

Narko

"Sneblind"

FosB



dopamin

Sherlock og kokainen

Sherlock Holmes tog sin flaske ned fra hjørnet af kaminhylden og hentede sin injektionssprøjte frem fra dens elegante etui. Med sine lange, hvide, nervøse fingre satte han kanylen på og smøgede manchetten på venstre skjorteærme op. I nogle sekunder hvilede hans blik tankefuldt på den sene underarm og håndleddet, der var oversået med ar efter tidligere indsprøjtninger. Endelig stak han den skarpe spids ind under huden, trykkede det spinkle stempel i bund og sank derefter tilbage i den fløjsbetrukne lænestol med et dybt suk af tilfredsstillelse.

Denne forestilling havde jeg overværet tre gange om dagen gennem adskillige måneder, men vanen havde ikke bidraget til at forsoner mig med det. Tværtimod gjorde dette syn mig mere irriteret for hver dag, der gik, og hver nat plagedes jeg af dårlig samvittighed over, at jeg nu igen havde manglet mod til at protestere. Atter og atter havde jeg lovet mig selv højt og helligt at tage bladet fra munden; men der var noget i min husfælles kølige, overlegne væsen, der gjorde, at han var det sidste menneske, over for hvem man tog sig friheder. Hans rige begavelse, hans selvsikre optræden og mit personlige kendskab til hans mange usædvanlige evner – alt dette var nok til, at jeg ikke havde lyst til at blande mig.

Ikke desto mindre påkom der mig pludselig denne eftermiddag en følelse af, at nu måtte det briste eller bære; i hvert fald kunne jeg ikke længere forholde mig passiv – hvad enten min vågner op til død nu skyldtes den liflige hvidvin, en *Beaune*, jeg havde nydt til min frokost, eller simpelt hen var en følge af, at min harme kogte over ved synet af den velovervejede sindighed, hvormed han ødelagde sig selv.

"Hvad er det så i dag," spurgte jeg, "morfin eller kokain?"

"Kokain," svarede han, "en syv procents opløsning. Har De lyst til at prøve den?"

"Nej, ellers tak," svarede jeg i en brysk tone.

Fig. 10.1: Når mesterdetektiven over dem alle, Sherlock Holmes, ikke havde et makabert mord at stikke sin næse i, tyede han til kokain og morfin – til doktor Watsons store fortrydelse.



Han smilede ad min heftighed. ”Det kan godt være, at De har ret, Watson,” sagde han. ”Det er mere end sandsynligt, at kokainen har en slet indvirkning på éns fysik. Derimod er stoffet, synes jeg, i så fremragende grad i stand til at klare åndsevnerne, at kokainens rent fysiske indflydelse ikke må tillægges større betydning.”

”Jamen, tænk Dem dog om! Hvor høj må prisen være? Det er muligt, at Deres hjerne, som De siger, bliver kvikket op, men det er jo en sygelig proces, som ødelægger hjernecellerne, og som uden tvivl vil føre til en permanent svækkelse. De kender jo bedst selv det uhyggelige mørke, som kommer over Dem bagefter. Gevinsten kan aldrig være indsatsen værd. Er der den fjerneste mening i, at De – blot for en flygtig lystfølelse – risikerer at miste de fantastiske åndsevner, som De nu engang besidder?”

Holmes lod slet ikke til at tage mine ord fortrydeligt op. Tværtimod; han satte fingerspidserne mod hinanden og anbragte sine albuer på stolens armlæn, ganske som et menneske der føler sig rigtigt oplagt til at konversere.

”Min forstand gør oprør mod al stilstand! Giv mig problemer, giv mig arbejde, vis mig den mest uforståelige kodeskrift eller forlang den mest indviklede

analyse – så er jeg i mit rette element. Og så kan jeg undvære enhver kunstig stimulans”.

(Uddrag af indledningen til Arthur Conan Doyles roman ”The sign of four” fra 1890)

Fiktion og virkelighed

Sherlock blev aldrig rigtig narkoman, for han løb aldrig tør for kriminalgåde, som satte hans evner på prøve. Der var han utroligt heldig, for det er de færreste, som har en så altopslugende interesse, at selv en kokainrus blegner i sammenligning og mister sin tiltrækning.

Der er jo også lige det med Sherlock, at han er fiktion. Virkeligheden er ofte anderledes barsk.

Mange tidligere kokainnarkomaner føler en voldsom trang efter stoffet blot ved at se en bane ’sne’ i fjernsynet, selv om der er gået år, siden de blev afvænnet. Dyr reagerer på samme måde. Efter én eneste dosis kokain jagter rotter en ny rus i op til et år bagefter, når de præsenteres for stimuli, der minder dem om suset.

Hvad gør kokain ved hjernen og psyken? Og hvorfor er det så svært at sige farvel til rusen?



Narko og hjernens belønningssystem

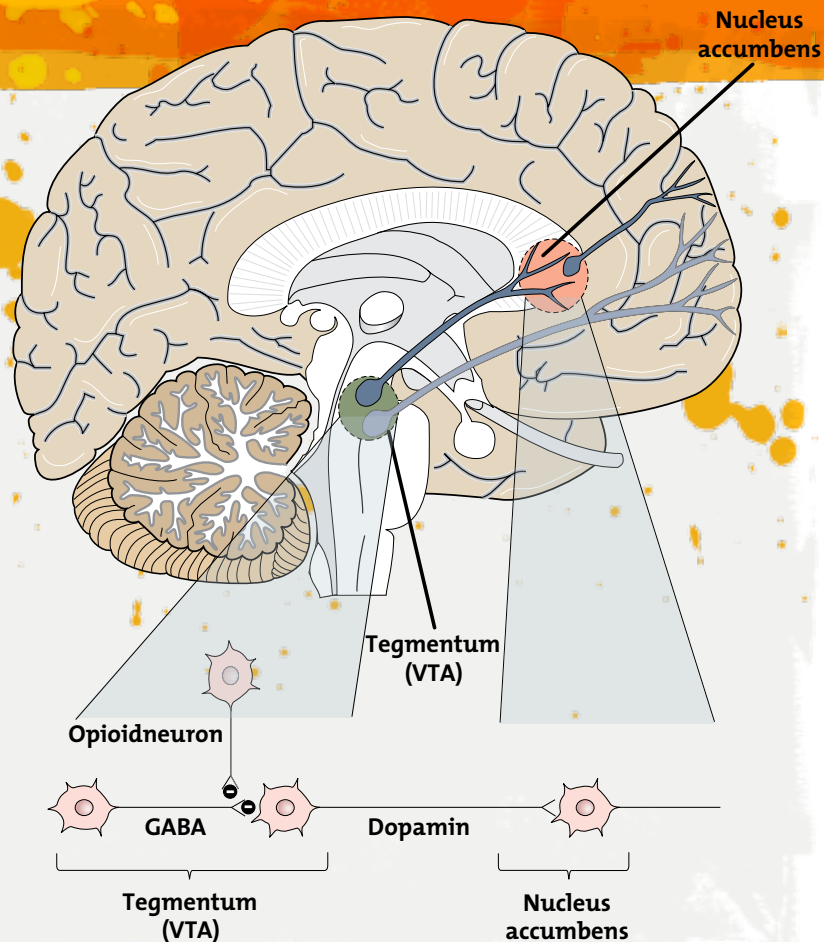


Fig. 10.2: Hjernens belønningssystem. Signalerne starter med, at nerveceller, som ligger i det ventrale tegmentale område (Ventral Tegmental Area = VTA), udskiller dopamin fra deres axonforgreninger i nucleus accumbens. Neuronerne i nucleus accumbens har forbindelser til pandelappen, til den præfrontale cortex samt til amygdala.

Alle former for narkotika påvirker hjernens belønningssystem, som under normale forhold giver os velbehag, når vi spiser, drikker eller dyrker sex, hvilket får os til at gentage disse udmærkede og livsnødvendige aktiviteter regelmæssigt.

Signalerne starter øverst i hjernestammen i det ventrale tegmentale område (VTA), hvor der findes nerveceller, som frigiver neurotransmitteren dopamin, der medvirker til at fremkalde følelsen af velbehag. Neuronerne i VTA har forbindelser til store dele af hjernen. De vigtigste hjernedele i belønningssystemet er:

- Nucleus accumbens i det limbiske system, som behandler følelser.
- Hippocampus, der spiller en central rolle for indlæring og hukommelse.

- Amygdala, som hjælper os med at vurdere, om en erfaret oplevelse er værd at gentage eller for alt i verden skal undgås.
- Pandelappen, der behandler den information, som lagres i hjernen. Pandelappen er sædet for vores bevidsthedsmæssige funktioner og afgørende for vores adfærd.

Når et neuron i VTA aktiveres, afgiver nervecellen dopamin fra enden af sin lange nervetråd, som har forbindelse med nerveceller i nucleus accumbens. Dopamin frigives i synapsekløften mellem de to neuroner, og her stimulerer transmitterstoffet modtagercellen. Signalet slukkes ved, at dopamin genoptages i VTA-neuronet eller nedbrydes.

