Henrik Rindom

RUSMIDLERNES BIOLOGI

- om hjernen, sprut og stoffer

Sundhedsstyrelsen

Rusmidlernes biologi

Forfatter:	Henrik Rindom, speciallæge i psykiatri
Layout og illustrationer:	Jens Bøgeskov, gymnasielektor
Pædagogisk konsulent:	Svend Erik Nielsen, gymnasieadjunkt
Trykkeri:	J. H. Schultz Grafisk A/S

Udgiver: *Sundhedsstyrelsen*
Amaliegade 13
Postboks 2020
Telefon 33 91 16 01
Fax 33 93 16 36

Hjemmeside: www.mindblow.dk
Hjemmeside: www.sst.dk

1. udgave, 1. oplag, 20.000 eksemplarer, 1999
ISBN: 87-90765-59-1

Kopiering er kun tilladt ifølge aftale med COPY-DAN.

Kopiering fra denne bog må kun finde sted på institutioner, der har indgået aftale med COPY-DAN, og kun indenfor de rammer, som er nævnt i aftalen.

Sundhedsstyrelsens
Publikationer

c/o Schultz Information
Herstedvang 12
2620 Albertslund

Tlf. 70 26 26 36 • Fax: 43 63 62 45
Email: sundhed@schultz.dk
Homepage: www.sundhed.schultz.dk

Forord

Rusmidler er et emne, der er genstand for stor opmærksomhed både blandt unge og i den offentlige debat. Det er et område, der er præget af hastigt skiftende trends og udvikling af nye indtagelsesformer ligesom nye stoffer jævnligt optræder på det illegale marked. Mange unge stifter på et eller andet tidspunkt bekendtskab med legale og i nogen tilfælde også illegale rusmidler. Alligevel er det de færreste, der har kendskab til, hvordan man biologisk kan forklare rusmidlernes virkning. De fleste ved, at rusmidler kan være sundhedsskadelige, men hvorfor de er det, er en viden forbeholdt de få. *»Rusmidlernes biologi«* giver et dybere indblik i, hvordan rusmidler påvirker den menneskelige organisme og psyke.

Sundhedsstyrelsens hensigt med *»Rusmidlernes biologi«* er at øge unges faktuelle viden om rusmidler. Da det særligt er i teenagealderen, at unge får tilbudt og eksperimenterer med rusmidler er det vigtigt, at de unge er velorienterede omkring de konsekvenser og risici, der kan være forbundet med indtagelse af legale og især illegale rusmidler. Bogen er beregnet til brug i biologiundervisningen på de gymnasiale uddannelser. Derfor koncentrerer den sig om rusmidlernes biologi, men behandler ikke de sociale og samfundsmæssige konsekvenser af et rusmiddelmisbrug. Bogen udkommer som led i en indsats, der skal øge unges faktuelle viden om illegale rusmidler. Udover *»Rusmidlernes biologi«* er der oprettet en hjemmeside med narkotikainformation, som findes på adressen www.mindblow.dk.

Bogen er skrevet af speciallæge i psykiatri, Henrik Rindom, som har indgående praktisk og teoretisk kendskab til rusmiddelproblematikken opnået gennem en mangeårig interesse for området. Udover at have behandlet misbrugere på psykiatrisk afdeling på Hvidovre Hospital, har Henrik Rindom særligt engageret sig i den tidlige ambulante behandlingsindsats over for unge misbrugere.

Sundhedsstyrelsen ønsker at takke Undervisningsministeriets fagkonsulent Kirsten Wøldike, socialoverlæge Peter Ege, gymnasielærere Karen Helmig og Erik Sønder for værdifulde input og kritiske kommentarer samt Anna Elisabeth Noack for assistance med værkets sproglige udformning.

København, januar 2000

Einar Krag
Medicinaldirektør

Vibeke Graff
Kontorchef

Introduktion

Hjernen er nok vores mest komplekse organ, hvorfor selv en kort indføring i hjernens finere anatomi og funktion nødvendigvis må blive en stærk forenkling på en række punkter. Udforskningen af hjernens dynamiske funktion er også et område, som endnu kun er i sin vorden, hvorfor en række mekanismer endnu ikke er fuldt afklaret. Vores viden om rusmidlernes indvirkning på hjernens funktioner er således også begrænset på nogle områder. De seneste års hjerneforskning har dog givet os et vist indblik i, hvordan rusmidlerne påvirker hjernens dynamiske funktion. Denne forskning forsøger *»Rusmidlernes biologi«* at videre-bringe en del af på et alment tilgængeligt niveau. Herved skulle et bredt udsnit af de unge på det gymnasiale niveau få mulighed for at tilegne sig en grundlæggende forståelse for rusmidlernes virkning på hjernen.
»Rusmidlernes biologi« henvender sig til gymnasie-, HF- og HTX-elever. Bogen er opbygget således, at alle bør læse den del af første kapitel, som omhandler hjernens/nervecellernes normalfunktion, og de hjernestrukturer, som først og fremmest påvirkes af rusmidlerne. En indføring i disse grundlæggende mekanismer er en forudsætning for at forstå rusmidlernes stærke påvirkning af hjernen og den afhængighed, som brugeren ofte kommer i. De øvrige dele af første kapitel kan læses i uddrag, alt efter hvilke rusmidler, eleverne især interesserer sig for. De resterende kapitler henvender sig først og fremmest til elever på valghold og tænkes brugt i forbindelse med emne- og projektarbejde, opgaveskrivning m.m. Enkelte afsnit henvender sig kun til elever med biologi på højt niveau.

Sundhedstyrelsens hjemmeside (www.mindblow.dk) indeholder opdateret viden om rusmidlernes biologi. Desuden overvejes det, at der på dette sted vil komme opgaver, eksperimentforslag m.m. Endelig er der også her vigtige links til andre hjemmesider indenfor området. På samme adresse vil bogen i sin helhed blive tilgængelig i PDF-format, som kan downloades og udprintes.

Henrik Rindom
Speciallæge i psykiatri

Indholdsfortegnelse

Forord....3
Indholdsfortegnelse....5

Nervesystemet og rusmidler....7
Nervesystemets inddeling....8
Nervesystemets funktionelle opbygning....8
Nervesystemets anatomiske opbygning....10
Det perifere nervesystem PNS....12
Selvmedicinering....14
Hvad karakteriserer et rusmiddel?....15
Neuronet....16
Neuronets udløbere....16
Cellemembranen....17
Receptorer....17
Neuronets elektriske impuls....18
Transmitterstoffer....20
Kommunikation mellem neuroner....20
Agonister og antagonister....22
Kortlægning af belønningssystemet....22
Hvorfor et belønningssystem?....23
Rusmidler....24
Alkohol....24
Hash....26
De centralstimulerende stoffer....28
Amfetamin....29
Ecstasy....30
Fup eller fakta....31

Rusmidler i kroppen....32
Mere om receptorer....32
Forskellige receptorkonstruktioner....32
Misbruger....32
Ionkanal-receptoren....33
Trang....33
Syv-helix receptoren....34
Hvordan G-protein blev opdaget....35
Transport-protein-receptoren....36
Rusmidlernes optagelse, fordeling og udskillelse....37
Absorption....37
»Lykkepiller«....37
Fordelingsvolumen....38
Metabolisering....39
Fordelingsvolumen regneeksempel....39
Ekskretion....40
Hvor meget THC i kroppen?....41

Alkohol....42
Alkoholforbrugets udvikling i Danmark....42
Alkoholomsætning i kroppen....42
Afhængighedssyndromet....42
Fysisk afhængighed....44
Alkohols virkning på hjernen....45
Psykisk afhængighed....45
Hvorfor bliver vi afhængige af alkohol?....45
Tolerans....45
Hvordan virker alkohol?....46
Det pyramidale- og ekstrapyramidale system....47
Alkohols skadelige virkninger....49
Hvorfor er alkohol så giftigt? 51
Biologisk variation....52
Misbrug/storforbrug og afhængighed....53
Alkoholafhængighed....53
Alkoholrusen....54
Alkohol og lovgivningen....55

Hash (THC)....56
Hashforbruget 56
Kemiske egenskaber ved hash....56
Optagelse, metabolisme og udskillelse....57
Hvorfor fyres den fede?....58
Fysiologiske virkninger 59
Psykologiske virkninger....59
Hash og psykoser....61
Hashrusen....61

Benzodiazepiner....62
Forbruget i Danmark....62
Kemiske egenskaber....62
Optagelse, fordeling og udskillelse....64
Benzodiazepinernes virkning i organismen....64
Misbrug af benzodiazepiner....65
Krydsafhængighed 67
Interaktion....68
Forgiftning....68
Krydstolerans....68
Sammenhæng mellem tolerance, afhængighed og abstinenser....69
Synergisme....69

GHB - fantasy.....71
GHB og misbrug.....71

Opioider.....73
Verdensproduktionen af heroin.....73
Lidt historie.....74
Opioidernes kemiske egenskaber.....74
Blod-hjerne barrieren.....74
Stoffer, der binder sig til opioidreceptorerne.....76
Opioid-receptorens a- og antagonister.....77
Rusmidlerne virker forskelligt.....79
Opioiderens fysiologiske virkninger.....80
Heroinmisbrug.....82
Hjernens dynamiske funktion.....83
Bjørne, opioider og overlevelse.....84
En kold tyrker 85

De centralstimulerende stoffer, amfetamin, kokain og ecstasy 86
Kokain.....87
Kokainets historie.....87
Forbruget af kokain og amfetamin.....87
Kokains kemiske egenskaber.....88
Hvor afhængig bliver man?.....88
Identificering af rusmidler.....89
Absorption, distribution og elimination.....90
Kokains virkning på CNS.....91
De fysiologiske virkninger af kokain 92
Kokain og Serenase.....92
Skær det syge bort, doktor!.....93
Kokain misbrug.....94
Hvor afhængighedsskabende er kokain sammenlignet med heroin?.....95
Sensibilisering 95

Amfetamin.....97
Krigens rusmiddel.....97
Amfetamin, Methamfetamin, ICE og »Flatliner«.....97
Naturens eget amfetamin.....97
Methamfetamin 98
ICE.....98
4-Methyl-Thio-Amfetamin eller 4MTA.....98
Misbrug af amfetamin.....99

Ecstasy - MDMA - et designerdrug.....101
Historien bag MDMA.....101
Designerdrugs og kemi.....102
Lovgivning og designerdrugs.....102
MDMA's optagelse og udskillelse....103
MDMA's fysiologiske virkninger.....103
Ecstasy versus økologisk kærlighed..104
Misbrug.....105

Hallucinogener 106
LSD.....107
LSD's kemiske egenskaber.....107
De fysiologiske virkninger af LSD...107
Misbrug af LSD.....108
Psilocybin.....108
Phencyclidin - PCP.....109

Rusmidlernes inddeling.....110

Rusmidler og graviditet.....112
Moderkagen.....112
Alkohol og graviditet.....113
De andre rusmidler.....114
»Crack baby«.....114

Ordforklaring.....115
Litteratur.....118
Stikordsregister.....119

Nervesystemet og rusmidler

Jacob står op ved syvtiden, som han plejer. Efter et hurtigt besøg i badeværelset går turen forbi køkkenet, hvor han sluger en portion havregryn med mælk. Han griber ud efter en kop dampende te, men slipper den hurtigt, da koppen er for varm. Som sædvanlig er han fem minutter for sent på den. Ud ad døren, ned på cyklen, og så skal den have alt, hvad den kan trække hen til skolen. Pludselig er det ved at gå galt, en højresvingende bilist skærer ind foran ham. For at undgå at blive påkørt svinger Jacob med rundt om hjørnet, men da han ikke drejer skarpt nok, strejfer bilen ham. Han får et let puf, men holder balancen. Bilisten har ikke bemærket noget og kører bare videre. Forskrækkelsen sidder Jacob i kroppen, han er forpustet, og hjertet banker i brystet på ham. Først efter at han har sundet sig i et par minutter, kan han køre videre.

Siden Jacob stod op for næsten en time siden, har han foretaget et utal af handlinger, der alle har skullet afpasses i forhold til hinanden: Han er stået ud af sengen og har fundet balancen, i badeværelset har han registreret temperaturen på vandet, inden han vaskede sig. Havregrynenes konsistens, udseende og lugt er blevet bemærket og fundet OK. Mælken var tilpas kold og ikke sur. Han har holdt balancen på cyklen, og frem for alt har han undgået at blive kørt ned. Endelig er han uden at tænke over det taget i skole, som han plejer. Egentlig kunne han lige så godt være blevet hjemme, men hans opdragelse og ambitioner retter sig mod at få en videregående uddannelse. Alt dette og meget mere er blevet styret fra Jacobs hjerne.

Den menneskelige hjerne med tilhørende nerver er det mest unikke, naturen har skabt. Ved hjælp af de fem sanser omfattende synet, hørelsen, smagen, lugte- og følesansen er hjernen i stand til at modtage information fra omgivelserne. Disse informationer bliver derefter analyseret, og når et resultat foreligger, bliver det omsat til handling. Tager vi eksemplet med Jacobs oplevelse i morgentrafikken, sker der følgende: Hans øjne modtager synsindtrykket af bilen, der er ved at dreje, og på en brøkdel af et sekund er billedet blevet analyseret i hjernen. Tolkningen foreligger hurtigt, nemlig at bilen nok ikke vil holde tilbage. Herefter sendes der besked til musklerne om at udføre følgende bevægelse: undvig bilen, drej skarpt til højre, men hjernen har valgt et sving, der ikke er ligeså skarpt som bilens. Resultatet bliver at han rammer bilen ganske let, hvilket bliver registreret med følesansen. Hjernen har nemlig i et samspil mellem balancen, synsindtrykket og frem for alt tidligere er-

faringer med at køre på cykel, valgt det skarpest mulige sving uden at vælte.

Ville hjernen have truffet en anden beslutning, hvis Jacob havde været under påvirkning af alkohol? Uden tvivl, for alle rusmidlerne ændrer hjernens måde at træffe beslutninger på. Mange kan f.eks. nikke genkendende til, hvordan alkoholrusen gør én mere ligeglad, ansvarsløs og til tider overmodig. Alt sammen et resultat af den påvirkning hjernen udsættes for under alkoholrusen. Hvordan rusmidlerne griber ind i hjernens informationsbearbejdning, er et af de mange biologiske spørgsmål, vi skal se nærmere på i det følgende.

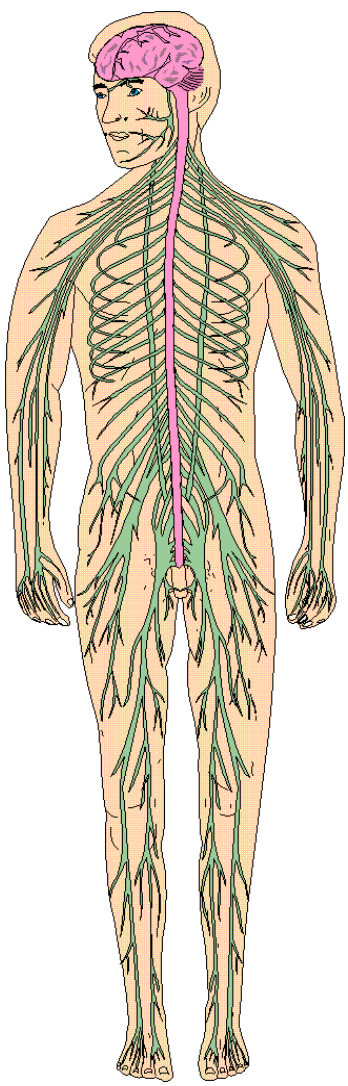


Fig. 1.1. Nervesystemets tre hovedbestanddele bestående af hjernen, rygmarven angivet med rødt og de perifere nerver tegnet i grønt.

Nervesystemets inddeling

Nervesystemet kan inddeles på to forskellige måder, enten anatomisk eller funktionelt. Anatomien beskriver den strukturelle opbygning af kroppen og dens organer. Den funktonelle beskrivelse beskriver, hvor funktionerne finder sted.

Nervesystemet inddeles funktionelt i tre hovedområder. Den viljestyrede del af systemet kontrollerer muskelbevægelser. Det sensoriske nervesystem registrerer sanseindtryk fra omgivelserne, og endelig er der det autonome nervesystem, der regulerer de funktioner, der foregår i kroppens organer (se side 13).

Anatomisk inddeles nervesystemet traditionelt i tre hoveddele nemlig hjernen, rygmarven og det **perifere nervesystem (PNS)**, hvor hjerne og rygmarv også kaldes **centralnervesystemet (CNS)**.

Nervesystemets funktionelle opbygning

Nervesystemets mindste funktionelle enhed er nervecellen - også kaldet **neuronet**. Et neuron består af et cellelegeme og nogle udløbere.

Det helt unikke ved neuronerne er den måde, de kan kommunikere med hinanden på. Dette foregår ved et samspil mellem elektriske

impulser indenfor neuronet og afgivelse af kemiske stoffer mellem neuronerne. En nærmere beskrivelse af, hvordan dette foregår, vil blive gennemgået senere, men indtil nu skal vi blot konstatere, at neuronerne kan kommunikere med hinanden.

De udløbere, der sender elektriske signaler til cellelegemet, kaldes **dendritter**, mens **axonet** fører impulser bort fra cellelegemet. Neuronerne har altid kun et akson, hvorimod antallet af dendritter kan variere fra én til flere hundrede.

For enden af aksonet kan der optræde forgreninger, der alle afsluttes med en **synaptisk endeknop** som vist i fig. 1.2.

I nervesystemet findes ca. 1.000 milliarder neuroner. Dette tal er helt ufatteligt stort, men hvis vi satte os for at ødelægge 500 neuroner i sekundet, ville det tage ca. 70 år, inden de alle var destrueret.

Gennem udløberne er neuronerne forbundet med hinanden i et meget kompliceret netværk. Systemet kan sammenlignes med det globale telefonnet, hvor hvert neuron gør det ud for et telefonapparat. Man skal bare gøre sig klart at nervesystemets neurale netværk er flere tusinde gange mere kompliceret opbygget, end jordens samlede telefonnet.

Ind imellem alle disse mange neuroner med deres udløbere ligger en mængde særlige **støtteceller**, som holder det hele på plads i forhold til hinanden. Mængden af støtteceller i CNS er ca. 10 gange højere end antallet af neuroner.

Langt den overvejende del af neuronerne har deres cellelegemer placeret i CNS. Det perifere nervesystem derimod, består hovedsagelig af udløbere fra neuroner i CNS. Et samlet bundt af udløbere - bestående af aksoner og dendritter - er det vi i daglig tale kalder en nerve.

Gennem det netværk som neuroner udgør, kan hjernen - uden at vi ved, hvordan det sker - træffe beslutninger. Hjernen er således i stand til at modtage information fra omgivelserne og fra kroppens indre, analysere informationen og endelig sikre, at en given handling bliver ført ud i livet. Det var f.eks. specielle neuroner i Jacobs øjne, der registrerede at bilen drejede til højre. Andre neuroner analyserede billedet og kom til det resultat, at her skulle der laves en undvigemanøvre.

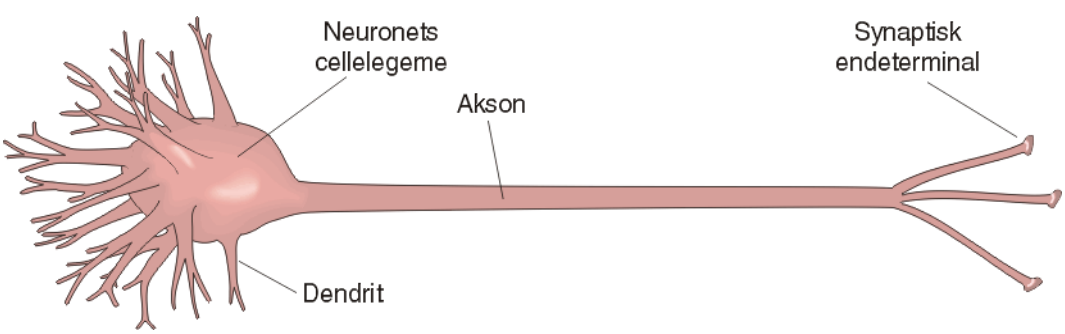


Fig. 1.2. Neuron bestående af cellelegeme, dendritter og axon med endeknop.

Da beslutningen først var truffet, fik de neuroner, som styrer kroppens bevægelser, besked om at gennemføre manøvren.

Nervesystemets anatomiske opbygning

CNS

Hjernen og rygmarven ligger og svømmer i en klar gullig væske omgivet af tre kraftige hinder kaldet hjernehinderne. Hele systemet er desuden beskyttet af knogler, idet hjernen ligger i kraniekassen, og rygmarven er omgivet af rygsøjlens knogler.

Hjernen kan opdeles i forskellige områder. Helt overordnet findes fem områder, nemlig storhjernen, mellemhjernen, midthjernen, lillehjernen og den forlængede rygmarv (se fig. 1.3.).

Storhjernen

Storhjernen ses med en stærkt foldet overflade, der kan minde lidt om en valnød. Hvis man glattede alle folderne ud ville arealet blive ca. 2.000 cm^2.

De yderste 3 millimeter af storhjernen kaldes for hjernebarken (se fig. 3.3.). Det er her hovedparten af neuronernes cellelegemer er placeret, og hvorfra de sender udløbere til andre dele af CNS.

Forskellige områder af storhjernen styrer forskellige funktioner i kroppen. Der findes således et område i storhjernen, der kontrollerer muskelbevægelser, en anden del af hjernen registrerer synsindtryk, en del tager sig af hørelsen, et sted er det balancen, der registeres og så fremdeles.

Mellemhjernen

Mellemhjernen er den del af CNS, der ligger mellem storhjernen og midthjernen. Fra dette område styres blodtrykket, hjerterytmen, hypofysen, temperaturreguleringen og mave-tarm-kanalens funktion.

Midthjernen

Midthjernen indholder neuroner, der er med til at regulere styringen af de viljestyrede muskelbevægelser. Området hedder *substantia nigra*,

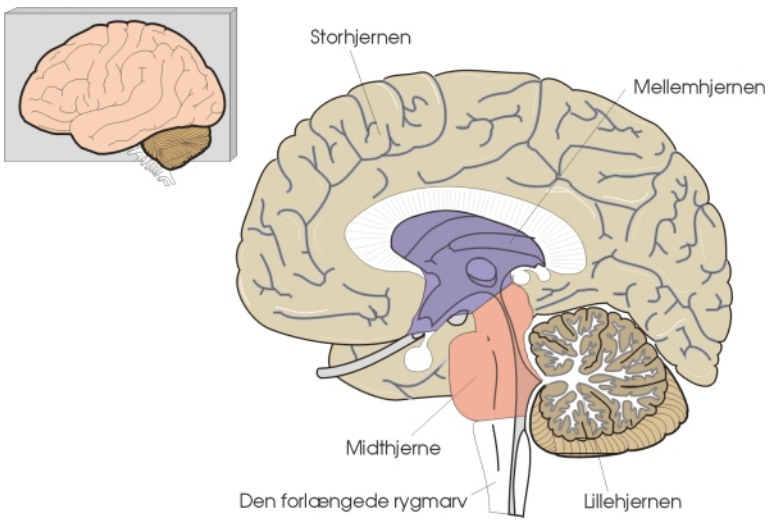


Fig. 1.3. Hjernens inddeling i storhjernen, mellemhjernen, midthjernen, lillehjernen og den forlængede rygmarv. Figuren viser højre hjernehalvdel set fra venstre side.

der betyder »det sorte område«. Hvis neuronerne i dette område ødelægges, kommer man til at ryste på arme og ben.

Den forlængede rygmarv

Den forlængede rygmarv er det stykke af hjernen, som strækker sig fra midthjernen til dér, hvor rygmarven begynder. I denne del af CNS findes et utal af udløbere fra neuroner, der passerer fra storhjernen på vej ud til kroppen eller den modsatte vej.

Af vigtige funktioner, der er lokaliseret i dette område, er bl.a. reguleringen af vores vejrtrækning og graden af vågenhed. Den sidste funktion styres af neuroner, der sender elektriske impulser til storhjernen, og så længe denne trafik foregår er vi vågne. Hvis impulserne til storhjernen derimod falder i antal, bliver vi tiltagende sløve, trætte og falder til sidst i søvn. Området kaldes *formatio reticularis*.

Lillehjernen

Lillehjernens vigtigste funktion er at koordinere de forskellige muskelbevægelser. Da Jacob om morgenen sprang på cyklen, tænkte han ikke meget på, hvad han foretog sig. Det hele gik bare derudaf på rutinen, men for hjernen var der tale om en betydelig informationsbearbejdning. Et utal af sanseindtryk fra synet, balancen, muskler, led og huden skulle nemlig koordineres, så muskelbevægelserne blev afstemt i forhold til hinanden. Denne opgave med at koordinere muskelbevægelserne blev løst af lillehjernen. Resultatet var, at benene i en glidende rytmisk bevægelse trådte rundt på pedalerne, mens hænderne med et greb om styret sikrede kørselsretningen. En tilsvarende opgave ville en computer på 1,5 liter i rumfang - hvilket er størrelsen af hjernen - ikke kunne løse.

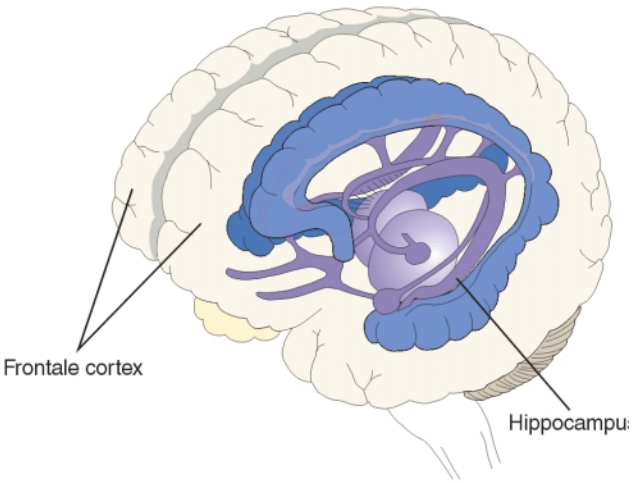


Fig. 1.4. Det limbiske system er en del af storhjernen og ses på figuren farvet med blåt. Den frontale cortex er den forreste del af hjernen.

Rygmarven

Rygmarven skal kort omtales, idet den strækker sig fra underkanten af kraniet og ned gennem rygsøjlen. Den består af nerveceller og udløbere, som danner forbindelse mellem hjernen i kroppen og vice versa. Der, hvor nerverne forlader rygsøjlen, begynder det *perifere nervesystem*.

Det limbiske system og den frontale cortex

Når vi senere skal se nærmere på, hvor og hvordan rusmidlerne virker i CNS, er der især to områder i storhjernen, der har interesse. Det ene område kaldes for det *limbiske system*, det andet er den *frontale cortex*.

Det limbiske system er en del af storhjernen. Det er et system med en kompliceret opbygning, der har

nerveforbindelser til mange andre områder af CNS. Nogle af de funktioner der styres herfra er indlæring og hukommelse. Når Jacobs hjerne traf beslutning om at dreje skarpt til højre, skete det på baggrund af tidligere indlærte erfaringer. Hvor og hvordan disse erfaringen lagres, ved vi ikke, men hvis det limbiske system ødelægges, er det svært at indlære ny viden og dermed opnå erfaringer.

En anden vigtig funktion, systemet varetager, er at registrere psykiske oplevelser samt at bedømme følelsesmæssige sanseindtryk. Da Jacob f.eks. cyklede gennem morgentrafikken, registrerede han ubevidst medtrafikanternes ansigtsudtryk. De fleste, han fik øje på, blev af CNS opfattet som uinteressante og ligegyldige, hvorfor han ikke nærmere tænkte over, hvad han så. Hvis en person derimod havde set ondt på ham eller sendt ham en mærkelig grimasse, ville CNS øjeblikkeligt have reageret med at gøre Jacob bevidst om, hvad der foregik. Afhængig af situationen ville Jacob reagere enten med at være ligelad eller ved at besvare det truende ansigtsudtryk.

En anden situation kunne være, at Jacob fik øjenkontakt med en pige, hvis blik og kropssprog lagde op til en flirt. CNS ville med det samme være i stand til at tolke disse signaler, og derefter få Jacob til at handle på dem.

Evnen til at kunne tolke ansigtsudtryk som truende eller venlige er meget vigtig for vores sociale tilpasning. En fejltolkning på disse sanseindtryk ville hurtigt kunne føre til alvorlige problemer. I og med rusmidlerne påvirker det limbiske system, er der derfor risiko for fejltolkning.

Det limbiske system er opbygget af et stort antal neuroner, hvis udløbere har forbindelse til mellemhjernen og den frontale cortex.

Den del af storhjernen der ligger lige bag panden kaldes den *frontale cortex*, og herfra reguleres vigtige dele af vores følelsesliv. Hvis man f.eks. skærer nerveforbindelser over til den frontale cortex (»det hvide snit«), bliver personen præget af en naiv, enfoldig opstemthed.

Det perifere nervesystem PNS

Det perifere nervesystem inddeles funktionelt i de motoriske, de sensoriske og de autonome nerver.

De motoriske nerver

Motoriske nerver sender nerveimpulser fra neuroner i CNS til skeletmusklerne. Der er her tale om alle de muskler, der er underlagt viljens kontrol. Dvs. muskler der sidder fast på skelettets knogler og dermed gør, at vi kan bevæge os. De motoriske nerver er underlagt viljens kontrol.

De sensoriske nerver

De sensoriske nerver omfatter alle de dendritter, der sender sanseimpulser fra kroppen til neuroner i CNS. Da Jacob f.eks. mærkede, at tekoppen var for varm, skete dette gennem det sensoriske nervesystem. Specielle neuroner beliggende lige uden for rygmarven kan gennem deres dendritter registrere temperaturændringer i underhuden.

De sanseoplevelser, det sensoriske system kan registrere, er lyde, syns-, smags- og lugteindtryk. Desuden sanseindtryk fra muskler, sener og led, samt fra hud og slimhinder: Berøring, smerte og temperaturforskelle. En slimhinde er en overflade i kroppen, der hele tiden bliver holdt fugtig med slim. Eksempelvis er mundens inderside beklædt med en slimhinde.

Da Jacob om morgenen spiste sine havregryn med mælk, gjorde han det med en ske. Musklerne i armen, der førte skeen op til munden, blev styret af nerveimpulser fra det viljestyrede, motoriske nervesystem. Fra mundens slimhinde blev der gennem det sensoriske nervesystem sendt impulser op til hjernen om, hvilken temperatur mælken havde, om mælkens smag, hvordan havregrynenes konsistens var o.s.v. De muskler, som derimod fik hans spiserør til at trække sig sammen, så havregrynene kom ned i mavesækken, havde han ikke selv kontrol over. Disse muskler - der kaldes glatte muskler - er nemlig underlagt det autonome nervesystem.

De autonome nerver

Det autonome nervesystem (fig. 1.5.) består af det *sympatiske* og det *parasympatiske nervesystem*. Disse to systemer er ikke underlagt viljens kontrol, men fungerer autonomt - d.v.s. automatisk. Alle organfunktioner i kroppen reguleres af det

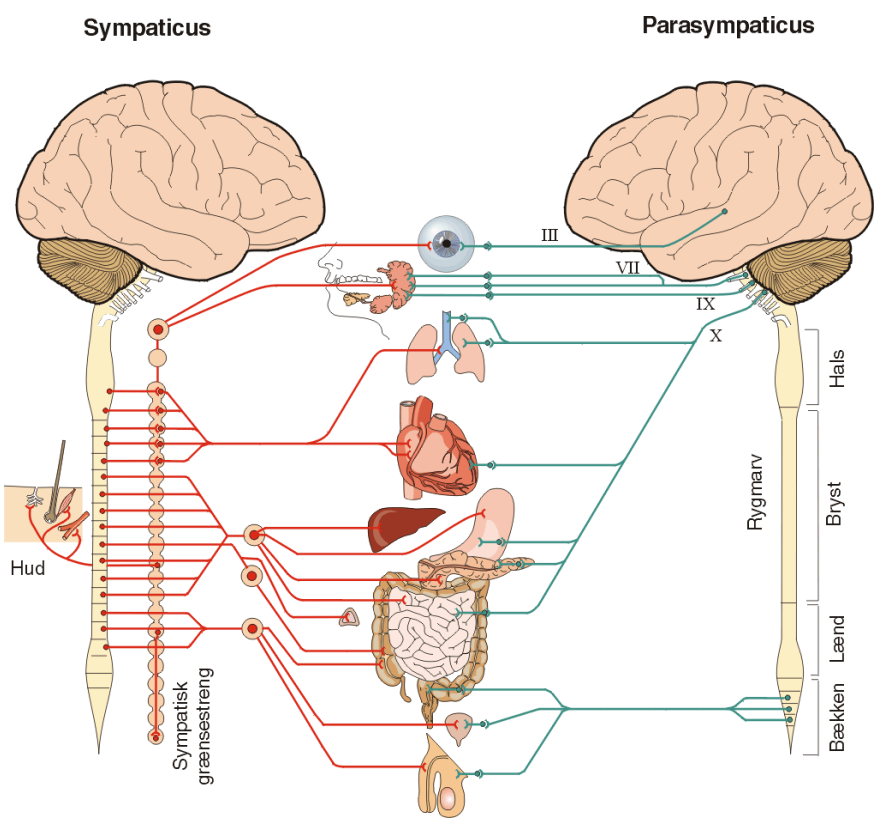


Fig. 1.5. Det perifere nervesystems autonome del. For oversigtens skyld er kun den ene halvdel medtaget, men hele systemet er symmetrisk opbygget omkring midterlinien.

Spiserøret udfører en aktiv bevægelse for at føre maden ned i mavesækken. Dette kan man forvisse sig om ved at stå på hovedet og drikke et glas vand. I den situation vil spiserøret ganske effektivt transportere vandet op i maven.

autonome nervesystem, f.eks. bestemmer systemet, hvor hurtigt hjertet skal slå, og med hvilken frekvens, man skal trække vejret. Da Jacob efter uheldet med bilen blev nødt til at sunde sig lidt, inden han kørte videre til skole, var det fordi han var blevet bange. Hjertet hamrede løs, og han var helt forpustet - alt sammen udløst af det sympatiske nervesystem.

Det sympatiske og parasympatiske nervesystem har desuden den specielle egenskab, at hvis sympaticus fremmer en funktion i kroppen, så hæmmes den samme funktion af parasympaticus. Generelt gælder det, at **sympaticus** øger alle de funktioner i kroppen, der har med kamp- eller flugtreaktioner at gøre. **Parasympaticus** derimod, fremmer de funktioner, der foregår i hvile, såsom at spise, fordøje, lade vandet eller have afføring.

Selvmedicinering

Det specielle ved rusmidlerne er, at vi indtager disse stoffer frivilligt, selv om de kan have en skadelig virkning på vores organisme. Dette hænger bl.a. sammen med, at vi bliver psykisk afhængige af rusmidlerne. Hvad dette indbærer, er bl.a. blevet vist i dyreforsøg.

I klassiske forsøg udført af den amerikanske adfærdsforsker B.F. Skinner, trænede han en sulten rotte til at åbne en lem ved at påvirke en pedal. Bagved lemmen blev der lagt mad til dyret, se fig. 1.6.

