76]. Mycket talar för att sensitisering för psykomotorisk aktivering av både amfetamin och kokain medieras via eller är beroende av glutamaterg transmission [77].

Framtiden får utvisa om detta gäller även sensitisering till att utveckla psykos, och huruvida antagonister för glutamatreceptorer av icke-NMDA-typ kan lindra psykos utlöst av psykostimulantia.

Nya behandlingsstrategier

Någon bra farmakoterapi för psykostimulantiaberoende existerar inte. Det vanligaste alternativet idag är att behandla övergående men långvariga drogbiverkningar i abstinensfas (dysfori/depression, ångest och anhedoni) med antidepressiva läkemedel [78, 79].

Aktuella modeller för läkemedelsutveckling är substanser som ersätter drogen i dess verkan på dopamintransportören. Dessa substanser skall ha långsam induktion, lång duration, sakna kapacitet för affektiv förstärkning och vara avgjort mindre beroendeframkallande än amfetamin och kokain. Strategin är således att med hjälp av en skonsammare substans, som gradvis kan sättas ut i ett senare skede minska drogsug, drogsökande och drogintag. Kandidatmekanismer för en dylik substans kan vara några av följande:

1. Dopamin D₁-agonister, då dessa hämmar drogsökande i experimetella modeller [25], och då D₁-receptorer är avgörande för beteendeförstärkning.

2. Opioidreceptorantagonister, såsom naltrexon eller mer dynorfinspecifika agonister, med syfte att på ett mildt men kontrollerat sätt efterlikna psykostimulantiaeffekten.

3. Potentiering av endogen GABAerg transmission genom hämning av det GABA-nedbrytande enzymet GABA-transaminas med γ -vinyl-GABA (GVG). Ökad GABA-aktivitet verkar antagonistiskt mot dopamin i detta fall och förväntas motverka psykostimulantiaeffekten [80].

4. Immunneutralisering av drog (i första hand kokain) med specifika antikroppar för inaktivering i samband med eventuellt förnyad administrering [81, 82].

Beroendebehandling utvärderas

Drogberoende är till väsentliga delar ett drogsug och ett till denna längtan anpassat beteende. Det har gjorts oräkneliga försök att behandla drogberoende på icke farmakologisk väg, men utvärderingen av dessa försök har ofta gått mindre bra eller lyst med sin frånvaro.

Under 1997 initierades ett utomordentligt viktigt projekt för att utvärdera psykoterapeutisk behandling av kokainberoende. I ett amerikanskt multicenterprojekt med ledande namn som Lester Luborsky och Aaron T Beck randomiserades en stor grupp (480 patienter) till endera kognitiv terapi, psykodynamisk terapi »supportive-expressive», individuell stödjande terapi eller enbart grupprådgivning. Som gemensam behandling får alla rådgivning i grupp [83].

Utvärdering av utfallet skall ske under en 18-månadersperiod efter behandlingsstart.

Referenser

- Series H, Lindfors N. Ecstasy – verkningar och toxicitet. Tydliga risker men osäker långsiktig skadlighet. Läkartidningen 1993; 90: 2648-52.
7. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol 1992; 13: 177-84.
19. Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, Giros B et al. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. Nature Neuroscience 1998; 1: 132-7.
20. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. Science 1997; 386: 827-30.
21. Hurd YL, Kehr J, Ungerstedt U. In vivo microdialysis as a technique to monitor drug transport: correlation of extracellular cocaine levels and dopamine overflow in rat brain. J Neurochem 1988; 51: 1314-6.
25. Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D1- and D2-like dopa-

mine receptor agonists. *Science* 1996; 271: 1586-9.

26. Caine SB, Koob GF. Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science* 1993; 260: 1814-6.

28. Hurd YL, McGregor A, Pontén M. In vivo amygdala dopamine levels modulate cocaine self-administration and modulates cocaine intake behavior in the rat: D1 dopamine receptor involvement. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 2541-8.

34. Moratalla R, Vickers EA, Robertson HA, Cochran BH, Graybiel AM. Coordinate expression of c-fos and jun B is induced in the rat striatum by cocaine. *J Neurosci* 1993; 13: 423-33.

36. Cole RL, Konradi C, Douglass J, Hyman J. Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: Molecular mechanisms of pro-dynorphin gene regulation in rat striatum. *Neuron* 1995; 14: 813-23.

40. Hurd YL, Herkenham M. Molecular alterations in the neostriatum of human cocaine addicts. *Synapse* 1993; 13: 357-69.

41. Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci*. 1995; 18: 463-95.

46. Hope BT, Nye HE, Kelz MB, Self DW, Iadarola MJ, Nakabeppu Y et al. Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron* 1994; 13: 1235-44.

52. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386: 830-3.

54. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, Bergeron C, Reiber G, Anthony RM et al. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nat Med* 1996; 2: 699-703.

68. Vezina P. D1 dopamine receptor activation is necessary for the induction of sensitization by amphetamine in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 1996; 16: 2411-20.

69. Crawford CA, Drago J, Watson JB, Levine MS. Effects of repeated amphetamine treatment on the locomotor activity of dopamine D1A-deficient mouse. *Neuroreport* 1997; 8: 2523-7.

70. Cameron DL, Williams JT. Dopamine D1 receptors facilitate transmitter release. *Nature* 1993; 366: 344-7.

77. Li Y, Vartanian AJ, White FJ, Xue CJ, Wolf ME. Effects of the AMPA receptor antagonist NBQX on the development and expression of behavioral sensitization to cocaine and amphetamine. *Psychopharmacology* 1997; 134: 266-76.

81. Landry DW, Zhao K, Yang GXQ, Glickman M, Georgiadis TM. Antibody-catalyzed degradation of cocaine. *Science* 1993; 259: 1899-901.

En fullständig referenslista kan erhållas från Yasmin Hurd (Yasmin.Hurd@neuro.ks.se) eller Nils Lindefors (Nils.Lindefors@psyk.ks.se), Psykiatriska kliniken, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

Increasing abuse of psychostimulants a cause for concern; new findings confirm mechanisms of cocaine and amphetamine addiction

Yasmin Hurd, Nils Lindefors

Läkartidningen 1999; 96: 1814-21

Amphetamine and cocaine are highly addictive psychostimulant drugs with potent actions on affect and motor activity. Psychostimulants exert their effects by interaction with monoamine transport carriers on cell membranes. Dopamine pathways extending from the brain stem to the basal ganglia, limbic structures, and cerebral cortex are generally considered to constitute the neuroanatomical substrates underlying motivation, reward, and motor function. Repeated use of psychostimulants is characterised by both tolerance (e.g., euphoria) and sensitisation (e.g., motor activation), and abstinence by craving and anhedonia. Neuronal systems, molecular alterations, and treatment regimens associated with psychostimulants are currently the subjects of discussion.

Correspondence: Associate Professor Nils Lindefors, Dept of Clinical Neuroscience, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

Ännu en syndrombok!

- Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.
- Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm.
Telefax 08-20 76 19