Når vi spiser eller elsker, stiger koncentrationen af

dopamin i nucleus accumbens 50-100 procent, og det giver os en følelse af velbehag eller lykke. Når man sniffer en bane kokain, forhøjes koncentrationen med op til 1000 gange! Alle former for narko medfører på forskellig vis stigning i koncentrationen af dopamin i nucleus accumbens:

- Kokain blokerer for et protein – dopamintransporter – der normalt fjerner dopamin fra synapsekløften. Ud over dopaminsystemet påvirker kokain også de signalsystemer, der bruger serotonin eller noradrenalin som neurotransmittere.
- Amfetamin øger udskillelsen af dopamin fra nervecellerne i VTA samt i mindre grad af serotonin fra nervecellerne i hjernestammen. I store doser hæmmer amfetamin også for genoptagelsen af de to transmitterstoffer i de præsynaptiske neuroner.
- Heroin aktiverer dopaminsystemet indirekte via

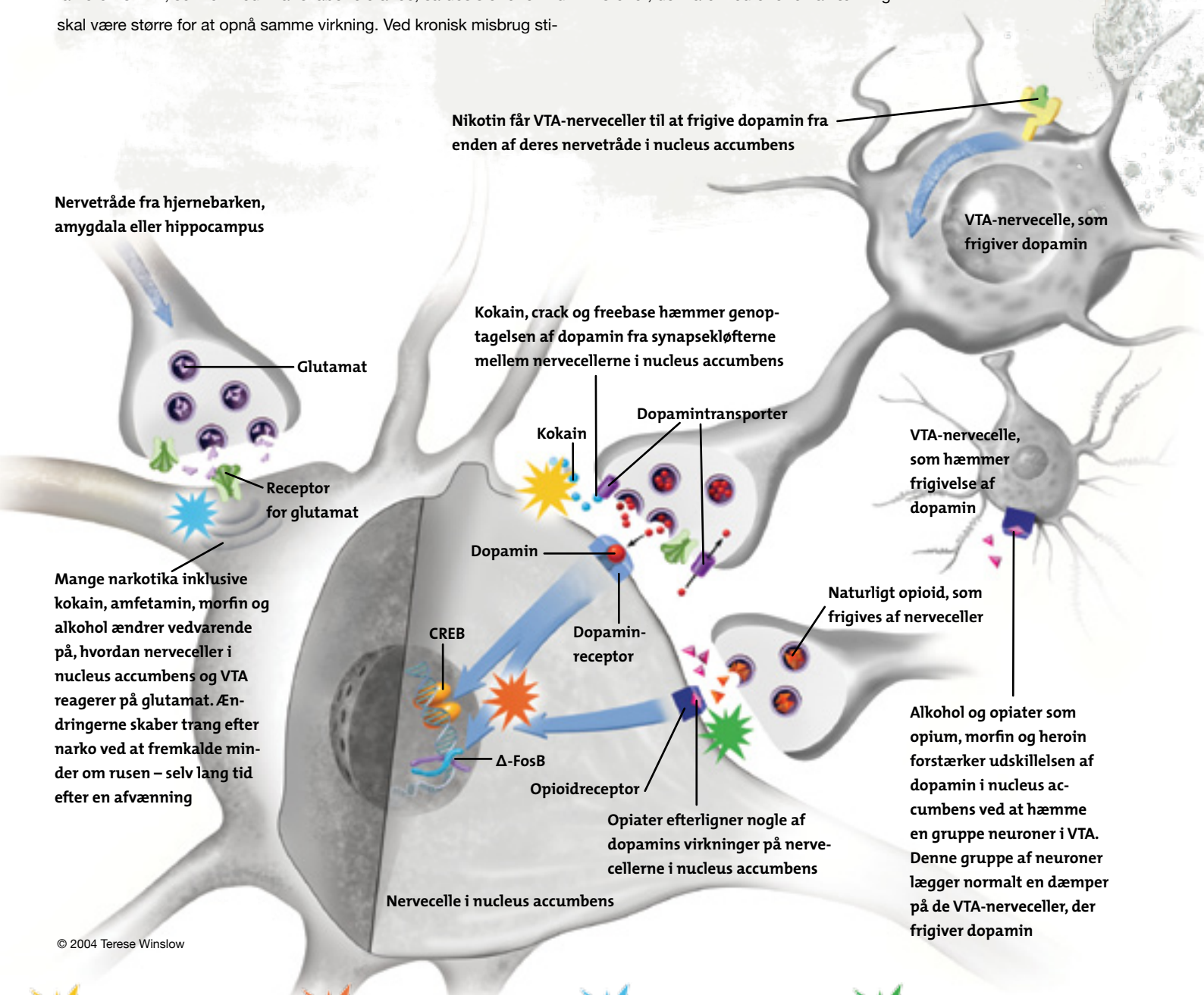
de opioide receptorer, som hæmmer de neuroner i hjernen, der bruger GABA som transmitterstof. GABA er hjernens vigtigste hæmmende neurotransmitter (*se side 50*), og GABA lægger normalt en dæmper på de dopamindannende neuroner i VTA. Når de opioide receptorer stimuleres af heroin, reduceres GABA-nervecellernes frigivelse af GABA, og det fjerner bremsen på GABA-neuronernes udskillelse af dopamin.

- Det aktive stof i hash, tetrahydrocannabinol (THC), stimulerer de endocannabinoidreceptorer i hjernen, hvilket øger mængden af dopamin i nucleus accumbens. Den præcise signalvej er uopklaret, men involverer dæmpning af GABA-systemet.
- Ecstasy og LSD aktiverer primært serotoninssystemet, men påvirker også frigivelsen af dopamin og noradrenalin.



Fig. 10.3: Misbrugsstoffer påvirker forskellige receptorer i hjernen, til på forskellig vis at øge de tilgængelige mængder af dopamin i nucleus accumbens. Ved misbrug af kokain øges dannelsen af transkriptionsfaktoren CREB, som er med til at skabe tolerance, så dosis efter en tid skal være større for at opnå samme virkning. Ved kronisk misbrug sti-

ger koncentrationen af transkriptionsfaktoren Δ -FosB gradvist i nucleus accumbens. Den forhøjede koncentration af Δ -FosB opretholdes i lang tid efter den sidste rus og medvirker til at skabe en voldsom trang efter stoffet, der varer ved efter en afvænning.



© 2004 Terese Winslow

Der findes ingen lægemidler mod afhængighed af kokain. En hypotetisk medicin til afvænning kan tænkes at virke ved at hindre kokain i at blokere for genoptagelsen af dopamin fra synapsekløfterne i nucleus accumbens.

En hypotetisk bredspektret medicin til narkoafvænning kan tænkes at virke ved at forhindre ophobning af transkriptionsfaktorerne CREB og Δ -FosB i nervecellerne i nucleus accumbens.

En hypotetisk bredspektret medicin til narkoafvænning kan tænkes at virke ved at blokere de uhensigtsmæssige ændringer i glutamatsignalerne i nucleus accumbens, som optræder hos kroniske misbrugere.

Medicin til afvænning af heroin-misbrugere findes. Et eksempel er naltrexon, som benyttes til behandling af afvænnede misbrugere. Naltrexon blokerer alle opioide receptorerne i kroppen. Dermed har heroin ingen virkning, hvilket kan hjælpe den afvænnede narkoman til at modstå fristelsen.

CREB

– tolerance og afhængighed under misbrug

Δ -FosB

– trang efter afvænning

Kokain

Reduceret genoptagelse af dopamin i nucleus accumbens øger koncentrationen af dopamin i synapsekløften.

Øget dopaminkoncentration fører til stigning i de intracellulære koncentrationer af cyclisk AMP og calciumioner (Ca^{2+}).

Stigningerne aktiverer hurtigt proteinet CREB. CREB er en transkriptionsfaktor, som binder til DNA og aktiverer bestemte gener.

Generne koder for dannelsen af proteiner, som er involveret i tolerance og afhængighed.

Et eksempel er dynorphiner, som udskilles i VTA, hvor dynorphinerne hæmmer frigivelsen af dopamin og på den måde dæmper belønningssystemet. Derfor opstår der tolerance, så misbrugerens skal indtage større doser for at blive høj.

Øget dopaminkoncentration øger også produktionen af proteinet Δ -FosB.

Δ -FosB er en transkriptionsfaktor, der aktiverer andre gener.

Generne koder for dannelsen af proteiner, som skaber sensibilisering over for kokain og over for stimuli, der fremkalder erindringer om kokainrusen.

Et eksempel er CDK5, som fremkalder strukturelle ændringer, som i lang tid fremover kan gøre neuronerne i nucleus accumbens ekstra følsomme over for kokain og sanseinput, som minder om rusen. Det skaber en trang efter stoffet, som varer ved i lang tid efter en afvænning.

FAKTA Transmittere og kokain

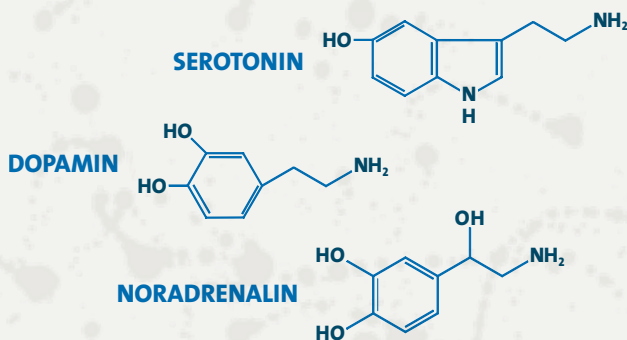
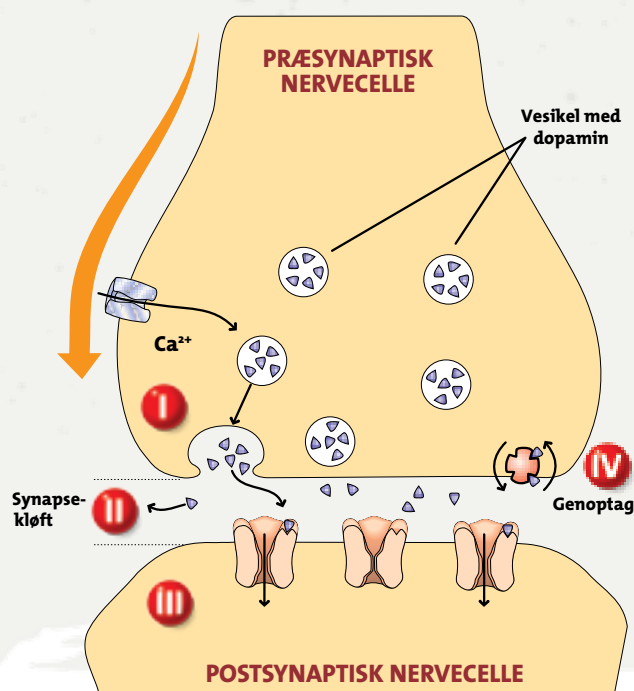


Fig. 10.4: Tre neurotransmittere, hvis frigivelse alle påvirkes ved indtagelse af kokain: Serotonin, dopamin og noradrenalin.



Kokain påvirker ikke kun dopaminsystemet. Stoffet aktiverer også de signalsystemer, der benytter serotonin og noradrenalin som neurotransmittere. De serotoninproducerende neuroner findes i stort tal i hjernestammen, hvorfra de sender lange nervetråde, axoner, til storhjernen, det limbiske system, hippocampus og hypothalamus. Serotonin har en afgørende indflydelse på vores humør. Lav aktivitet i serotonin-systemet kan føre til depression. Kokain blokerer for genoptagelsen af serotonin fra synapsekløften og øger dermed mængden af frit transmitterstof. De noradrenalinproducerende neuroner findes især i hjernestammen, og deres axoner når ud til storhjernen, det limbiske system, hypothalamus og lillehjernen. Kokain øger udskillelsen af noradrenalin, hvilket bl.a. kan føre til en følelse af øget selvtillid.