Placeres en sulten rotte i Skinner-boxen, vil dyret i begyndelsen ikke kende burets indretning. Den vil i sin søgen efter noget spiseligt løbe rundt og undersøge buret. På et eller andet tidspunkt vil rotten ved en tilfældighed komme til at træde på pedalen - lemmen åbnes og dyret får sin belønning i form af mad. Denne procedure skal rotten ikke gentage ret mange gange, før den har lært, at den ved en påvirkning af pedalen kan få stillet sin sult. Vi taler om, at mad har en positiv forstærkende virkning på en bestemt handling. I dette tilfælde er handlingen at påvirke pedalen. Sult kan således få rotten til at udføre et bestemt arbejde, når det drejer sig om at få noget at spise. Det samme gælder for mennesker.

Sult er styret af en stærk psykisk trang. Det samme gælder for tørst og sex. Denne trang kaldes i psykologien for en drift. En **drift** kan opfattes som den drivkraft, vi er udstyret med, for at overvinde situationer, der har betydning for vores overlevelse. Bliver vi f.eks. tilstrækkeligt sultne, vil denne indre drivkraft få os til at gøre næsten hvad det skal være, for at få noget at spise. Psykisk bliver vi irritable, vrisne og aggressive.

Når driften - i dette tilfælde sulten - tilfredsstilles, falder belønningen i form af **lystfølelse**. Denne psykiske tilstand karakteriseres ved velvære, afslappethed og sindsro.

Et godt eksempel på, hvad sultdriften kan få mennesker til, så vi for nogle år siden, da et fly styrtede ned på en sneklædt bjergtop i Andesbjergene. En stor del af passagererne overlevede, og efter få dage havde de ikke mere mad. Snart begyndte sulten at plage dem. Selv om ingen af dem var ved at dø af underernæring, begyndte de ikke desto mindre at spise den døde pilot. Drevet af den stærke, psykiske drift, som sulten udgør, var de i stand til at udøve kannibalisme. En handling, der for den mætte læser, ligger meget fjernt.

Vender vi igen tilbage til rotten i Skinner-boxen, har andre forsøg kunnet vise, hvordan dyret bliver afhængig af rusmidler. Ved denne form for forsøg er burets indretning ændret, så rotten efter aktivering af pedalen - f.eks. tre gange - får mad. Aktiveres derimod en anden pedal fem gange får dyret heroin. Af nysgerrighed vil rotten spise heroinet og dermed blive påvirket af rusmidlet. Efter kort tid vil dyret blive psykisk afhængig af heroinet, hvilket ses på dens adfærd. Den vil nemlig selvmedicinere sig med heroinet, efter samme mønster, som da den fik mad. Heroinet har altså en positivt forstærkende virkning på rottens adfærd, idet den nu vil gøre, hvad den kan for at få stoffet.

Hvad karakteriserer et rusmiddel?

Den psykiske afhængighed, som rusmidlerne kan fremkalde, indtræder efter regelmæssig brug i kortere eller længere tid.

Begrebet psykisk afhængighed skal forstås således, at man efter ophør med indtagelsen af stoffet har en udtalt trang til at fortsætte stofindtagelsen, selv om man godt ved, at et fortsat misbrug kan have vidtrækkende negative konsekvenser. Dette er f.eks. tilfældet hos mange alkoholafhængige, der på trods af en truende social nedtur med tab af både job, familie og helbred alligevel fortsætter drikkeriet. De kan simpelt hen ikke lade være. Mange alkoholafhængige giver til og med udtryk for en dyb fortvivlelse over deres afhængighed. For nogles vedkommende fører situationen til, at de vælger selvmord som udvej.

Den psykiske afhængighed opstår, fordi rusmidlerne til forskel fra alle andre stoffer påvirker nogle bestemte områder i hjernen. De områder, der er tale om, kaldes for hjernens belønningssystem og fremgår af fig. 1.14. I et senere afsnit skal vi se nærmere på, hvordan det gennem dyreforsøg er lykkedes at kortlægge de nervebaner, som indgår i belønningssystemet. Men først skal vi se lidt nærmere på nervesystemets opbygning og hvordan det virker.

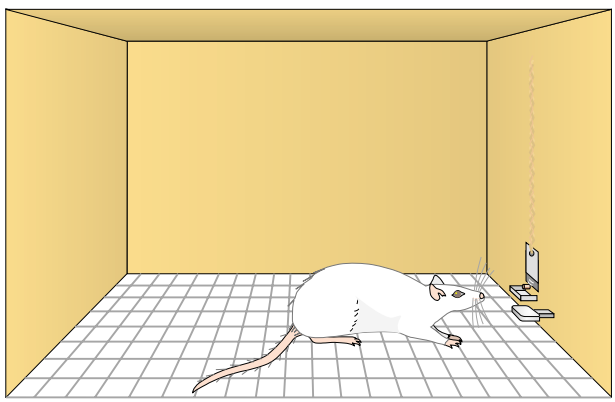


Fig. 1.6. Skinnerbox hvor forsøgsdyret belønnes, når det aktiverer pedalen.

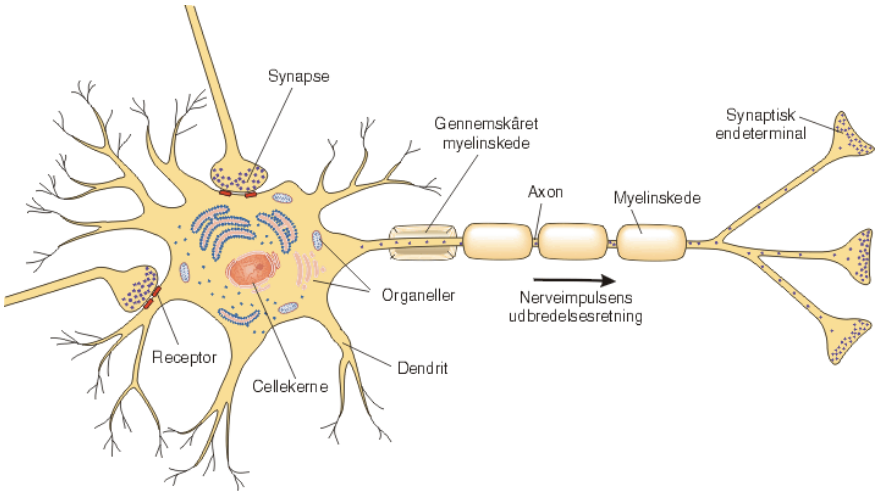


Fig. 1.7. Nervecelle med dendritter og axon omgivet af en cellemembran. For enden af axonet ses tre endeknopper. Inde i cellens cytoplasma ses cellekernen og cellens forskellige organeller.

Neuronet

Neuroner kan have mange forskellige udformninger, men i deres grundstruktur er de ens opbygget. Nogle er specialiserede til at modtage synsindtryk, andre berøring eller smerte og atter andre til at styre muskler. Uanset hvilke specialopgaver neuronerne er bygget til at udføre, har de alle nogle fællestræk, som vi skal se nærmere på.

I cellelegemet findes en **cellekerne**, hvor arvematerialet (DNA) befinder sig. Dette repræsenterer organismens genetiske information, der er bestemmende for, hvordan den enkelte celle fungerer ned til mindste detalje.

Cellekernen er omgivet af cellevæsken - *cytoplasmaet*, der fylder hele cellen ud. I cytoplasmaet findes desuden organellerne, som har specialiserede funktioner. Organellerne er hjemsted for de forskellige kemiske processer, som udgør cellens livsprocesser.

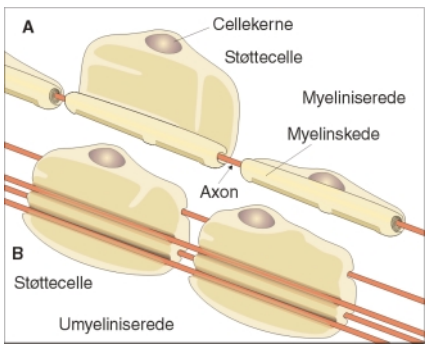


Fig. 1.8. A. Axon med myelinskede dannet af en støttecelle der snor sig rundt om nerven. B. Støttecelle hvor flere udløbere ses liggende indlejret i cellens overflade, hvorved de fastholdes i forhold til hinanden.

Neuronets udløbere

Et samlet bundt af udløbere kaldes for en **nerve**. Da nerverne fører elektriske strømme, er det vigtigt, at de enkelte udløbere er isolerede fra hinanden.

Isolationsmaterialet - som kaldes myelin - er meget fedtholdigt. Aksoner i PNS - **myeliniserede nerver** - er omgivet af myelinskeder, dannet af støtteceller, der snor sig rundt om axonet som vist i figur 1.8.A.

De dendritter og axoner, som ikke har myelinskeder, bliver holdt væk fra hinanden af støtteceller som vist på fig. 1.8.B. Man taler her om **umyeliniserede** nerver.

Cellemembranen

Hele neuronet er omgivet af en cellemembran, der adskiller cellens indre miljø fra omgivelserne. Membranen skal dels beskytte cellen mod påvirkninger udefra, dels regulere transporten af stoffer ind og ud af cellen.

Cellemembranen er opbygget af nogle særlige molekyler kaldet fosfolipider (lipid = fedt). Disse molekyler er sammensat af en fosfordel, som er blandbar med vand (hydrofil), og en lipiddel der er blandbar med fedt (lipofil). Ved at binde fosfolipid-molekylerne sammen som vist i figur 1.9. fås den konstruktion, som kendetegner cellemembranen.

Det specielle ved strukturen er, at den ydre overflade af cellen bliver hydrofil. Den overflade, der vender ind mod cytoplasmaet, er ligeledes hydrofil, hvorimod det indre af membranen er lipofil.

Hvis et rusmiddel skal kunne trænge gennem membranen, skal det derfor helst kunne blandes med både vand og fedt. *Alkohol* er det eneste rusmiddel, der opfylder begge betingelser. Stoffet trænger derfor hurtigt igennem cellemembraner.

De stoffer, der er meget vandopløselige, trænger dårligst gennem membranen. Derimod går det noget lettere for stoffer, der kan opløses i fedt.

I cellemembranen er der indbygget særlige proteiner, hvis funktion bl.a. er at regulere cellens kommunikation med omgivelserne. Det kan være transport af næringsstoffer som f.eks. glucose ind i cellen, eller

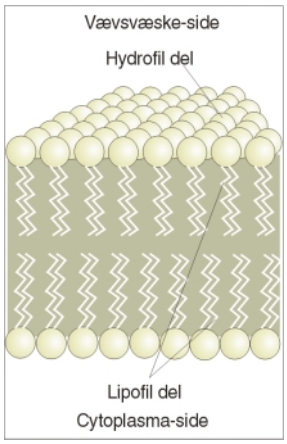


Fig. 1.9. Cellemembranens konstruktion består af fosfolipider. Lipidkæderne vender mod hinanden, hvorved de hydrofile fosforender af molekylerne kommer til at danne membranens indre og ydre overflade. Membranens indre bliver derimod lipofil.

fjernelse af affaldsstoffer fra cellen. Andre funktionelle proteiner er f.eks. receptorer, som er vigtige for cellens evne til at modtage kemiske signaler fra omgivelserne.

Receptorer

Hver eneste celle i kroppen skal kunne samarbejde med andre celler, hvis den samlede organisme skal kunne fungere. Dette indebærer, at cellerne hver især skal kunne modtage information fra omgivelserne. Da Jacob f.eks. sad og spiste morgenmad, skulle de celler, der lavede spyt, have besked på at øge produktionen. Denne information fik cellerne gennem receptorer.

En **receptor** er en modtager, der sidder i cellemembranen. Den er lavet af et stort proteinmolekyle, der forbinder cellens indre med omgivelserne. Ligesom en nøgle, der passer i en lås, passer et bestemt molekyle (agonist) til receptoren (se fig. 1.10). Forskellige molekyler passer til forskellige receptorer.

Når et molekyle binder sig til receptoren, sættes der en kemisk reaktion i gang inde i cellen. Det kunne f.eks. være at cellens orga-

neller gik i gang med at producere spyt.

For alle rusmidlerne gælder det, at de virker ved at binde sig til specielle receptorer. Eksempelvis binder amfetamin sig til særlige receptorer på neuronerne i den forlængede rygmarv, der styrer vores vågenhed (se side 11). Når denne binding finder sted mellem receptor og amfetamin, stiger aktiviteten i neuronerne. Resultatet bliver, at der sendes flere elektriske impulser til storhjernen, og dermed bliver vi mere vågne.

Neuronets elektriske impuls

Neuronet er, som tidligere nævnt, omgivet af en cellemembran. I membranen findes indbygget en særlig **natrium-kalium pumpe**. Pumpen er i stand til at flytte Na^+-ioner ud af cellen og K^+-ioner ind i cellen. Hver gang pumpen har flyttet tre Na^+-ioner ud af cellen, har den kun transporteret to K^+-ioner ind. Dette giver efterhånden en lavere koncentration af positive ioner inde i cellen. D.v.s. at én milliliter væske uden for cellen indeholder flere positive ioner end én milliliter væske inde i cellen. Man siger således, at neuronets indre miljø er blevet negativt i forhold til omgivelserne, og dermed eksisterer der en spændingsforskel mellem de to sider af cellemembranen. I hvile eksisterer der en spændingsforskel på ca. -70 mV mellem cellens indre og omgivelserne. Dette er nervecellens **hvilemembranpotentiale**.

Hvad der egentlig sker, når neuronet sender en nerveimpuls, kan være svært at forstå. Hvis vi sammenligner situationen med den bølge, publikum laver ved en fodboldkamp, sker der følgende: Alle de mennesker, der sidder på tilskuerpladserne, er i stand til at rejse sig op. Sagt på en anden måde - de har alle potentialet til at udføre det arbejde, der ligger i at ændre stilling fra siddende til stående. En gruppe tilskuere rejser sig, og når de har sat sig igen, er det signalet til, at de næste kan rejse sig op. Herved opstår den bølge, som mange af os har set, om ikke andet så på TV. Fastholder vi dette billede og tænker på en nerveimpuls, er det i princippet det samme, som sker (se fig. 1.11.). Nu er det blot ioner, der er tale om. Ionerne kan bevæge sig gennem cellemembranen, hvis denne tillader det. Det er den elektriske energi, der kan få ionerne til at flytte sig, hvor det hos tilskuerne er muskelkraft. Signalet, der udløser ionernes bevægelse, er en ændring i cellemembranen. Her åbnes nemlig nogle særlige Na^+-kanaler, som Na^+-ionerne strømmer ind igennem. Herved udlignes spændingsforskellen mellem det indre og det ydre miljø. Der bliver oven i købet kortvarigt positivt på

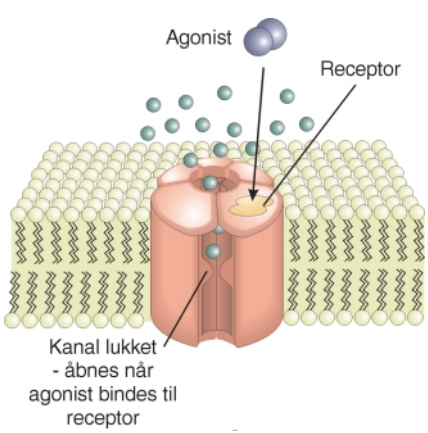


Fig. 1.10. Skematisk fremstilling af en receptor, hvor molekylet (agonisten - se side 20), der binder sig til receptoren, passer som nøglen i en lås.

indersiden, hvorefter Na^+-kanalerne lukkes igen. Ændringen i spændingsforskellen over membranen fører til, at der åbnes for K^+-kanaler. Dette resulterer i en strøm af positive K^+-ioner ud af cellen. Denne ændring af spændingsforskellen over membranen får nærliggende kanaler til at åbne sig, og dermed opstår den elektriske bølge, der kan bevæge sig langs aksonet.

Tidligere er det blevet omtalt, at receptorerne var i stand til at sætte en kemisk reaktion i gang inde i cellerne. Nogle af de receptorer der sidder i neuronernes membraner kan sætte en nerveimpuls i gang. Der sker følgende: I neuronet er hvilemembranpotentialet -70 mV. Når et molekyle binder sig til receptoren, åbnes en kanal, hvorved f.eks. Na^+-ioner strømmer ind i cellen. Herved bliver det indre miljø mindre negativt (*depolariseres*). Først når så mange receptorer er blevet påvirket, at spændingsforskellen når op på ca. -55 mV, sker der noget. Ved denne værdi, som kaldes *tærskelværdien*, sættes nerveimpulsen i gang. Sammenligner vi igen med publikumsbølgen, er det ikke nok, at en enkelt tilskuer rejser sig op og sætter sig ned. Dette udløser ikke nogen bølge. Først når tilstrækkeligt mange gør det samtidigt, kan bølgen udløses.

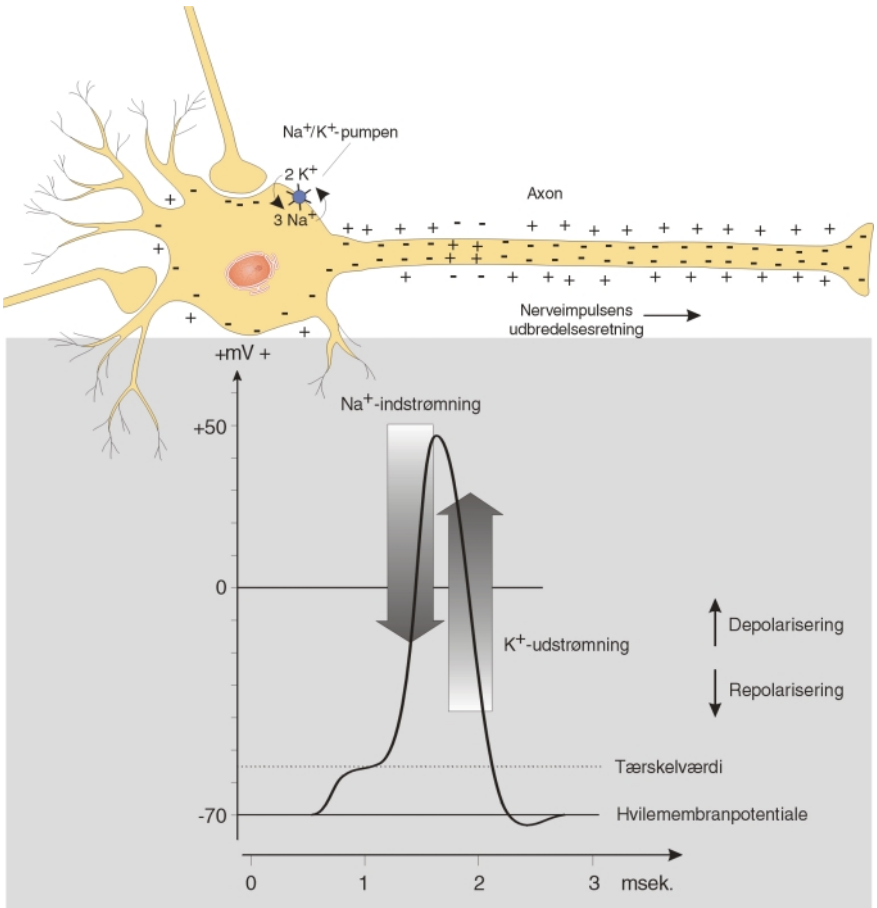


Fig. 1.11. Det indre miljø i neuronet ses at være negativt ladet i forhold til omgivelserne. I axonet er en nerveimpuls på vej mod endeknoppen. Der, hvor impulsen befinder sig, er det indre cellemiljø blevet positivt. Kurven viser ændringerne i membranpotentialet under udløsningen af et aktionspotentiale.

Sammenfattende kan man sige, at neuronerne har et hvilemembranpotentiale på -70 mV. Dette opretholdes af Na^+/K^+-pumpen, som sikrer at cellens indre miljø er negativt i forhold til omgivelserne. Når tilstrækkeligt mange af neuronets receptorer aktiveres, ændres membranpotentialet. Ved en tærskelværdi på ca. -55 mV udløses en elektrisk impuls - et *aktionspotentiale*. Slutteligt sker der en *repolarisering* af neuronet, hvorved forstås, at hvilemembranpotentialet genetableres. Repolariseringen forårsages af en udadgående strøm af K^+-ioner.

De molekyler, der binder sig til neuronernes receptorer, kaldes for **transmitterstoffer**. Disse stoffer har en central betydning for, hvordan neuroner kommunikerer. Samtidig virker rusmidlerne ved at binde sig til de samme receptorer som transmitterstofferne og forstyrrer dermed neuronernes kommunikation.

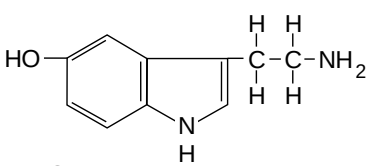
Transmitterstoffer

I nervesystemet foregår overførslen af information fra et neuron til et andet ved brug af transmitterstoffer. Det ene neuron afgiver fra axonets endeknop et transmitterstof, som binder sig til en receptor på det næste neurons dendrit eller cellelegeme.

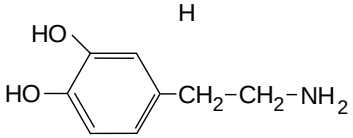
I tabel 1.1. ses eksempler på nogle almindelige transmitterstoffer, der benyttes i CNS. Det enkelte neuron afgiver altid det samme transmitterstof hver gang.

Tabel 1.1. Den molekylære opbygning af forskellige transmitterstoffer.

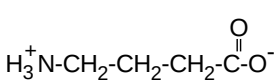
Serotonin



Dopamin



GABA



Kommunikation mellem neuroner

En **synapse** dannes mellem to neuroner. Det kan enten være mellem axonet fra et neuron til dendritten på et andet eller mellem axon og cellelegeme.

De to neuroner, der indgår i dannelsen af en synapse, kaldes for henholdsvis det præsynaptiske- og det postsynaptiske neuron (præ betyder før). Det **præsynaptiske neuron** er således det neuron, der ligger før synapsen. Eller sagt på en anden måde det neuron, hvor nerveimpulsen kommer fra. Det **postsynaptiske neuron** bliver dermed det neuron, som signalet overføres til. Endelig kaldes spalten mellem de to membraner for **synapsespalten**.

Synapsen består af den **præsynaptiske endeknop**, synapsespalten og den postsynaptiske del.

Synapsespalten er kun 20 nm (1 nm = 1 nanometer = 10^{-9}m) bred, men alligevel stor nok til at den elektriske impuls ikke kan passere direkte fra det ene neuron til det andet. I stedet sker impulsoverførslen ad kemisk vej ved brug af et transmitterstof.

Dopamin er et sådant stof, og som vi skal se senere, har det en central betydning for, hvorfor vi bliver afhængige af rusmidlerne.

Selve den kemiske impulsoverførsel kan inddeles i fire faser:

I. Afgivelse af transmitterstof fra det præsynaptiske neuron. Når aktionspotentialet gennem aksonet når frem til synapsen påvirkes nogle særlige Ca^{++}-kanaler i membranen. Disse kanaler åbnes, hvorefter der strømmer Ca^{++}-ioner ind i endeknoppen. Effekten heraf bliver at dopaminet, som ligger pakket i små blærer (vesikler), frigives til synapsespalten. Ca^{++}-ionerne er nemlig i stand til at få vesiklerne til at smelte sammen med cellemembranen.

II. Diffusion over den synaptiske spalte sker hurtigt, hvorefter tredje fase indtræder.

III. Det udskilte dopamin binder sig til dopamin-receptorer i den postsynaptiske membran. Herved sættes der en kemisk reaktion i gang, som ender med at de tidligere omtalte Na^{+}-kanaler i cellemembranen åbner sig. Positive Na^{+}-ioner strømmer ind i cellen. Cellens indre miljø bliver mindre negativt (depo-

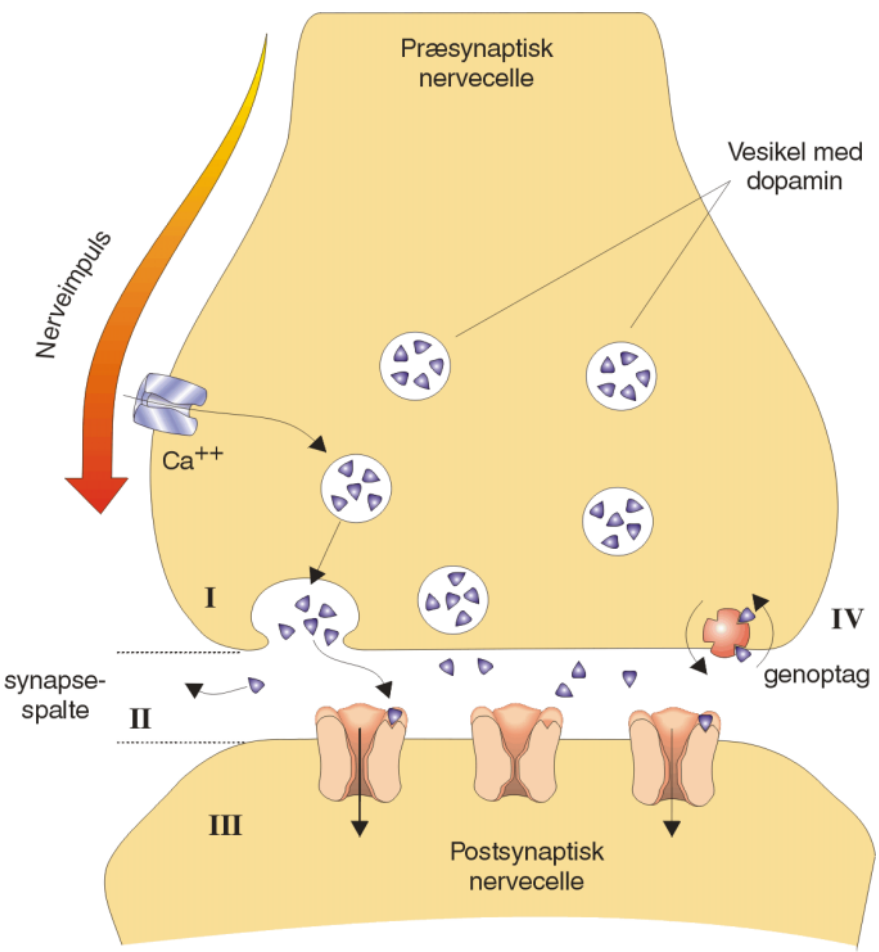


Fig. 1.12. Skematisk tegning af en synapse. Transmissionen af nerveimpulsen fra et neuron til et andet kan opdeles i fire faser, her angivet med romertal.

larisering). Hvis depolariseringen overskrider tærskelværdien, udløses der et aktionspotentiale i det postsynaptiske neuron.

IV. Samtidig med at dopamin bliver udskilt til den synaptiske spalte, begynder der en genoptagelse af stoffet. Genoptagelsen foregår blot så langsomt, at tredje fase kan nå at forløbe.

Hovedparten af dopaminet optages i det præsynaptiske neuron. I cytoplasmaet bliver dopamin igen pakket i vesikler klar til brug. På denne måde genanvendes dopamin. En mindre del af dopaminet diffunderer ud i blodet for til sidst at blive inaktiveret i leveren.

For synapsespalten gælder der nogle generelle forhold, som det kan være vigtigt at gøre sig klart. For det første skal der mange transmitterstoffer/receptorbindinger til, for at udløse et aktionspotentiale i det postsynaptiske neuron. For det andet er der det særlige ved synapsens konstruktion, at impulsoverførslen altid går den samme vej, nemlig fra axonet til dendritten. Endelig vil et givent neuron altid afgive det samme transmitterstof.

Sluttelig er der det interessante ved den måde neuronerne fungerer på, at enten afgives der et aktionspotentiale, eller også gør der ikke. Der er således tale om et enten eller princip. Tænk igen på publikumsbølgen; enten sættes den i gang eller også gør den ikke. Bare fordi nogle tilskuere rejser sig op og sætter sig ned, betyder det ikke, at der udløses en bølge.

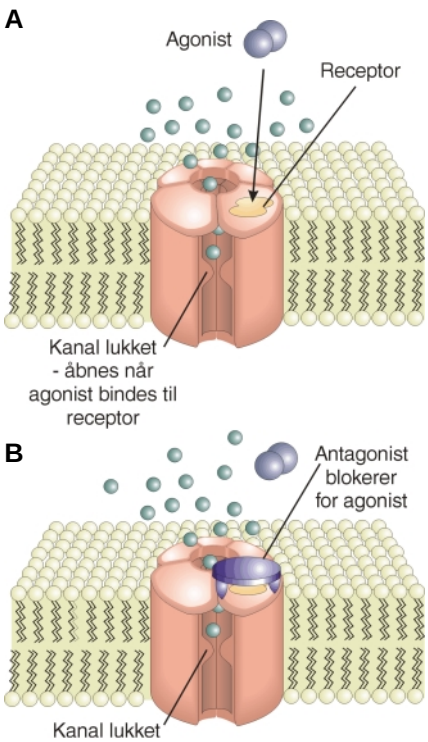


Fig. 1.13. (A) Skematisk fremstilling af en receptor hvor agonisten udløser en reaktion. I B er en antagonist bundet til receptoren, men her udløses ingen reaktion.

Agonister og antagonister

Agonister og antagonister er betegnelser for to forskellige kategorier af stoffer, der kan binde sig til en receptor. **Agonisterne** sætter en kemisk reaktion i gang inde i cellen, når de binder sig til receptoren. Det er som nøglen, der har den kode, der skal til, for at åbne låsen. **Antagonisten** passer også i låsen, men koden er forkert, d.v.s. antagonisterne binder sig til receptoren, men sætter ingen kemisk reaktion i gang.

Kortlægning af belønningssystemet

I USA er der gennem de sidste 15 år blevet forsket meget i, hvorfor vi bliver psykisk afhængige af rusmidler. Dette arbejde har ført til en kortlægning af de områder i hjernen, som i dag kaldes for belønningssystemet.

Ved forsøgene brugte man en Skinner-box, hvor en rotte - som beskrevet på side 15 - blev gjort afhængig af heroin. Næste fase af forsøget gik ud på, at dyret fik indopereret en elektrode i hjernen. Dette blev gjort under fuld bedøvelse, og på en sådan måde, at elektroden bagefter ikke generede rotten. Samtidig blev Skinner-boxen ombygget, så rotten, når den aktiverede pedalen, påførte sig selv en lille elektrisk impuls. Strømmængden var afpasset på en sådan måde, at de neuroner, der lå lige omkring elektrodespidsen, afsendte aktionspotentialer. Afhængig af, hvor elektroden var placeret, ville der optræde forskellige reaktioner. Hvis de neuroner, der blev aktiveret, havde som funktion at få højre forben til at strække sig, ville det være det, der skete.

Det viste sig, at når elektroden var placeret i bestemte hjerneområder, så opførte rotten sig som om den havde fået heroin og ikke kun strøm. Rotten aktiverede simpelt hen pedalen igen og igen, som udtryk for at den var glad for virkningen. Strømmen havde således en positivt forstærkende virkning på adfærden af samme karakter, som man havde set med maden og heroinet.

De nervebaner, der på denne måde blev kortlagt i rottehjernen, kaldes for **belønningssystemet**. Hos mennesker findes et tilsvarende system. Dets placering i hjernen er skematisk vist i figur 1.14.

Belønningssystemet omfatter neuronerne i et område af midthjernen kaldet det *Ventrale Tegmentale Area* (område) eller VTA. Herfra går der nerver til en anden gruppe neuroner kaldet *nucleus accumbens*, som ligger i mellemhjernen. Videre findes der nerveforbindelser til såvel den *frontale cortex* - se side 11 - som det *limbiske system*.

Neuronerne i VTA benytter transmitterstoffet dopamin i kommunikationen med nucleus accumbens. Kemiske stoffer, som kan udløse et aktionspotentiale ved at binde sig til dopamin-receptorer, kan på denne måde efterligne virkningen af dopamin. Dette er netop måden, hvorpå mange rusmidler virker, nemlig ved at fungere som et bestemt transmitterstof.

Hvorfor et belønningssystem?

Hjernens belønningssystem spiller en vigtig rolle ved etableringen af den psykiske afhængighed. Nu er det ikke for at skabe stofmisbrugere eller alkoholikere, at naturen har udstyret os med dette system. Nej, belønningssystemets vigtigste

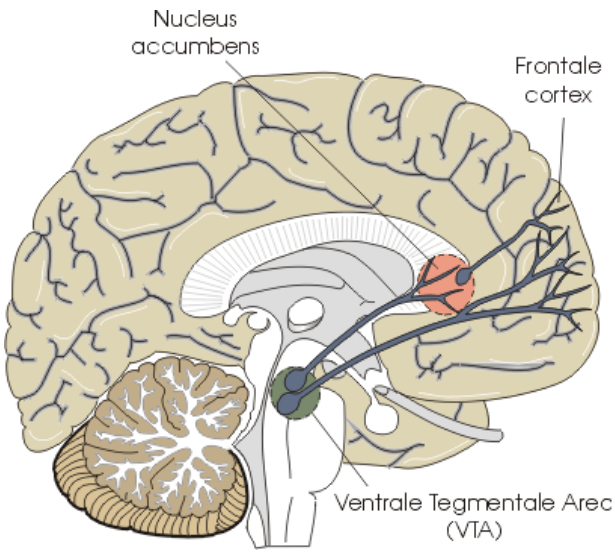


Fig. 1.14. Længdesnit gennem den menneskelige hjerne med angivelse af de vigtigste områder, der indgår i belønningssystemet.

opgave er at sikre vores overlevelse. Når vi plages af drifterne sult, tørst og seksualitet oplever vi et psykisk og fysisk ubehag med rastløshed, irritabilitet og aggressivitet. Dette er en tilstand, der kan bringe mennesker til at foretage sig de mest grænseoverskridende handlinger. De vil gøre næsten, hvad som helst for at få drifterne tilfredsstillet.

Ved at spise og drikke forsvinder ikke blot det fysiske ubehag, men der indtræder samtidig en tilstand af psykisk velvære i form af ro og afslappethed. Dette er belønningen, som man antager bliver udløst af belønningssystemet.

Det, der kendetegner rusmidlerne, er netop, at de kan aktivere belønningssystemet. Når denne aktivering finder sted, udløses der velvære, som kan stige til eufori, afhængig af, hvor kraftigt det enkelte rusmiddel påvirker systemet.

Ydermere er der det interessante, at mange rusmidler har en sulthæmmende virkning. De aktiverer nemlig belønningssystemet på samme måde, som maden ville have gjort. Den psykiske trang til mad udebliver og dermed lysten til at spise. Amfetamin blev i sin tid lanceret som et afmagringsmiddel. Det er ligeledes almindelig kendt, at rygere tager på i vægt, når de stopper indtagelsen af nikotin.

Tabel 1.2. Mængden af rent alkohol, der er i en øl, beregnet ud fra forbruger-oplysningerne, som står på en øletikette.

På etiketten af en almindelig øl står:
»Alkohol ca. 4,6% vol. Netto 33 cl.«

Mængden af 100% alkohol i en øl er således:

4,6% af 33 cl = 1,518 cl = 15,18 cm^3 alkohol

Da vægtfylden af alkohol er 0,7873 g/cm^3 ved 20°C, bliver alkoholmængden målt i gram:

15,18 cm^3 alkohol x 0,7873 g/cm^3 = 11,95 g
hvilket svarer til ca. 12 g

Rødvin 75 cl, 12% vol, indeholder ca. 71 g alkohol.
Whiskey 75 cl, 40% vol, indeholder 236 g alkohol

Rusmidler

De stoffer, der virker på CNS, kan groft inddeles i tre hovedgrupper: Den første gruppe er *neuroleptika* - medicinske præparater, der bruges i behandlingen af psykiske sygdomme. *Bedøvelsesmidler* bruges ved operationer. Den tredje - og i denne sammenhæng mest interessante gruppe - er *rusmidlerne.* Sidstnævnte gruppe karakteriseres af den fysiske og psykiske afhængighed, rusmidlerne fremkalder.

Alkohol

Alkohol er, sammenlignet med alle andre rusmidler, noget helt specielt.

For det første er alkoholmolekylet lille og kan derfor let passere biologiske membraner.

For det andet kan alkohol, som tidligere nævnt, blandes med både fedt og vand. Dette har betydning, når alkohol skal passere gennem fedtlaget i cellemembranerne. Det gælder nemlig, at jo lettere et stof opløses i fedt, jo lettere trænger det gennem cellemembranerne. Alkoholen vil desuden, p.g.a. sin høje blandbarhed med vand, fordele sig i alt det vand, som er i kroppen (kroppens vandfase), hvilket svarer til ca. 60 % af vores vægt.

For det tredje er der det specielle ved alkohol, at der skal indtages relativt store mængder af stoffet for at opnå en ruspåvirkning. De fleste vil f.eks. føle sig påvirket af fem øl, hvilket svarer til ca. 60 gram rent alkohol. Indtagelse af 60 gram amfetamin, heroin, eller kokain ville være dødeligt.

Ved en hashrus indtages f.eks. 10 mg af det rusfremkaldende stof cannabinol, hvilket i vægtenheder svarer til, at der skal indtages 6.000 gange mere alkohol end hash for at blive påvirket. Betydningen af dette forhold vil vi komme ind på senere.

For det fjerde og sidste, så skaffer kroppen sig af med ca. 8 gram alkohol pr. time. Dermed bliver vi i stand til rimelig præcist at beregne, hvor lang tid der går, inden en given alkoholmængde er ude af kroppen. En viden politiet benytter, når de skal beregne, hvilken promille en bilist havde på det tidspunkt vedkommende blev stoppet.

Efter indtagelse passerer alkohol let fra mave-tarmkanalen over i blodet og via dette op til hjernen. Hvordan alkohol herefter påvirker neuronerne, så vi bliver berusede, er der antagelig to forklaringer på.

For det første bliver cellemembranernes konstruktion påvirket. Da alkohol kan opløse fedt, bliver membranerne mere flydende. De mister dermed den stivhed, der er nødvendig for at holde de forskellige funktionelle proteiner på plads. Konsekvensen bliver, at såvel transporten af stoffer over membranen som receptorernes funktion ændres. Dette gælder ikke kun for neuronerne, men for alle celler i kroppen. Man mener, dette er forklaringen på, at alkohol er så skadeligt for helbredet, som tilfældet er. Alkohol indtaget i doser større end Sundhedsstyrelsens genstandgrænser (14 genstande ugentligt for kvinder og 21 for mænd) har en sundhedsskadelig virkning på stort set alle organer i kroppen. Værst går det ud over leveren, bugspytkirtlen, hjertet og de perifere nerver, specielt nerverne i benene. Hvorfor nogle organer er mere udsatte end andre ved man ikke med sikkerhed. En mulig forklaring kan være, at nogle organer på grund af en større blodgennemstrømning udsættes for en større alkoholkoncentration. Desuden kan nogle cellemembraner være mere følsomme end andre, afhængig af hvilke funktionelle proteiner, de indeholder.

Fig. 1.15. Det gennemsnitlige årlige alkoholforbrug pr. indbygger over 14 år målt i liter 100 % ren alkohol. I 1916 blev alkohol beskattet med 1300 %.

For det andet ved man, at alkohol binder sig til nogle særlige receptorer kaldet $GABA_A$-receptorerne. Når disse receptorer aktiveres, gøres hvilemembranpotentialet mere negativt. Afstanden til tærskelværdien på de -55 mV for udløsning af et aktionspotentiale bliver dermed større. $GABA_A$-receptoren er derfor en **hæmmende receptor**. Den tidligere beskrevne dopamin-receptoren er i modsætning hertil en **stimulerende receptor** (se side 21).

Ca. 20% af alle hjernens neuroner har $GABA_A$-receptorer i deres cellemembran. Alkoholens samlede påvirkning på CNS bliver således stor. Lillehjernen er det sted, hvor musklernes bevægelser koordineres. Her findes desuden rigtig mange $GABA_A$-receptorer. Når alkohol stimulerer lillehjernens mange $GABA_A$-receptorer, indtræder der en massiv hæmmende effekt på den finere koordination af muskelfunktionerne. Resultatet bliver usikre og upræcise muskelbevægelser, som alle, der har været berusede, kender. Er der noget værre end at komme hjem med »en lille fjer på«, og så ikke kunne ramme nøglehullet i hoveddøren.

Der er således ingen tvivl om, at Jacob ikke ville have klaret undvigemanøvren med cyklen, hvis han havde været beruset. Hjernen ville i rusen være blevet frataget sin evne til hurtige, præcise reaktioner. Dette ses også ved at præstationerne ved computerspil falder betydeligt ved stigende mængder af alkohol i blodet.

Alkohol er gift for kroppen. Organismen vil derfor forsøge at skaffe sig af med alkoholen så hurtigt så muligt. Dette sker i leveren, der er kroppens store kemiske fabrik. Her spaltes alkoholen af enzymer, så den ikke længere er virksom. Kroppen er i stand til at skaffe sig af med ca. 8 gram ren alkohol i timen (se side 25).

Ud over nedbrydningen i leveren, vil ca. 10% af alkoholen uomdannet blive udskilt med urin, sved og udåndingsluft.

Promilleberegning

Over et kvarter indtager en person 2 almindelige øl. Dette svarer til en alkoholmængde på 24 gram. Hvis personen vejer 70 kg vil dette give en promille i blodet på 0,57.
Dette er beregnet på følgende måde:
Alkohol fordeler sig i kroppens vand. Dette udgør ca. 60% af legemsvægten hos mænd og ca. 55% hos kvinder. I en mand på der vejer 70 kg, vil de 24 g alkohol således fordele sig i

70 x 0,6 = 42 kg ~ 42 liter vand.

De 24 g alkohol vil altså fordeles i 42.000 g vand

24/42.000 = 0,00057

Promille betyder pr. tusind. Der er således 0,57g alkohol pr. 1.000 g vand ~ 0,57 ‰

Hash

Det stof, der gør én skæv, når man ryger hash, hedder *tetra-hydro-cannabinol (THC)* og kommer fra

hampplanten. En vigtig kemisk egenskab ved stoffet er, at det er meget fedtopløseligt. I ren form er THC en olie, som planten beskytter sine blade og blomster med for at undgå udtørring. Den høje fedtopløselighed betyder, at store mængder THC let optages og deponeres i kroppens fedtvæv.

Cannabinol indtaget ved rygning passerer hurtigt over lungeslimhinden og ind i blodet. Her binder stoffet sig til særlige glykoproteiner, der transporterer det til hjernen. Formålet med disse specielle proteiner er, at pakke cannabinolen ind, så den bliver vandopløselig. Fedt kan normalt ikke blande sig med blodet, fordi blod er vandbaseret. Den måde organismen derfor transporterer fedtstoffer på, er ved at pakke dem ind i glykoproteiner. Dermed bliver fedtstofferne blandbare med vand.

I hjernen binder THC sig til specielle cannabinol-receptorer. Det er især hjerneområder, som *hippocampus*, *lillehjernen* og den *frontale cortex* (se fig. 1.4), der indeholder cannabinol-receptorer. Hippocampus har en vigtig rolle for evnen til at indlære nyt stof. En lammelse af dette center betyder derfor reduceret indlæring. Den frontale cortex har, som tidligere omtalt, betydning for følelseslivet, og derfor ændres ens følelser under hashrusen. Endelig er der lillehjernen, hvis funktion er koordinering af muskelbevægelser. THC virker her ved at gøre muskelbevægelserne upræcise og langsomme.

Under afsnittet om alkohol blev det omtalt, at der i vægt skulle næsten 6.000 gange mere alkohol end THC til for at fremkalde en rus. Grunden hertil er formentlig at alkohol kun indirekte påvirker $GABA_A$-receptoren uden at bindes direkte til denne. THC derimod binder sig villigt til cannabinol-receptoren. Bare der er ét THC molekyle i nærheden, skal det nok finde ud af at binde sig til receptoren og

Fig. 1.16. Hampehøst, hvor kun toppen af planten bruges til hashfremstilling. Foto: UNDCP.

dermed fremkalde en rusvirkning. Endelig gælder der det forhold, at THC kun kan udøve en virkning på CNS via receptorerne, hvorimod alkohol, som et organisk opløsningsmiddel, også påvirker cellemembranerne.

Hashrusen, der normalt er af 3 til 4 timers varighed, gør én sløv og indesluttet og har en tendens til at forstærke den følelselsesmæssige tilstand, man er i, inden rusen (grundfølelse). Er man glad, bliver glæden forstærket, hvorimod det dårlige humør bliver værre.

Et stadigt tilbagevendende spørgsmål er, om hash kan gøre folk sindssyge - psykotiske - i en grad, så de ikke bliver raske igen. Inden vi går nærmere ind på spørgsmålet, skal det slås fast, at **psykotisk** er man, når ens realitetsopfattelse er ændret. F.eks. hvis man føler sig forfulgt uden at være det, ser ting, som ikke er der, hører lyde, som andre ikke kan høre og endelig er i tvivl om, hvem man selv er, for blot at nævne nogle få symptomer, der kendetegner psykosen. Tilstanden er meget pinefuld og behandles med neuroleptika. Den biologiske forklaring på, hvorfor nogle personer bliver psykotiske, kendes ikke, men erfaringerne viser, at bestemte situationer kan fremprovokere en psykose. Hash indtaget i forgiftningsdoser kan fremkalde forbigående psykotiske symptomer i form af forfølgelsesforestillinger. Personen taler typisk om, at andre folks øjne ser lige igennem ham, og at det er som om, der hele tiden går nogen bag ved ham.

Et af de mere interessante biologiske forhold ved hash, er dets lange halveringstid. Ved **halveringstid** forstås den tid, der går, fra indtagelse af en given dosis THC, til halvdelen er ude af kroppen igen. Cannabinol har en halveringstid på to til tre dage, hvilket er meget lang tid i forhold til andre rusmidler. Grunden til den lange halveringstid er, at THC så at sige gemmer sig i kroppens fedt. Efter indtagelse stiger koncentrationen hurtigt i blodet. En del trænger ind i CNS, men hovedparten bliver optaget i kroppens fedtvæv. Herfra afgives det kun langsomt tilbage til blodet. Dette er forklaringen på, at man hos hashrygere selv efter flere måneder kan måle THC i blodet.

Den lange halveringstid for THC kan være vigtig viden for sportsfolk, fordi stoffet står på dopinglisten. Man kan således flere uger efter indtagelse af hash blive diskvalificeret ved sportsstævner. Hash virker ikke præstationsfremmende som andre dopingstoffer - tværtimod hæmmes lillehjernens koordination af muskelbevægelser. Sportsfolk kan simpelthen ikke yde toppræstationer under en hashrus, hvilket den enkelte hurtigt vil erfare.

Fig. 1.17. THC forhandles som marihuana, hash og cannabinololie. Foto: Jacob Honoré.

De centralstimulerende stoffer

Denne gruppe af stoffer har alle det til fælles, at de øger den psykiske og/eller motoriske aktivitet. Dette i modsætning til alkohol, hash og f.eks. heroin, der alle er sløvende. Stofferne virker centralt, dvs. i CNS ved at binde sig til forskellige receptorer afhængig af, hvilket stof, der er tale om.

Gruppen omfatter amfetamin, kokain og ecstasy, men afgrænsningen er ikke entydig. I nogle bøger sættes ecstasy sammen med forskellige svampe og kaldes for psykedeliske stoffer. Andre bøger taler om hallucinogener omfattende LSD og svampe. Endelig er der »designerdrugs«, som er en fællesbetegnelse for de stoffer, der er udviklet i et laboratorium, i modsætning til naturens egne produkter, f.eks. hash. Alt i alt er der megen forvirring på området. I denne bog vil vi ikke gå så meget op i, om stoffet hører til den ene eller anden gruppe, men koncentrere os om de biologiske virkninger.

Amfetamin

Amfetamin er det centralstimulerende stof, der er mest udbredt her i landet. I 9´ende klasse, havde 4% i 1999 prøvet at bruge stoffet. Det tilsvarende tal for gymnasieelever var i 1997 3,5%.

Den typiske måde at indtage amfetamin på, er ved at sniffe stoffet op i næsen. Her passerer det let over næseslimhinden og ind i blodbanen. Efter få minutter vil amfetaminet været nået til hjernen, hvor det øger afgivelsen af transmitterstofferne dopamin og i mindre grad serotonin fra de præsynaptiske neuroner. Desuden vil amfetamin i store doser blokere genoptagelsen af dopamin og serotonin (se fase IV side 22). Resultatet bliver en længerevarende stimulation af det postsynaptiske neuron.

I figur 1.14. ses, hvordan belønningssystemets dopamin-neuroner i VTA afgiver stimulerende impulser til nucleus accumbens. Antallet af impulser fra VTA vil således stige ved indtagelse af amfetamin. Den følelse af velvære, som belønningssystemet under normale forhold udløser, bliver på denne måde forstærket, og dermed øges risikoen for psykisk afhængighed. Endelig tilfredsstilles sultdriften, man mister trangen til at spise og taber derfor i vægt.

De psykiske virkninger af amfetamin er stigende lystfølelse, ukritisk optimisme og velbehag - også kaldet eufori. Desuden oplever man en øget vågenhed og motorisk energi, som gør én i stand til at holde sig i gang flere dage i træk. Endelig ses der hos mange en udtalt aggressivitet kombineret med en oplevelse af magt over tingene. En del af den umotiverede vold, der ses i byens natteliv, kan være udløst af amfetamin indtaget af i øvrigt ikkevoldelige personer.

Fysiologisk er den mest markante virkning af amfetamin en stimulation af det sympatiske nervesystem. Virkningen her bliver især et øget blodtryk, udvidede pupiller og øget ventilation af lungerne.

Ved forgiftninger med amfetamin ses angst, uro og psykotiske

symptomer i form af forfølgelsesforstillinger. Fysisk optræder der epileptiske kramper, svært forhøjet blodtryk med smerter omkring hjertet og feberstigninger.

Kombinationen alkohol og amfetamin, som i visse kredse er ved at vinde indpas, kan biologisk set have nogle uheldige konsekvenser. Alkohol har, som vi har set en sløvende virkning på CNS. Denne kan modvirkes af amfetamins stimulerende effekt. Når man blander amfetamin og alkohol bliver resultatet, at man kan drikke meget alkohol uden at blive beruset. Risikoen er derfor, at man kan dø af en alkoholforgiftning, fordi kroppen skaffer sig af med rusmidlerne på forskellig vis. Alkohol elimineres med 8 gram pr. time, hvorimod leveren skaffer sig af med amfetamin efter helt andre retningslinier. Amfetamin inaktiveres i leveren på en sådan måde at halvdelen af den indtagne dosis er væk efter ca. 4 timer. Har man indtaget 1 gram amfetamin vil der kun være 0,5 gram tilbage efter 4 timer. Har man derimod indtaget 2 gram vil 1 gram forsvinde inden for 4 timer. Man taler om, at amfetamin har en halveringstid på 4 timer, hvilket betyder, at for hver gang der er gået fire timer vil halvdelen være inaktiveret.

Hvis man derfor drikker alkohol og tager amfetamin samtidigt, vil amfetaminet være ude af kroppen hurtigere end alkohol. Man risikerer derfor, at en høj alkoholpromille, som amfetaminen har sløret virkningen af, pludselig slår igennem. Personen mister bevidstheden og dør i en alkoholforgiftning. Enhver, som har indtaget rusmidler i en grad, så de er svære at vække, skal på hospitalet og vurderes.

Ecstasy

I de seneste 10 år er udbuddet af illegale rusmidler steget betragteligt, og stadig nye stoffer er på vej. Erfaringerne viser, at jo mere tilgængelig et rusmiddel er, des flere vil prøve stoffet med deraf stigende risiko for at udvikle et misbrug.

Ecstasy er ikke så udbredt på det illegale marked som amfetamin. Det findes især i teknomiljøet, hvor det så til gengæld er meget anvendt. Men brug af ecstacy forekommer også på almindelige musik- og dansesteder.

Stoffet indtages som et hvidt pulver eller som tabletter, der kan have mange forskellige former og farver. Når pillerne er slugt sker der en hurtig optagelse fra mave-tarmkanalen over i blodet. I CNS virker stoffet ved at øge afgivelsen af transmitterstoffet *serotonin* (om virkningen af serotonin i hjernen - se side 91). Man bliver dermed i bedre humør, ser lysere på tilværelsen, får lyst til at danse, bliver

Fig. 1.18. Ecstasy-tabletter. Foto: Jacob Honoré

mere vågen og udadvendt. Det er især den mere ukritiske, åbne og udadvendte adfærd, der har ført til at ecstasy også kaldes for »the love drug«.

Den mængde ecstasy, der skal til for at fremkalde en rus, ligger typisk på mellem 80 til 120 mg. Efter 4-6 timer aftager rusvirkningen, idet en stor del af stoffet nu er blevet inaktiveret i leveren og derefter udskilt med urinen.

Indholdet i tabletterne kan variere meget betydeligt, afhængigt af, hvor stoffet er fremstillet og af hvem. Hermed bliver reaktionen på stofindtagelsen også forskellig. I realiteten er det ganske små ændringer i molekylestrukturen, der skal til, for at stoffet får en anden virkning. Ved at sammenholde figurerne 9.1 (side 97) og 10.1 (side 101) ses forskellen i strukturen mellem amfetamin og ecstasy. Forskellen i den biologiske virkning af de to stoffer er ret væsentlig. Hvor amfetamin blokerer genoptagelsen af serotonin i det præsynaptiske neuron, øger ecstasy afgivelsen af serotonin. Dyreforsøg har vist, at ecstasy kan udmatte de serotoninproducerende neuroner i en sådan grad, at den samlede mængde af serotonin i CNS falder. Ved mangel på serotonin i synapserne opstår der en depressiv tilstand præget af modløshed, tristhed og ugidelighed. En bivirkning ved mange af de centralstimulerende stoffer er derfor depression.

En af de mere alvorlige bivirkninger ved ecstasy er, når der indtræder en overophedning af kroppen. Tilstanden ses hos et fåtal af personer og på nuværende tidspunkt kan der ikke gives en udtømmende biologisk forklaring på fænomenet. Det man ser, er en temperaturstigning til over 41 grader. Ved denne temperatur begynder blodet at koagulere inde i blodårerne. Små klumper af blod sætter sig således fast overalt i de mindste blodkar, kaldet kapillærer. Døden indtræder efter ét til to døgn.

Fup eller fakta

Det er interessant at ca. 20% af de ecstasy-tabletter, der sælges slet ikke indeholder ecstasy. Derimod har man ved de undersøgelser, politiet har foretaget, fundet alt fra amfetamin til coffein i tabletterne. Taler man med ecstasy-brugerne har de tydeligvis svært ved at kende forskel på, om de har fået det ene eller det andet stof. Der er således en tendens til, at hvis man er i miljøet og har taget tabletter, så er det tilladt at opføre sig på en bestemt måde. Hvad det er man har taget, kan betyde mindre - det afgørende er, at gruppen eller miljøet har en forventning om, at man opfører sig på en bestemt måde.

Rusmidler i kroppen

Mere om receptorer

I det indledende afsnit blev receptorbegrebet introduceret. Her blev det gennemgået, hvordan et molekyle kan binde sig til en receptor, hvorved der sættes en reaktion i gang i cellen. Receptorerne er konstrueret på forskellig måde og udløser derfor forskellige reaktioner i cellen. Nogle af de mest almindelige receptortyper skal gennemgås her, men inden skal et par yderligere generelle begreber om receptorer introduceres.

Agonisterne er, som omtalt på side 22, de stoffer, som kan binde sig til en receptor og påvirke cellen. De agonister, som kroppen selv fremstiller, kaldes for **ligander**. Alle transmitterstofferne, som ses i tabel 1.1. er således ligander. Når der i det følgende tales om agonister, tænkes der alene på stoffer, som er tilført organismen udefra. F.eks. produceres der i CNS en ligand kaldet *endorfin*, der binder sig til særlige opioide (kommer af opium) μ-receptorer. *Morfin* og *heroin* binder sig til de samme receptorer og kaldes derfor opioide agonister. Langt hovedparten af den medicin, lægevidenskaben benytter sig af, virker som agonister i kroppen.

Endelig skal begrebet **receptoraffinitet** omtales. Herved forstås et givent stofs evne til at binde sig til en receptor. Stoffer med høj affinitet binder sig kraftigt til receptoren. I den situation, hvor to stoffer konkurrerer om at binde sig til en given receptor, vil stoffet med den højeste affinitet vinde.

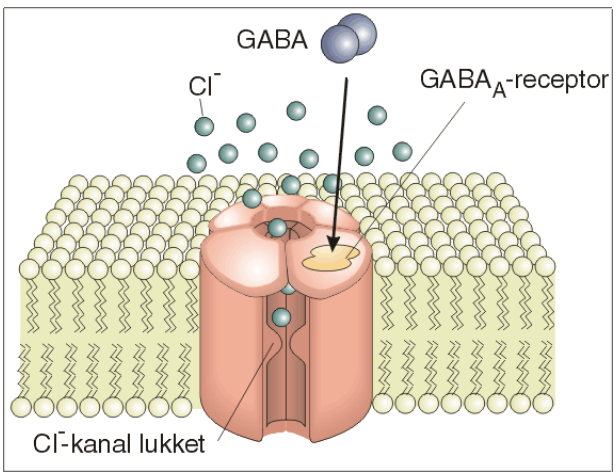


Fig. 2.1. Med GABA-receptoren som eksempel, illustreres her en ionkanal receptor, der strækker sig gennem cellemembranen. Den består af fem proteinmolekyler, der tilsammen danner en kanal.

Forskellige receptorkonstruktioner

Receptorer kan være konstrueret på forskellig måde. I det følgende skal tre forskellige typer af receptorer gennemgås. Inden for hver type findes der et utal af undertyper. To receptorer kan f.eks. godt være ens i deres grundkonstruktion, men med forskellig udformning af det område, hvor bindingen mellem

Misbruger

Ifølge WHO´s definition er »en misbruger den, der indtager et givent rusmiddel i et sådant omfang, at vedkommendes afhængighed fører til mærkbare psykiske forstyrrelser, nedsat fysisk sundhed, ødelagte menneskelige relationer og manglende evne til at fungere socialt og økonomisk«.

Trang

Trang eller psykisk afhængighed af de forskellige rusmidler indtræder efter kortere eller længere tids brug. Mange mennesker kan drikke alkohol gennem flere år uden at blive afhængige. Derimod vil de fleste efter relativt kort tids rygning, bliver nikotinafhængige.

Ligeledes er der fra person til person, en betydelig forskel på hvor store mængder af et givet rusmiddel der skal til, før afhængigheden er etableret. Dette må tilskrives den biologiske variation der findes inden for alle dyrearter, eller sagt på en anden måde - vi er biologisk forskellige.

receptor og ligand finder sted. En dopaminreceptor har samme konstruktion som de receptorer, serotonin binder sig til. Situationen kan sammenlignes med, at der findes mange låse, der er ens i deres grundkonstruktion, men har forskellig kode. Vi taler om at receptorerne er specifikke i forhold til liganderne.

Ionkanal-receptoren

Den første type receptorer der skal gennemgås kaldes **ionkanal-receptorer**. De findes i cellemembranen på neuroner og ses skematisk illustreret i fig. 2.1.

Receptoren består af fem proteinmolekyler, der danner en kanal, som strækker sig gennem cellemembranen. Når en ligand kobler sig til receptoren, åbnes kanalen og f.eks. positive natriumioner strømmer ind i cellen. Herved forrykkes hvilemembranpotentialet på -70 mV, og når cellens indre har en spændingsforskel på ca. -55 mV i forhold til det ekstracellulære miljø udløses et aktionspotentiale. Dette vil passere gennem aksonet til endeterminalen - synapsen - hvor der vil blive frigjort et transmitterstof.

Acetylcholin er et transmitterstof, der kan aktivere denne type receptorer, og dermed eventuelt udløse et aktionspotentiale. Blandt rusmidlerne virker *nikotin* som agonist til denne receptor. Der er således tale om en stimulerende eller **eksitatorisk** receptor, i modsætning til den hæmmende eller **inhibitoriske** $GABA_A$-receptor, som herefter skal omtales.

$GABA_A$-receptorens grundstruktur er ligeledes af ion-kanal typen, som aktiveres af liganden *GABA (gamma-amino-butyrat)*. I stedet for positive ioner tillader $GABA_A$-receptoren passage af negativt ladede Clorid-ioner. Dette øger den indre negative elektriske ladning i neuronet, så i stedet for at være -70mV bliver spændingsforskellen f.eks. -80 mV. Dermed

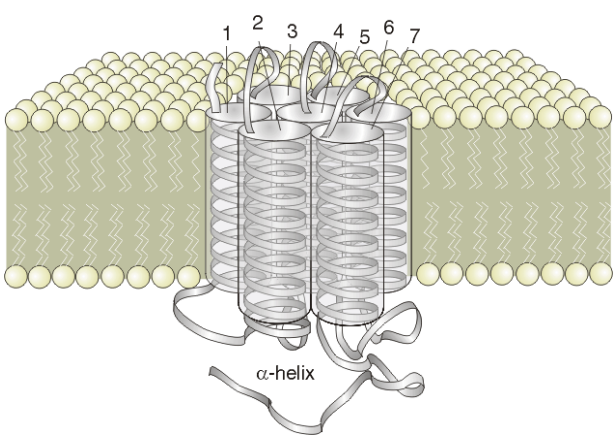


Fig.2.2. Syv-helix receptoren også kaldet den G-proteinkoblede receptor.

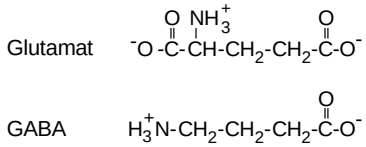


Fig. 2.3. Transmitterstoffet GABA dannes i neuronerne ud fra aminosyren glutamat.

er neuronet kommet i en tilstand, hvor det er blevet mere modstandsdygtigt over for at afgive et aktionspotentiale. Afstanden til tærskelværdien for et aktionspotentiale, der normalt ligger omring -55 mV, er nu blevet større. Vi taler om at liganden GABA er en **inhibitorisk transmitter**, fordi den kan hæmme udløsningen af aktionspotentialet og dermed kommunikationen mellem neuroner.

Alkohol er et af de rusmidler, der bl.a. virker ved at aktivere $GABA_A$-receptorer.

Endelig skal NMDA-receptoren nævnes. Dette er også en ion-kanal receptor, hvor Na^+- og Ca^{++}-ioner passerer ind i cellen, når receptoren aktiveres. Der er altså tale om en eksitatorisk receptor, hvor de positive ioner, der strømmer ind i cellen fører til, at neuronets hvilemembranpotentiale på -70 mV nærmer sig de magiske -55 mV, som er tærskelværdien for udløsningen af et aktionspotentiale.

Glutamat er ligand til NMDA-receptoren, som altså er en eksitatorisk receptor, fordi den fremmer udløsningen af et aktionspotentiale.

Det interessante er, at alkohol også kan binde sig til NMDA-receptoren. Man mener, dette er forklaringen på, at alkohol virker stimulerende i små doser.

Syv-helix receptoren

Den næste kategori af receptorer kaldes »*syv-helix receptoren*« eller den *G-proteinkoblede receptor*.

Disse receptorer består i deres grundkonstruktion af et langt proteinmolekyle sammensat af ca. 450 aminosyrer. Proteinmolekylet danner syv α-helix strukturer som slynger sig gennem membranen - heraf navnet. I fig. 2.4. ses den rumlige

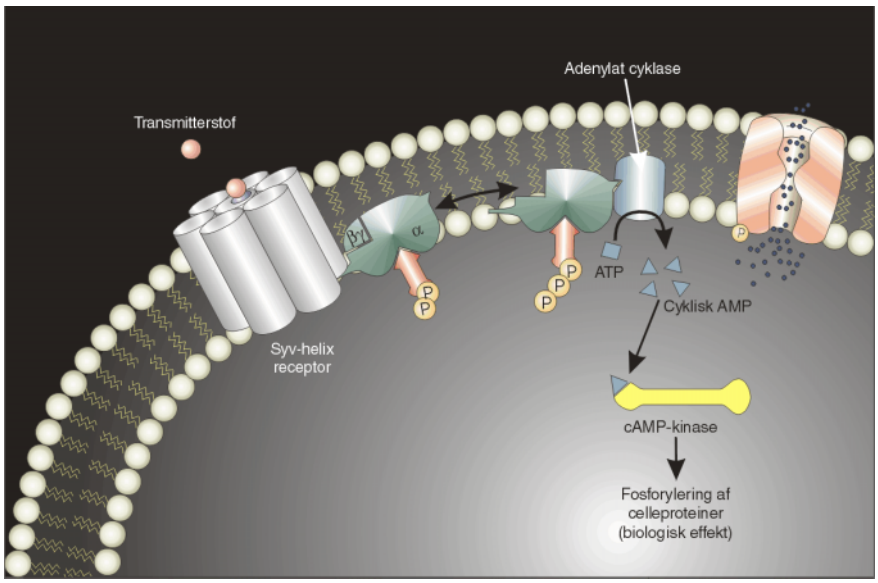


Fig. 2.4. Syv-helix receptoren er koblet til et G-protein. Ved aktivering med transmitterstof udløser G-proteinet en dannelse af cyklisk AMP. Dette kan føre til aktivering af kinaser, som fosforylerer cellens proteiner. For eksempel vil aktivering af ionkanalen føre til dens åbning.

Hvordan G-protein blev opdaget

De to amerikanske forskere Alfred Gilman og Martin Rodbell arbejdede i deres forskning med, hvad der skete inde i cellen, når en syvhelix receptor blev aktiveret af en ligand. I begyndelsen af 1960'erne kunne de påvise, at en receptoraktivering førte til en øget mængde af stoffet cyklisk AMP inde i de celler, de arbejdede med.

Til deres forsøg brugte de nogle særlige cancerceller, man let kunne få til at vokse i et reagensglas. Nu var der blot det, at disse cancerceller fandtes i flere muterede varianter, altså var de ikke ens i deres arveegenskaber. I arbejdet med at isolere celler med samme arveegenskaber, fandt de nogle særlige celler, de kaldte S49-celler. Det specielle ved S49-cellerne var, at de ikke øgede deres indhold af cyklisk AMP, når syvhelix receptorerne blev aktiveret. En nærmere undersøgelse af cellerne viste, at de havde normale receptorer. Der var heller ikke noget galt med det specielle enzym inde i cellerne, der var nødvendigt for at danne cyklisk AMP.

De lavede nu et forsøg, hvor de fra normaltfungerende cancerceller fremstillede et ekstrakt, som blev tilsat S49-cellerne. Resultatet blev, at S49-cellerne pludselig var i stand til at danne cyklisk AMP. Forskerne kunne nu konkludere, at der i ekstraktet måtte være et stof, som S49-cellerne manglede. De gik herefter i gang med at isolere dette stof, og efter års arbejde fandt de det, vi i dag kalder G-protein. I 1994 fik de Nobelprisen for deres opdagelse.

opbygning af receptoren. Mellem de tre slynger på cellens ydre overflade opstår der en fordybning, og det er her, liganden har sit bindingssted. Når receptoren aktiveres af en ligand eller agonist, bliver der inde i cellen frigjort et såkaldt G-protein, der er bundet til receptormolekylets fri ende.

Når G-proteinet frigives, kan det enten stimulere eller hæmme andre funktionelle proteiner inde i cellen. For serotonin-receptorens vedkommende hæmmer G-proteinet et særlig enzym kaldet adenylatcyklase. Andre G-proteiner regulerer transmembrane ionkanaler og endelig er der G-proteiner, som øger enzymaktiviteten af f.eks. fosfolipase C. De kemiske processer G-proteinerne aktiverer, vil vi i denne sammenhæng ikke komme ind på.

G-proteinerne er sammensat af tre forskellige enkeltproteiner kaldet α, β og γ, som det ses i fig. 2.4. Udformningen af disse tre proteiner er bestemmende for, hvilken funktion det samlede protein får. Desuden viser det sig, at der fra individ til individ er forskel på α, β og γ-proteinernes udformning. Betydningen af denne forskel kender man ikke fuldstændig, men meget tyder på, at dette kan være en forklaring på, hvorfor vi reagerer forskelligt på rusmidler. Undersøgelser har nemlig vist, at rusmidler som f.eks. *heroin*, *kokain* og *alkohol* kan øge mængden af G-proteiner inde

i hjernens neuroner.

Når heroin f.eks øger aktiviteten af dopamin i belønningssystemets neuroner hos person A, vil vedkommende opleve en ruspåvirkning. Det kan tænkes at A's G-proteiner er af en sådan sammensætning, at den rusoplevelse, der fremkaldes, ikke er behagelig. Person B derimod har en G-protein-sammensætning der gør, at rusen bliver det bedste, han nogen sinde har oplevet. Det må prøves igen, og efter nogle gange er han blevet afhængig.

Dette er et af de mange eksempler på, hvordan naturen er simpel i sin konstruktion, men komplex i sit udtryk.

Transport-protein-receptoren

Den tredje og sidste kategori af receptorer, der skal omtales, hedder **transport-protein-receptorer**.

De minder i deres konstruktion meget om syv-helix receptorerne og består af et langt sammenhængende proteinmolekyle, der slynger sig tolv gange gennem cellemembranen.

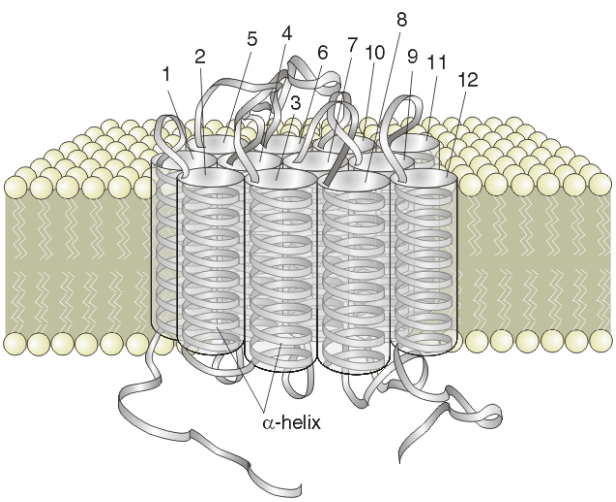


Fig. 2.5. Transport-protein-receptoren.

Deres funktion er at transportere specifikke kemiske stoffer fra det extracellulære miljø ind i cellen. Mange kemiske forbindelser, der er vigtige for cellen, er ikke i stand til at trænge gennem cellemembranen, enten fordi de er for store, eller fordi de ikke er tilstrækkelig fedtopløselige, og derfor ikke kan gå i forbindelse med den fedtholdige cellemembran.

I denne kategori af receptorer er hver receptortype kun beregnet til at transportere én slags molekyler gennem cellemembranen. Hermed bliver receptoren også regulerende for, hvor meget af et givet stof, der kan komme ind i cellens cytoplasma. Der er her, som ved alle andre receptorer, tale om nøgle - lås princippet.