Fig. 10.5: En nerveimpuls aktiverer præsynapsen i et dopaminneuron. I: Neuronet frigiver dopamin fra axonet (præsynaptisk nervecelle). II: Dopamin er tilgængelig i synapsekløften mellem axonet og modtagercellens dendritter og cellekrop (postsynaptisk nervecelle). III: Dopamin bindes til en receptor i den postsynaptiske nervecelle og aktiverer derved cellen. IV: Dopamin genoptages i den præsynaptiske celle. Det er netop denne genoptagelse, som blokeres af kokain.

Fra rus til afhængighed

Man bliver ikke kun afhængig af kokain, fordi man kan lide rusen. Der er mere på spil. Allerede i de tidlige stadier af misbruget ændres den genetiske aktivitet og biokemien i dele af hjernen. Det skaber tolerance over for stoffet, så man skal have større doser for at

blive høj. Samtidig opstår der en altoversvældende trang til kokain, og trangene varer ofte ved i årevis efter en afvænning. Tolerance opstår ironisk nok, fordi hyppig brug af kokain undertrykker dele af belønningssystemet via

aktivering af transkriptionsfaktoren CREB (cAMP-response element-binding protein).

Når koncentrationen af dopamin øges i nucleus accumbens, stiger nervecellernes dannelse af cyclisk AMP (cAMP), som aktiverer CREB, der kan tænde for bestemte gener i nervecellerne. Hos kokainnarkomaner er CREB konstant aktiveret, og det øger aflæsningen af disse gener, som koder for en række proteiner, som dæmper aktiviteten i hjernens belønningssystem. For eksempel øger CREB produktionen af dynorphiner. Dynorphiner dannes af en gruppe neuroner i nucleus accumbens og frigives i VTA til dopaminneuronerne, som hæmmes af dynorphiner. På den måde formindsker den konstante aktivering af CREB-frigivelsen af dopamin i hjernens belønningssystem, og narkomanen er nødt til at tage større doser kokain for at opnå den ønskede virkning. Dæmpningen af belønningssystemet medvirker også til at skabe afhængighed. Uden stoffet bliver narkomanen deprimeret og ude af stand til at finde fornøjelse i andre aktiviteter på grund af den sænkede koncentration af dopamin i nucleus accumbens.

Efter indtagelse af kokain er CREB-aktiviteten høj, og når rusen begynder at klinge ud, opstår trangten til mere stof i stadig større doser. Hvis narkomanen modstår trangten og kvitter kokainen, falder CREB-aktiviteten i løbet af nogle dage. CREB's virkning kan altså ikke forklare, hvorfor afvænnede narkomaner flere år senere pludselig kan føle en voldsom trang til kokain.

Her kommer en anden transkriptionsfaktor ind i billedet, delta FosB (Δ -FosB). Ved kronisk misbrug stiger koncentrationen af Δ -FosB gradvist i cellerne i nucleus accumbens, og efter en afvænning fortsætter koncentrationen med at være høj i måneder efter den sidste dosis kokain. I takt med at CREB-aktiviteten falder, begynder effekten af Δ -FosB at dominere.

Δ -FosB er et ekstremt stabilt protein, og proteinet kan muligvis skabe vedvarende ændringer i den genetiske aktivitet i nervecellerne. Δ -FosB aktiverer bl.a. genet for proteinet CDK5 (cyclin dependant kinase 5), som medvirker til at fremkalde strukturelle ændringer i hjernen.

Den øgede mængde af Δ -FosB i nucleus accumbens som følge af kronisk misbrug af kokain fører til, at der dannes flere nye forbindelser mellem nervecellerne, hvilket øger effekten af signaler mellem cellerne. Muligvis er de ekstra nerveforbindelser årsagen til, at hjernen hos en tidligere kokainnarkoman kan reagere voldsomt på en beskeden stimulus: Bare synet af en bane sne i fjernsynet kan pludselig fremkalde en voldsom trang til kokain, selv om personen har været *clean* i årevis.

I modsætning til CREB, der medfører tolerance over for kokain, skaber Δ -FosB øget sensibilitet. Derfor virker stoffet stærkere efter en lang pause, og samtidig får man nemt tilbagefald. Bare et enkelt lille snif – så er den afvænnede narkoman ofte på den igen.



Fig. 10.6: Til venstre ses et neuron i nucleus accumbens i et forsøgsdyr, som ikke er afhængigt af kokain. I midten ses et nærbillede af dendritterne på neuronet. Til højre ses et nærbillede af dendritterne hos et dyr,



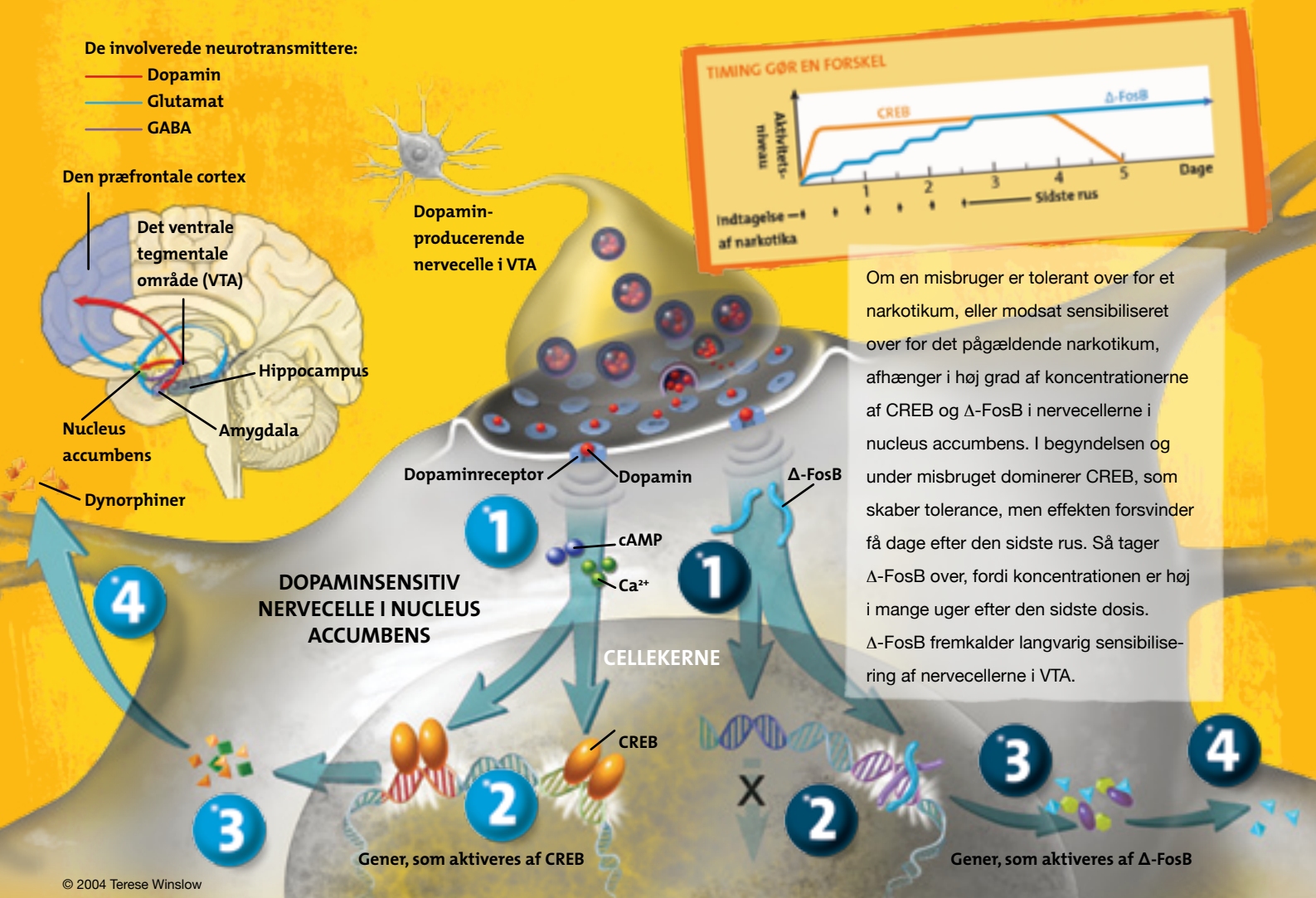
som er gjort afhængigt af kokain. Her er der mange flere små udvækster fra dendritterne. De strukturelle ændringer i dendritterne gør sandsynligvis nervecellen mere modtagelig over for nervesignaler fra VTA, hvilket efter en



afvænning øger sensibiliteten og skaber en vedvarende trang selv lang tid efter den sidste dosis. De ekstra udvækster på dendritterne dannes under påvirkning af transkriptionsfaktoren Δ -FosB.

Fig. 10.7: Kronisk narkomisbrug kan ændre funktionen af en central signalvej i hjernens belønningssystem: Samspillet mellem de dopaminproducerende nerveceller i VTA og de dopaminfølsomme nerveceller i nucleus accumbens. Ændringerne bidrager til at skabe tolerance, afhængighed, sensibilitet og trang til narko. De farvede pile

i tegningen af hjernen viser nogle af signalvejene fra VTA og nucleus accumbens til andre hjernedele, som medvirker til at hindre narkomaner i at kontrollere deres trang, og som gør afvænnede narkomaner yderst følsomme over for minder om tidligere rusoplevelser, hvilket kan fremkalde tilbagefald.



CREB skaber tolerance:

- 1 Når dopamin bindes til receptorer på de postsynaptiske nerveceller i nucleus accumbens øges produktionen af cyclisk AMP (cAMP) inde i cellerne. Samtidig stiger koncentrationen af Ca²⁺.
- 2 Disse stigninger aktiverer transkriptionsfaktoren CREB. CREB binder sig nu til DNA i cellekernen og aktiverer bestemte gener.
- 3 De aktiverede gener koder for en række proteiner, som er med til at skabe tolerance og afhængighed.
- 4 Nogle af proteinerne er dynorphiner, som frigives til VTA, hvor dynorphinerne dæmper frigivelsen af dopamin. Herved undertrykkes belønningssystemet, hvorfor narkomanen får brug for stigende doser for at blive høj.