Denne kategori af receptorer finder anvendelse ved genoptagelse af transmitterstoffer. På side 22 blev det gennemgået, hvordan et transmitterstof som dopamin blev genanvendt af det præsynaptiske neuron. Transporten af dopaminet ind i endeterminalen foretages af denne type receptorer. Se fig. 1.12.

Kokain udøver bl.a sin virkning i CNS ved at blokere de specifikke transport-protein-receptorer, der sikrer en genoptagelse af transmitterstofferne serotonin og dopamin. Når denne genoptagelse forhindres bliver resultatet, at transmitterstoffet er tilstede i synapsespalten i længere tid og i en højere koncentration. Dette fører til en overstimulation af det postsynaptiske neuron og dermed den rus, som senere vil blive beskrevet i afsnittet om kokain.

Rusmidlernes optagelse, fordeling og udskillelse

Rusmidlerne skal med blodet transporteres op til hjernen, hvis den ønskede effekt skal opnås. Efterfølgende skal stofferne igen fjernes fra kroppen. De biologiske processer, der her er tale om, kaldes **absorption** (optagelse), **distribution** (fordeling), **metabolisme** (nedbrydning) og udskillelse. Hele forløbet er skematisk fremstillet i fig. 2.6.

De steder, hvor pilene går fra blodet til et organ eller omvendt, skal rusmidlerne passere biologiske membraner. En sådan membran kan bestå af et eller flere lag celler. Da rusmidlerne for det meste passerer igennem cellerne og ikke imellem dem, bliver det cellemembranerne, der udgør den fælles barriere.

De forhold, der er bestemmende for, hvor let et givet rusmiddel passerer en cellemembran, er for det første molekylestørrelsen. Små molekyler passerer lettere end store. For det andet har stoffets fedtopløselighed en betydning, fordi de skal gennem cellemembranernes lipidlag. Det gælder, at jo større fedtopløselighed et givent rusmiddel har, des lettere vil det kunne passere gennem cellerne. For det tredje har molekylets ioniseringsgrad en betydning. Herved forstås, hvor mange positive eller negative ladninger rusmiddelmolekylet har, når det befinder sig i blodet. Hvis molekylet er ioniseret - altså har positive eller negative ladninger - vil det være mere vandopløseligt og derfor have sværere ved at passere cellemembranerne. Er molekylet derimod ikke ioniseret, vil det modsatte gælde. Det er miljøets surhedsgrad - altså pH, der er medbestemmende for, om et molekyle er iononiseret eller ej.

Absorption

Absorptionen fra det ydre miljø og ind i blodbanen kan foregå på flere forskellige måder. Først og fremmest kan rusmidlet spises. I den situation vil det blive absorberet over mave-tarmslimhinden og derfra komme over i blodbanen. Alt blod fra mavetarmkanalen går først til leveren. Dette organ er kroppens store kemiske fabrik, hvor bl.a. nedbrydningen og dermed inaktiveringen af giftstoffer finder sted. Enhver nedbrydning af kemiske forbindelser i organismen kaldes for metabolisme.

»Lykkepiller«

Transmitterstoffet *serotonin* spiller en central rolle i reguleringen af vores humør. Depressioner kan behandles ved at øge hjernens indhold af serotonin. De meget omtalte »lykkepiller« (Fontex og Cipramil) kaldes under ét for SSRI-præparater, der står for »selektiv serotonin reuptake inhibitors«. Det aktive stof i denne medicin er således en antagonist, der blokerer de præsynaptiske transport-protein-receptorers genoptagelse af serotonin. Resultatet bliver en længerevarende højere koncentration af serotonin i synapsespalten og dermed bedre humør.

Hvis rusmidlerne spises, vil de med blodet først komme til leveren. Her vil en vis brøkdel af stoffet blive fjernet ved metabolisering og dermed ikke nå ud i kroppen. Er denne **første-passage-metabolisme** (FPM) derfor stor - for et givent rusmiddel - vil der være en tendens til at indtage stoffet på en anden måde end at spise det. Næsten 30% kokain fjernes i leveren ved FPM, når stoffet spises. Dette er grunden til, at kokain sniffes eller injiceres.

Rusmidler, der indtages ved snifning, vil blive absorberet gennem næsens eller mundens slimhinde og dermed komme over i blodet. Herfra vil stoffet med det venøse blod komme ned til højre side af hjertet, blive pumpet op i lungerne og derfra tilbage til venstre hjertehalvdel. Turen fra hjertet op til hjernen er kort, og leveren er blevet undgået.

Det samme gælder, når rusmidlet ryges. Her er vejen til hjernen endog endnu kortere. Endelig kan tab ved absorption helt undgås ved direkte injektion i en blodåre. Blandt de mest afhængige stofmisbrugere er injektion af rusmidlerne den foretrukne form at indtage stofferne på. På denne måde får de hurtigst muligt mest stof til hjernen.

Fordelingsvolumen

Efter at rusmidlet er absorberet, vil det med blodet blive transporteret

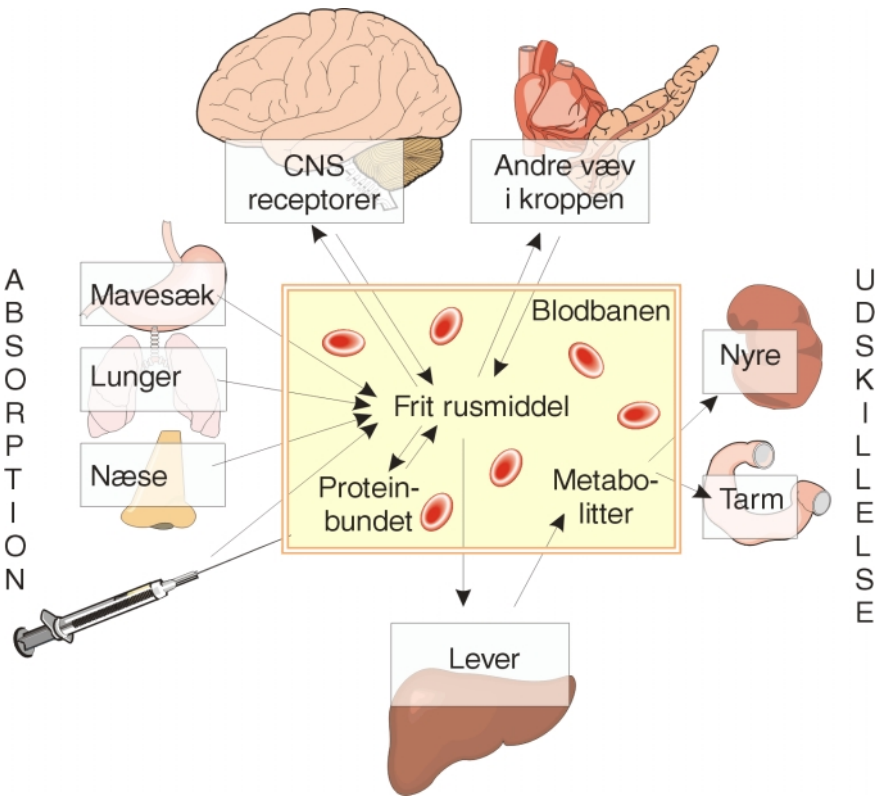


Fig. 2.6. Rusmidlernes optagelse, fordeling, nedbrydning og udskillelse vist i skematisk form. De steder, hvor en pil passerer fra et felt til et andet, findes mindst en cellemembran, stoffet skal passere.

rundt i kroppen, hvor det vil trænge ind i alle væv. De forskellige vævstyper såsom muskel-, fedt- eller bindevæv vil optage en større eller mindre del af rusmidlet. Det afgørende er, om stoffet er opløseligt i vand eller fedt. Hash er f.eks. meget fedtopløseligt, hvorfor en stor del af den indtagne hash vil blive optaget i fedtvævene.

Hvis stoffet er vandopløseligt, vil det blande sig med vandet i organismen - også kaldet kroppens vandfase. Hos mænd er der tale om ca. 600 ml vand pr. kg legems-vægt og lidt mindre for kvinder.

Et stofs **fordelingsvolumen** er et vigtigt begreb. Det er defineret som den totale mængde rusmiddel, der findes i kroppen, divideret med plasmakoncentrationen af stoffet. Ved **plasma** forstås den vandige væske, der er tilbage, når man fra blodet har fjernet de røde og hvide blodlegemer.

Når man skal behandle en person, der er forgiftet med et rusmiddel, er kendskab til stoffets fordelingsvolumen af stor betydning. Grunden hertil er, at de processer i organismen, der inaktiverer rusmidlerne, foregår i leveren. Koncentrationen af rusmiddel i plasma bliver dermed bestemmende for, hvor meget stof blodet sender gennem leveren pr. tidsenhed.

Et stort fordelingsvolumen betyder derfor, at rusmidlet kun langsomt udskilles af kroppen, medens det modsatte gælder, hvis fordelingsvolumenet er lille.

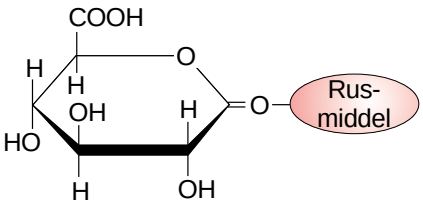
For fedtopløselige stoffer som f.eks. *THC (hash)* kan fordelingsvolumenet blive meget stort. Kroppens fedtvæv kan nemlig optage store mængder THC, hvorimod plasma, som er vand, kun kan indeholde meget lidt af stoffet. Resultatet bliver, at hash kun langsomt udskilles af kroppen.

Metabolisering

Rusmidlernes **metabolisering** (nedbrydning) finder sted i leveren. Der er principelt to forskellige måder, hvorpå stofferne nedbrydes eller inaktiveres. Den ene metode går ud på at ændre rusmidlets molekylære opbygning, så det ikke længere kan binde sig til en receptor. Den anden metode går ud på at koble et andet molekyle på rusmidlet, så det bliver mere vandopløseligt. Hermed kan stoffet udskilles med urinen. Denne proces kaldes en **konjugering**, og det molekyle, der typisk bruges, er *glucuronidsyre* (som sulfat- eller acetatsalt) (fig. 2.7.). Begge processer foregår inde i levercellernes cytoplasma. Det siger derfor sig selv, at jo lettere et

Fordelingsvolumen regneeksempel

Blodets plasma udgør ca. 5% af legemsvægten. En person på 70 kg har således et plasmavolumen på 3.500 ml. Hvis koncentrationen i plasma for et givent rusmiddel måles til 0,01 mg pr. ml kort efter, at en person på 70 kg har indsprøjtet 700 mg af stoffet, kan vi lave følgende beregning: Fordelingsvolumet bliver 700 mg divideret med 0,01 mg pr. ml svarende til et volumen på 70.000 ml. Forklaringen på det store fordelingsvolumen i regneeksemplet skyldes fedtvævets optagelse af rusmidlet.



glucuronid

Fig. 2.7. Glucuronidsyrens molekylestruktur. Glucuronid dannes i organismen ud fra glucose.

rusmiddel trænger ind i levercellerne, og jo højere koncentration, der er i plasmaet, des mere nedbrydes pr. tidsenhed.

Ekskretion

Ekskretion er en fællesbetegnelse for metabolisme og udskillelse gennem urin, afføring, udåndingsluft og/eller sved.

Hovedparten af de medikamenter og rusmidler, der indtages, elimineres efter en eksponentiel funktion. Dette betyder, at eliminationshastigheden er proportional med logaritmen til organismens indhold af stoffet. Eller sagt på en anden måde: Jo mere rusmiddel kroppen indeholder, jo større mængde udskilles pr. tidsenhed. Matematisk udtrykt gælder ligningen:

$$c_t = c_0 \, e^{-k\,t}$$

hvor c_0 er plasmakoncentrationen af et givent stof x til tiden 0 og c_t er koncentrationen til tiden t. K, også kaldet eliminationskonstanten, er defineret som den brøkdel af stoffet i organismen, der elimineres pr. tidsenhed. Kender man den indgivne mængde af stoffet x, og derefter måler koncentrationen c i blodplasma, kan fordelingsvolumenet V beregnes, idet der gælder at

$$x = c \;\; V$$

Hvis vi i reaktionsligningen tager den naturlige logaritme på begge sider af lighedstegnet, fås

$$\ln c_t = \ln c_0 - k\,t$$

Afbildes ligningen i et semilogaritmisk koordinatsystem, hvor t afsættes ud ad x-aksen og ln c_t ud ad y-aksen, fås en ret linie, hvor hældningskoefficienten er - k.

I praksis udtrykker man ofte et givent medikaments halveringstid, hvorved forstås den tid, der svarer til at c_t er blevet lig med $c_0/2$. Ved at indsætte

$$c_t = c_0/2$$

i reaktionsligningen fås den tilsvarende værdi af tiden t, halveringstiden, som vi kalder $T_{½}$. Vi får

$$c_0/2 = c_0 \, e^{-k\,T_{½}}$$

som løst med hensyn til $T_{½}$ giver

$$T_{½} = \ln 2/k$$

Halveringstiden har mange praktiske anvendelsesmuligheder. Har man f.eks. to forskellige slags sovemedicin, kan man ved at sammenligne $T_{½}$ for de to præparater sige noget om, hvor længe de vil virke i kroppen. I de situationer, hvor *benzodiazepiner* bruges som indsovningsmiddel, vil man f.eks. vælge et præparat med kort halveringstid, så det er ude af blodet, inden man vågner. Misbrugere af benzodiazepiner vil derimod foretrække præparater med lang halveringstid, for at virkningen skal holde sig så længe som muligt.

Eftersom alle rusmidler og medikamenter er gift for kroppen, er det genialt, at de udskilles eksponentielt. For det første vil den største mænge af rusmidlet (giften) blive udskilt inden for det første $T_{½}$-interval. For det andet vil regelmæssig indtagelse af et givet rusmiddel efter 7 gange $T_{½}$ føre til, at den indtagne mængde svarer til den udskilte mængde. Dette kan bedst illustreres med et regneeksempel som vist i fig. 2.8.

Til forskel fra alle andre rusmidler udskilles *alkohol* ikke eksponentielt, men ligefrem proportionalt (se fig. 3.2.). Dette betyder, at den samme mængde alkohol elimineres pr. tidsenhed (ca. 8 gram) uanset mængden af alkohol i kroppen. Det gælder således at:

$$c_t = c_0 - k\,t$$

hvor k er eliminationskonstanten for alkohol, og c_0 er begyndelseskoncentrationen i plasma, hvorimod c_t er koncentrationen til tiden t.

Denne viden finder praktisk anvendelse på retsmedicinsk institut ved beregning af bilisters alkoholpromille på det tidspunkt, hvor de kørte bilen.

Hvor meget THC i kroppen?

En mand vejer 75 kg. I en vene indsprøjter vi 10 mg THC (hash). Efter 3 timer måler vi koncentrationen i plasma til 2 ng/mL.
Hvis vi antager, at intet THC er blevet udskildt/nedbrudt, kan vi beregne fordelingsvoluminet til:
Indgiven mængde/plasmakoncentration

$0{,}01\ g/2 \times 10^{-9}\ g = 5 \times 10^{6}\ mL = 5.000$ liter

Ved at gentage denne undersøgelse på et stort antal personer, kan vi få et ca. mål for THC´s fordelingsvolumen.
Kender vi fordelingsvoluminet, kan man bestemme, hvor meget THC en person har i kroppen.
En mand vejer 75 kg. THC´s fordelingsvolumen er 5.000 L.
Tager vi nu en blodprøve og bestemmer koncentrationen i plasma til 3 ng/mL, kan vi beregne den samlede mængde THC i kroppen til

$5 \times 10^{6} \times 3 \times 10^{-9} = 0{,}015\ g = 15\ mg$

Beregningen forudsætter, at der er indtrådt balance mellem THC i plasma og fedtvæv.

En person indtager 2 gange i døgnet 100 mg af et rusmiddel hvor $T_{½}$ er 12 timer. Der vil nu gælde, at for hver gang der er gået 12 timer, vil halvdelen af den indtagne dosis være udskilt. Vi får derfor følgende:

	Der indtages	Plus det, der var tilbage	I alt	Tilbage efter 12 timer = $T_{½}$
1. gang	100 mg	0 mg	0 mg	50,0 mg
2. gang	100 mg	50,0 mg	150,0 mg	75,0 mg
3. gang	100 mg	75,0 mg	175,0 mg	87,5 mg
4. gang	100 mg	87,5 mg	187,5 mg	93,8 mg
5. gang	100 mg	93,8 mg	193,8 mg	96,9 mg
6. gang	100 mg	96,9 mg	196,9 mg	98,4 mg
7. gang	100 mg	98,5 mg	198,5 mg	99,3 mg

Fig. 2.8. Fordi rusmidlerne elimineres eksponentielt, vil der efter ca. 7 gange halveringstiden indtræde en ligevægtstilstand, hvor den indtagne og udskilte mængde vil svare til hinanden. Det er en forudsætning, at rusmidlet indtages regelmæssigt.

Alkohol

Alkohol (*ethanol*) har gennem flere hundrede år været danskernes foretrukne rusmiddel. Det er det mest brugte, og et af de mest sundhedsskadelige rusmidler. Ved mange familiefester har alkohol været med til at skabe en god stemning, og mange familier er gået i opløsning p.g.a. det samme rusmiddel. Vores holdninger til alkohol er i den grad præget af et had-kærlighedsforhold.

Alkoholforbrugets udvikling i Danmark

Det gennemsnitlige forbrug af alkohol har i de senere år ligget ret konstant omkring 1 liter ren alkohol pr. måned pr. indbygger over 14 år, hvilket svarer til 2,8 genstande pr. dag.

Ét er at se på danskernes gennemsnitsforbrug af alkohol, noget andet er, hvordan forbruget fordeler sig i befolkningen. Her ved vi, at storforbrugerne - ca. 400.000 danskere - drikker 50% af det samlede forbrug, hvilket er det samme som 14 genstande dagligt pr. person. De resterende 3,6 mio. danskere over 14 år drikker den anden halvdel, eller 1,5 genstande dagligt.

Når der sker en stigning i alkoholforbruget, er det væsentligt, hvor stigningen finder sted. Hvis det øgede forbrug ligger hos gruppen af storforbrugere, kan det have helbredsmæssige konsekvenser p.g.a. alkoholens skadelige virkninger i så høje doser, hvorimod en stigning hos de 3,6 mio. - betinget af f.eks. en varm sommer - ikke har den store betydning for folkesundheden.

Alkoholomsætning i kroppen

Alkohol optages let og hurtigt fra mave-tarmkanalen og kan ca. 5 min. efter indtagelsen måles i blodet. Den maksimale alkoholkoncen-

Afhængighedssyndromet

Rusmidler skaber afhængighed. Diagnosen afhængighedssyndrom benyttes, når en person i sin adfærd opfylder de kriterier, som fremgår af diagnosesystemet ICD-10 (»International Classification of Deseases«), der er udarbejdet af Verdens Sundheds Organisationen, WHO.

En person lider af et afhængighedssyndrom, når 3 eller flere af følgende kriterier samtidigt har været til stede inden for tre måneder eller gentagne gange inden for et år:

1. trang (craving).
2. svækket evne til at styre indtagelsen, standse eller nedsætte brugen.
3. abstinenssymptomer eller indtagelse for at ophæve eller undgå disse.
4. toleranceudvikling.
5. dominerende rolle med hensyn til prioritering og tidsforbrug.
6. vedblivende brug trods erkendt skadevirkning.

tration vil være nået efter 30 - 90 min. Optagelseshastigheden bliver langsommere, hvis man samtidig indtager fedtholdig føde, fordi mavesækken tømmes langsommere.

Alkohol er et af de få stoffer, der er blandbare med både vand og fedt. Dette betyder, at den indtagne alkohol let passerer over mave-tarm-slimhinden ind i blodet, og derfra blander sig med al vand i kroppen. Hos mænd er ca. 60 % af legemsvægten vand, hos kvinder er det lidt mindre.

Fordelingsvolumenet for alkohol bliver således kroppens samlede vandmængde - også kaldet kroppens vandfase.

Af den indtagne alkoholmængde vil ca. 90% blive metaboliseret ved en oxidationsproces i levercellernes cytoplasma og mitokondrier. De resterende 10% vil uomdannet blive udskilt gennem urin, afføring, sved og udåndingsluft.

Flere af hinanden uafhængige enzymsystemer metaboliserer alkohol - med alkohol-dehydrogenasesystemet som det mest betydningsfulde. Ved denne proces omdannes alkohol til acetaldehyd og derfra videre til acetat, som afgives til blodet. Acetaten optages i kroppens forskellige celler, hvor det enten forbrændes til kuldioxid og vand, eller bliver omdannet og deponeret som fedt.

Et andet enzymsystem, der kaldes cytochrom P450, findes i levercellernes mitokondrier. Her metaboliseres en mindre del af alkoholen.

Ved daglig indtagelse af alkohol vil enzymsystemet cytochrom P450 efterhånden øge sin kapacitet. Dermed vil der blive metaboliseret mere alkohol pr. tidsenhed. Man mener dette er en medvirkende årsag til toleransudviklingen hos storforbrugere af alkohol. Sammenlignet med personer, som ikke har et stort dagligt alkoholforbrug, vil alkoholikeren kunne forbrænde alkohol 1½ gange hurtigere.

Inaktiveringen af giftstoffer i kroppen sker normalt eksponentielt, hvilket betyder, at *samme del* metaboliseres pr. tidsenhed.

Undtagelsen fra denne regel er alkohol, der metaboliseres ligefrem proportionalt, altså *samme mængde* pr. tidsenhed. Under normale omstændigheder drejer det sig om ca. 115 mg pr. time pr. kg legemsvægt. Dette svarer til 8 g ren alkohol per time for en person på 70 kg. (En genstand ~ 12 g alkohol.)

Med enzymet acetaldehyd-dehydrogenase som katalysator nedbrydes acetaldehyd i leveren mange gange hurtigere, end det dannes.

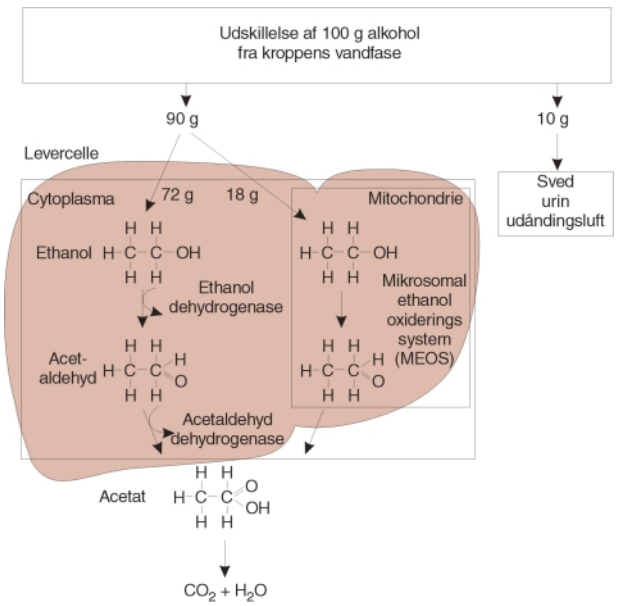


Fig. 3.1. Metabolisering og udskillelse af 100 g alkohol fra den menneskelige organisme.

Konsekvensen heraf er, at acetaldehyd kun optræder i meget små koncentrationer i blodet. Dette er yderst hensigtsmæssigt, fordi stoffet i større koncentration er giftigt. Hvis mængden af acetaldehyd i kroppen stiger, vil man opleve symptomer i form af blussen i hovedet, kvalme, hjertebanken og blodtrykssstigning.

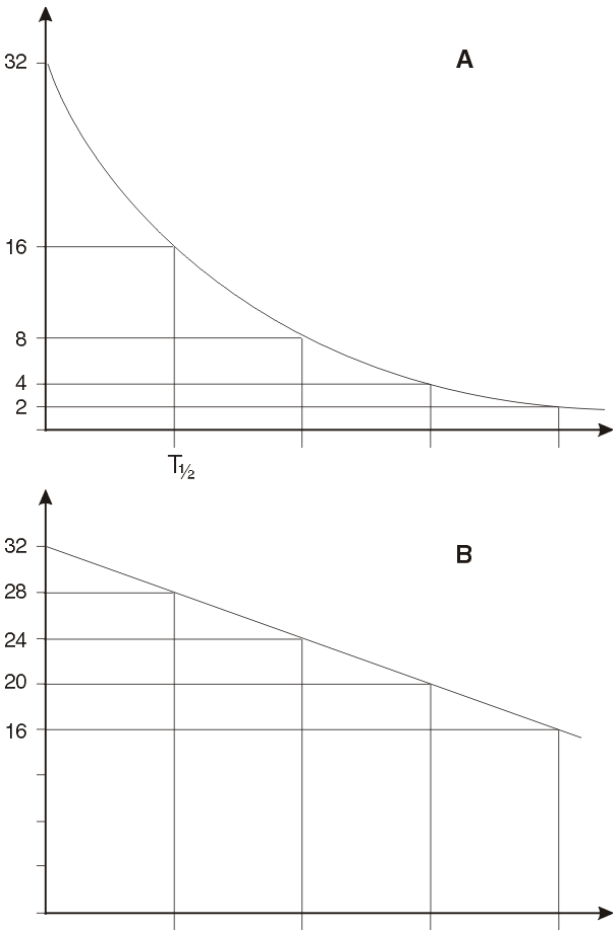


Fig. 3.2. A er en eksponentialfunktion, der afbilder koncentrationen af et rusmiddel som funktion af tiden. Hver gang der er gået et tidsinterval svarende til halveringstiden, er koncentrationen i plasma halveret. Der udskilles altså den samme del af den tilbageværende stofmængde pr. tidsenhed. Grafen i B afbilder ligeledes koncentrationen af et rusmiddel i forhold til tiden, men her er der tale om en ligefremproportional funktion. Hvor det ved eksponentialfunktionen var samme del, der blev udskilt, er det her den samme mængde, der udskilles pr. tidsenhed. I A er koncentrationen efter fire tidsenheder nede på 2, hvor den i B kun er 16, hvilket svarer til den værdi A var nede på efter et tidsinterval.

Misbrug kontra storforbrug

Sundhedsstyrelsen anvender ikke betegnelsen **misbrug** om de legale rusmidler - nikotin og alkohol. I stedet taler man om **storforbrug**.

Fysisk afhængighed

Fysisk afhængighed betyder, at man ved ophør med indtagelsen af et rusmiddel får det fysisk dårligt, også kaldet **abstinenser**. Det kan f.eks være kuldegysninger, svedeture, hovedpine eller kramper. Abstinensernes art og omfang vil være bestemt af, hvilket rusmiddel der er tale om, og hvor længe man har taget det. For en bedre biologisk forståelse af begrebet henvises til fig. 5.3.

Det er et kendetegn ved fysiske abstinenser, at de kan behandles ved at genoptage brugen af rusmidlet.

Antabus (anta ~ imod, og abusus ~ misbrug) virker ved at hæmme acetaldehyd-dehydrogenasen fig. 3.1. Dermed stiger koncentrationen af acetaldehyd i blodet, og konsekvensen bliver, at de ovenfor nævnte forgiftningssymptomer indtræder.

I den asiatiske befolkning lider 25 % af en særlig arvelig egenskab, der gør at deres leverceller ikke producerer normal acetaldehyd-dehydrogenase. Resultatet bliver, at de

ikke kan omsætte acetaldehyd hurtigt nok, når de drikker alkohol. De får derfor de samme symptomer, som ses hos normale, der drikker alkohol, mens de er i antabusbehandling.

Alkohols virkning på hjernen

Hjernens $GABA_A$-receptorer påvirkes af alkohol, men hvordan denne påvirkning finder sted vides ikke med sikkerhed. Der er nemlig usikkerhed om, hvor på receptoren alkohol binder sig, ligesom det aldrig har været muligt at finde en alkoholantagonist. Derimod har det været vist, at $GABA_A$-receptorens ionkanal påvirkes af alkohol, så Cl-ioner strømmer ind i cellen. Herved bliver neuronets indre miljø - som tidligere beskrevet - mere negativt, og dermed bliver det vanskeligere for cellen at udløse et aktionspotentiale. Resultatet bliver, at alkohol får en inhibitorisk effekt på de områder af CNS, der indeholder mange $GABA_A$-receptorer. Her er tale om områder som *hippocampus*, der har betydning for hukommelsen, *hjernestammen*, hvorfra respirationen, blodtryk og vågenhed reguleres, og *lillehjernen* - *cerebellum* - der koordinerer balance og kropsstilling. Specielt i lillehjernen findes der mange $GABA_A$-receptorer. Dette er forklaringen på, at éns koordinationsevne bliver dårligere ved indtagelse af alkohol.

Psykisk afhængighed

Psykisk afhængighed eller stoftrang er en helt central egenskab ved rusmidlerne. Tilstanden antages udløst af biokemiske processer i CNS knyttet til belønningssystemet, og er karakteriseret ved en trang til at fortsætte stofindtagelsen for at opnå velvære og/eller undgå ubehag.

Tolerans

Organismen har udviklet tolerans overfor et rusmiddel, når der skal større og større doser til for at opnå samme ruspåvirkning. Eller sagt på en anden måde, hvis man konstant indtager den samme dosis af et rusmiddel, så vil rusvirkningen aftage i takt med toleransudviklingen. Man skelner mellem **metabolisk tolerans**, hvor kroppen bliver bedre til at nedbryde rusmidlet, og **farmakologisk tolerans**, hvor CNS på forskellig vis ændrer sin følsomhed overfor rusmidlet se fig. 5.3.

Hvorfor bliver vi afhængige af alkohol?

Det er et åbent spørgsmål, hvordan alkoholafhængighed etableres. Ifølge fig. 7.3. er de dopamindannende neuroner i VTA (ventrale tegmentale area - fig. 1.14 side 23) under direkte påvirkning af nerver fra GABA-neuroner, der ligger i andre områder af CNS. Da $GABA_A$-receptoren har en inhibitorisk virkning på de dopamindannende neuroner, bliver konsekvensen, at alkohol hæmmer aktiviteten i belønningssystemet. Dermed skulle en aktivering af $GABA_A$-receptorer modvirke udviklingen af afhængighed. Dette stemmer ikke overens med den praktiske virkelighed, idet vi alle ved, at man kan blive af-

hængig af alkohol. Konklusionen bliver, at vi - p.g.a. hjernens ufattelige kompleksitet - ikke har svar på alle spørgsmål.

Alkohol påvirker også NMDA-receptorsystemet, der har en eksitatorisk funktion i visse områder af hjernen. Der er tale om en ionkanal-receptor. Når den åbnes, strømmer der positive Na^{+}- eller Ca^{++}-ioner ind i cellen. Det intracellulære miljø påføres dermed en positiv ladning, som bringer hvilemembranpotentialet tættere på tærskelværdien. Alkohol udløser således en eksitatorisk effekt ved sin påvirkning af NMDA-receptorerne. Dette mener man er årsagen til, at alkohol virker stimulerende i små doser.

Foruden den specifikke virkning på de to receptorsystemer har alkohol en generel virkning på alle cellemembraner i hele kroppen. Der er her tale om, at alkohol, p.g.a. sin gode opløselighed i fedt, kan ændre cellemembranernes fysiske egenskaber. Membranerne bliver populært sagt mere flydende, fordi de fosfolipider, som indgår i konstruktionen, får en anden kemisk sammensætning. Resultatet bliver en anden gennemtrængelighed (permeabilitet) gennem cellemembranen med den konsekvens, at fedtopløselige stoffer endnu lettere passerer.

Hvordan virker alkohol?

I det foregående har vi set på tre forskellige virkninger af alkohol. Forskerne er dog uenige om, hvordan alkoholrusens forskelligartede psykiske og fysiske reaktioner skal forklares. På den ene side påvirkes $GABA_A$-receptoren af alkohol, men på den anden side er det tvivlsomt, om receptoren har et specifikt bindingssted for alkohol. Grunden til denne tvivl er de store mængder alkohol, der skal indtages, for at man bliver påvirket. Alle andre rusmidler, uanset hvilken receptortype de binder sig til, skal kun indtages i milligram-størrelse, for at fremkalde en rus. Alkohol derimod skal indtages i gram før rusen indtræder. Dette kan illustreres med et praktisk eksempel: Fem almindelige øl, hvilket svarer til en let rus, indeholder 60.000 mg rent alkohol. Hash derimod, som binder sig til en specifik receptor, bliver man godt skæv af efter indtagelse af 10 mg rent THC.

Alle erfaringer viser, at hvis en agonist binder sig til en specifik receptor, så vil selv små koncentrationer af stoffet give en stor virkning. Når det er nødvendigt med en høj alkoholkoncentration for at få en effekt, kan det måske forklares ved en meget lav affinitet mellem receptoren og alkohol.

Det store spørgsmål er, hvordan alkohol påvirker $GABA_A$-receptoren? Noget entydigt svar kan der ikke gives, men lad os se på en af de forklaringsmodeller, forskerne hælder til i dag.

De cellemembraner, $GABA_A$-receproren indgår i, er opbygget af fosfolipider (se fig. 1.9.). Fra den indvendige og udvendige membranoverflade strækker lipidernes carbonkæder sig ind mod midten af membranen i en særdeles velordnet arkitektur. Igennem cellemembranen strækker $GABA_A$-receptoren sig. Hvis man indbygger et radioaktivt mærket kulstofatom i

de lange lipidkæder, er det muligt at se, hvad der sker med membranen, når den udsættes for forskellige kemiske påvirkninger. Med denne teknik har man vist, at alkohol, i en koncentration svarende til en alkoholrus, får lipidkæderne til at bevæge sig. Man taler om, at membranen bliver mere flydende og dermed påvirkes såvel $GABA_A$- som NMDA-receptorerne. Effekten bliver, at ionkanalerne lækker og giver passage for de ioner, som normalt løber gennem kanalen.

Endelig har flere undersøgelser vist, at cellemembranerne ændrer karakter, når de dagligt udsættes for alkohol. Ved en forandring af lipidkonstruktionen kan cellen nemlig gøre membranen mere stiv. På denne måde modvirkes alkoholens effekt. Konsekvensen bliver, at alkoholen mister sin rusvirkning eller sagt på en anden måde - der er udviklet tolerans.

Det pyramidale- og ekstrapyramidale system

Hvis man skærer en hjerne igennem med en skarp kniv, ser man med det blotte øje, at nogle områder på snitfladen er grå, medens andre er hvide. De grå områder består af neuronernes cellelegemer, som giver den grå farve. De hvide områder består derimod af myeliniserede nerver. Det er fedtet i myelinet, der giver den hvide farve.

I hjernen ses grå substans i få millimeters tykkelse lige under overfladen. Det er her i **hjernebarken** (=**cortex**) at hovedparten af hjernens neuroner er placeret.

På rygmarvens snitflade ses det karakteristiske mønster af et stort H. Her består H'et af den grå substans omgivet af hvid substans (se fig. 3.3).