Δ-FosB skaber trang:

- 1 Binding af dopamin til receptorerne på de postsynaptiske nerveceller fører også til produktion af transkriptionsfaktoren Δ-FosB.
- 2 Δ-FosB undertrykker syntesen af dynorphiner og aktiverer bestemte gener (andre gener end dem, der aktiveres af CREB).
- 3 De aktiverede gener koder for proteiner, som skaber øget følsomhed over for narko, og som er med til at fremkalde minder om tidligere rusoplevelser.
- 4 Et eksempel er proteinet CDK5, der kan fremkalde strukturelle ændringer i nucleus accumbens, som vedvarende gør nervecellerne ekstra følsomme over for narkotika og fremkalder minder om rusen.

Glutamat og erindringen om suset

Hjernens vigtigste stimulerende neurotransmitter, glutamat, spiller efter alt at dømme også en vigtig rolle for afhængighed, trang og tilbagefald. Følsomheden over for glutamat forstærkes i hjernens belønningssystem hos narkomaner, og sensibiliseringen fører til øget frigivelse af dopamin fra neuronerne i VTA og øget følsomhed over for dopamin i nucleus accumbens. Begge dele er med til at aktivere transkriptionsfaktorerne CREB og Δ -FosB.

Mekanismen bag sensibiliseringen af neuronerne i belønningssystemet kendes ikke med sikkerhed, men en hypotese er baseret på kendte processer i en del af det limbiske system, som kaldes hippocampus, og som spiller en central rolle for vores hukommelse. I hippocampus kan forskellige kortvarige signaler forstærke nervecellernes reaktion på glutamat i timevis via en proces, som kaldes lang-tids-potentiering (LTP). Ved LTP fragtes receptorer for glutamat fra interne lagre i cellen, hvor de er inaktive, til cellemembranen, hvor receptorerne kan stimuleres af glutamat. LTP spiller en central rolle for lagringen af hukommelsesindtryk i hippocampus. Dyreforsøg tyder på, at en tilsvarende mekanisme er på spil i hjernens belønningssystem. Samtidig er det sandsynligt, at den øgede følsomhed over for glutamat hos narkomaner også styrker de signalveje mellem nervecellerne, som forbinder minder om rusen med en høj grad af belønning.

I 2001 demonstrerede et forsøg med rotter for første

gang nogensinde, at erindringen om en rus lagres uden for belønningssystemet – i hippocampus. En gruppe rotter blev først gjort afhængige af kokain og blev derefter sat på en kold tyrker ved at udskifte kokainen med en saltopløsning. I løbet af en uges tid efter afvænningen holdt rotterne op med at trykke på den pedal, som plejede at udløse en dosis kokain. Derpå indopererede forskerne elektroder i hjernen på rotterne. Elektroderne blev brugt til at stimulere en del af hippocampus, den ventrale subiculum, som er rig på nerveceller, der frigiver glutamat. Da udsendelsen af glutamat røg i vejret ved stimuleringen, begyndte rotterne igen at trykke på pedalen som gale, indtil det efter fem minutters tid blev klart for dem, at de ikke fik kokain alligevel.

En tilsvarende stimulering af belønningscentret i nucleus accumbens havde ingen effekt. Studiet demonstrerer, at glutamat, hippocampus og hukommelsen spiller en vigtig rolle for tilbagefald efter en afvænnings.

En narkoreceptor

Eksperimenter med mus har vist, at en specifik receptor for glutamat, mGluR5, har stor betydning for afhængighed af kokain. Knock-out mus, som mangler genet for receptoren, bliver ikke afhængige uanset hvor meget kokain, man giver dem. Om mGluR5 har samme betydning hos mennesker er endnu uklart.

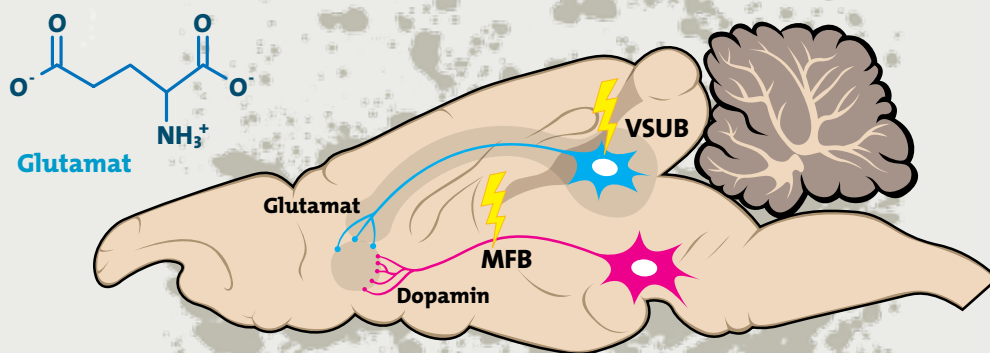


Fig 10.8: Snit gennem en rottehjerne. Når den ventrale subiculum i hippocampus (VSUB) stimuleres elektrisk i afvænnede rotter, udsender neuronerne masser af glutamat, og rotterne går på jagt efter kokain. Det sker ikke ved en elektrisk stimulering af signalvejen (MFB) mellem dopaminneuronerne i VTA og modtagercellerne i nucleus accumbens.

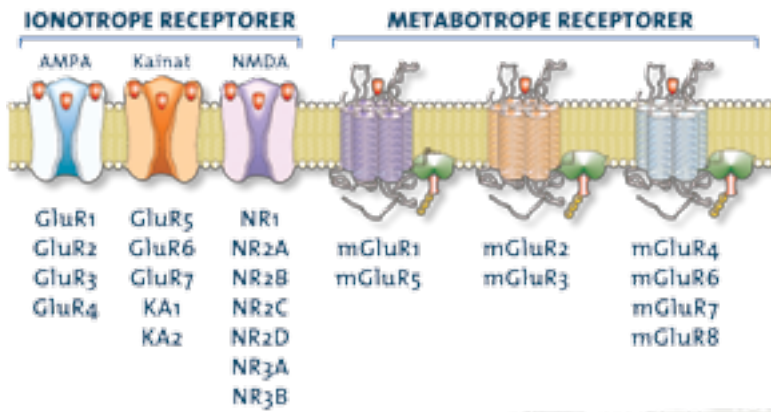
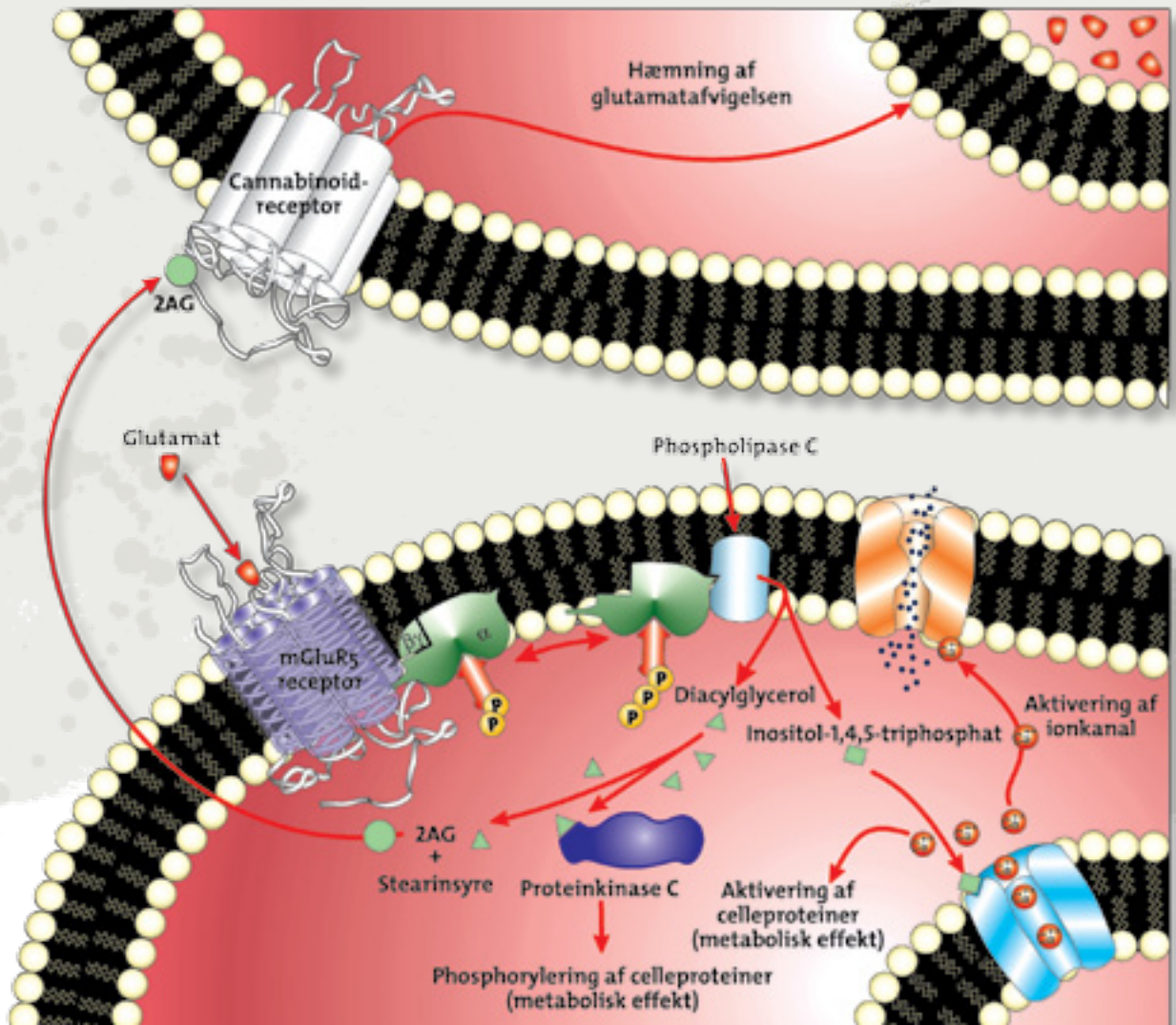


Fig. 10.9a: Receptorer for glutamat inddeles i to familier; de ionotrope og de metabotrope receptorer. De ionotrope AMPA-, kainat- og NMDA-receptorer er alle ionkanaler, som åbnes under påvirkning af glutamat, og som derved aktiverer cellerne hurtigt. De metabotrope receptorer, som har en indirekte virkning på ionkanalerne via et G-protein, aktiverer en kaskade af proteiner inde i cellen i en lidt langsommere proces.