Lad os vende tilbage til Jacob og hans morgenoplevelse i trafikken. Det første, der skete var, at han så bilen begyndte at dreje. Lyset, der reflekteredes fra bilen, passerede igennem linsen i hans øje og dannede et billede inde på øjets bagvæg. Her findes der nogle særlige sanseceller, der påvirkes af lyset. Når dette sker, genereres der en nerveimpuls, der gennem synsnerven sendes til synsområdet i hjernebarken. Her bearbejdes synsindtrykket og billedet bringes til vores bevidsthed. Hvordan hjernen bearbejder informationen og slutteling drager den konklusion, at bi-

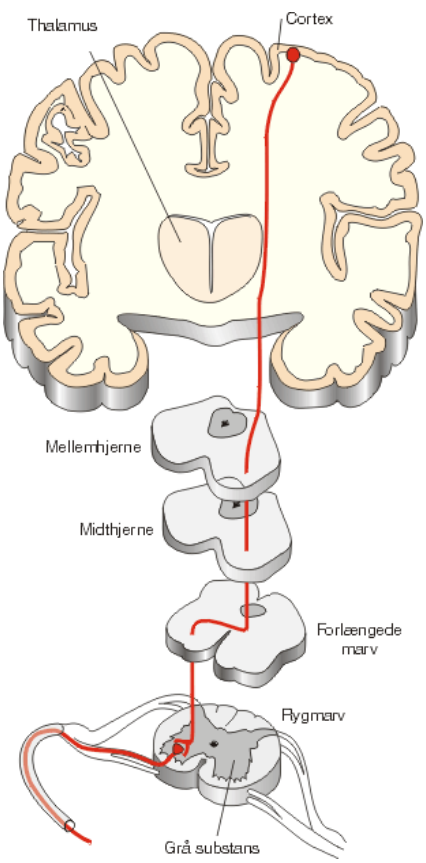


Fig. 3.3. Pyramidebanen. To neuroner indgår i forbindelsen fra den motoriske cortex og ud til musklen. Denne nervebane er krydset, så højre side af hjernen styrer musklerne i venstre side af kroppen og vice versa.

len sandsynligvis ikke vil holde tilbage, ved vi ikke. Men når hjernen har gjort det, sættes der en undvigemanøvre i gang. Dette er en yderst kompliceret proces, som bl.a. involverer balancen, synet og kroppens muskler. Kommunikationen mellem de enkelte områder i hjernen, der skal indgå i undvigemanøvren, sker gennem bundter af nerver kaldet **ledningsbaner**.

Opbygningen af disse ledningsbaner er for nogles vedkommende velbeskrevet og et af disse systemer skal gennemgås her.

Fra et særligt område i hjernebarken, kaldet den motoriske cortex, styres alle vores muskelbevægelser. Fig. 3.3. er en skematisk fremstilling af den ledningsbane, der fører impulser fra den motoriske cortex og ud til musklerne. Ledningsbanen består af to neuroner. Det første neuron ligger i den motoriske cortex. Axoner passerer herfra ubrudt gennem storhjernen, mellemhjernen og videre til midthjernen. Nederst i den forlængede rygmarv krydser axonet over til den modsatte side. Det vil sige de neuroner, som ligger i den højre cortex, sender deres axoner over i venstre side og kommer dermed til at styre de venstresidige muskler. På det niveau, hvor nervebanen skal forlade rygmarven for at komme ud til musklen, søger axonet ind i den grå substans. Her danner axo-

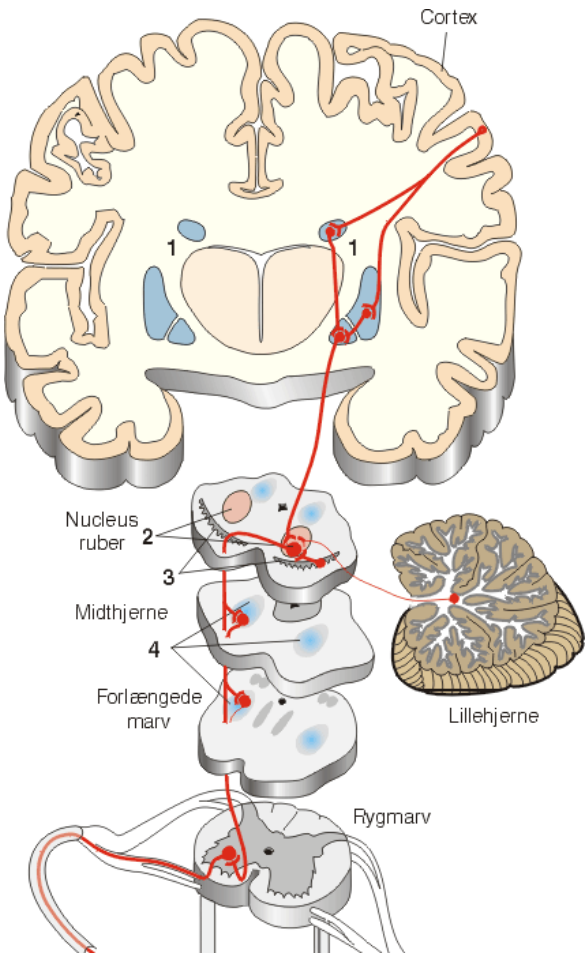


Fig. 3.4. De ekstrapyramidale baner. Fra neuroner i den motoriske cortex går der nervebaner til basalganglierne (1). Fra basalganglierne sendes der nervebaner til den røde kerne - nucleus ruber. Som det ses, har nucleus ruber, der ligger i midthjernen, en central betydning i det ekstrapyramidale system. Kernen modtager desuden impulser fra substantia nigra (3) - den sorte substans - som ved ødelæggelse medfører rystesyge (Parkinsons syge). Ligeledes kommer der nervebaner fra lillehjernen , hvor koordinationen af de finere bevægelser finder sted.
På sin vej ned gennem den forlængede rygmarv har det ekstrapyramidale system flere forbindelser til et langstrakt diffust område kaldet formatio reticularis (4). Dette område har en afgørende betydning for, hvor vågne vi er, og for spændingstilstande (tonus) i musklerne. På samme måde som i pyramidebanerne søger axonerne ind i rygmarvens grå substans på det niveau, hvor de skal forlade CNS. Her danner axonets endeterminal en synapse med et andet neuron, hvis axon i PNS går ud til musklen.

nets endeterminal en synapse med det andet neuron i ledningsbanen. Fra rygmarven sender det andet neuron sit akson ud til den muskel, der skal aktiveres.

Den her beskrevne ledningsbane aktiverer kun en lille del af en bestemt muskel. Der findes derfor mange tusinde ledningsbaner af samme type, hvor hvert neuron kun styrer en lille del af en muskel. Under et kaldes disse ledningsbaner for **pyramidebanerne**.

Der er to vigtige detaljer ved pyramidebanerne, der skal fremhæves. For det første gælder det, at den motoriske cortex er underlagt viljens kontrol, d.v.s. vi kan selv bestemme, hvilken muskel, der skal bevæges. For det andet gælder det, at de neuroner, som ligger i den højresidige motoriske cortex, styrer musklerne i venstre side af kroppen og vice versa. I fig. 3.3. ser man, at aksonet fra første neuron i den forlængede rygmarv krydser over midterlinien. Ødelægges den motoriske cortex i højre side af hjernen, - f.eks. efter fald på cykel, hvor hovedet har ramt kantstenen - bliver man derfor lam i kroppens venstre side.

En anden og meget mere kompliceret nervebane, der indgår i styringen af muskelfunktionen, er de ekstrapyramidale baner. En del af de områder, der indgår i dette system, er vist i fig. 3.4. Det ses, at systemet er meget komplekst i sin opbygning, hvilket ikke kan undre, da selv den mindste muskelbevægelse kræver betydelig koordination.

Ser vi f.eks. nærmere på bevægelsen af Jacobs højre hånd, mens han spiser havregryn med mælk, er der mange enkeltbevægelser, som skal passe sammen. Fingrene på højre hånd skal f.eks. gribe om skeen med en passende kraft. Når skeen føres gennem skålen og derefter op til munden, finder der en bevægelse sted i hånd-, albue- og skulderled. Musklerne, der her er aktive, skal hver især enten trække sig sammen eller slappe af med en vis styrke og hastighed for at sikre en jævn bevægelse. Det er de ekstrapyramidale baner, der sikrer en koordinering af alle disse enkeltfunktioner.

Hvordan dette ekstrapyramidale neurale netværk bestående af flere tusinde neuroner arbejder, ved vi ikke meget om. Dog ved vi, at systemet hele tiden tilstræber at opretholde en balance mellem eksitatoriske og inhibitoriske impulser. Det er denne balance, alkoholen ødelægger, fordi ca. 25% af samtlige de neuroner, der indgår i systemet, har $GABA_A$-receptorer i deres cellemembraner. Det kan derfor ikke undre, at koordinationen af muskelbevægelser bliver ændret, når neuronerne udsættes for alkohol. Havde Jacob den pågældende morgen været på vej hjem fra en fest med promiller i blodet, havde han næppe klaret undvigemanøvren.

Alkohols skadelige virkninger

Ved alkohols **primære skadelige virkninger** forstås de ulykker og utilsigtede hændelser, der optræder som direkte konsekvens af alkoholrusen. De **sekundære skader** omfatter de organforandringer, som langvarigt overdrevent alkoholforbrug giver.

I tabel 3.1. er angivet et udsnit af alkohols sekundære skadevirkninger. Nogle af de hyppigst forekomne skal omtales nærmere.

Efter en alkoholrus indtræder der et fysisk ubehag af varierende styrke. Hovedpine, svimmelhed og almen utilpashed, også kaldet »**tømmermænd**« vil være kendt af de fleste. Når man har drukket meget gennem flere uger, vil der udvikle sig egentlige **abstinenser**, når man ophører med drikkeriet. Symptomerne, der kan vare i 3-7 dage, omfatter øget svedtendens, rysten på arme og ben, kvalme og opkastninger, stigning i puls og blodtryk samt nervøsitet og angst. Den værste form for abstinenser kaldes **delirium tremens** - drankergalskab. Tilstanden er kendetegnet ved de samme symptomer, som ovenfor

Tabel 3.1. Et udsnit af de mange følgesygdomme, der kan opstå i kølvandet på et alkoholmisbrug.

Medicinske skader ved alkoholisme	
Nervesystemet	Abstinenssyndrom, hallucinationer, kramper, dilirium tremens Vitaminmangel syndrom (Wernick-Korsakoff) Degeneration af lillehjernen Forgiftning af hjernen, betinget af leversvigt Psykiske lidelser Søvnbesvær Ødelæggelse af nerverne, i specielt benene
Mave/tarm	Halsbrand, infektion af mavesækkens slimhinde Øget cancer-risiko i mundhule, strubehoved og spiserør Åreknuder i spiserøret og endetarm Diarré Betændelse i bugspytkirtlen Fedtlever, der fører til bindevævsforandringer (levercirrhose) Leversvigt
Hjerte	Øget hjertefrekvens, forstyrret hjerterytme Ødelæggelse af hjertemusklen Smerter fra hjertet Forhøjet blodtryk
Metabolisk effekt	Nedsat blodsukker Nedsat dannelse af proteiner Ophobning af fedt i leveren Nedsat magnesium og fosfat i blodet Øget dannelse af ketonsyrer
Hormoner	Nedsat testosteron (impotens)
Muskler/knogler	Muskeldegeneration Afkalkning af knogler
Blod	Nedsat antal blodplader Forandringer i de røde blodlegemer
Foster	Hæmmet vækst Mental retardering Misdannelser

nævnt, blot i sværere grad. Derudover optræder der synshallucinationer, hvor personen ser ting, som ikke er der, eller følelseshallucinationer, som f.eks. oplevelsen af, at der kryber insekter rundt under huden. Endelig kan der optræde voldsomme kramper. Personer, der udvikler delirium, skal indlægges og behandles medicinsk, idet tilstanden kan være dødbringende.

Alkohol er gift for leveren. Afhængig af, hvor stort det daglige alkoholindtag er, vil der med tiden ske en langsomt fremadskridende ødelæggelse af leveren. I de tidlige stadier ses betændelseslignende forandringer i levercellerne samt let forhøjede levertal (se tabel 3.2.).

Da leveren har en stor kapacitet til at danne nye leverceller, vil levertallene blive normale, hvis man ophører med drikkeriet på dette tidlige stadium. Efter indtagelse af 10 -15 genstande dagligt gennem nogle år, ses en deponering af fedt i de døende leverceller, en tilstand som kaldes »**fedtlever**«. Sidste stadium i udviklingen er - **skrumpelever** (cirrhosis hepatis), hvor der dannes bindevæv i leveren, samtidig med at den skrumper ind. I dette stadium dør mange af leversvigt, hvis de ikke forinden har fået transplanteret en ny lever.

Et særligt problem er alkohol og graviditet, idet fosteret er mere følsomt for alkohol end moderen. Hvis det ufødte barn således udsættes for alkohol i selv beskedne mængder over længere tid, er der risiko for udviklingen af **føtalt alkohol syndrom FAS**. Dette indebærer at barnet bliver født med misdannelser i ansigtet, hjertefejl, lav fødselsvægt og frem for alt nedsat intelligens.

Hvorfor er alkohol så giftigt?

Det er stadigt et åbent spørgsmål, hvorfor alkohol medfører så omfattende helbredsmæssige skader, som tilfældet er. En mulig forklaring kan ligge i, at der er tale om et organisk opløsningmiddel, som indtages i gramstørrelser. For de andre rusmidlers vedkommende kan man klare sig med milligram for at blive ruspåvirket.

Nogle undersøgelser har vist, at alle biologiske membraner i organismen ændres i deres opbygning efter længere tids alkoholpåvirkning. Der er tale om, at alkohol kan opløse cellemembranernes lipidindhold. Dette modvirker cellerne ved at ændre membranernes sammensætning af lipid og protein, hvorved den normale transport af ioner og næringsstoffer påvirkes i negativ retning. Konsekvensen bliver dels en dårligere regulering af spændingsforskellen mellem cellens indre og ydre miljø, dels en ændret funktion af receptorerne i cellemembranen. Slutresultatet kan blive, at cellen går til grunde.

Tabel 3.2. I den normale organisme sker der et løbende henfald af leverceller. Ved længerevarende daglig indtagelse af alkohol stiger cellehenfaldet i leveren. Når dette sker, strømmer de enzymer, der befinder sig inde i cellerne, ud i blodet. Ved at bestemme mængden af disse enzymer i blodet får man et mål for celleødelæggelsen, hvilket i daglig tale kaldes levertallene.

Leverenzymer	Normal værdi	Let forhøjet	Meget forhøjet
Aspartat Transaminase, AST	<40	40-800	>800
Alanin Transaminase, ALT	<40	40-800	>800
Glutamyl Transpeptidase, GT	15-80	80-140	>140

Andre har interesseret sig for den giftige virkning af en række nedbrydningsprodukter - specielt acetaldehyd, som dannes ved metaboliseringen af alkohol (se fig. 3.1.). Endelig har nogle undersøgelser vist, at dårlige sociale forhold kan fremme udviklingen af skrumpelever, uden at man ved hvorfor.

Biologisk variation

Når vi taler om effekten af rusmidler, bør man gøre sig klart, at der findes stor biologisk variation fra person til person. Nogle personer kan f.eks. ikke tåle alkohol p.g.a. en særlig arvelig sygdom (se side 44). Andre - og det gælder heldigvis de fleste - bruger rusmidlet gennem et langt liv uden problemer. Endelig er der gruppen, som bliver alkoholstorforbrugere og senere alkoholafhængige. Ser vi på opioiderne (morfin), genfinder vi de samme tre grupper. Nogle får svære bivirkninger i form af svimmelhed, kvalme og opkastning, når de indtager morfin. Andre kan indtage stoffet i længere tid f.eks. under hospitalsindlæggelse uden at udvikle psykisk afhængighed. Endelig findes der en lille gruppe mennesker, som efter få ganges behandling med morfin bliver svært afhængige. Der findes ingen biologiske forklaringer på, hvorfor mennesker reagerer så forskelligt på det samme rusmiddel. En mulig hypotese, som omtalt under syvhelix-receptorerne er, at hvert individ har sin egen kombination af G-proteiner. Se side 35.

I en undersøgelse, hvor man sammenlignede personer, der drak dyr rødvin, med personer, der drak billig rødvin, viste det sig, at billig rødvin hyppigere gav skrumpelever. Resultatet var naturligvis kærkomment på de franske vinslotte, men ved undersøgelsen havde man begået en fejl. Det viste sig nemlig, at dem, der drak den dyre rødvin, var socialt bedre stillet og dermed havde en hel anden levevis end dem, der drak billig rødvin. Kombinationen billig rødvin og lav social status betød altså større risiko for skrumpelever. Men ville kombinationen billig rødvin og høj social status også give øget risiko for skrumpelever? For at besvare dette spørgsmål undersøgte man personer, der kun drak almindeligt øl. På denne måde kunne man bedømme, hvilken betydning social status havde for udviklingen af skrumpelever. Resultatet viste, at det var de socialt dårligt stillede, der fik skrumpelever. Det var således ikke prisen på rødvin og dermed kvaliteten, der var afgørende, men forskellen i social status. Eksemplet her er desuden en demonstration af, hvor let man i videnskabelige undersøgelser kan drage fejlagtige konklusioner.

Hvis man ser isoleret på de sundhedsskadelige virkninger af alkohol, er disse ganske betydelige. Et dagligt forbrug, der ligger over Sundhedsstyrelsens anbefalede doser (max. 21 genstande for mænd og 14 genstande for kvinder pr. uge), vil uvægerligt føre til sekundære alkoholskader. Dog har nyere undersøgelser vist, at indtagelse af to genstande dagligt nedsætter

risikoen for blodprop i hjertet hos personer over 40 år.

Misbrug/storforbrug og afhængighed

Misbrug er ikke det samme som afhængighed. Man kan godt være misbruger/storforbruger uden at være afhængig, ligesom man kan være afhængig uden at være misbruger/storforbruger. Endelig kan man være begge dele.

Misbrug af et rusmiddel kan optræde i en periode af ens liv. Mange misbruger hash i ungdomsårene. Man ryger stoffet tre-fire gange om ugen, men man bliver ikke nødvendigvis afhængig. Et andet eksempel er alkohol, som mange - typisk i weekenderne - indtager i så store doser, at det må betragtes som et storforbrug. Søndag aften stopper man drikkeriet, og får derefter ikke alkohol resten af ugen. I disse to tilfælde er der tale om misbrug/storforbrug, ikke afhængighed.

Har man derimod drukket alkohol så længe og i så store mængder, at man har udviklet et alkoholafhængighedssyndrom er situationen en anden. Snigende er der sket en biokemisk forandring i CNS, så personen har et psykisk behov for at drikke. Hvad der egentlig sker i nervecellerne i belønningssystemet, ved vi ikke, men den adfærd den alkoholafhængige udviser, kan sammenlignes med en, der er sulten. De vil gøre hvad det skal være for at få sulten/alkoholtrangen tilfredsstillet.

Stopper personen, der er afhængig, nu med alkoholindtagelsen det næste år eller to, er han for såvidt ude af sit storforbrug, men afhængigheden er fortsat til stede. For så snart vedkommende bare drikker nogle få genstande, vil den psykiske afhængighed, udløst af belønningssystemet, igen styre drikketrangen. Praksis har vist, at det kan tage op til flere år inden afhængigheden forsvinder.

Alkoholafhængighed

Alkohol er ikke noget specielt vanedannende rusmiddel. Der skal således indtages ganske betydelige mængder alkohol over lang tid, før man udvikler psykisk afhængighed og dermed et afhængighedssyndrom. Se WHO's definition (side 42). En mulig biologisk forklaring på dette er, at alkohol ikke har noget direkte angrebspunkt i belønningssystemet. Som det er vist tidligere, er affiniteten mellem alkohol og $GABA_A$-receptoren lille. Desuden har GABA en inhibitorisk virkning på belønningssystemet, og dermed kan det ikke umiddelbart forklares, at alkohol giver afhængighed, hvad det som bekendt gør.

Følsomheden over for alkohol varierer meget fra individ til individ. Dette kan umiddelbart ikke forklares, udover at der findes en biologisk variation fra individ til individ. Enkelte personer bliver relativt let påvirket af selv små alkoholdoser og får efterfølgende megen fysisk ubehag (tømmermænd). Andre skal indtage betydeligt større mængder alkohol, inden de bliver berusede og for nogles vedkommende til og med uden efterfølgende fysisk ubehag. Den sidste gruppe har en større risiko for at

blive alkoholafhængige. En anden almindelig iagttagelse er, at personer, der i dagligdagen gennem deres erhverv har let adgang til alkohol, også har en større risiko for at udvikle et storforbrug. Endelig ses der i nogle familier en større tendens til udvikling af et storforbrug af alkohol end i andre.

Disse få eksempler viser, at der findes såvel arvelige, personafhængige og miljømæssige faktorer, der er bestemmende for, om et givent alkoholforbrug bliver til afhængighed.

De arvelige forhold, der knytter sig til udviklingen af alkoholafhængighed, er ikke kortlagt. Man har således aldrig kunnet isolere specielle gener i den menneskelige arvemasse, der er bestemmende for, om en given person bliver alkoholiker.

Derimod har flere undersøgelser vist, at alkoholafhængighed optræder hyppigere i nogle familier end i andre. Sønner af alkoholiske fædre har f. eks. en tre gange større sandsynlighed for at udvikle alkoholafhængighed, end befolkningen som helhed. Disse resultater stammer fra undersøgelser, hvor man har fulgt adoptivbørn, hvis biologiske far havde et alkoholproblem. Børnene voksede op i familier uden alkoholproblemer og derved fik man elimineret miljøets betydning.

Udviklingen af et alkoholstorforbrug kan i nogle situationer skyldes miljømæssige faktorer såsom stress. Det kan være tale om ydre psykisk pres, hvor personen oplever ikke at slå til i sin hverdag. For at slappe af og dæmpe den indre spænding, griber nogle personer til brugen af alkohol. Dette kan opfattes som en slags selvmedicinering, men hvis de tilgrundliggende problemer ikke løses, kan resultatet let blive alkoholafhængighed

Vanemæssigt drikkeri i forbindelse med arbejde og let adgang til alkohol er andre betydende faktorer for udvikling af alkoholproblemer. Personer, der begynder at drikke i en ung alder har større risiko for at blive afhængige af alkohol (se tabel 3.3).

Tabel 3.3. beskriver udviklingen i et alkoholmisbrug.

	Alder i år
Alder for begyndende alkoholindtagelse	11-14
Alder for første beruselse	14-18
Alder, hvor mindre alkoholproblemer optræder	18-25
Alder, hvor personen udvikler afhængighedssyndrom	24-33
Tidspunkt for behandlingsbehov	35-45
Død	55-60

Alkoholrusen

Alkoholrusens virkninger er kendt af de fleste. Fra person til person opleves rusen forskelligt, ligesom der er betydelig forskel på, hvor meget alkohol den enkelte kan tåle. Generelt gælder det, at alkohol vil forstærke ens grundstemning. Er man i dårligt humør eller aggressiv, bør man derfor drikke mådeholdent eller lade være.

I meget små doser virker alkohol stimulerende gennem en påvirkning af NMDA-receptorsystemet, som er beskrevet på side 34.

Ved indtagelse af 5-12 genstande over 2-5 timer beskrives rusen hos personer, der ikke lider af afhængighedsyndrom, som behagelig. Man bliver veltilpas, afslappet, impulsiv, ukritisk og lattermild.

Samtidig bliver koordinationen af ens bevægelser dårligere, og dømmekraften nedsættes.

Med stigende alkoholdoser indtræder der tiltagende bevidsthedssvækkelse, hukommelsestab, bevidstløshed og død, fremkaldt ved en lammelse af respirationscenteret. Det frie interval fra bevidstløshed til død er meget lille. En beruset person, som ligger dybt sovende uden at man kan vække vedkommende, skal derfor øjeblikkelig på hospitalet.

Personer, der dagligt konsumerer alkohol, vil efterhånden udvikle tolerans, ligesom rusen vil skifte karakter. Den behagelige mentale tilstand fremkaldt af alkohol vil med tiden aftage. I stedet vil alkoholindtagelsen i stigende grad blive styret af de fysiske abstinenssymptomer, der udløses af en faldende alkoholpromille i blodet. Der indtræder efterhånden kontroltab, hvorved forstås at personen ikke længere selv er i stand til at stoppe drikkeriet. Desuden bliver blodig morgenopkastning og morgenabstinenser almindelige. I dette stadium fortsættes drikkeriet for at undgå abstinenser. Tolerancen over for alkohol er nu blevet ganske betydelig. Det betyder, at den alkoholmængde, der skal til for at dæmpe abstinenserne, er så stor, at der let indtræder en forgiftning.

Det interessante er, at de fysiske abstinenser med årene bliver værre og værre. Der sker det modsatte af tolerans, som kaldes sensibilisering. På nogle punkter kan organismen vænne sig til stadig større alkoholmængder - **tolerans** - hvorimod kroppen bliver mere og mere følsom over for alkohol på andre områder - den **sensibiliseres**. Tolerans viser sig ved at større og større alkoholpromiller kan bæres, uden at personen virker beruset. Sensibilisering derimod viser sig ved forværring af de fysiske abstinenser, som årene går.

Alkohol og lovgivningen

Ifølge § 53 i færdselsloven straffes den fører, der under eller efter kørsel har en alkoholkoncentration i blodet, der overstiger 0,50 promille = promillekørsel, og 1,20 promille = spirituskørsel. Straffen ved promillekørsel er bøde og betinget frakendelse af førerretten i 1 år, hvorimod strafferammen ved spirituskørsel starter med bøde og ubetinget frakendelse af førerretten i 1 år stigende til flere ugers hæfte og frakendelse af førerretten for livstid.

I straffelovens § 16 står: »At den, der på gerningstidspunktet var utilregnelig p.g.a. sindssygdom..... straffes ikke. Befandt gerningsmanden sig som følge af indtagelse af alkohol ... forbigående i en tilstand af sindssygdom ..... kan straf dog pålægges«. Meningen med denne paragraf er, at sindssyge ikke straffes, hvorimod den, der drikker alkohol og som følge heraf bliver sindssyg, godt kan straffes. Det er således ingen undskyldning, at man var beruset i gerningsøjeblikket.

Hash (THC)

Hash, også kendt under navne som cannabis og marihuana, er det mest udbredte narkotika i Danmark. I slutningen af 60´erne og op gennem 70´erne blev hash ungdomsbevægelsens rusmiddel, der symboliserede frihed, kærlighed, antimaterialisme og solidaritet med minoritetsgrupper.

Hash, der udvindes af hampplanten Cannabis sativa, har været kendt som rusmiddel gennem flere tusinde år i Asien, Afrika og Sydamerika. Det aktive stof findes i harpiksen, som planten afsondrer på blade, blomster og frøkapsler for at modvirke udtørring.

Hash er et rusmiddel, forsøgsdyr ikke vil selvmedicinere sig med, hvilket man som bekendt kan iagttage hos mennesker. Spørgsmålet er, hvor og hvordan stoffet påvirker belønningssystemet og dermed fremkalder psykisk afhængighed. På nuværende tidspunkt kan dette spørgsmål ikke besvares. Blot kan vi konstatere, at storforbrugere af hash føler sig psykisk afhængige.

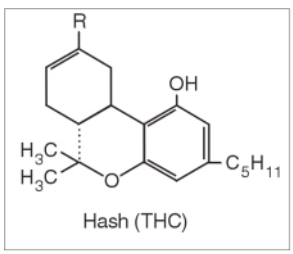


Fig. 4.1. Den kemiske grundformel for hash. Ved R kan der sidde forskellige funktionelle grupper, som dermed ændrer stoffets kemiske egenskaber.

1. tetrahydrocannabinol R = CH_3
2. 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol R = CH_2OH
3. 11-nor-tetrahydrocannabinol R = COOH

Hashforbruget

Sundhedsstyrelsen har i 1991 undersøgt hashforbruget i Danmark. Resultaterne viste, at 16% af de unge i alderen fra 16-24 år havde brugt hash mindst én gang i det forløbne år. I alderen fra 25-34 år var tallet derimod faldet til 7%. Hovedparten af de unge ophører således med hashrygningen, når de får arbejde, familie og børn. Den gruppe i befolkningen, der fortsætter med forbruget, er hovedsageligt de arbejdsløse, hvor 16% i alderen fra 31-50 år angav, at de havde brugt hash inden for det sidste år.

En nyere undersøgelse (1997) viser, at 22% af eleverne i gymnasiet og HF har prøvet at ryge hash, og ca. 3,5% oplyser, at de bruger hash jævnligt.

Kemiske egenskaber ved hash

Det psykoaktive stof i hampplantens harpiks hedder tetra-hydrocannabinol (THC). En vigtig kemisk egenskab ved stoffet er dets høje fedtopløselighed. Konsekvensen heraf er, at det let optages og deponeres i kroppens fedtvæv. Det er molekylets næsten rene kulbrintekarakter, der gør THC blandbart med fedt. Organiske molekyler, hvis egenskaber blandt andet bestemmes af en -OH gruppe, navngives med endelsen -ol ligesom i ethanol (alkohol).

De seneste ti års forskning har vist, at THC udøver sin virkning i hjernen ved aktivering af cannabinolreceptorer, der er af syv-helix typen. Det er specielt det *limbiske system* med *hippocampus*, *lillehjernen* og *substantia nigra* - et celleområde i mellemhjernen - der har store koncentrationer af disse receptorer. Se figur 1.3. og 1.4.

Hippocampus spiller bl.a. en central rolle for hukommelsen. Når dette område udsættes for en THC påvirkning, svækkes korttidshukommelsen og dermed hjernens evne til at lagre information i langtidshukommelsen.

Det limbiske system har en regulerende effekt på følelseslivet. Skiftende følelsesoplevelser og stemningsskift styres fra dette center. Mange hashrygere beskriver, at de under rusen får et »grineflip« eller bliver deprimerede. Det er THC´ens aktivering af cannabinolreceptorerne i det limbiske system, der må antages at udløse disse følelser.

Lillehjernen (cerebellum) og substantia nigra står for koordineringen og finjusteringen af kroppens bevægelser. Når disse funktioner hæmmes af THC, kan det ikke undre at kroppens bevægelser bliver langsommere og upræcise.

Cannabinolreceptorernes normalfunktion i hjernen er ikke kendt, men der foregår i dag en betydelig forskning på området. I 1992 lykkedes det en forskergruppe fra Israel at isolere en ligand - kaldet anandamid (fig. 4.2) - som aktiverer cannabinolreceptorerne. Interessant er det også, at en fransk forskergruppe har fremstillet en antagonist med høj affinitet til receptoren. Betydningen heraf kan blive, at man om nogle år vil kunne tilbyde personer med hashmisbrug en medicinsk behandling. Cannabinolantagonisten vil blokere virkningen af THC, så den hash-afhængige ikke kan opnå nogen rus.

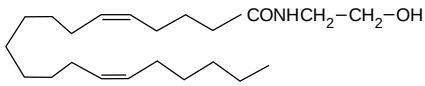


Fig. 4.2. Anandamids kemiske formel

Udvikling af tolerans over for THC er veldokumenteret og optræder, når hjernen gennem længere tid udsættes for en påvirkning af stoffet.

Optagelse, metabolisme og udskillelse

Når hash indtages ved rygning, passerer det aktive stof hurtigt fra den indåndede røg via lungerne over i blodet. I løbet af minutter stiger koncentrationen af THC i blodet til mellem 100 og 500 nanogram (ng) pr. ml blod. Da THC som nævnt er fedtopløseligt, kan det ikke i fri form blande sig med blodets vandfase. Det bindes derfor til nogle proteinstoffer i blodet, der er vandopløselige, og transporteres på denne måde rundt i organismen. Efter ca. 4 timer er koncentrationen af THC i blodet faldet til nogle få ng pr. ml blod. Dette er ikke udtryk for en metabolisering af THC, men skyldes en deponering i kroppens fedtvæv og organer som hjerte, lunger, milt, brystkirtler og moderkage.

Selvom hjernen har et højt indhold af fedt, er det kun små mængder THC, der ophobes her. Man

mener dette skyldes hjernens indhold af enzymer, der kan metabolisere THC og dermed hurtigt nedbringe koncentrationen i CNS.

Hjernen påvirkes let af hash. Det er således forsvindende små mængder THC, der skal til for at fremkalde en rus. Forsøg har f.eks. vist at ved maksimal ruspåvirkning er det mindre end 1% af den indtagne THC, der findes i hjernen, hvilket svarer til ca. 0,25 mg.

Regneeksempel: Ryger en person, for at opnå maksimal ruspåvirkning, 1 g hash indeholdende 5% THC, er der 50 mg THC til rådighed. Ved rygning optages kun halvdelen, altså 25 mg i blodet, resten ødelægges ved pyrolyse, udåndes eller bliver tilbage i piben. Når hjernen har optaget ca. 1% svarende til 0,25 mg, vil personen være maximalt ruspåvirket og derfor ophøre med stofindtagelsen.

Metaboliseringen af THC finder først og fremmest sted i leveren. Ved enzymatiske processer omdannes THC til mindre aktive og mere vandopløselige forbindelser. Langt hovedparten omdannes til den vandopløselige form THC-COOH (fig. 4.1.), der kun er 10% så psykisk aktivt som THC.

Halveringstiden for THC er meget lang og angives normalt til 2-5 døgn. Ryger man derfor hash flere gange om ugen, vil THC ophobes i hjernen. Ved regelmæssig brug vil der efter 7 gange halveringstiden indtræde en ligevægtstilstand, hvor den indtagne mængde svarer til den udskilte. Se regneeksemplet i fig. 2.8.

Udskillelsen af THC´s omdannelsesprodukter sker gennem urinen og via galden med afføringen. P.g.a. den lange halveringstid kan man i op til to måneder efter en enkelt hashrus måle nedbrydningsprodukter i urinen. Dette kan være en vigtig viden for personer, der dyrker sport på højt niveau, eftersom hash er opført på listen over dopingstoffer.

Hvorfor fyres den fede?

Når hash indtages ved rygning er der et stort tab af det aktive stof THC. Alligevel foretrækker de fleste at »fyre den fede«, for på denne måde kan man lettest styre indtagelsen.

Cannabinol har som tidligere omtalt en meget kraftig virkning på CNS. Rusen indtræder, når der er kommet ca. 20 mg ren THC i blodet. Ved den dobbelte dosis vil de fleste opleve en ubehagelig rus, hvor de føler sig forgiftet. Det frie interval - nemlig afstanden fra rus til forgiftning - er således meget lille. Når man ryger hash vil rusvirkningen hurtigt indtræde, og på den måde bliver det lettere at styre rusen.

Indtages hashen derimod ved spisning, vil stoffet blive optaget meget langsomt, men til gengæld fuldstændigt. Virkningen vil først blive maksimal efter halve til hele timer, og dermed bliver risikoen for forgiftning stor.

Det værste forgiftningssymptom er panikangst, hvor personen er bange for at dø. Personer, der har oplevet tilstanden, karakteriserer den som utrolig ubehagelig.

Fysiologiske virkninger

De fire bedst dokumenterede fysiologiske virkninger af THC er øget puls, røde øjne, tørst og trang til sukker.

Pulsforøgelsen indtræder umiddelbart efter indtagelsen af hashen, hvor frekvensen kan stige til 180 slag i minuttet. Dette beskrives som hjertebanken, og kan være ganske ubehageligt. Der indtræder ikke noget blodtryksfald, men hjertets iltforbrug øges ganske betydeligt. Personer med dårligt hjerte betinget af åreforkalkning i kranspulsåren, må derfor stærkt frarådes at bruge cannabis.

De røde øjne fremkaldes ved at blodkarrene i øjnenes bindehinder udvider sig under påvirkning af THC. Pupilstørrelsen ændres ikke.

Tørsten, der optræder under hashrusen, skyldes en udtørring af slimhinderne.

THC giver en øget trang til sukker. Det har ved forsøg på mennesker kunnet vises, at personer, der havde fået hashtabletter, valgte flere sukkerholdige spiser i løbet af en dag end personer, der ikke havde fået hash. Til dato ved vi ikke, hvordan THC fremkalder denne effekt, men det er fastslået, at det ikke sker ved en påvirkning af blodsukkeret eller organismens sukkeromsætning. Det interessante er at trangen til sukker kan udnyttes medicinsk. F.eks. har man i Danmark prøvet at give THC-tabletter til AIDS-syge personer i dårlig ernæringstilstand. Konsekvensen har været et øget sukkerindtag og dermed en vægtstigning. Lignende forsøg har været gennemført i USA med personer, der lider af nervøs spiseværing (anoreksi). Her blev resultatet at pigerne tog på i vægt.

Et nyt område, hvor ikke blot THC, men rusmidlerne generelt, tiltrækker sig opmærksomhed er stoffernes virkning på immunsystemet. Det er således blevet vist at mus, der får THC, har en nedsat modstandskraft over for herpes virus. Det er denne type virus, der giver forkølelsessår hos mennesker.

Psykologiske virkninger

Hash er frem for alt et sløvende rusmiddel, der svækker ens evne til at gennemføre komplekse bevægelser, nedsætter reaktionsevnen og hæmmer indlæring og hukommelse. Den samlede effekt af disse virkninger på CNS er bedst illustreret

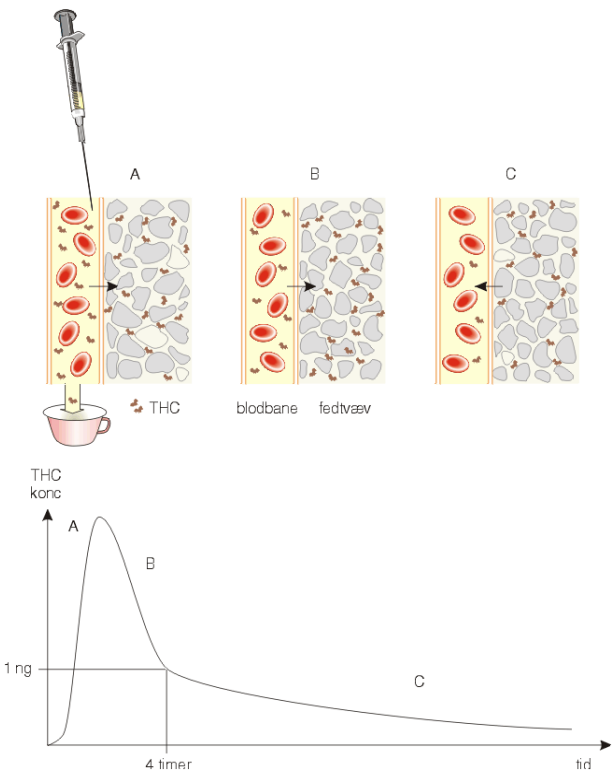


Fig. 4.3. Ved rygning af hash stiger koncentrationen af THC hurtigt i blodet (A), som det fremgår af kurveforløb A. Den aftagende plasmakoncentration af THC over de næste fire timer (B) skyldes hovedsageligt en optagelse af THC i fedtvævet (B). Herfra afgives det langsomt til blodet, metaboliseres og udskilles (C).

med resultaterne af nogle forsøg gennemført i USA.

En pilot har et par timer forinden indtaget THC, så kroppen indeholder 25 mg. Han skal nu til at lægge an til landing. Opgaven er at bringe flyet sikkert ned på landingsbanen i en situation, hvor der er tæt tåge. Mens flyet er på vej ned, skal piloten konstant overvåge sine instrumenter og hele tiden korrigere flyets position. Selv små afvigelser skal der hurtigt reageres på, for med en hastighed på knap 300 km/time skal han ramme jorden inden for et område mindre end en fodboldbane. Landingen lykkes ikke, hvilket ikke betyder så meget, eftersom det hele foregår i en flysimulator. Selv 24 timer efter indtagelsen af de 25 mg THC, hvor piloten føler sig frisk og veludhvilet, kan han ikke lande med samme præcision som normalt. Dette er et eksempel på, hvordan THC nedsætter den psykiske evne til at bearbejde informationer og derefter omsætte resultatet til komplekse bevægelser, også kaldet den psykomotoriske funktion. Generelt gælder det, at jo mere kompliceret og sammensat en opgave er, og jo mere THC man har indtaget, desto dårligere klarer CNS opgaven.

Fig. 4.4. Hampplante (Cannabis sativa). Foto: UNDPC.

Hukommelse og indlæring er to komplekse hjernefunktioner, der er nært knyttet til hinanden. Indlæring og hukommelse er tæt forbundne mekanismer. Men evnen til abstrakt tænkning, koncentration, opmærksomhed samt sproglig formulering og forståelse er ligeledes vigtige, hvis man skal kunne indlære. Alle disse funktioner svækkes betydeligt af hash og er kraftigst i de første 4 til 6 timer af rusen.

En særlig egenskab der knytter sig til cannabisrusen, er **tilstandsbetinget indlæring**. Dette kan lettest forklares med et eksempel: Et sæt enæggede tvillinger får til opgave at lære 16-tabellen. Den eneste forskel på de to unge mennesker er, at den ene ryger hash dagligt. Efter en indlæringsperiode tester man, hvor gode de er i 16-tabellen. Det er næppe nogen overraskelse at den der ikke ryger hash dels har flest rigtige svar, dels er hurtigst med det rigtige svar. Overraskelsen kommer først, når vi afgifter ham der ryger hash og efter nogle uger igen tester de to forsøgspersoner i 16-tabellen. Det viser sig nu, at den tidligere hashrygers testresultat er blevet væsentligt dårligere, end da han røg hash. Egentlig skulle man forvente et bedre resultat, men det der indlæres i den tilstand, man er i under hashrusen, bliver man dårligere til efter afgiftning. Dette er forklaringen på at unge mennesker med et dagligt hashforbrug gennem længere tid føler de fungerer dårligere, når de bliver afgiftet. De klager typisk over

en nedsat præstationsevne, når de spiller på computer eller guitar.

Der har aldrig kunnet påvises nogen blivende, skadelig effekt af en enkelt hashrus. Derimod siger det næsten sig selv, at det i ungdomsårene - hvor hjernen har sin maksimale kapacitet for indlæring - ikke kan være hensigtsmæssigt med hyppig indtagelse af sløvende midler.

Hash og psykoser

Man diskuterer fortsat om hash kan fremkalde en blivende psykose (sindssygdom). De undersøgelser, der foreligger, viser en øget hyppighed af psykoser blandt hashrygere. Man har f.eks. ved session udspurgt en stor gruppe unge mænd om deres hashforbrug. Femten år senere undersøgte man de samme personer igen og fandt, at der blandt storforbrugere af hash var flest psykotiske. Dette er dog ikke noget bevis for at hash giver psykoser, idet man kan stille spørgsmålet: Vil personer der langsomt er ved at blive psykotiske hellere bruge hash end andre rusmidler? Altså hvad kom først, hønen eller ægget.

Hashrusen

Rusen er frem for alt karakteriseret ved sin sløvende virkning på de psykomotoriske funktioner. Man føler sig afslappet, let euforisk, glad og præget af selvtillid. Tidsfornemmelsen ændres og for nogle opleves det, som om tiden går langsommere, mens det modsatte kan være tilfældet for andre.

Ved indtagelse af moderat til høje doser THC kan der pludselig optræde depressive reaktioner og akut panisk angst. Desuden beskriver mange en let paranoia, hvor man har en oplevelse af at være forfulgt eller føler andres øjne stirre lige igennem en. Endelig kan der optræde synshallucinationer, hvor man ser ting, som ikke er der. Hvordan disse reaktioner udløses vides ikke med sikkerhed, men der er næppe tvivl om, at det limbiske system er involveret.

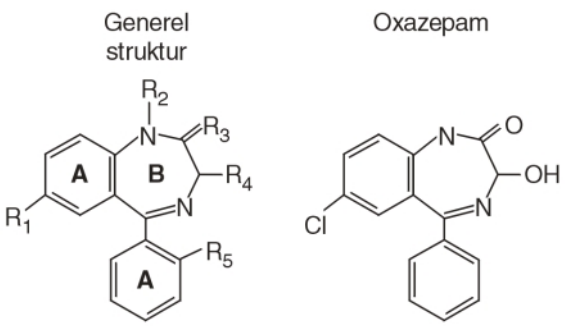
Især efter længere tids brug af hash kan der ved ophør med indtagelsen indtræde lette abstinenser. Det er især symptomer som irritabilitet, søvnløshed og nervøsitet personen klager over.

Dødsfald p.g.a. overdosering med hash er aldrig beskrevet. Den psykiske og fysiske afhængighed er let til moderat, hvilket også gælder for organforandringer ved behersket brug af stoffet. Det man især bør være opmærksom på er den lange halveringstid, som betyder at det tager lang tid før stoffet er ude af kroppen. Ryger man derfor hash flere gange om ugen, vil stoffet som nævnt ophobes i kroppen. Langtidseffekten heraf ved vi ikke meget om, men generelt bør man være tilbageholdende med at udsætte hjernen for en for stor rusmiddelbelastning.

Benzodiazepiner

Mange forskellige medicinske præparater har en sløvende og angstdæmpende virkning på centralnervesystemet. En stor familie af disse stoffer kaldes under ét for benzodiazepiner. De har siden 60´erne været meget populære i behandlingen af angst, nervøsitet, søvnløshed og epilepsi. For lægerne har det været værdifuldt at få et sove- og angstdæmpende middel, som patienterne ikke døde af, hvis de i selvmordsøjemed indtog mange tabletter på én gang. Patienterne har også været glade for benzodiazepinerne. Præparaterne giver nemlig en hurtig indsættende angstdæmpning, ligesom man sover godt på dem. Problemet med benzodiazepiner er blot, at de efter kort tids brug medfører psykisk og fysisk afhængighed samt toleransudvikling hos brugeren.

Fig. 5.1. De mest almindelige benzodiazepiners kemiske formel. Grundmolekylet består af to benzenringe A og en diazepinring B. Deraf navnet benzodiazepin, der er fællesbetegnelsen for denne gruppe stoffer.



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Diazepam	Cl	CH_3	=O	H_2	H
Nitrazepam	NO_2	H	=O	H_2	H
Flurazepam	Cl	$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	=O	H_2	H
Flunitrazepam	NO_2	H	=O	H_2	F
Oxazepam	Cl	H	=O	OH	H
Temazepam	Cl	CH_3	=O	H_2	H
Clonazepam	NO_2	H	=O	H_2	Cl
Lorazepam	Cl	H	=O	OH	Cl
Clorazepat	Cl	H	=O	COOH	H
Nordiazepam	Cl	H	=O	H_2	H

Forbruget i Danmark

På det danske marked findes 16 forskellige benzodiazepiner, der sælges under 40 forskellige navne.

Når man i Lægemiddelstyrelsen opgør forbruget af et givet medicinsk præparat, er måleenheden rekommanderede døgndoser. F.eks. gælder der for Stesolid, som er et kendt benzodiazepin, at en døgndosis består af en tablet på 5 mg taget tre gange i døgnet. Opgjort på denne måde ligger det danske forbrug af alle benzodiazepiner på ca. 44.700 døgndoser om dagen.

Forbruget har i de senere år været faldende. Dette skyldes bl.a. en stigende bekymring blandt lægerne for den afhængighed og dermed det misbrug, som benzodiazepinerne giver anledning til.

Kemiske egenskaber.

Den molekylære grundstruktur er identisk for alle benzodiazepinerne, som angivet i fig. 5.1.

Betegnelsen benzodiazepin refererer til benzenringen (A) og den syvkantede molekylestruktur (B) der kaldes diazepin. Dette er grundstrukturen i alle benzodiazepiner. Ved at påsætte forskellige funktio-

nelle grupper - også kaldet radikaler - på grundstrukturen får man benzodiazepiner med forskellige kemiske egenskaber. De enkelte præparater adskiller sig fra hinanden m.h.t. halveringstid og fedtopløselighed. Dette har betydning for, hvor hurtigt de bliver optaget i hjernen, og hvor lang tid de virker. Derimod er de enkelte benzodiazepiners virkning på CNS stort set ens.

En særlig gruppe benzodiazepiner har et fluoratom indbygget i molekylet. Fluor er særdeles godt til at opløse fedt med. Det bruges bl.a. i rengøringsmidler. De fluorerede benzodiazepiner har derfor en høj fedtopløselighed, hvilket betyder, at de let og hurtigt trænger ind i CNS. De er således gode sovemidler, men har samtidig nogle kedelige bivirkninger, som vi skal se senere. Netop p.g.a. bivirkningerne besluttede Lægemiddelstyrelsen i 1997, at benzodiazepiner, hvori der indgår fluor, skal være omfattet af de samme regler, som gælder for morfin og den slags præparater. Dette indebærer, at embedslægerne løbende skal kontrollere, hvor mange tabletter, hver enkelt læge udskriver, og til hvilke patienter.

Benzodiazepinerne binder sig til $GABA_A$-receptorerne, men bindingsstedet er ikke det samme som GABA benytter. Der er altså mindst to specifikke bindingssteder på receptoren. Udtrykt med nøgle/låsanalogien har receptoren to låse, hvortil nøglerne er forskellige. Til den ene lås passer nøglen benzodiazepin og til den anden nøglen GABA.

Det har vist sig, at benzodiazepinerne i sig selv ikke er i stand til at aktivere $GABA_A$-receptorerne. Derimod sker der en forstærkning af GABA's virkning når der er bundet benzodiazepin til receptoren. Eller sagt på en anden måde, der skal kun lidt GABA til for at opnå en stor virkning, hvis der samtidig er benzodiazepiner til stede. Det er således mængden af GABA, der er bestemmende for, hvor kraftig effekten af benzodiazepiner bliver.

Når ionkanalen åbnes med begge »nøgler«, bliver virkningen således kraftigere, idet flere Cl-ioner strømmer ind i cellen. Det indre

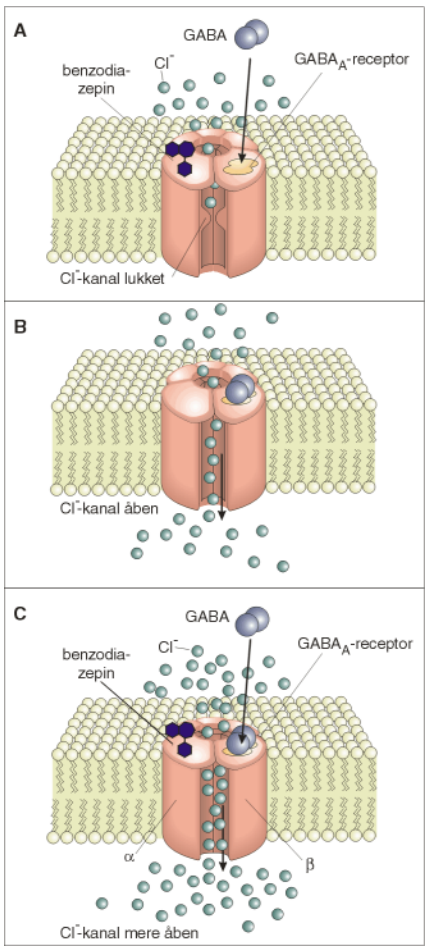


Fig. 5.2. A. Illustrerer en $GABA_A$-receptor med benzodiazepin. Det ses, at ionkanalen ikke er åben, hvilket er udtryk for manglende effekt af benzodiazepinet. I B ses den åbne ionkanal, der er blevet aktiveret af GABA. I C er receptoren aktiveret af GABA plus et benzodiazepinmolekyle. Resultatet bliver en kraftigere effekt illustreret ved en mere åben ionkanal.

cellemiljø bliver mere negativt, så afstanden til tærskelværdien på - 55 mV øges. Aktiveringen af $GABA_A$-receptoren har således en hæmmende funktion på udløsningen af et aktionspotentiale. Benzodiazepinerne så at sige forstærker effekten af GABA.

Det, at benzodiazepinerne i sig selv ikke har nogen virkning på $GABA_A$-receptorerne, mener man er forklaringen på, at stoffet er så ugiftigt, som tilfældet er. Personer der har taget benzodiazepiner i selvmordsøjemed har f.eks. overlevet 133 gange døgndosis. For stesolid svarer det til ca. 2 gram.

Alkohol og benzodiazepiner aktiverer begge $GABA_A$-receptorerne. Der er således krydstolerans mellem de to stoffer (se definition på side 66).

Optagelse, fordeling og udskillelse

Benzodiazepinerne er som nævnt alle fedtopløselige og optages derfor let og fuldstændigt fra mavetarm-kanalen. I blodets vandfase binder stofferne sig til specielle transportproteiner, og dermed bliver de vandopløselige. Sagt på en lidt populær måde bliver mange stoffer, som er fedtopløselige, pakket ind i proteiner og derved gjort blandbare med vand. På denne måde bliver de fedtopløselige stoffer bragt rundt til kroppens forskellige organer.

De benzodiazepiner, der hurtigt optages og fordeles i organismen, vil også have en hurtigt indsættende virkning på CNS. Dette kan være hensigtsmæssigt, når præparaterne skal bruges som sovemidler.

Efter optagelsen vil benzodiazepinet hurtigt blive transporteret fra blodet og ind i specielt fedtholdige organer såsom CNS. Herfra vil de igen langsomt blive udskilt til blodet. De stoffer, der er særlig lang tid om at blive udskilt, vil naturligvis virke i længere tid i organismen. Dette er en fordel, når stofferne bruges som angstdæmpende midler, idet en angsttilstand godt kan vare meget længe.

Inaktiveringen af benzodiazepinerne sker i leveren. Herfra sendes metabolitterne enten tilbage til blodet for at blive udskilt gennem nyrerne eller med galden ud i tolvfingertarmen.

Benzodiazepinerne inaktiveres i to tempi. Først sker der - katalyseret af leverenzymer - en oxidation, reduktion eller hydrolyse af molekylet. I næste fase bliver det omdannede benzodiazepin sammenkoblet med en glucuronidsyre (se fig. 2.7.). Hermed bliver molekylet fra at være fedtopløseligt gjort vandopløseligt, hvorefter det kan udskilles i urinen. Glucuronid-konjugeringen foregår meget hurtigere end den første del af metabolismen. Dette udnyttes i praksis når man vil fremstille benzodiazepiner med kort halveringstid. Hvis benzodiazepiner laves på en sådan måde, at de kun skal konjugeres, vil metaboliseringen forløbe meget hurtigere, og halveringstiden vil blive kortere.

Benzodiazepinernes virkning i organismen

Benzodiazepinerne er kendt for deres gode egenskaber som sovemidler. Det er især præparaterne

med kort halveringstid, der bruges til dette formål. De er nemlig stort set ude af kroppen næste dag.

Som tidligere beskrevet vil benzodiazepinerne medvirke til en øget aktivitet af de inhibitoriske $GABA_A$-receptorer i CNS. I et særligt område kaldet *formatio reticularis* vil benzodiazepin virkningen fremkalde søvn. Dette område, der regulerer vores vågenhed, strækker sig gennem det meste af hjernestammen og består af mange små kerner. Herfra sendes der nervebaner til højere beliggende hjerneafsnit. Formatio reticularis´ funktion består i at sende nerveimpulser til hjernebarken via *thalamus* og *hypothalamus*. Når dette sker, er man vågen, men når de stimulerende impulser fra formatio reticularis falder bort, bliver man sløv, falder i søvn og bliver til sidst bevidstløs.

Et andet hovedområde for brug af benzodiazepiner er i behandlingen af angsttilstande. Angstens fysiologi er kompleks, men vi ved at små doser benzodiazepiner dulmer angst, ophidselse og frygt. Dette sker bl.a. gennem en påvirkning af $GABA_A$-receptorer i det *limbiske system*. Når præparaterne bruges til dette formål, skal man gøre sig klart, at der kun er tale om symptombehandling. Der bliver så at sige lagt låg på angsten, men den bliver ikke fjernet. Biologisk kan dette forklares med, at aktiviteten nedsættes i de områder af hjernen, hvor angsten udløses. Når benzodiazepinet fjernes, genetableres den normale aktivitet, og dermed er der risiko for, at angsten vender tilbage.

I behandlingen af angsttilstande er psykoterapi derfor helt afgørende, hvis et blivende godt resultat skal opnås. Problemet er blot, at psykoterapi er en tidskrævende og bekostelig behandling sammenlignet med prisen på benzodiazepiner.

Benzodiazepinerne har en god muskelafslappende effekt. Derfor bruges stofferne også i behandlingen af kramper, det være sig epilepsi eller kramper af anden årsag som f.eks. feberkramper hos børn. Den krampestillende effekt opnås ved aktiveringen af $GABA_A$-receptorerne lokaliseret i rygmarven, lillehjernen og hjernestammen. Specielt lillehjernen har en central betydning, for det er her, musklernes spændigstilstand og koordineringen af kroppens bevægelser finder sted. (Se i øvrigt side 48 om alkohol).

Endelig skal det nævnes, at benzodiazepinerne har en virkning på belønningssystemet og derigennem skaber psykisk afhængighed. Hvordan belønningssystemet påvirkes ved man ikke præcist, ligesom beskrevet i afsnittet om alkohol.

Misbrug af benzodiazepiner

Personer, der misbruger benzodiazepiner, kan deles i to grupper. Der er dem, der får udskrevet benzodiazepiner af deres læge og dem, som skaffer sig tabletterne på det illegale marked.

Den første gruppe er karakteriseret ved personer med mange forskellige symptomer. Nogle lider af nervøsitet, andre klager over stress eller indre uro, og endelig er der mange med søvnbesvær. De problemer, der opstår ved behandlingen med benzodiazepiner, er for det første toleransudvikling samt

fysisk og psykisk afhængighed. Hos en del af patienterne ses derfor et jævnt stigende dagligt forbrug, der til sidst får karakter af misbrug. Det andet problem skyldes, at behandlingen er symptomatisk. Herved forstås at det kun er symptomerne, altså angsten og uroen, der forsvinder. De tilgrundliggende problemer, såsom et stresset arbejde, ændres ikke, fordi man kommer i behandling med benzodiazepiner. Den nervøse person oplever ganske vist mindre indre uro, men ved ophør med behandlingen vender symptomerne tilbage. Har personen tillige udviklet afhængighed af benzodiazepinerne, kan man forvente abstinenssymptomer i form af angst, rastløshed, søvnbesvær og i værste fald epileptiske kramper. Patienten oplever således en forværring af de symptomer, som egentlig var grundlaget for brugen af præparaterne.

Præcist hvorfor der opstår abstinenssymptomer ved vi ikke, men på side 69 gennemgås forskellige biologiske forklaringsmodeller.

En typisk situation hvor der er risiko for udvikling af et benzodiazepinmisbrug ses hos personer, der klager over stress, uro i maven, nervøsitet og søvnløshed. Lægen udskriver et benzodiazepin, og patienten oplever momentant en bedring af tilstanden. Efter nogen tid vender symptomerne langsomt tilbage p.g.a. toleransudviklingen. Patienten beder derfor om at blive sat op i dosis for at klare dagligdagen. Lægen kan have svært ved at sige nej - det er nemlig en utrolig energi patienten kan stille op med for at få flere tabletter. Det er immervæk den psykiske styrke i patientens belønningssystem, man er oppe imod. Den daglige dosis øges og på denne måde hengår måneder og år, indtil forbruget når en størrelse, lægen finder uacceptabelt. Han iværksætter derfor en nedtrapning, eller i værste fald ophører han med at udskrive tabletterne. Patienten oplever nu en forværring af sine symptomer udløst af benzodiazepin-abstinenserne. Ikke sjældent ender et sådant forløb med, at patienten p.g.a. de alvorlige abstinenssymptomer må hospitalsindlægges til afgiftning. I andre tilfælde opdager patienten, at abstinenssymptomerne kan dæmpes med alkohol (**krydstolerans**), og dermed er der opstået et nyt problem.

Et andet mønster ses hos patienten der henvender sig til sin læge med et alkoholproblem. Efter en samtale om problemets omfang, indvilliger patienten i at stoppe drikkeriet, blive afruset og påbegynde antabusbehandling (se side 44). For at modvirke alkoholabstinenserne udskriver lægen en recept på et benzodiazepin. Patienten har god effekt af behandlingen p.g.a. krydstolerans (se side 68), men det egentlige problem er ikke løst. Ét misbrug er blot blevet erstattet af et andet, der ganske vist er mindre sundhedsskadeligt. Blandt alkoholmisbrugere kaldes benzodiazepiner derfor ikke sjældent for »tørsprit«.

Den anden gruppe af benzodiazepinmisbrugere er de, som køber tabletterne på det illegale marked. Der er typisk tale om unge mennesker, der skal have det »sjovt« en aften, blandingsmisbrugere og narkomaner.

Det kan måske undre, hvorfor sløvende sovemidler som benzodiazepiner efterspørges på det illegale marked. Forklaringen er, at i nogle situationer giver stofferne en paradoks-virkning, d.v.s. det modsatte af, hvad man skulle forvente. Det er f.eks. tilfældet med de præparater, der har en hurtigt indsættende virkning, såsom de fluorerede benzodiazepiner. Her kan der optræde et sus efterfulgt af en euforisk tilstand med hyperaktiv adfærd, rastløshed og i nogle tilfælde hallucinationer. Andre reagerer med aggressivitet og raseri kombineret med voldelig optræden. Endelig bliver personerne bragt over i en psykisk tilstand hvor de er vågne samtidig med at de foretager sig de mærkeligste ting.

Dette reaktionsmønster optræder især, hvis de fluorerede benzodiazepiner kombineres med alkohol. Megen umotiveret vold, endog med døden til følge, er blevet begået af personer, der har indtaget denne cocktail. I et konkret tilfælde oplevede en person, at han var usynlig og gennemførte derfor et

Krydsafhængighed

Krydsafhængighed betyder, at afhængighed af et rusmiddel samtidig giver afhængighed af et andet, selv om man aldrig har indtaget det andet.

Det, der er bestemmende for, hvordan et rusmiddel virker, er hvilken type receptor stoffet aktiverer. I nogle tilfælde kan receptorerne have flere forskellige bindingssteder, som passer til forskellige rusmidler. Dette er f.eks. tilfældet med alkohol, benzodiazepiner og GHB (se side 71), hvor alle stofferne aktiverer $GABA_A$-receptoren, men på forskellige bindingssteder. Disse tre molekylært forskellige stoffer giver således mange identiske virkninger, såsom sløvhed og angstdæmpning. Ligeledes kan abstinenserne ved ophør med brug af ét af stofferne behandles med indtagelse af et af de andre.

En alkoholiker vil f.eks. lettere kunne ophøre med sin alkoholafhængighed, hvis vedkommende sættes i behandling med et benzodiazepinpræparat. Problemet er blot, at man har ikke hjulpet personen af med afhængigheden.

Alkohol, benzodiazepiner og GHB kan fremkalde **synergisme**, hvorved forstås, at de gensidigt forstærker hinandens virkning. Det kan derfor være farligt at blande de tre slags stoffer. Har man f.eks. indtaget et benzodiazepinpræparat vil man lettere blive bevidstløs ved indtagelse af alkohol.

Hvis de to rusmidler i deres molekylestruktur ligner hinanden meget, kan de binde sig til samme sted på receptoren. Dette er tilfældet med metadon og heroin, hvor der også udvikles krydsafhængighed. En narkoman, der gennem nogle år har taget heroin, vil kunne undgå fysiske abstinenser ved at indtage metadon. (se side 77).

Interaktion

Ved interaktion forstås, at to stoffer påvirker hinanden på en sådan måde at virkning, omsætning og udskillelse ændres. Ændringerne kan enten gå i positiv eller i negativ retning. En narkoman, der f.eks. behandles for tuberkulose (TB) vil f.eks. opleve at opioiderne ikke virker lige så godt som tidligere. Den medicin TB behandles med påvirker nemlig leveren så omsætningen af opioider fordobles.

bankrøveri, da han manglede penge. Han blev dog hurtigt pågrebet af politiet, fordi han havde stillet sig op uden for banken ligesom andre nysgerrige forbipasserende. Han havde ikke fundet det nødvendigt at forlade gerningsstedet - han var jo usynlig.

I et andet tilfælde var personen overbevist om, at han kunne flyve og forlod derfor sin tredje sals lejlighed over altanen. Resultatet blev en brækket ryg og en rullestol. Der kan således ikke advares nok imod blandingen af fluorerede benzodiazepiner og alkohol. For nuværende kan benzodiazepinernes paradoksvirkning ikke forklares biologisk.

Benzodiazepinerne efterspørges også på det illegale marked, fordi de forstærker virkningen af opioider (se side 73). Endelig bør det nævnes, at personer med et overforbrug af centralstimulerende stoffer (amfetamin, kokain og ecstasy), ind imellem har behov for sovemidler så de kan falde til ro.

Forgiftning

Ved forgiftning med benzodiazepiner bliver man bevidstløs. For de fleste præparater gælder, at bevidstløshed indtræder, hvis man indtager ti gange døgndosis. Denne tilstand er i de fleste tilfælde kortvarig og giver næsten aldrig anledning til alvorlige komplikationer. Grunden hertil er, at blodtrykket ikke påvirkes af benzodiazepinerne og respirationen kun nedsættes svagt. I de situationer, hvor en person dør af en overdosis, kan dette enten skyldes krydsreaktion, synergisme eller at personen er svækket.

Krydstolerans

Krydstolerans betyder, at tolerans ikke blot er udviklet over for virkningen af et rusmiddel, men også over for et andet, selv om man aldrig har indtaget det andet stof. Fænomenet er almindelig kendt blandt narkomaner. Her gælder det nemlig, at hvis de kan tolerere store doser heroin, så kan de også tåle store doser metadon, selvom de aldrig tidligere har indtaget metadon.

Krydstolerans kan biologisk forklares ved at to eller flere kemisk forskellige stoffer aktiverer den samme receptor. Populært sagt kan receptoren ikke kende forskel på, hvilket stof den aktiveres af. Det afgørende er, om en del af stoffet passer til receptorens bindingssted. Om det således er det ene eller det andet opioid, der binder sig til receptoren, har ingen betydning.

Synergisme

Ved synergisme forstås at to stoffer har samme virkning, men forskellige biologiske angrebspunkter. F.eks. har heroin en respirationsdæmpende effekt, idet stoffet sløver aktiviteten i respirationscenteret. Benzodiazepiner har ligeledes en let sløvende virkning på respirationen ved aktivering af $GABA_A$-receptorerne. Ved indtagelse af begge stoffer på samme tid øges risikoen for respirationsstop. Virkningen af begge stoffer på en gang bliver nemlig kraftigere end hvert af stofferne for sig.

Årsagen til at så mange narkomaner dør af en overdosis, er netop, at de ofte blander heroin og benzodiazepiner.

Der kan f.eks være tale om dårlig lungefunktion, nedkøling ved at ligge ude og lignende.

Ved brug af en specifik benzodiazepin antagonist, kan man ophæve forgiftningen i løbet af få minutter. Bevidstløse personer skal derfor, hellere en gang for meget end en gang for lidt, bringes til en skadestue.

Sammenhæng mellem tolerance, afhængighed og abstinenser

Hjernens neurale netværk befinder sig konstant i en balancetilstand mellem fremmende og hæmmende impulser. Denne balance vil CNS for enhver pris opretholde. I det følgende skal vi se nærmere på nogle af de mekanismer CNS har til rådighed, når balancen under rusmiddelindtagelse skal opretholdes.

Den normale balance i hjernens neurale netværk er illustreret med en vægt i fig. 5.3. A. Ved indtagelse af rusmidler forrykkes balancen og man føler sig ruspåvirket fig. 5.3. B. Samtidig begynder organismen at genskabe balancen. Når rusen kun optræder med flere dages mellemrum, vil ligevægten primært blive genoprettet ved at rusmidlet fjernes. Dette sker ved en metabolisering af stoffet. Hvis rusmidlet derimod indtages dagligt over en længere periode, vil neuronerne ændre deres aktivitet så de modvirker effekten af rusmidlet. Dette kan de gøre på forskellig måde.

En af de forandringer, neuronet med tiden gennemfører er, at afstemme antallet af receptorer til behovet. Hvis et rusmiddel f.eks. øger udskillelsen af et transmitterstof til synapsespalten, vil det postsynaptiske neuron blive udsat for en kraftig stimulation. For at modvirke denne effekt kan det postsynaptiske neuron med tiden reducere antallet af receptorer i cellemembranen. Resultatet bliver, at den øgede mængde transmitterstof ikke i samme grad kan påvirke det postsynaptiske neuron. Dette vil gælde for de fremmende (eksitatoriske) transmittersystemer, hvorimod det modsatte vil være tilfældet for hæmmende (inhibitoriske) systemer.

En anden mekanisme kan være, at det præsynaptiske neuron nedsætter produktionen af transmitterstof. Et neuron, der afgiver trans-

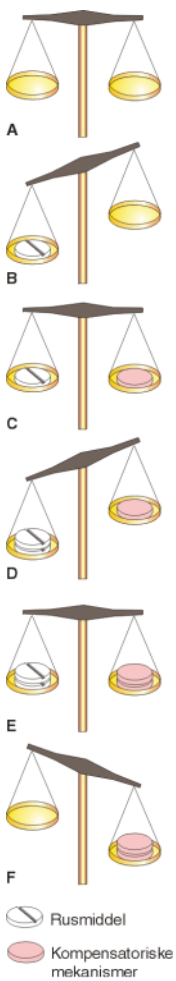


Fig. 5.3. Den samlede balance CNS altid befinder sig i er her illustreret med en vægt.

mitterstoffet endorfin, kan f.eks. registrere tilstedeværelsen af en høj koncentration af opioid i det extracellulære miljø. Neuronet reagerer herefter med at stoppe egenproduktionen af liganden endorfin.

Der kan også ske det, at en given receptortype mindsker sin følsomhed over for en neurotransmitter. Som vi har set tidligere, vil aktiveringen af en syv-helix-receptor føre til afgivelsen af et G-protein intracellulært. G-proteinet sætter derefter en række biokemiske processer i gang inde i cellen. Jo flere gange receptoren stimuleres, desto mere G-protein afgives. I denne situation kan receptoren reagere med at afgive mindre G-protein, hvorved de biokemiske processer i cellen mindskes.

Alle disse kompensatoriske virkemidler vil efterhånden genetablere balancen. Der er dermed udviklet tolerance over for rusmidlet, fig. 5.3. C.

Hvis det neurale netværk igen skal bringes i ubalance, så man kan føle sig ruspåvirket, må rusmiddeldosis øges, fig. 5.3. D. Organismen vil igen reagere med kompensatoriske mekanismer for at genetablere balancen, fig. 5.3. E, og på denne måde må dosis konstant øges for at opnå en tilfredsstillende effekt af rusmidlet. Samtidig vil de kompensatoriske mekanismer medføre, at rusen skifter karakter. Den rus, der i begyndelsen var behagelig, kan i værste fald opleves som uudholdelig. Dette gælder bl.a. alkoholikere med et stort dagligt alkoholforbrug. De bliver efterhånden fysisk og psykisk syge, uanset om de drikker eller lader være. Personer, der er nikotinafhængige,vil alle kunne berette, at de efter et par år ikke længere oplever nogen ruspåvirknig når de ryger.