Fig. 10.9b: Når glutamat binder til den metabotrope receptor mGluR5, aktiveres det G-protein, som er koblet til receptoren. G-proteinet aktiverer nu en phospholipase C, som spalter et phospholipid på indersiden af plasmamembranen til diacylglycerol og inositol-1,4,5-triphosphat. Begge disse stoffer aktiverer intracellulære proteiner. Diacylglycerol aktiverer en proteinkinase C og starter derved en phosphoryleringskaskade, hvorved en række intracellulære proteiner aktiveres. Inositol-1,4,5-triphosphat aktiverer en calciumkanal i de intracellulære membraner, således at der frisættes calciumioner fra intracellulære lagre til cytoplasmaet, hvor koncentration af calciumioner øges. Dette aktiverer igen en række proteiner, herunder ionkanaler, i cellemembranen. I de seneste år har man erfaret, at diacylglycerol også kan spaltes til 2-arachidonoylglycerol (2AG) og stearinsyre, og at 2AG kan forlade det postsynaptiske neuron og diffundere over synapsekløften til det præsynaptiske neuron, hvor 2AG kan aktivere cannabinoidreceptorer. Dette hæmmer afgivelsen af glutamat fra det præsynaptiske neuron. Mekanismen fungerer som en autoregulering af glutamatafgivelsen, som regulerer synapsernes plasticitet i forbindelse med indlæring og hukommelse.





Hvad viser dyreforsøg og hjernescanninger?

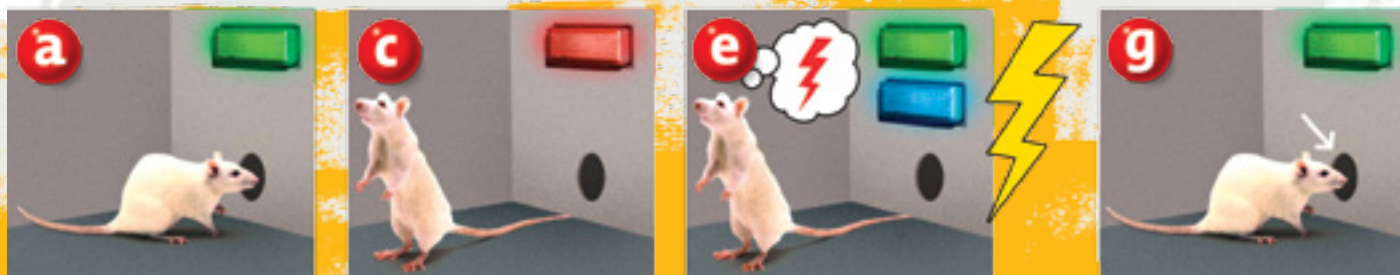
Forsøgsdyr er gennem årtier blevet brugt til at studere mekanismerne bag tilvænning, afhængighed og trang til narkotika efter afvænning.

Når mus og rotter får muligheden for at misbruge narkotika, gør de det uden tøven. I eksperimenterne er dyrene tilsluttet et drop. De lærer hurtigt, at de får en infusion med narko, når de trykker på en bestemt pedal, mens et tryk på en anden pedal blot udløser en uvirksom saltopløsning. Dyrene er ikke i tvivl om, hvad de foretrækker, og efter få dage er de afhængige

af kokain, heroin eller amfetamin.

Nu begynder dyrene at opføre sig som menneskelige narkomaner. Rotter og mus foretrækker narkoen frem for almindelige aktiviteter som at æde eller sove – hos nogle individer i så udpræget grad, at de dør af udmattelse og sult. Når det gælder stærkt vanedannende stoffer som kokain, bruger forsøgsdyrene de fleste af deres vågne timer på jagt efter mere stof, og de trykker gerne flere hundrede gange på pedalen bare for at skaffe sig en enkelt dosis.

Normal rotte



Afhængig rotte



Fig. 10.10: Test for afhængighed: Når en normal rotte og en afhængig rotte får mulighed for at udløse en dosis kokain ved at stikke snuden ind i et hul, gør de det begge (a & b). Grønt lys signalerer, at der er adgang til narko, mens rødt lys betyder nul kokain. Den normale rotte lader være med at stikke sin snude ind i hullet, når den røde lampe lyser (c), mens den afhængige rotte bliver ved med at prøve (d). Rotterne har lært, at den blå lampe signalerer, at de får et mildt elektrisk stød til fødderne, hvis de vil score kokain. Den normale rotte skal ikke nyde noget (e), mens den afhængige rotte gerne betaler prisen for endnu et fix (f). Yderst til højre skal rotterne stikke snuden i hullet et progressivt stigende antal gange, før der udløses en dosis kokain. Der er grænser for, hvor meget den normale rotte vil arbejde for sagen (g), mens den afhængige rotte bliver ved og ved (h).

Når dyrene afvænnenes, har de stadig trangen, som øjeblikkeligt tændes i hukommelsen, hvis de anbringes i et bur, hvor de før har scoret narko, eller hvis man giver dyrene en minimal dosis efter lang tids afholdenhed. En undersøgelse fra 2004 dokumenterer, at rotter blot efter en enkelt dosis selvadministreret kokain udviser stærk kokainsøgende opførsel i op til et år efter rusen. Psykisk stress, fx uventede elektriske stød til fødderne, får øjeblikkeligt afvænnede rotter til at gå på jagt efter et fix.

De samme typer stimuli – steder, der fremkalder minder om rusen, små doser af narko eller stress – udløser også trang og tilbagefald hos afvænnede narkomaner.

Dopamintransporteren

I de senere år er dyreforsøg blevet brugt til at studere

biokemien bag afhængighed. Det første store genembrud kom i 1996, da amerikanske forskere fremstillede knock-out mus, der manglede genet for et bestemt protein, som kaldes dopamintransporter. Dopamintransporterne sidder for enden af de axoner, der fra VTA rækker ind i nucleus accumbens, og transporterne sørger for genoptagelsen af dopamin fra synapsekløften.

At der er slukket for det gen, der koder for dopamintransporteren i knock-out musene, har en dramatisk effekt. Musene bliver ekstremt hyperaktive lige som kokainnarkomaner, og det er ikke så underligt, da kokain netop blokerer dopamintransporteren, så genoptagelsen af dopamin fra synapsekløften forhindres. Knock-out musene påvirkes slet ikke af kokain – de lever i en evig rus i forvejen.

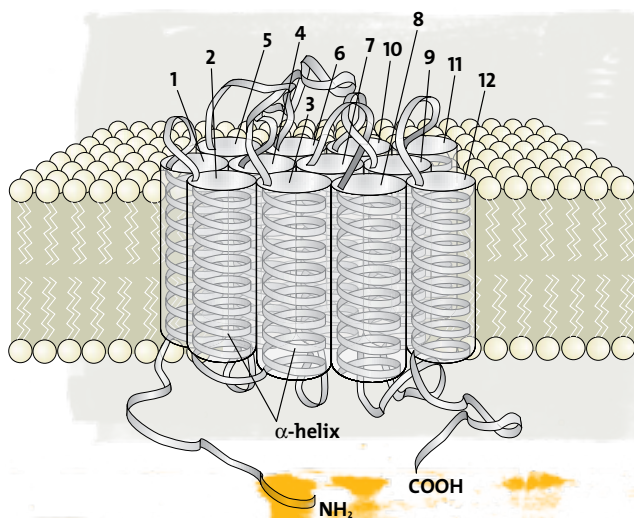


Fig. 10.11: Model af en dopamintransporter i cellemembranen. Dopamintransporteren er et protein, som hos mennesker består af en kæde af 119 aminosyrer. Fra den N-terminale (-NH_2) aminosyre til den C-terminale (-COOH) aminosyre foldes proteinet op, så det passerer cellemembranen 12 gange. Endnu er den nøjagtige rumlige struktur og virkningsmekanismen ikke kendt, men man forestiller sig, at proteinet danner et rør igennem membranen, som dopamin kan passere igennem.

Jagt og belønning

Et eksperiment med rotter fra 2003 viser, at dopaminsystemet er aktivt lige fra det øjeblik, trangen til kokain opstår, til det lykkes at indtage stoffet. Afhængige rotter fik indopereret tynde kulfiberelektroder i hjernen, og ved hjælp af elektrokemiske målinger kunne den amerikanske forskergruppe bag forsøget måle pulser af dopamin med en varighed på kun 100 millisekunder.

Rotterne blev trænet til, at de kunne få kokain ved at træde på en pedal umiddelbart efter, at en lampe i buret begyndte at lyse. Så snart lyset blev tændt, steg mængden af dopamin i nucleus accumbens. Efter et hurtigt fald steg mængden af dopamin igen, mens rotterne nærmede sig udløserpedalen og trykkede på den, og niveauet kulminerede, da belønningen kom i form af en infusion med kokain.



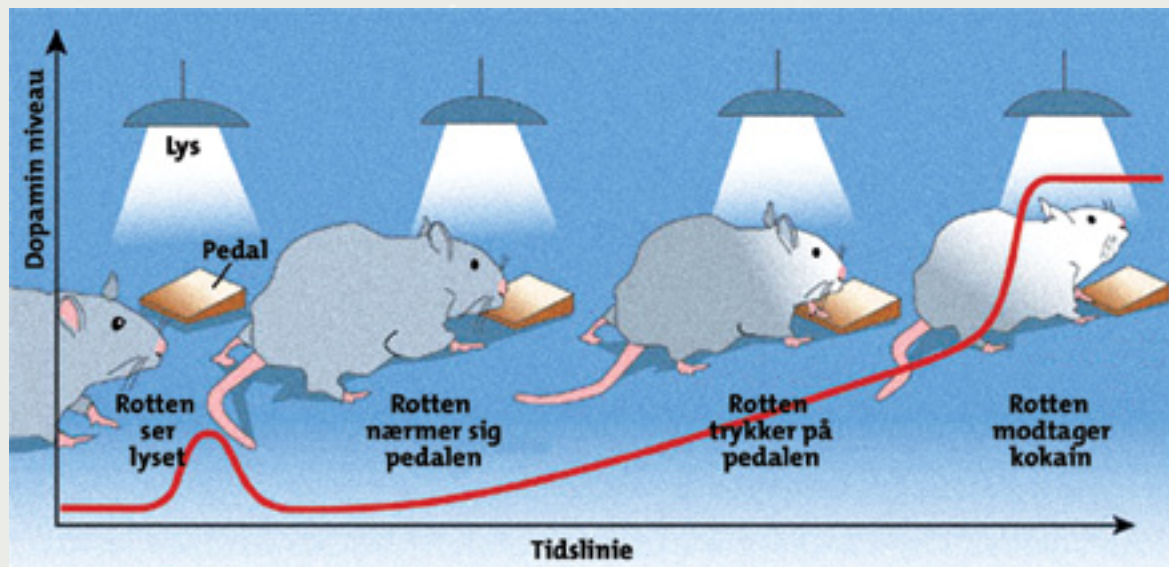


Fig. 10.12: Den røde kurve viser niveauerne af extracellulært dopamin i nucleus accumbens; fra trangen opstår, til belønningen falder.

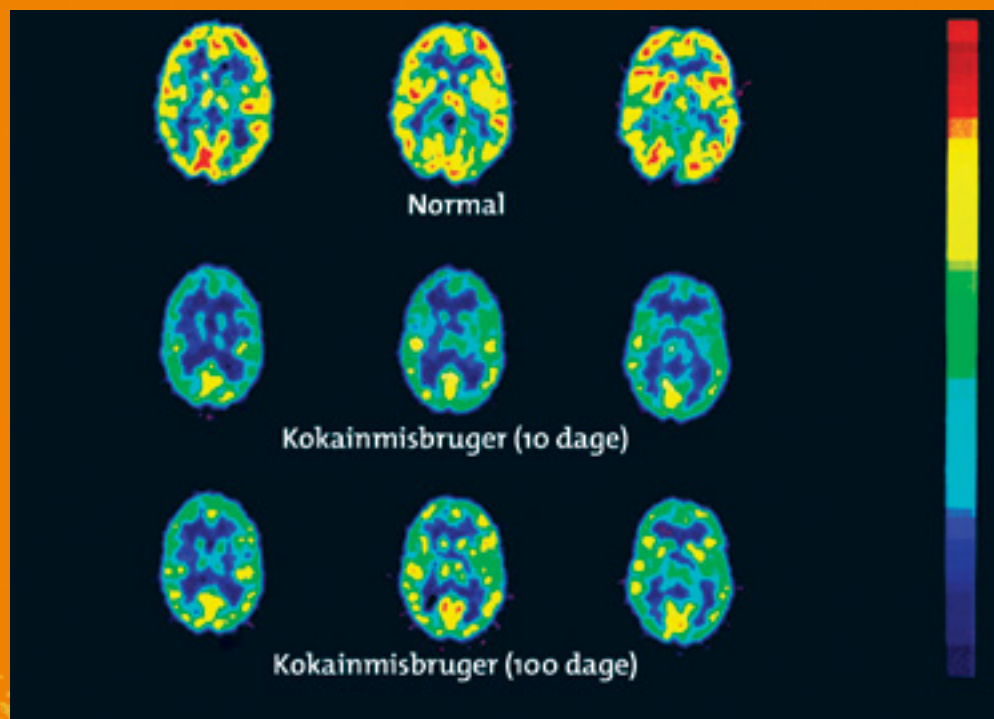
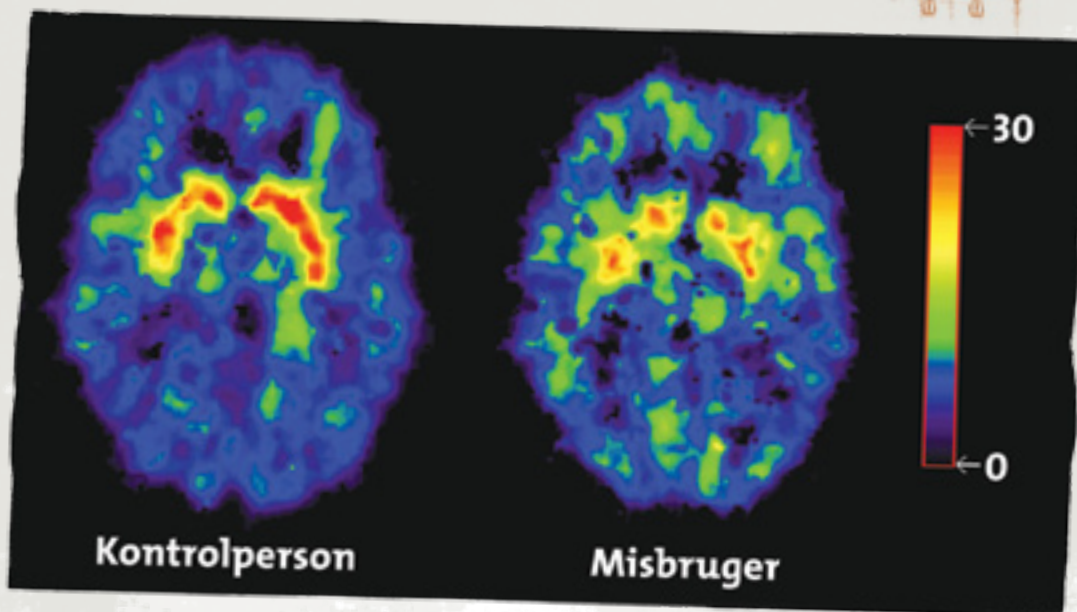


Fig. 10.13: PET-sccanning af hjerner i tre vandrette snit i forskellige niveauer; den forreste del af hjernen ses øverst i billederne. Den øverste række billeder viser blodgennemstrømningen og stofskiftet i hjernen på en normal person. I midten ses hjernen på en kokainmisbruger 10 dage efter den sidste dosis. Nederst ses hjernen på en tidligere kokainmisbruger 100 dage efter den seneste dosis. Billederne viser, at der går lang tid efter en afvænning, før hjernens stofskifte normaliseres; især kniber det i pandelappen forrest i hjernen.

Fig. 10.14: PET-scanning viser tætheden af dopamintransportere hos en misbruger af metamfetamin, en kraftig udgave af speed, samt hos en kontrolperson. Tætheden af dopamintransportere er markant lavere hos misbrugeren, selv om han blev afvænnet 80 dage før scanningen.



At det extracellulære dopaminniveau i nucleus accumbens steg, så snart lyset blev tændt, viser, at belønningssystemet præmierer jagten på en endnu større belønning, nemlig den store udløsning af dopamin, som fremkaldes af kokain. Når rusen klinger af, starter det hele forfra igen.

Menneskets hjerne

Hjernescanninger som Positron-Emission-Tomografi (PET) og functional-Magnetic-Resonance-Imaging (fMRI) gør det muligt at følge nerveaktiviteten i den levende hjerne før, under og efter indtagelse af narko. Samtidig kan scanningerne vise permanente ændringer i hjernen som følge af narkomisbrug. Med hjernescanninger kan det efterprøves, om de fænomener, man ser i dyreforsøg, også gælder for mennesker. Både PET og fMRI måler blodgennemstrømningen i hjernen, som øges i et område, hvor nervecellerne er aktive. PET-scanninger giver den bedste rumlige opløsning, men en scanning kan tage op til to timer. Opløsningsevnen er ringere med fMRI, men billederne kan optages i løbet af minutter.

Langvarig ændring

Et studium fra 2001 viser, at især misbrugere af metamfetamin, men også af kokain, har markant færre dopamintransportere i hjernen end kontrolpersonerne. Reduktionen optræder primært i to områder af hjernedelen striatum, som kontrollerer bevægelse, opmærksomhed og

motivation. I det ene af områderne, caudatus, er mængden af dopamintransportere reduceret med en fjerdedel og i det andet område, putamen, med en femtedel. Konsekvensen er svækket hukommelse og langsommere bevægelser. Reduktionen i antallet af dopamintransportere kan stadig påvises et år efter afvænning.

Som Pavlovs hunde

Kokains og andre narkotikas påvirkning af belønningssystemet dybt inde i hjernen er ikke hele historien bag afhængighed. Dele af hjernebarken, som styrer vore bevidsthedsmæssige funktioner, spiller også en rolle for afhængighed og fortsat trang til narko efter en afvænning.

Når tidligere narkomaner ser videoer fra narkomiljøer, reagerer de som Pavlovs hunde, der begyndte at savle blot ved lyden af en klokke, fordi de forbandt ringningen med mad. Det er blevet påvist ved hjælp af PET-scanninger. Under forevisningen var nerveaktiviteten hos de afvænnede narkomaner ikke blot hektisk i de hjernedele, som direkte indgår i belønningssystemet. Scanningerne viste også en kraftig nerveaktivitet i en bestemt del af den præfrontale cortex, den orbitofrontale cortex. Studierne tyder på, at denne del af pandelappen er tæt forbundet med belønningssystemet og spiller en central rolle for vedvarende trang – sandsynligvis ved at opbevare bevidste minder om rusen.

Produktion af kokain

Mange af de narkotiske stoffer, vi kender i dag, har været anvendt i årtusinder og har ikke medført syn- derlige problemer for brugere eller samfund. Det skyldes dels, at de fleste af stofferne er blevet anvendt i forbindelse med religiøse højtideligheder og ikke i dagligdagen, dels at stofferne typisk er blevet indtaget som planter eller lettere forarbejdet plantemateriale. Kokain stammer fra planterne *Erythroxylon coca* og *Erythroxylon truxillense*, der primært vokser i Sydame- rika. Tygges bladene eller et fintmalet pulver heraf, stiger plasmakoncentrationen af kokain efter ca. 30 minutter. Virkningen topper efter 1-2 timer og er stort set væk efter yderligere 3-5 timer.

Mens kokaineffekten er på sit højeste, føler brugeren mindre træthed og sult og er således i stand til at bære tunge byrder over længere afstande. Det er en sær- lig fordel for indianerne i fx Andesbjergene, hvilket forklarer den tusindår gamle tradition for at tygge cocablade.

Forbruget har imidlertid ikke givet store misbrugs- problemer, hvilket bl.a. skyldes, at den indtagne dosis kun er på 15-50 milligram kokain, mens en vestlig kokainmisbruger indtager langt større doser. En an- den forskel er, at plasmakoncentrationen ved tygning af cocablade stiger så langsomt, at der ikke kommer et sus.