Fjerner vi nu rusmidlet meget hurtigt vil de kompensatoriske mekanismer stadig være til stede. De er ikke i stand til fra den ene dag til den anden at genetablere normaltilstanden. Resultatet bliver derfor fysiske og psykiske abstinenser. I praksis vil der være en tendens til, at de abstinenser der optræder, vil give en virkning der er modsat rusvirkningen. Gav rusen f.eks. anledning til forstoppelse - hvilket er almindeligt med opiater - vil abstinenserne medføre diarré. Alkohol fremkalder søvn, hvorimod man ved alkoholabstinenser ser søvnbesvær. Hashrusen giver en tilstand af ligegyldighed abstinenserne medfører hidsighed o.s.v.

GHB - fantasy

Et af de nyere stoffer på det illegale marked er »fantasy«. Mere korrekt hedder stoffet GHB, som er en forkortelse for *gamma-hydroxybutyrat*. GHB blev, som så meget andet opdaget ved en tilfældighed for 30 år siden.

I en kort periode blev stoffet brugt som bedøvelsesmiddel. Det blev dog aldrig nogen succes p.g.a. alvorlige bivirkninger i form af kramper og opkastninger. Begge tilstande kan være ubehagelige hvis de optræder i forbindelse med bedøvelse. Specielt opkastning kan være farligt, fordi hosterefleksen er lammet, og dermed kan der løbe mavesyre ned i lungerne. Dette kan medføre en alvorlig lungebetændelse, som næsten ikke er til at behandle, fordi lungevævet er blevet ødelagt af syren. Dette er grunden til at man inden bedøvelse, altid skal være fastende. En person der er bevidstløs skal derfor altid lægges i aflåst sideleje eller på maven så eventuel opkast ikke kan løbe ned i lungerne.

GHB's molekylære opbygning fremgår af figur 6.1. Som det ses minder konstruktionen meget om GABA. Det kan derfor ikke undre at GHB binder sig til $GABA_A$-receptoren og aktiverer denne. Dermed har vi tre forskellige rusmidler som virker på den samme receptor nemlig alkohol, benzodiazepiner og GHB. Det betyder at samtidig brug af mere end et af stofferne øger risikoen for forgiftning. Endelig findes der en vis krydstolerans især mellem alkohol og GHB. Man har således i en periode brugt GHB ved afrusning af alkoholafhængighed, men det gik man bort fra, da det viste sig, at GHB var mere afhængighedsskabende end alkohol.

GHB og misbrug

På det illegale marked sælges GHB som en klar væske, der har en let salt smag. Stoffet udøver sin virkning på CNS gennem en påvirkning af GABA systemet. Dette system har som tidligere omtalt en hæmmende funktion på mange områder af hjernen. Resultatet bliver en rus hvor personen oplever et bortfald af hæmninger og dermed en hvis frigørelse. Indre usikkerhed mindskes, sanserne svækkes og ens dømmekraft bliver dårligere. Den samlede tilstand beskrives som en oplevelse af afslappethed, lykke og sensualitet gennem nedsat angst og følelsesmæssige hæmninger. Tilstanden kan på mange måder minde om en let alkoholrus, blot uden de eftervirkninger som alkohol har.

GHB $HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}C(=O)\text{-}O^-$

GABA $H_3^+N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}C(=O)\text{-}O^-$

Fig. 6.1. GHB's molekyleformel ses at minde meget om GABA.

Det interessante er, at nogle personer føler sig mere vågne og veloplagte dagen efter en GHB-rus. Den biologiske forklaring på dette kunne ligge i, at der sker en ophobning af dopamin i neuronerne under rusen. Når GHB's hæmning falder bort dagen efter, vil disse større mængder af dopamin blive lukket ud i den synaptiske spalte. Det postsynaptiske neuron vil dermed blive udsat for en kraftigere stimulation, og dermed opnås en let centralstimulerende virkning.

Brugen af GHB som rusmiddel er forbundet med en vis risiko, specielt fordi det er et bedøvelsesmiddel. En overdosis kan derfor let føre til bevidstsløshed med alle de problemer, det afstedkommer.

GHB-rusen kan være svær at regulere, fordi afstanden mellem rus og forgiftning er lille. Det betyder, at man let kommer til at indtage en overdosis og dermed miste bevidstheden, i og med at GHB er et bedøvelsesmiddel. Desuden kan blandingen af GHB og alkohol være problematisk da begge stoffer virker på $GABA_A$-receptorerne. Der er således risiko for en kraftig hæmning gennem synergisme.

Opioider

Opioiderne er de stoffer, der udvindes af råopium, med morfin og kodein som de mest kendte. Betegnelsen omfatter såvel de naturligt forekommende som de syntetisk fremstillede opioid-agonister og antagonister. Fælles for alle stofferne er, at de kan binde sig til de opioide receptorer.

Heroin er det mest kendte illegale rusmiddel i familien af opioider. Det er narkomanernes fortrukne rusmiddel.

Da alle har en mening om narkomaner, har mange også en mening om heroin. Desværre er debatten om dette samfundsproblem i alt for høj grad præget af uvidenhed om heroinets biologiske egenskaber. F.eks. er det en udbredt opfattelse at heroin og de andre opioider er meget afhængighedsskabende. Dette er også delvist rigtigt, men ser vi på hvor mange danskere, der under hospitalsindlæggelse behandles med opioider, kan det undre, at

Verdensproduktionen af heroin

Ifølge tal fra FN ligger den årlige verdensproduktion af heroin på ca. 350 tons, som har en værdi af 1.500 milliader kr., når det bliver solgt på gaden. Tallet er astronomisk, men omregnet til noget mere forståeligt svarer det til, at hver dansker, ung som gammel, kunne få 300.000 kr.

Valmuedyrkningen finder hovedsageligt sted i landene Afganistan, Iran og Pakistan, kaldet »den gyldne halvmåne«, og landene Burma, Thailand og Laos, der går under navnet »den gyldne trekant«. Fra satellit har man ved at måle den infrarøde udstråling, når valmuen er mest biologisk aktiv, kunnet beregnet det samlede dyrkningsareal til 2.800 km^2. Dette svarer til et område lidt større end Fyn.

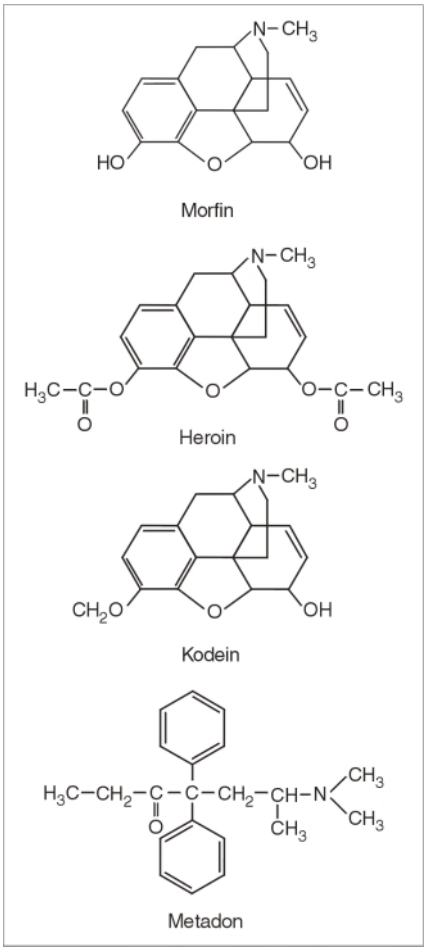


Fig. 7.1. De vigtigste opioiders molekylstruktur.

ikke flere af dem udvikler psykisk opioidafhængighed. Der skal åbenbart mere til end rusmidlet for at skabe afhængighed. En bedre biologisk forståelse af opioidernes virkninger ville uden tvivl påvirke samfundsdebatten i en mere hensigtsmæssig retning.

Lidt historie

De naturligt forekommende opioider er morfin og kodein. Stofferne udvindes af saften fra opiumvalmuens frøkapsel. Den ubehandlede plantesaft, også kaldet råopium, har været brugt som medicin tilbage i det gamle Ægypten. De tidligste beskrivelser af opiums virkninger stammer fra år 300 f.Kr., hvor præparatet blev brugt i behandlingen af diarré og som sovemiddel.

Omkring år 1800 blev opium brugt som betalingsmiddel på en raffineret, men uetisk måde. Datidens engelske handelsfolk var nemlig meget interesseret i at købe porcelæn og silke i Kina. Problemet var blot, at kineserne ikke ville bytte disse dyrebare varer for det, englænderne kunne tilbyde. For nu at få handlen i gang delte englænderne opium ud til den kinesiske befolkning i havnebyerne. De blev hurtigt psykisk afhængige af stoffet, og derefter var der ingen problemer med at få porcelæn og silke. De opiumafhængige kinesere var nemlig villige til at bytte, hvad det skulle være, blot de fik deres opiumstrang tilfredsstillet. Den kinesiske regering forsøgte at stoppe handlen ved at konfiskere englændernes opiumslagre. Dette endte i det vi i dag kalder opiumskrigen mellem England og Kina. De britiske styrker nedkæmpede brutalt al kinesisk modstand. Resultatet blev, at Kina måtte betale en anselig skadeserstatning til englænderne, som bl.a. omfattede afgivelsen af øen Hongkong.

Opioidernes kemiske egenskaber

Udover de naturligt forekommende opioider - morfin og kodein - findes der en lang række syntetiske stoffer i familien af opioider. Her er de mest kendte præparater heroin, ketogan og metadon.

Fælles for alle opioider er, at de har en god fedtopløselighed, og

Blod-hjerne barrieren

Blodkarrene i CNS er konstrueret anderledes end i resten af kroppen. De er nemlig omgivet af en ekstra, meget tæt membran. Denne vanskeliggør transporten af en lang række stoffer fra blodet og ind i CNS. Dermed er membranen med til at sikre en konstant sammensætning af det kemiske miljø i hjernen.

Den side af membranen, der vender ind mod CNS, er tillige dækket af støtteceller også kaldet **gliaceller** (glia = kit på græsk). I hele CNS er det gliacellerne, som holder neuronernes axoner og dendritter på plads.

Blod-hjerne barrieren består således af et normalt blodkar, omgivet af den tætte membran og udenpå igen gliacellerne.

Blod-hjerne barrierens konstruktion har til formål at udvælge de stoffer, der skal have lov til at komme ind i CNS. Generelt kan barrieren kun vanskeligt passeres af vandopløselige stoffer og salte, hvorimod fedtopløselige stoffer lettere kommer gennem membranen. Næringsstoffer f.eks. glukose og proteiner, kan kun passere membranen v.h.a. specielle transportmekanismer.

desuden er relativet små molekyler. De optages derfor let og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Ligesom de hurtigt passerer over blod-hjerne barrieren. Når man spiser opioiderne, er **biotilgængeligheden** lille. Herved forstås, at den brøkdel af det aktive stof, der når frem til sit bestemmelsessted, er lille. For heroins vedkommende er den lave biotilgængelighed en medvirkende årsag til, at narkomanerne helst vil injicere eller ryge deres heroin.

Som det fremgår af fig. 7.1. er forskellen mellem heroin og morfin to acetylgrupper. Rent kemisk får det den betydning, at heroin bliver mere fedtopløseligt end morfin, og dermed passerer det hurtigere over blod-hjerne barrieren. Det uheldige er bare, at heroin har en dårlig affinitet til de opioide receptorer. Når stoffet alligevel er tre gange mere potent end morfin, er det fordi heroinet i CNS hurtigt omdannes til 6-acetylmorfin. Denne type morfin har til gengæld en god receptoraffinitet og dermed en god opioidvirkning.

Populært sagt er det mængden af receptor-aktiveringer pr. tidsenhed, der er bestemmende for, hvor kraftigt et stof virker. Da heroin kan nå frem og aktivere flere opioidreceptorer end morfin pr. tidsenhed, bliver resultatet, at heroin giver en kraftigere virkning end morfin. Heroin er derfor mere potent end morfin.

Det gælder desuden, at den psykiske afhængighed etableres hurtigere jo mere potent et stof er. Heroin er dermed mere afhængighedsskabende end morfin.

Metaboliseringen af opioiderne finder langt overvejende sted i leveren. Hvis stofferne spises, vil en betydelig del blive nedbrudt i mave-

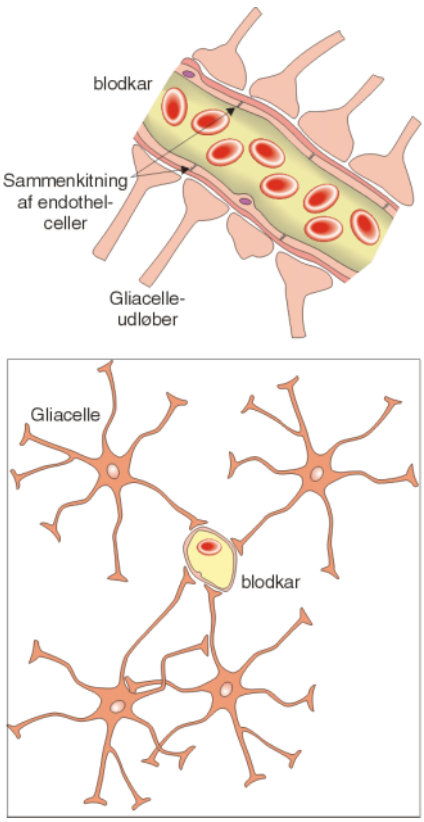


Fig. 7.2 Blod-hjerne barrierens anatomiske opbygning.

tarmkanalens slimhinde og ved første passage gemmen leveren. Dette er forklaringen på den lave biotilgængelighed, når stofferne spises.

Ved metaboliseringen er slutproduktet en konjugering med glucuronidsyre, der gør stofferne vandopløselige, så de kan udskilles i urinen (se side 39).

Stoffer, der binder sig til opioidreceptorerne

Opioid-receptorer er i deres grundkonstruktion en syv-helix-receptor. Man har i dag kendskab til tre undertyper, der betegnes med my (μ), delta (δ) og kappa (κ). Den vigtigste, og samtidig den hyppigst forekommende i CNS, er μ-receptoren. Specielt i det limbiske system findes opioid-receptorerne i høj koncentration, men derudover er de jævnt udbredt i hele den grå substans.

Nyere forskning har vist, at μ- og δ-receptorerne har en stimulerende effekt på det postsynaptiske neuron, mens κ-receptorer har en hæmmende effekt. Betydningen af dette er ikke helt klar. Enkelte undersøgelser peger på, at især κ-receptorerne har en vigtig funktion ved smertelindring.

Opioiderne giver ligesom de andre rusmidler psykisk afhængighed, fordi de aktiverer belønningssystemet. Det er de dopamindannende baner fra *VTA* til *nucleus accumbens*, der aktiveres, hvilket sker gennem en indirekte påvirkning.

De opioide neuroner i det limbiske system har en hæmmende virkning på GABA-neuroner. Tidligere har vi gennemgået, hvordan GABA-neuronerne har en hæmmende effekt på de dopamindannende neuroner. Når de opioide neuroner forhindrer GABA-neuronerne i at hæmme de dopamindannende neuroner, bliver resultatet en øget udskillelse af dopamin. Umiddelbart kan det være svært at forstå, men princippet er det enkle, at minus gange minus giver plus. Slutresultatet bliver derfor, at de dopamindannende neuroner i VTA udløser en overstimulation af neuronerne i *nucleus accumbens*.

I 1975 lykkedes det for første gang at isolere en ligand, der var i stand til at aktivere de opioide receptorer. Til alles forbavselse var der tale om et peptid d.v.s. et protein bestående af fem aminosyrer.

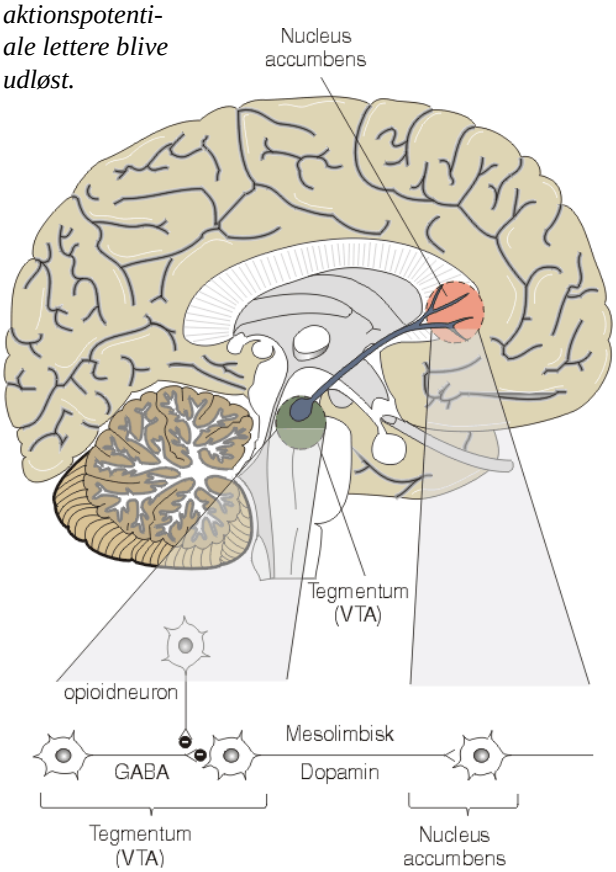


Fig. 7.3. De dopamin-dannende neuroner i VTA hæmmes i deres aktivitet af GABA-neuroner. Hvis GABA neuronet hæmmes af opioider, vil hæmningen på dopaminneuronet falde bort. Dopaminneuronets hvilemembranpotentiale ændres i positiv retning, og dermed vil et aktionspotentiale lettere blive udløst.

Senere forskning skulle vise, at organismen ikke producerer én, men derimod mange forskellige ligander, der kan aktivere de opioide receptorer. I dag inddeles disse opioide ligander i tre hovedgrupper: endorfiner, enkefaliner og dynorfiner.

Det er lidt af en gåde, hvilken effekt **endorfinerne** har i organismen. Nogen afgørende betydning kan stofferne ikke have. For hvis man indgiver en antagonist som naltrexon, der blokerer de opioide receptorer, sker der ikke noget. Egentlig skulle man forvente, at naltrexon skulle øge personens oplevelse af smerte ved at forhindre endorfinernes virkning. Men det sker ikke. Personer, der er i behandling med naltrexon, klager ikke over ændret smerteoplevelse eller for den sags skyld andre bivirkninger.

Konklusionen bliver at endorfinerne og de andre opioide ligander må have en begrænset betydning i organismen.

Opioid-receptorens a- og antagonister

De opioider, der kan binde sig til opioidreceptorerne, kan inddeles i tre grupper, der betegnes agonister, partielle agonister og antagonister.

Agonisterne er kendetegnet ved, at de alle udløser samme fysiologiske reaktion, når de binder sig til de opioide receptorer. Desuden har de forskellige agonister stort set samme affinitet til receptoren. Ved **affinitet** forstås den kemiske tiltrækningskraft mellem agonist og receptor. Eller - sagt på en anden måde - hvis en narkoman om morgenen har fået metadon og derefter om aftenen indtager heroin, vil de to stoffer stå lige i konkurrencen om at binde sig til en ledig opioid receptor. Narkomanen kan derfor have et sidemisbrug af andre agonister f.eks. heroin eller ketogan under metadonbehandling.

Agonisterne adskiller sig fra hinanden i deres fedtopløselighed og halveringstid. Metadon har f.eks. en meget lang halveringstid, og dermed behøver narkomanen kun at indtage stoffet én gang i døgnet for at undgå fysiske abstinenser. Dette er grunden til, at man har valgt metadon til behandling af stofmisbrugere. Heroin derimod har en kortere halveringstid og skal derfor indtages 3 - 5 gange i døgnet.

Endelig har ketogan, der er en syntetisk opioid agonist, høj fedtopløselighed. Stoffet trænger således hurtigt ind i hjernen og fremkalder en kraftig rusvirkning. Er en person derfor i behandling med metadon, kan vedkommende godt opleve en effekt ved samtidig at tage ketogan. Det kan derfor ikke undre, at ketogan er efterspurgt på det illegale marked.

Indtil videre har vi kun beskæftiget os med agonister og antagonister. En tredje type, kaldet **partielle agonister**, er altså delvist agonister og delvist antagonister.

De partielle agonister binder sig til den opioide receptor og fremkalder ligesom agonisterne de føromtalte fysiologiske virkninger. Det specielle ved de partielle agonister er derimod, at de har en meget høj affinitet til receptoren. Er der derfor konkurrence mellem en partiel agonist og en agonist om en ledig receptorplads, så vil den partielle

agonist altid løbe af med sejren. Den kemiske tiltrækningskraft mellem receptoren og den partielle agonist er nemlig så stor, at de almindelige agonister ikke får en chance. Dermed kommer de partielle agonister til at virke som antagonister over for de normale agonister. Stofferne er således både agonister og antagonister.

Dette kan udnyttes i praksis, idet den partielle agonist buprenorphin (tabel 7.1) bruges i behandlingen af narkomaner. Tænker vi os f.eks., at en narkoman er i buprenorphin behandling, så vil personen ikke få fysiske abstinenser p.g.a. buprenorphinets agonistiske effekt. Er den daglige dosis samtidig så stor, at der findes mere end et molekyle buprenorphin pr. opioid-receptor, da vil samtidig indtagelse af heroin ikke have nogen effekt. Dette kan forklares sådan, at hver gang et heroinmolekyle nærmer sig en ledig receptor, vil der altid være et buprenorphin molekyle, der snupper pladsen. En narkoman i behandling med buprenorphin vil således ikke opleve nogen effekt af et sidemisbrug med heroin eller andre agonister.

De partielle agonister kan ikke fremkalde en lige så kraftig fysiologisk effekt som agonisterne. Man mener, dette skyldes stoffets høje affinitet. Man skal her forstille sig, at aktiveringen af neuronet kun sker i det øjeblik, den partielle agonist kobler sig til receptoren. Er der således tale om høj affinitet, vil stoffet ikke blot have let ved at koble sig til receptoren, men også blive hængende i lang tid. Den stærke kemiske tiltrækningskraft mellem receptor og stof vil således forhindre, at en ny sammenkobling, og dermed en ny aktivering af cellen, kan finde sted. Høj affinitet betyder derfor færre stimulationer af neuronet pr. tidsenhed. Resultatet bliver mindre virkning. Erfaringerne viser, at selv ved indtagelse af meget store doser buprenorphin dør man ikke.

Sammenfattende kan det siges, at de partielle agonister selv har en agonistisk virkning på receptoren, samtidig med at de virker antagonistisk over for andre agonister.

Det, der kendetegner **antagonisterne** er, at de har affinitet til opioidreceptorerne, samtidig med at de ikke fremkalder nogen fysiologisk virkning. Receptorerne bliver således blokeret, når man indtager antagonister, som f.eks. nalone. Narkomanen, der har taget for meget heroin og derfor er ved at dø af en overdosis, kan behandles med nalone. Indsprøjter man præparatet i en vene, vil nalonen p.g.a. den høje affinitet gå ind og overtage opioidreceptorpladserne fra heroinet. Resultatet bliver, at narkomanen vågner op i løbet af få minutter, og da heroinet ikke længere har nogen effekt, får personen i løbet af få minutter fysiske abstinenser.

Tabel 7.1. Stoffer der kemisk kan binde sig til opioid-receptorerne.

Opioider		
Agonister	Partielle agonister	Antagonister
Morfin	Buprenorphin	Nalone
Kodein		Naltrexon
Heroin		
Metadon		
Ketogan		

Naltrexon har i modsætning til nalone en halveringstid på op mod 17 timer. Dette udnyttes i behandlingen af stofmisbrugere, der er kommet ud af deres misbrug. Ved indtagelse af 50 mg naltrexon i døgnet vil alle opioid-receptorerne blive blokeret, og dermed er der ingen effekt af samtidig indtagelse af heroin eller andre agonister. Det har vist sig, at kun personer der er meget motiverede, har gavn af denne behandling. Det gælder f.eks. sundhedspersonale, hvor opioidmisbrug optræder hyppigere end i befolkningen som helhed. Årsagen hertil er den lette adgang sundhedspersonale har til morfin, ketogan og lignende.

De generelle betragtninger om, hvordan opioiderne virker på de opioide receptorer gælder også for andre typer af receptorer. I dette tilfælde har vi taget udgangspunkt i opioid-systemet, fordi det er her, vores viden er størst. Men de samme ræsonnementer kunne gennemføres for hash-receptorerne, blot er vores viden om hash-antagonisterne begrænset, og man har til dato ikke fundet en partiel hash-agonist.

Rusmidlerne virker forskelligt

I en særlig type forsøg har det været muligt at påvise, hvordan dyr er i stand til meget præcist at skelne et rusmiddel fra et andet. Disse forsøg kaldes for **diskriminerings-forsøg** og skal gennemgås her.

I et bur, indrettet som vist på fig. 7.4., kan der sættes en svag strøm til den del af gulvet, som udgøres af metaltremmer. Når dyret befinder sig her, udsættes det for præcis så meget strøm, at det er ubehageligt, men ikke farligt. Til højre og venstre for midten er der døre til de dele af buret, hvor gulvet ikke er elektrisk. Når en rotte placeres i buret som vist på figuren, kan den p.g.a. væggene ikke se, om dørene er åbne eller lukkede.

Forsøget begynder med, at man i bughulen på rotten indsprøjter lidt saltvand også kaldet placebo. Herved forstås et stof, som ikke har nogen virkning på dyret. Efter en halv time placerer man rotten i buret som vist på figuren. Den vil nu løbe rundt og lede efter en måde, hvorpå den kan komme væk fra det elektriske gulv. Ved en tilfældighed vil rotten opdage, at gulvet på den anden side af den åbentstående dør ikke er elektrisk. Proceduren gentages dagligt gennem nogen tid, og til sidst har rotten lært lektien, nemlig at løbe til højre for at komme væk fra det, der er ubehageligt.

Herefter går man over til at indsprøjte en lille dosis hash i stedet for placebo. Når stoffet virker - altså er kommet op til hjernen - efter en halv time, sætter man dyret ned i buret. Til forskel fra før er den højre dør nu lukket, hvorimod den venstre er åben. Rotten vil løbe til højre, som den plejer, men bliver forvirret, når den opdager, at døren er lukket. Noget frustreret vil den løbe rundt i buret, indtil den opdager, at den venstre dør står åben, gennem hvilken den dermed kan slippe væk fra det elektriske gulv. I de følgende dage får rotten en indsprøjtning enten med hash eller med placebo. Ved indgift af hash står den venstre dør åben, mens det er den højre, når der indsprøjtes placebo.

Efter nogen tid har rotten lært, at når den oplever hashrusen, skal den løbe til venstre, og til højre, når den ikke kan mærke noget.

Hvis begge døre nu åbnes, fortsætter rotten med at følge mønstret som ovenfor beskrevet. Den har så at sige lært at skelne hash fra placebo. Men ikke nok med det, rotten vil også løbe til højre, når vi indsprøjter ethvert andet rusmiddel. Egentlig skulle man forvente, at når rotten følte sig påvirket af det ene eller andet rusmiddel, så ville den vælge den venstre dør, men dette er ikke tilfældet. Kun den påvirkning, som hash giver, vil få rotten til at løbe gennem den venstre dør.

Gentager vi forsøget som ovenfor beskrevet, men bruger heroin i stedet for hash, vil rotten blive oplært til at løbe gennem den venstre dør, når den mærker heroinrusen. Ved indgift af andre rusmidler vil den bruge den højre dør, men ikke i alle tilfælde. Indsprøjter vi nemlig morfin i en heroinafhængig rotte, ville den løbe til venstre. Vi kan altså konkludere, at rotten ikke er i stand til at mærke forskel på, om det er heroin eller morfin, den er blevet påvirket af. De to stoffer må derfor antages at give den samme rusoplevelse og dermed virke de samme steder i hjernen. Dette har andre forsøg også dokumenteret, at stofferne gør.

Tager vi igen udgangspunkt i den heroinafhængige rotte, har det kunnet vises, at antagonisterne er i stand til ophæve virkningen af heroin. Indsprøjter vi en antagonist og venter indtil den virker, løber rotten gennem den højre dør, selv om den forinden har fået heroin. Dyret er altså ikke i stand til at mærke heroinrusen.

Disse forsøg er gennem tiden blevet brugt til at teste virkningen af nyopdagede stoffer. F.eks. foregår der for tiden omfattende dyreforsøg med et stof, der ophæver THC's rusvirkning.

Vi har i det foregående vist, at rusmidlerne påvirker belønningssystemet, der har afgørende betydning for udviklingen af psykisk afhængighed. Udover dette fællestræk virker de enkelte rusmidler også andre steder i hjernen. Resultatet bliver, at forskellige rusmidler giver forskellige rusoplevelser, f.eks. opleves en nikotinrus forskelligt fra en alkoholrus.

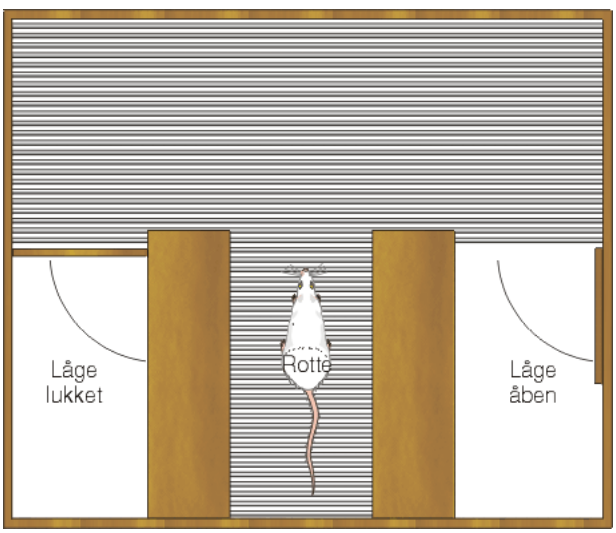


Fig. 7.4. Forsøgsbur set ovenfra til undersøgelse af, hvor præcist rotter kan skelne et rusmiddel fra et andet. Den del af gulvet, som udgøres af metaltremmer, er elekrisk. Døren til højre er åben.

Opioiderens fysiologiske virkninger

Det, de fleste forbinder med opioider, er narkomani og god smertestillende effekt. Mange har i forbindelse med indlæggelse på hospital fået disse stoffer som led i smertebehandling.

Smerte defineres som en ubehagelig sensorisk og emotionel (følelsesmæssig) psykisk oplevelse, der optræder i sammenhæng med en vævsskade eller truende vævsskade.

Der indgår således to komponenter i smerteoplevelsen, nemlig den sensoriske og den psykiske.

I hud, slimhinder og indre organer findes sensoriske nerver, der transmitterer smerteimpulser (*nociceptive impulser*) fra kroppen til CNS. Når der f.eks. opstår en vævsskade ude i huden, vil der fra det beskadigede område blive sendt impulser til rygmarven gennem smertenerver. Se fig. 7.5. I rygmarven afgiver dette første neuron et transmitterstof kaldet substans P, som aktiverer et intermediært neuron. Dette neuron, hvis axon er meget kort, danner bindeled til det andet neuron i nervebanen, som sender nerveimpulsen fra rygmarven op til thalamus i storhjernen. Her danner det andet neuron synapse med det tredje neuron, hvis axon overfører smertesignalet til den del af cortex som registrerer smerte.

Den smertelindrende virkning af opioider finder sted på flere niveauer, bl.a. i rygmarven og i thalamus. Her findes naturligt smertedæmpende neuroner, der betjener sig af transmitterstoffet endorfin. Opioiderne virker som agonister på endorfinernes receptorer. I denne sammenhæng vil en mere omfattende gennemgang af, hvad der sker, føre for vidt. Blot skal vi konstatere at opioiderne hæmmer udskillelsen af transmitterstof, dels mellem første neuron og det intermediære neuron i rygmarven, dels mellem andet og tredje neuron i thalamus. Måden hvorpå denne hæmning finder sted fremgår af fig. 7.6.

Den euforiske virkning, som opioider fremkalder, er karakteriseret ved en stærk oplevelse af velvære, tilfredshed, ligegyldighed og angstdæmpning. Det er frem for alt denne psykiske tilstand, opioidmisbrugere efterstræber, og derfor indtager de stoffet igen og igen. Med tiden skifter euforien karakter og bliver mindre intens, samtidig med at der udvikles tolerans. Dette fører til et stigende forbrug af rusmidlet. På dette stadium indtager misbrugeren stoffet af flere forskel-

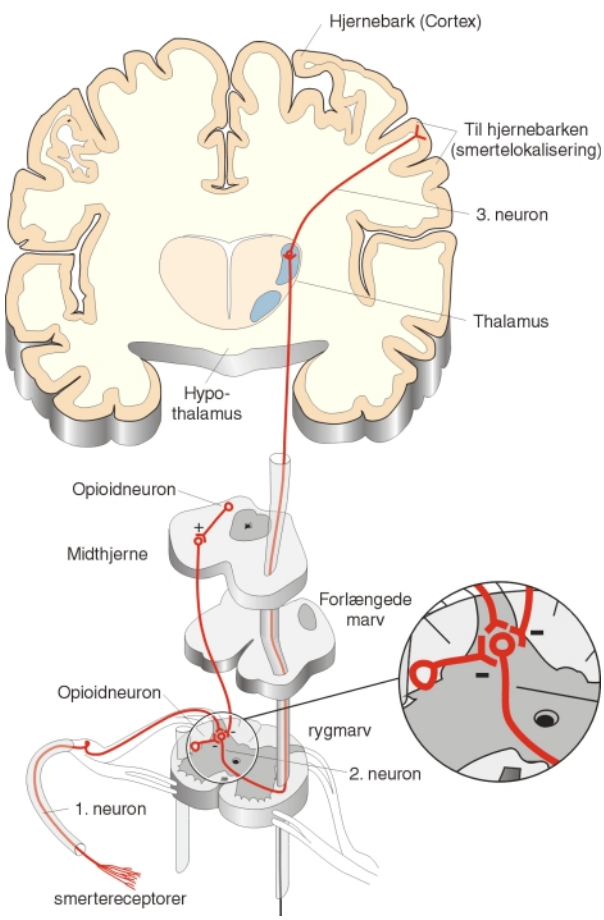


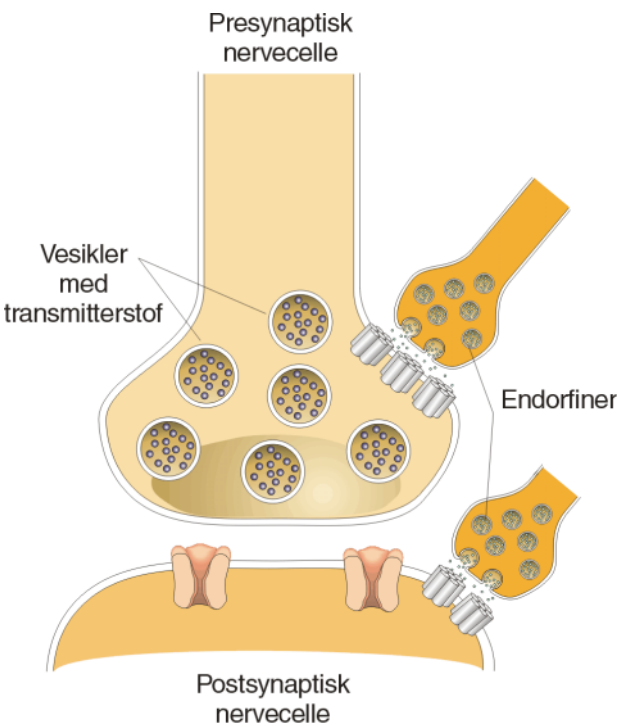
Fig. 7.5. Skematisk fremstilling af smertebanerne. Opioidneuroner på forskellige niveauer i CNS kan hæmme smerteimpulserne , så de ikke når til bevidstheden.

lige grunde. Dels for at opretholde en tilstand af velvære, dels for at undgå det psykiske ubehag ved at møde virkeligheden og endelig for at modvirke de fysiske abstinenser.