Fig. 10.15: Cocablade

Hvis man ønsker det berømte kokainsus, skal coca- bladene behandles for at trække det rene stof ud. Skønt produktionen af ulovlig kokain foregår under særdeles primitive forhold i små skure i Sydamerikas jungle, kan et forholdsvis rent produkt opnås. Kokai- nen bliver dog ofte fortyndet og blandet op, før stof- fet sælges på gadeplan, og derfor kan man aldrig vide, hvor potent eller rent stoffet er.

Ekstraktion og syntese

Der findes en lang række mulige ekstraktionsmetoder og synteseveje for produktion af kokain. En typisk metode til isolering af rent kokain er at ekstrahere bladene med fortyndet svovlsyre. Herved protoneres aminogruppen i kokain, hvilket øger molekylets pola- ritet og derved dets opløselighed i vand.

Fig. 10.16: Protonering af amino-gruppen i kokain ved ekstraktion med svovlsyre.

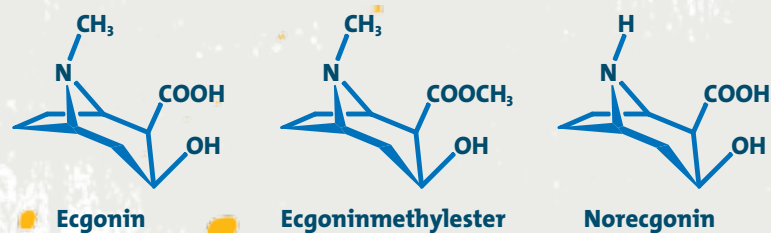
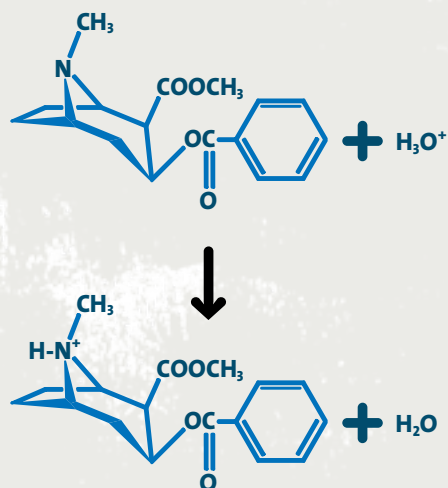


Fig. 10.17: Ecgonin og eksempler på ecgoninanaloger.

Kokain kan også opløses direkte i organiske opløsningsmidler som benzin, diesel eller petroleum, der er billige og nemme at få fat på i Sydamerika. Derfor anvender producenterne i junglen tit disse opløsningsmidler til ekstraktion af alkaloider, hvilket ofte medfører forurening af narkoen med eksempelvis blyforbindelser fra opløsningsmidlerne. Cocablade indeholder, foruden kokain, mindst 13 andre alkaloider, der er strukturelle analoger af ecgonin.

Da molekylerne minder om hinanden rent kemisk, vil de også blive ekstraheret sammen. For producenterne er dette en fordel, da ecgoninanalogerne kan omdannes til kokain, hvorfor de også isoleres (fig. 10.18).

Den følgende fremgangsmåde er anvendelig til separation af alkaloiderne fra andre uønskede stoffer i råekstraktet.

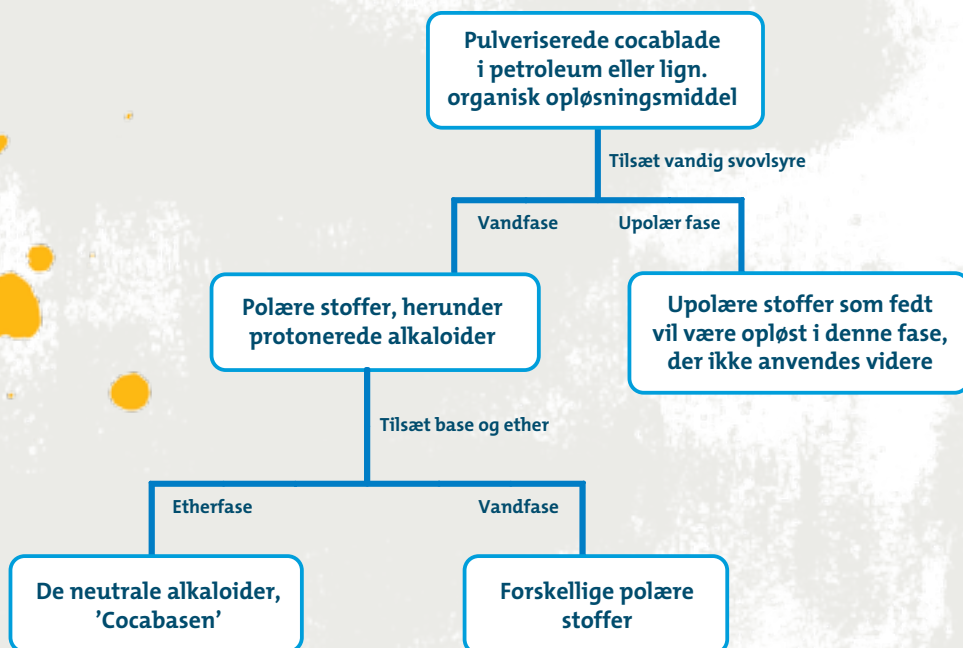


Fig. 10.18: Ekstraktionsdiagram over kokains vej fra cocablade til cocabase.

Etherfasen inddampes, og det samlede inddampede alkaloidindhold fra cocablade kaldes for cocabasen, og indholdet af kokain kan være så højt som 80-90 procent. Cocabasen kan anvendes direkte til produktion eller underkastes yderligere behandling for at omdanne de resterende 10-20 procent alkaloider til kokain. Herved fås et renere og mere potent produkt, hvilket kan øge profitten for producenterne. Methylecgonin kan hydrolyseres til ecgonin ved kogning i fortyndet saltsyre. Saltsyren katalyserer hydrolysen.

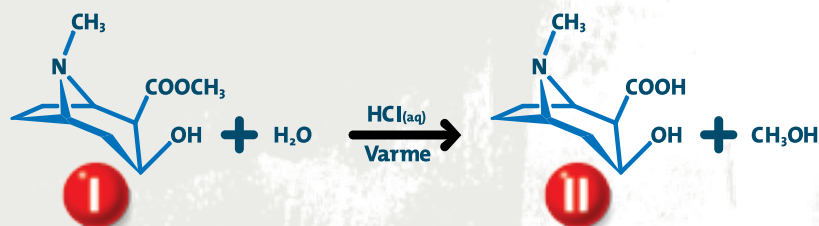


Fig. 10.19: Reaktion 1: Sur hydrolyse af methylecgonin.

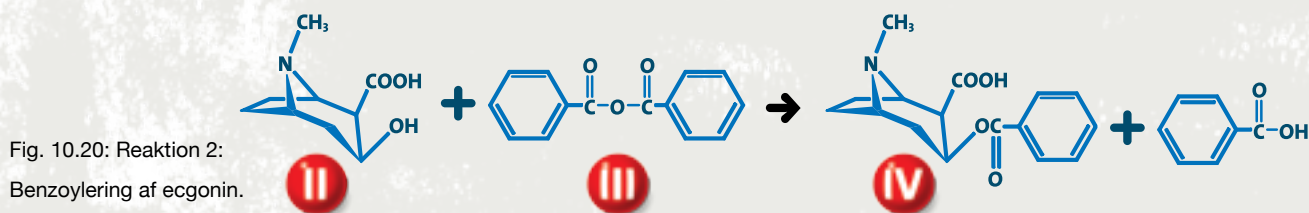


Fig. 10.20: Reaktion 2:
Benzoylering af ecgonin.

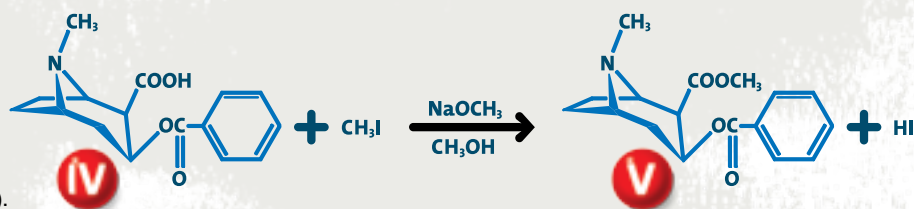


Fig. 10.21: Reaktion 3:
Methylering af benzoylecgonin til kokain (V).

Den fremstillede ecgonin (II) isoleres som ecgoninhydrochlorid ved at dampe vandet fra, hvorefter hydrochloridet omdannes til den frie base ved neutralisering med vandig base. Ecgoninbasen benzoyleres efterfølgende med benzoesyreanhydrid (III).

Det sidste skridt til at danne den rene kokain er at methylere carboxylsyredelen i benzoylecgonin (IV), hvilket opnås ved hjælp af methyljodid og natrium-methoxid.

Sidstnævnte reaktion må på grund af kompleksiteten og nødvendigheden af absolut vandfri omgivelser foregå i hemmelige og veludstyrede laboratorier. Laboratorierne ligger ligesom de mindre ekstraktions-skure gemt rundt omkring i junglen langt uden for myndighedernes rækkevidde.

Den producerede kokain bringes til opløsning i saltsyre. Derpå kan kokainen fældes som hydrochlorider ved afdampning af vandet. Herefter er kokainen klar til distribution til Vesten.



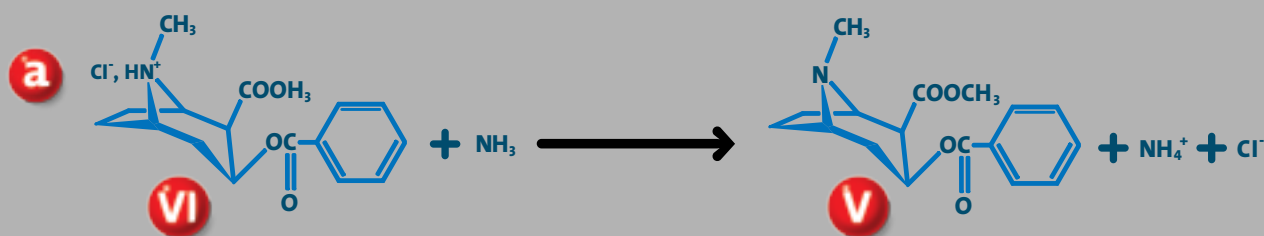
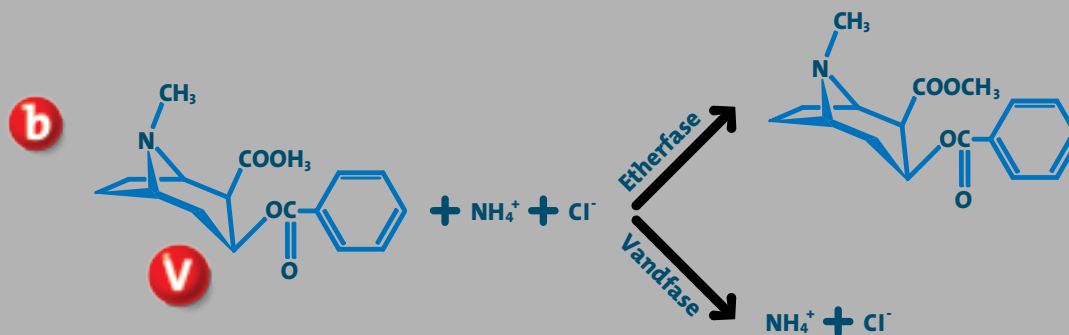


Fig. 10.22: Reaktion 4: Fældning af kokainbase (a) og ekstraktion i diethylether (b).



Fra kokain til freebase og crack

Når man sniffer kokainhydrochlorid, opstår der efter en tid problemer med sårdannelse i næsen, og en betydelig del af stoffet optages ikke i organismen. Derfor omdanner producenterne i større og større omfang kokainhydrochlorid tilbage til den mere flygtige kokainbase (V).

Kokainhydrochlorid kan ikke bringes på gasform og kan derfor ikke ryges. Det kan derimod kokainbasen, som har et lavere smeltepunkt, og derfor er basen bedre egnet til fordampning og inhalering. Der findes to former for kokainbase, freebase og crack. Freebase er den reneste af de to, men procedurerne i produktionen er betydeligt mere risikable, fordi det organiske opløsningsmiddel, diethylether, udover at være giftigt er ekstremt brandfarligt og kan danne eksplosive peroxider.

For at fremstille freebase opløses kokainhydrochlorid (VI) i vand. Til opløsningen dryppes koncentreret ammoniakvand, hvilket vil neutralisere syren og udfælde kokainen som den rene base (V).

Blandingen udrystes med diethylether, hvilket vil ekstrahere den frie kokainbase over i etherfasen (b), som derefter kan isoleres og inddampes, fx ved at dryppe opløsningen ud på et filterpapir. For at undgå eksplosioner er det herefter vigtigt at sikre total fordampning af opløsningsmidlet, før stoffet ryges, hvorfor freebasekrystallerne bør ligge under en varmelampe i mindst 24 timer.

Da mange hjemmeproducenter mangler kemisk uddannelse, har produktionen af freebase medført flere dødsulykker. Eksplosionsrisikoen har ført til udviklingen af crack, der er mindre rent end freebase, men meget mere sikkert at fremstille.

Kokainhydrochlorid opløses i vand, og opløsningen tilsættes natriumhydrogencarbonat. Herefter opvarmes blandingen for at starte neutralisationsprocessen.

Til sidst skal vandet fordampes, eksempelvis under en varmelampe, hvorefter produktet er klart til indtagelse. Som det ses af reaktionsskemaet, er produktet stadig freebase, men da man ikke kan opnå fuldstændig

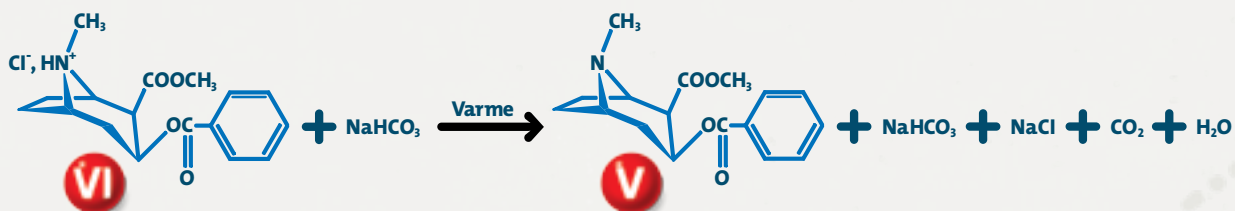


Fig. 10.23: Reaktion 5: Fremstilling af crack ud fra kokainhydrochlorid. Bemærk at reaktionsskemaet ikke er støkiometrisk afstemt, idet natriumhydrogencarbonat tilsættes i uspecifikt overskud, således at det figurerer på begge sider af reaktionspilen.

separation af basen fra natriumhydrogencarbonaten, fås krystaller af kokainbase blandet med natriumhydrogencarbonat. Disse krystaller vil give en knitrende lyd, når de ryges, hvilket har givet navnet crack.

Ved at benytte de to ovenstående syntesemetoder fremstilles en form for kokain, der er lettere antændelig end kokainhydrochlorid. Herved overflødiggøres nødvendigheden af at sniffe eller injicere kokainen, og man slipper for de fysiske skader, det medfører. Rygning af stoffer anses oftest også som mindre narkomangtigt, men risikoen for misbrug af crack og freebase er mindst lige så stor som med den rene kokain.

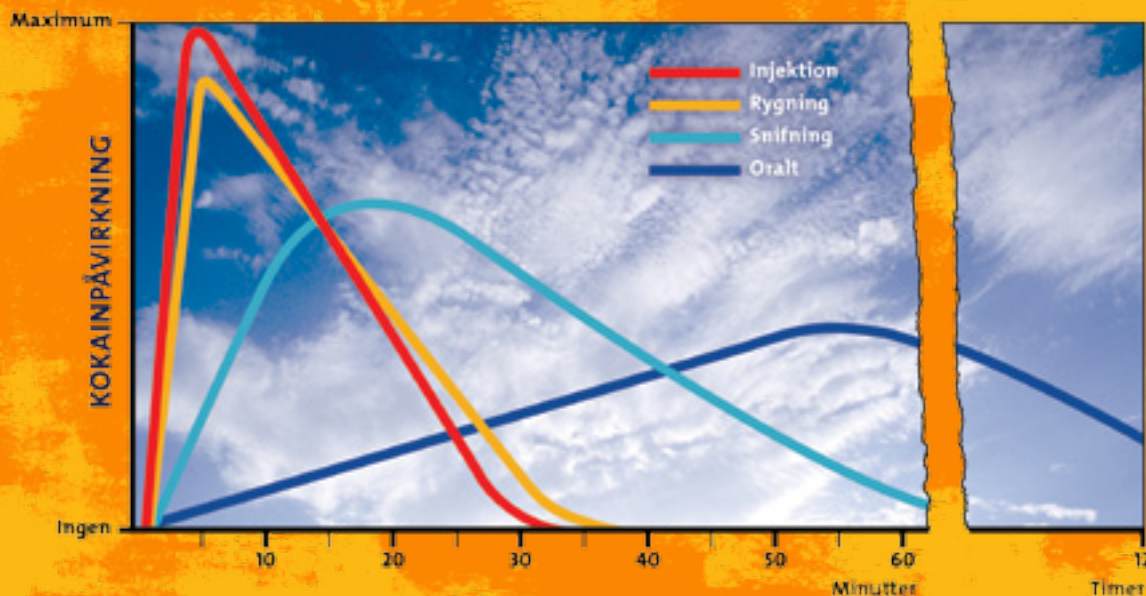


Fig. 10.24: Intensitet og tidsmæssig fordeling af en kokainrus efter indtagelse af samme dosis oralt, ved injektion, rygning og snifning.

FAKTA

Kokains farmakokinetik

Snifning

Kokainhydrochlorid sniffes i sin rene krystallinske form op i næsen, hvor krystallerne fordeles over næseslimhinden. Herfra sker en diffusion over i kapillærerne, hvorfra der sker en fordeling til hjernen og til resten af kroppen. Da kokain virker karsammentrækkende, vil kapillærerne trække sig sammen og nedsætte blodgennemstrømningen. Det betyder, at kun en del af kokainen optages, hvorved man ikke opnår maksimalt udbytte af ens dyrekøbte stof. Aflejringen af krystaller på næseslimhinden i kombination med den kraftige karsammentrækning medfører efter nogen tids brug vævsdød, hvilket er skyld i kokainmisbruges ofte tilbagevendende næseblod.

Injektion

Opløses kokainhydrochlorid i vand, kan stoffet injiceres direkte i blodbanen. Herved indgives alt stoffet til blodet, og fuld effekt opnås. Tilmed vil suset også virke kraftigere, fordi der ikke er en gradvis absorptionsfase som ved snifning. For brugeren er det vigtigt, at stoffet er fuldstændigt opløst, da der ellers kan dannes blodpropper. Det kraftige sus medfører også, at når brugeren kommer ned fra suset, er nedturen kraftigere, og det efterfølgende ubehag er tilsvarende værre.

Inhalering

Ved at inhalere kokain som dampene af freebase eller crack undgår man flere af de gener, som er forbundet med injektion og snifning af kokainhydrochlorid. Stoffet kan optages næsten fuldstændigt som ved injektion, og rusen kommer lige så hurtigt. De umiddelbare skader som vævsnekrose i næse og vener undgås, men til gengæld øges risikoen for lungesygdomme. Kokainen diffunderer hastigt over alveolevæggen og giver hurtigt en stigning i plasmakoncentrationen.

Kokain i blodet

Når kokain er i blodbanen, giver det en stærk følelse af velvære, hyperaktivitet, nedsat følelse af træthed og øget blodtryk. Da kokain hurtigt metaboliseres af enzymer, esteraser, i blod og lever, forsvinder rusen relativt hurtigt.

Kokains halveringstider ligger på omtrent 1-1,5 time, men afhænger meget af individuelle fysiologiske forskelle. Esteraserne deesterificerer først kokain til benzoylecgonin eller ecgoninmethylester, hvorefter ecgonin produceres. Kokainmetabolitterne kan påvises i urin i mere end en uge og deponeres i håret, hvilket kan måles, indtil håret klippes af.

Når brugeren oplever et fald i rusen, vil en følelse af desillusion, som er proportional med størrelsen af suset, følge efter. Dette driver ofte misbrugeren til at forsøge at skaffe sig et nyt 'hit'. Da suset efter injektion og rygning er størst, formodes disse administrationsveje at medføre en større risiko for misbrug end snifning.