Opiaterne har en direkte dæmpende effekt på respirationscenteret. Effekten er dosisafhængig og ved indtagelse af en for stor dosis, vil personen dø af respirationsstop. Dette er en af de afgørende bivirkninger ved opioider.

Af andre opioidvirkninger skal kort nævnes den hostestillende effekt. Herudover ses svimmelhed og opkastning, som er generende bivirkninger, der for nogle betyder, at de ikke kan tåle opioider. Endelig bruges opioider i behandlingen af diarré, idet præparaterne nedsætter tarmens bevægelse (peristaltik). Vand bliver dermed optaget mere fuldstændigt fra tarmen samtidig med at der sker et fald i udskillelsen af sekret fra slimhinden.

Fig. 7.6. Når smertehæmmende neuroner afgiver endorfin hæmmes impulserne i smertebanerne.



Heroinmisbrug

Heroin er et rusmiddel, der globalt giver mange menneskelige, sociale og økonomiske problemer.

Det er et stadig tilbagevendende spørgsmål, hvorfor nogle personer bliver narkomaner efter kort tids brug af opioider, hvorimod andre kan klare langvarig smertebehandling med morfin uden at bliver psykisk afhængig. Alt tyder på, at der er tale om et multifaktorielt problem, hvor sociale forhold og personlige egenskaber har betydning.

Her i landet skønner man, at der er ca. 14.000 narkomaner, der sprøjter sig med heroin. Prisen for et fix ligger på ca. 200 kr. Da det kræver 3 - 5 fix om dagen, hvis de fysiske abstinenser skal undgås, er det en dyr fornøjelse at være stiknarkoman. Langt hovedparten af det finansielle grundlag for misbruget tilvejebringes gennem prostitution og kriminalitet.

De fleste narkomaner begynder med deres misbrug i teenage-årene. Hvis de fortsat er i live 10 - 15 år senere, søger mange behandling for at komme ud af misbruget. Det er en vanskelig opgave, dels fordi den psykiske afhængighed er stor, dels fordi narkomanens personlighedsudvikling er skadet af livet som misbruger.

Ved at sprøjte sig med heroin gennemlever narkomanen fire stadier. Kort efter indtagelsen kommer »suset«. Denne første fase, der varer nogle minutter, er betinget af den pludselige massive stimulation af mange receptorer på én gang i

det limbiske system. Næste fase, hvor der er en konstant koncentration af heroin omkring receptorerne, kaldes for at være »høj«. Dette varer i 20 - 30 min. og afløses af »koksefasen«. På overgangen fra at være høj til koksefasen bliver heroinet fordelt i kroppen. Meget af stoffet optages i fedtvævet, hvorfra det igen langsomt afgives til blodet. I »koksefasen« - der varer 2-4 timer - er man i en sløv, apatisk, søvnig tilstand.

Når tilstrækkelig meget af heroinet er metaboliseret, begynder abstinenserne at melde sig. Dette er den fjerde fase, som er karakteriseret ved udtalt fysisk og psykisk ubehag. I denne tilstand er misbrugeren villig til at gøre, hvad det skal være, for at få et nyt fix.

Narkomaner har en betydelig overdødelighed. Mange går til p.g.a. overdosering, især hvis de blander heroin og benzodiazepiner (se afsnittet om benzodiazepiner side 69). Andre dør af smitsomme sygdomme, hvoraf HIV/AIDS og hepatitis (leverbetændelse) er de hyppigste. Endelig optræder der mange selvmord i gruppen af stiknarkomaner.

I Danmark har vi ca. 25 AIDS-syge stiknarkomaner pr. 1 million indbyggere. I Sydeuropa er dette tal meget højere, og det topper i Spanien med omkring 700 AIDS - syge narkomaner pr. 1 mill. Årsa-

Hjernens dynamiske funktion

For bedre at forstå, hvor kompleks hjernen egentlig fungerer, skal der her gennemgås nogle praktiske eksempler.

De fleste har sikket oplevet den situation, hvor man pludselig opdager, at man har skåret sig. Man ved ikke, hvornår skaden er sket, ligesom det først er synet af blodet og såret, der får én til at registrere smerten. Da skaden skete, blev der sendt nociceptive impulser til den sensoriske cortex, men smerten nåede ikke frem til bevidstheden, fordi man var dybt optaget af noget andet. Det at være koncentreret om at udføre en handling, kan altså hæmme smerteoplevelsen. Hjernen har registreret styrken af den nociceptive impuls. I et samspil med de hæmmende feed-back mekanismer er hjernen nået til det resultat, at skaden ikke var så alvorlig, at man skulle forstyrres i sit forehavende. Havde skaden derimod været værre, ville CNS måske have truffet et andet valg. Der finder således hele tiden en dynamisk afvejning sted, inden der træffes beslutninger.

Ved alvorlige ulykker, katastrofer eller i krigssituationer er det ikke ualmindeligt, at selv svært tilskadekomne kan foretage sig de mest utrolige handlinger uden at opleve smerte. F.eks. er det ikke ualmideligt at gå på et brækket ben for at komme væk fra en brændende bil. Det er først når faren er drevet over, personen oplever det gør ondt.

gen til denne forskel er bl.a., at vi her i landet uddeler rene sprøjter og kanyler til stofmisbrugere, ligesom det gennem de sidste 20 år har været let at komme i metadonbehandling.

I behandlingen af narkomaner bruges langt overvejende metadon,

Bjørne, opioider og overlevelse

Svært sårede personer har en bedre overlevelseschance, når de hurtigt bliver gjort smertefrie med morfin. Denne erfaring har været kendt gennem mange år. Årsagen hertil, mener man, er morfinets evne til at bryde den chocktilstand, man kommer i ved svær tilskadekomst. Ny forskning peger på, at morfinet antagelig også har en anden og mere direkte virkning ved at nedsætte stofskiftet.

For nogle år siden satte en gruppe forskere sig for at undersøge, hvad der sker, når store varmblodede dyr som den amerikanske bjørn går i vinterhi. Den fysiologiske gåde er nemlig, hvordan bjørnen overlever ikke at drikke vand gennem flere måneder og samtidig holde varmen. Under normale forhold gælder der, at stofskiftet, der sikrer den nødvendige kropstemperatur, producerer en række affaldsstoffer. Disse skal dyret kunne komme af med gennem urinen. Nyrerne kræver derfor et minimum af vand for at kunne fungere.

Det har vist sig, at bjørnen producerede et særligt stof, der nedsatte stofskiftet og dermed produktionen af affaldsstoffer. Det stof, forskerne isolerede kaldte de for *hibernal.*

Undersøgelser af hibernal har vist, at der er tale om et peptid, i familie med liganden enkefalin - altså en slags opioid.

Hibernal har man nu fremstillet syntetisk, og foreløbige resultater har vist, at stoffet kan nedsætte stofskiftet i levende organismer. Denne effekt har foreløbig givet nogle meget lovende resultater ved organtransplantation og i situationer med svær tilskadekomst. Tilsættes f.eks. hibernal, til den transportvæske, transplantations-organer opbevares i, opnås en 5-6 gange længere overlevelse af organerne. I dag har man kun 24-36 timer fra en nyre er udtaget, til den igen skal være indopereret i et menneske. Med den længere holdbarhed for organer uden for kroppen kan man forvente bedre resultater ved transplantationer.

Når det drejer sig om tilskadekomst har man inden for den amerikanske hær lavet nogle interessante undersøgelser. Giver man således hibernal til sårede, tyder meget på at overlevelsen kan bedres betydeligt. Effekten ligger i at stofskiftet nedsættes, og dermed reduceres ikke blot kravet om ilt og næringsstoffer, men samtidig falder mængden af dannede affaldsstoffer. Når stofskiftet nedsættes, kan man derfor bedre overleve et større blodtab, en punkteret lunge osv.

Fig. 7.7. Ved at ridse i valmuens frøkapsel, løber den opiumsholdige saft ud og tørrer. De indtørrede dråber indsamles og bruges til heroinfremstilling. Foto: UNDCP.

En kold tyrker

Når narkomanen stopper sit misbrug af heroin og derefter gennemlever sine abstinenser uden brug af medicin, taler man om at personen tager »en kold tyrker«. Et af de klassiske abstinenssymptomer er kuldegysninger, hvor man får gåsehud. På amerikansk taler man ikke om gåsehud men derimod om en »cold turkey« altså en kold kalkun. Turkey er fejlagtigt blevet oversat til tyrker og i denne form blevet optaget i det danske sprog. Der er således ikke tale om racistiske undertoner, men om forkert oversættelse.

fordi stoffet har en lang virkningstid og let optages fra mave-tarmkanalen. Dette betyder, at man kun behøver at indtage stoffet én gang i døgnet. Heroin derimod virker kun i 6 - 8 timer, men derudover er der ingen afgørende forskelle på de to stoffer. I realiteten kan alle agonisterne bruges i behandling af et stofmisbrug. Undersøgelser har f.eks vist, at narkomaner ikke kan mærke forskel på, om de får heroin eller metadon, hvis man ikke fortæller dem i forvejen, hvad det er man giver dem.

De centralstimulerende stoffer; amfetamin, kokain og ecstasy

De rusmidler, der indtil nu har været omtalt, er karakteriserede ved at fremkalde en mere eller mindre udtalt sløvhed. Amfetamin, kokain og ecstasy virker derimod stimulerende på CNS, så man føler sig vågen og opstemt.

Brugen af de centralstimulerende stoffer giver en udtalt psykisk afhængighed. Dette skyldes antageligt stoffernes meget direkte virkning på belønningssystemet gennem påvirkning af dopamin i *nucleus accumbens* (se fig. 7.3). Nogle personer skal kun indtage kokain enkelte gange for at blive afhængige. Herefter vil stoffet på afgørende vis styre personens tilværelse.

Specielt den manglende søvn, som brugen af de centralstimulerende stoffer medfører, gør at hjer-

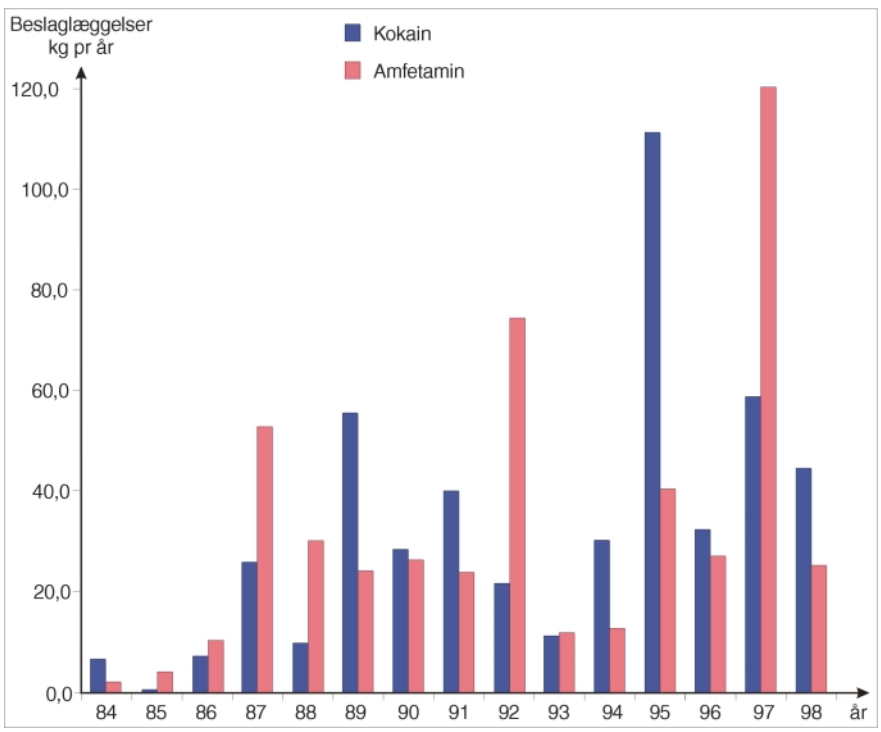


Fig. 8.1. Opgørelse over politiets beslaglæggelser af amfetamin og kokain.

nen og kroppen efter få dages brug kræver ro og hvile. Stofferne bruges derfor i ryk. Efter to til tre dages brug hviles der ud i nogle dage inden næste tur. De sløvende rusmidler kan derimod tages dagligt, og dermed er kroppen under en konstant påvirkning af rusmidlet.

Den væsentligste forskel på amfetamin og kokain - set fra brugerens side - er stoffernes halveringstid. $T_{½}$ for kokain er omkring 30 min. og ca. 4 timer for amfetamin.

Forbruget af kokain, ecstasy og amfetamin

Politiets beslaglæggelser af kokain og amfetamin i Danmark anses for at være et groft mål for forbruget. Som det fremgår af fig. 8.1, er der over de sidste ti år sket en stigning i den samlede konfiskerede mængde af kokain og amfetamin.

Udviklingen på det illegale marked er i de senere år gået imod faldende priser og stigende kvalitet. Et gram kokain kostede i 1984 omkring 1.000 kroner på gaden, i dag kan den samme mængde fås for 200 kr.

Kokain

Kokainets historie

Kokain har været kendt og brugt som rusmiddel af indianerne i Sydamerika gennem årtusinder. I landene Colombia, Peru og Bolivia, hvor kokabusken er en naturlig del af vegetationen, har indianerne tillagt planten religiøs betydning for dens guddommelige kraft. Tygning af kokablade har derfor indgået i mange religiøse og sociale ceremonier. Desuden har stoffet været brugt medicinsk som lokalbedøvende og sultstillende middel.

I de lande, hvor kokaintygning altid har været en del kulturen, har befolkningen i dag - med tilladelse fra FN - lov til at dyrke og bruge kokablade. Flyver man f.eks. indenrigs i Peru, kan man opleve at få serveret kokain-te.

I Europa var det den kendte psykolog Sigmund Freud, der i 1884 gjorde kokain kendt. Han brugte det i behandlingen af depressioner, en psykisk tilstand hvor patienten er trist, modløs, opgivende og uden initiativ. I begyndelsen var Freud meget begejstret over kokainets virkning. Patienterne fik det på kort tid bedre. Alle symptomerne på depression forsvandt. Efterhånden blev han dog klar over, at stoffet havde en kedelig bivirkning - nemlig den psykiske afhængighed. Når patienterne havde været i behandling med kokain gennem nogle uger, var de blevet afhængige, og ville ikke stoppe brugen af stoffet. Siden har Freud betegnet kokain som menneskehedens tredje svøbe efter alkohol og heroin.

Som et kuriosum kan det nævnes at Coca-Cola - der blev lanceret i 1886 - indtil 1903 indeholdt

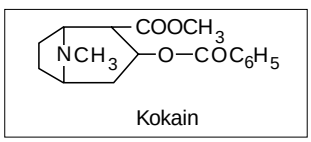


Fig. 8.2. Kokainets molekylære struktur.

kokain i en sådan mængde, at det virkede opkvikkende.

Ifølge FN's særorganisation for kontrol med narkotika, UNDCP, er forbruget af kokain i verden steget med en faktor 3,5 siden 1985, og er fortsat stigende. Den anslåede årlige produktion af kokain på ca. 1.000 tons repræsenterer en værdi af ca. 1.020 milliarder kr. i gadepriser.

Kokains kemiske egenskaber

Kokain, som er et alkaloid, findes i bladene på træet Erythroxylon coca, der vokser vildt i Peru og Bolivia. **Alkaloider** er naturligt forekommende svagt basiske forbindelser, der indeholder et kvælstofatom. Ved at opløse bladene i en blanding af petroleum og stærk syre, dannes koka-pasta, som raffineres videre til det 100% rene krystallinske *kokain-hydroklorid*. I denne form eksporteres stoffet fra narkokartellerne i Syd- og Mellemamerika.

Fig. 8.3. Kokabusk - Erythroxylon coca. Foto: UNDCP

Kokain-hydroklorid kan ikke indtages ved rygning. Dette skyldes, at stoffet forbrænder ved den temperatur, der findes i gløden på en pibe. Indsprøjtning eller snifning er derfor de fortrukne måder at indtage kokain på. Det samme gælder for amfetamin.

Tendensen på rusmiddelområdet går konstant i retning af at gøre stofferne mere virkningsfulde eller potente, som det også kaldes. Dette kan opnås ved at ændre stoffets molekylestruktur, så det lettere optages, hurtigere fordeles, uhindret passerer blod-hjerne barrieren og har bedre receptoraffinitet. For kokain kan dette opnås ved at bringe kokain-hydrokloridet tilbage på sin alkaliske form, kaldet »free-base« eller »crack«. Kemisk er der tale om enten at blande kokain-hydroklorid med ammonium hydroxid, og derefter ekstrahere det i et organisk opløsningmiddel (»free-base«), eller ved at blande stoffet med natriumbikarbonat i en vandig opløsning (»crack«). I begge tilfælde afsluttes processen med at bringe stoffet tilbage på krystallinsk form. Det basiske kokain er dermed blevet mere fedtopløseligt og passerer nu hurtigere over blod-hjernebarrieren. Samtidig er temperaturen, som det forbrænder ved, blevet hævet så meget, at det nu kan ryges.

Hvor afhængig bliver man?

Brugen af rusmidler giver afhængighed. Det var netop det krav, vi stiller til et givet stof for at kalde det et rusmiddel. Ikke alle rusmidler er lige afhængighedsskabende. Nogle stoffer skal kun bruges få gange, mens andre kan indtages i

Identificering af rusmidler

Efter indtagelse af rusmidler kan nedbrydningsprodukterne, også kaldet metabolitterne, spores i urinen. De undersøgelsesmetoder, der i dag er til rådighed, er meget følsomme, d.v.s. meget små mængder af stoffet kan registreres. Det er således muligt efter indtagelse af to skefulde sorte birkes (den hvide valmues frø) at spore morfin i urinen nogle timer senere.

Et andet sted, hvor rusmidlerne kan spores, er i håret. Hvis man f.eks. har indtaget kokain, mens hårcellerne blev dannet, vil små mængder af stoffet være tilbage i de døde hårceller. På denne måde kan man få et indtryk af, hvilke rusmidler personen tidligere har indtaget.

Fremgangsmåden er den, at man tager en hårlok og lægger den mellem to stykker klisterpapir, markerer den ende, der har været tættest ved hovedbunden, og derefter klipper hårlokken op i længder af ½ cm. Da hår normalt vokser 1 cm. pr. måned, vil ½ cm. svare til ca. 14 dages hårvækst. Ved at teste for rusmidler i hver af de afklippede stykker, kan man få en profil af personens rusmiddelforbrug for hver 14 dage over en periode, der svarer til hårets længde.

Metoden benyttes især i Amerika, hvor den bl.a bruges til løbende at kontrollere ansatte i f.eks. atomindustrien, flyveledere og andre med ansvarsfulde jobs. Endelig har metoden fundet anvendelse ved arkæologiske udgravninger, hvor man ved fund af mennesker kan spore, hvilke rusmidler de har indtaget inden de døde.

flere år, inden den psykiske afhængighed indtræder.

Hvor afhængighedsskabende de enkelte stoffer er i forhold til hinanden, har været undersøgt på forsøgsdyr. Dette blev gjort med brug af en Skinner-box, hvis indretning blev ændret, således at pedalen skulle aktiveres et varierende antal gange, inden belønningen faldet i form af heroin. Der var således tale om en indretning, der kunne sammenlignes med en spillemaskine - en »enarmet tyveknægt«.

For spilleautomater gælder der to simple regler, hvis spillelidenskaben skal provokeres. For det første skal gevinsten være af varierende størrelse. For det andet må der ikke være gevinst hver gang. En »enarmet tyveknægt«, der giver en krone igen, hver gang man smider en krone i, gider ingen spille på.

Ved at udnytte de to spilleregler i Skinner-boxen blev rotten så at sige sat på arbejde, hvis den ville have sit rusmiddel. Mængden af det arbejde - målt ved antallet af pedalaktiveringer - dyret var villig til at præstere, blev taget som udtryk for, hvor psykisk afhængighedsskabende rusmidlet var.

Forsøgsresultaterne har vist, at kokain er det mest afhængighedsskabende rusmiddel. En abe vil f.eks. arbejde sig til døde for at få

sin kokaintrang tilfredsstillet. Den vil alene interessere sig for at aktivere pedalen og ikke bruge tid på at æde, selvom den har fri adgang til føde. Stort set lige så galt går det med mennesker, især hvis kokain indtages som crack.

Et andet stof, der er stærkt afhængighedsskabende, er nikotin. De fleste rygere vil sikkert erkende, at de efter få måneders brug af tobak blev afhængige. Hvis alkohol f.eks. var lige så afhængighedsskabende som nikotin, ville en langt større del af befolkningen lide af alkoholafhængighedssyndrom.

Absorption, distribution og elimination

Kokain sniffes gennem et kort sugerør op i næsen, hvorfra det hurtigt passerer over i blodet. For at opnå hurtig effekt vil de personer, der er meget afhængige, indsprøjte stoffet. »Crack« og »free-base« ryges og kommer derfor ind i blodet over lungeslimhinden.

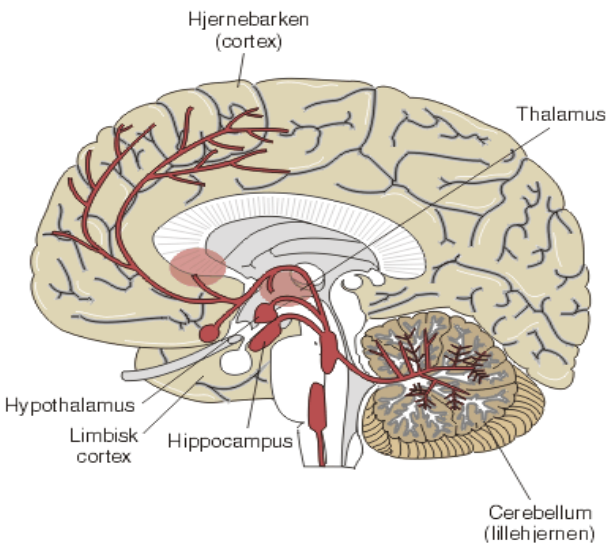


Fig. 8.4. De serotoninerdannende neuroners udbredelse i hjernen med tilhørende vigtige ledningsbaner.

Når kokain-hydroklorid spises, er optagelsen over mave-tarmslimhinden langsom og ufuldstændig. Samtidig metaboliseres en meget stor del af stoffet ved første passage gennem leveren. Resultatet bliver, at kun 25% af den indtagne kokain kommer rundt i kroppen. Der er således tale om en lille biotilgængelighed, når kokain spises. Samtidig betyder den langsomme optagelse - ca. 1 time - at der ikke indtræder noget sus.

Suset, der varer i nogle minutter, er en særlig behagelig psykisk tilstand præget af eufori. Biologisk kan tilstanden forklares med, at mange receptorer i det belønningssystemet (VTA) bliver påvirket på én gang.

Hvis kokain derimod indsprøjtes, vil der kun gå ca. 30 til 60 sekunder, inden der er opnået maksimal koncentration i CNS. Dette giver et kraftigt sus med udtalt eufori, som er en tilstand, mange misbrugere efterstræber. Meget tyder på, at der er en sammenhæng mellem udviklingen af den psykiske afhængighed og styrken af det sus, et givet rusmiddel fremkalder. Kraftigt sus giver stor afhængighed.

Kokain passerer hurtigt over blod-hjerne barrieren og ind i CNS. En del vil blive optaget i kroppens fedtvæv, hvorfra det langsomt afgives til blodet. Har man derfor indtaget kokain regelmæssigt gennem en længere periode, kan små mængder måles i urinen flere uger efter sidste indtagelse.

Den korte halveringstid for kokain ($T_{½}$ = 30-90 minutter) skyldes først og fremmest en meget effektiv metabolisering i leveren. Ved

denne proces bliver stoffet inaktivt og samtidig omdannet til en mere vandopløselig form, så det gennem nyrerne kan filtreres ud i urinen.

Udover leverens enzymer findes der i blodet et enzym - cholinesterase, som også nedbryder kokain. Nogle få procent (ca. 2,5) af befolkningen har ikke dette enzym i blodet, hvorfor kokain hos disse personer har en længere halveringstid.

Kokains virkning på CNS

Kokain har en antagonistisk effekt på de dopamindannende transportprotein-receptorer i belønningssystemet. Stoffet forhindrer på denne måde, at dopamin fjernes fra synapsespalten ved den normale transport tilbage ind i det præsynaptiske neuron (se fig. 1.12.).

Resultatet bliver en forhøjet koncentration af dopamin i synapsespalterne, og dermed udløses der flere nerveimpulser end normalt.

Udover denne antagonistiske effekt i det dopamindannende system har stofferne en tilsvarende virkning på to andre vigtige transmittersystemer.

Det ene system benytter serotonin som transmitter. De serotonindannende neuroner findes i stort tal i hjernestammen, hvorfra de sender axoner til storhjernen, det limbiske system, hippocampus, og hypotalamus. Serotonin indgår i reguleringen af kropstemperatur, vågenhed og seksuel aktivitet. Endelig har serotonin en afgørende indflydelse på vores humør. En lav aktivitet i det serotonin-dannende system fører til depression. Det er netop her »lykkepillerne« Fontex og Cipramil virker ved at blokere genoptagelsen af serotonin. Altså en mekanisme, der virker efter samme princip som kokain. Fordelen ved lykkepillerne er, at de er meget selektive i deres virkning. De blokerer kun de receptorer, der forestår genoptagelsen af serotonin. Kokain derimod blokerer også for genoptagelsen af dopamin. Det er denne sidste virkning, der medfører udviklingen af psykisk afhængighed.

Det andet system, hvor stoffet har en effekt, er i neuroner, der bruger noradrenalin som transmitter. De noradrenalindannende neuroner forekommer især i hjernestammen. Herfra sendes der ledningsbaner til storhjernen, det limbiske system, hypotalamus og lillehjernen. Endelig er der ledningsbaner, der passerer ned gennem rygmarven og hæmmer udskillelsen af substans P (se side 81). En øget udskillelse af transmitterstoffet noradrenalin fører til en positiv følelse af øget selvtillid, nedsat smerteoplevelse, højere blodtryk, og en større parathed i orienteringsrefleksen.

Orienteringsrefleksen har til formål at øge vores opmærksomhed mod sanseindtryk. Flytter man f.eks. ind i en bolig, der ligger i umiddelbar nærhed af en lufthavn, vil man i en periode være generet af lyden fra de startende og landende fly. Efter nogen tid har CNS vænnet sig til lydene. Man bliver ikke længere generet af støjen. Egentlig hører man stadig lyden, men den kommer ikke til ens bevidsthed, idet CNS har fundet, at der ikke er tale om noget farligt. Der er således sket det, der kaldes

Kokain og Serenase

Serenase er et medicinsk præparat, der hører til i gruppen af neuroleptika. Det bruges i behandlingen af psykotiske sygdomme og virker i CNS som en antagonist på de dopaminbindende receptorer. Man skulle forvente, at serenase med sin evne til at blokere de dopaminbindende receptorer ville kunne ophæve virkningen af kokain, men dette er ikke tilfældet. Grunden hertil er for det første, at serenase og kokain virker på forskellige receptorer. Hvor kokain blokerer den præsynaptiske genoptagelse af dopamin, virker serenase som antagonist på den postsynaptiske dopamin-receptor. For det andet er serenase kun en svag antagonist. I konkurrence mellem dopamin og serenase er det i de fleste tilfælde dopaminet, der vinder, når det gælder om at binde sig til receptoren. Dette er den biologiske forklaring på, at man ikke kan behandle en kokainforgiftning med serenase.

en habituering af orienteringsreflekssen.

De fysiologiske virkninger af kokain

Kokain har tre fremtrædende virkninger, hvor den mest kendte er stoffets centralstimulerende effekt. Dette indebærer at man bliver vågen, aktiv og opstemt. Kokain har gode lokalbedøvende egenskaber og bruges i denne sammenhæng medicinsk. Specielt ved operationer i øjet bruges kokain som lokalbedøvelsesmiddel.

Kokainets tredje og sidste virkning er evnen til at få de glatte muskelceller i blodkar til at trække sig sammen.

De to sidste virkninger af kokainet finder sted uden for CNS og betegnes derfor som stoffets perifere virkninger.

Den centralstimulerende virkning af kokain er dosisafhængig. Det betyder, at en større dosis giver en større effekt. Personen, der f.eks. holder sig vågen på en lille dosis kokain, vil blive motorisk urolig på en større dosis. Ved indtagelse af store doser kokain på en gang, kan vågenheden blive så stor, at man ser og hører ting, som ikke er der. I den situation er personen psykotisk (sindssyg) og lider af det, som kaldes et akut kokain delirium (se tillige alkoholdelirium side 50).

Ved en psykose forstås ændret realitetssans. Tilstanden er karakteriseret ved en lang række forskellige symptomer. F.eks. kan personen føle sig forfulgt, uden at nogen i omgivelserne rent faktisk forfølger vedkommende. Et andet symptom kan være en oplevelse af tanketyveri, hvor man føler at ens tanker bliver stjålet af andre. Sidder man f.eks. og ser fjernsyn, er det som om, det man lige har tænkt, bliver sagt af speakeren. Endelig kan man blive i tvivl om, hvem man selv er, som det ses ved skizofreni.

For den, der ikke er psykotisk, kan det være svært at leve sig ind i, hvordan en psykotisk tilstand opleves. Personer, der har prøvet det, beskriver tilstanden som at gennemleve et mareridt i vågen tilstand. Hvad der sker i hjernen under en psykose, er ikke kendt. Undersø-

gelser har dog vist, at personer, der lider af en skizofren psykose, har mere dopamin i CNS end normale.

I behandlingen af psykoser benyttes, som tidligere omtalt, en særlig gruppe af stoffer, kaldet neuroleptika. Et af disse præparater hedder Serenase. Det virker ved at blokere de postsynaptiske dopamin receptorer. Præparatet er derfor en dopamin-antagonist og hæmmer dermed aktiviteten i de nervebaner, hvor dopamin er transmitterstof. Kokain har den modsatrettede virkning, idet stoffet øger mængden af dopamin i synapsespalten og dermed stimulationen af det postsynaptiske neuron, præcist som det ses hos skizofrene. Det kan derfor ikke undre, at kokain indtaget i store doser, er i stand til at fremprovokere psykotiske symptomer.

Dopamin er som tidligere beskrevet et vigtigt transmitterstof i belønningssystemet. Som beskrevet på side 91 har kokain en direkte virkning på nervebanerne i dette system. Ved indtagelse af kokain øges stimulationen af neuronerne i nucleus accumbens. Man mener denne meget direkte og kontante effekt på belønningssystemet er årsag til, at kokain er så afhængighedsskabende, som tilfældet er.

Som omtalt tidligere fører indtagelse af kokain også til en øget serotonin-aktivitet i CNS. Dette transmitterstof har stor betydning for vores stemningsleje, altså om man er i godt eller dårligt humør. Den medicinske behandling af depressioner har netop til formål at øge serotonin aktiviteten i hjernen. Dette kan opnås med de medicinske præparater Fontex og Cipramil. Kokain virker på samme måde, og har derfor en god positiv behandlingseffekt på den depressive tilstand. De alvorlige bivirkninger, som opstår p.g.a. af den psykiske og fysiske afhængighed, er årsagen til, at stoffet aldrig har fundet anvendelse i behandlingen af depressioner. Freud gjorde - som tidligere omtalt - den samme erfaring, da han brugte kokain i behandlingen af depressioner dog uden at kende den biologiske forklaring.

Kokains lokalbedøvende virkning skyldes stoffets evne til at blokere elektriske impulser i de perifere nerver. Ved en direkte ændring af cellemembranens permeabilitet kan stoffet forhindre Na^+-ionernes bevægelse ind i neuronet. Konsekvensen bliver, at tærskelværdien

Skær det syge bort, doktor !

I Columbia, Peru og Bolivia, hvor misbruget af kokain er et stort problem blandt unge, har man forsøgt at behandle afhængigheden neurokirurgisk. Man er ganske enkelt gået ind og har skåret nervebanerne over mellem VTA og nucleus accumbens. Når personen er vågnet af bedøvelsen, er kokaintrangen væk. Umiddelbart skulle man tro, at vi hermed havde løst afhængighedsproblemet, men det interessante er, at kokaintrangen vender tilbage efter 3 til 6 måneder. Det selv om personen ikke har taget kokain. Hvordan dette skal forklares, er der ikke noget bud på, men ét er sikkert: denne behandlingsmetode har ingen fremtid for sig.

ikke nås, og dermed udløses der ikke så mange elektriske impulser.

Kokain kan få kroppens små arterier (arterioler) til at trække sig sammen. Når dette sker, bliver tværsnitsarealet i blodkarrene mindre, og dermed øges modstanden. Den umiddelbare konsekvens er en nedsat blodgennemstrømning i vævene. Dette vil organismen ikke finde sig i. Gennem det sympatiske nervesystem vil hjertet bliver sat til at øge blodtrykket. Hensigten er at presse den samme mængde blod gennem de mindre blodkar, og dette kan kun gøres ved en trykstigning. Et øget blodtryk betyder, at hjertet skal arbejde hårdere, hvilket i længden ikke er sundt. Hele denne kæde af reaktioner sættes i gang, fordi kokain blokerer for genoptagelsen af transmitterstoffet noradrenalin. Det sympatiske nervesystem bruger noradrenalin som transmitterstof, og når dette afgives fra de frie nerveender, der ligger omkring arteriolerne, udløses en sammentrækning af karrenes glatte muskelceller. Resultatet bliver, at karrets diameter mindskes.

Kokain misbrug

Ved indtagelse af kokain opleves tre forskellige psykiske tilstande, også kaldet faser. Første fase er »suset«, som indtræder få minutter efter indtagelsen af stoffet. Tilstanden er præget af eufori, øget selvtillid og en stærk lystfølelse, der ikke sjældent beskrives som orgiastisk (ekstatisk). Efter nogle minutter går denne umiddelbare rusoplevelse over, og der indtræder nu den fase, man kalder »at være høj«. Der er også her tale om psykisk velvære, men ikke med samme stærke intensitet som under suset. Personen føler sig vågen og snakkesagelig med idérige, fantasifulde tanker. Generthed og social hæmning er ophævet. Denne tilstand varer ca. én time, hvorefter abstinenserne - »the post-coke blues« - langsomt begynder at indtræde. Personen føler sig rastløs, irritabel, angst og begyndende depressiv. Disse symptomer udløser trangen til igen at indtage kokain og dermed genopleve den positive stemning. Der er således tale om, at kokainabstinenserne har en forstærkende virkning på udviklingen af misbruget. Fortsætter personen med brugen af kokain, vil der efter nogle døgn til uger indtræde en meget ubehagelig tilstand præget af psykotiske symptomer kombineret med psykisk og fysisk udmattelse. Personen kan ikke falde til ro, og i sin stræben efter søvn vil vedkommende gøre alt for at få noget at sove på. Ikke sjældent vælger personen alkohol, men også benzodiazepiner bruges i vid udstrækning.

Efter nogle dages hvile genoptager personen sit kokainmisbrug. Forbruget af rusmidlet er således ikke kontinuerligt, men kommer i ryk.

Et af de værste symptomer ved kokainmisbrug er »cocaine bugs«, hvor personen er følelseshallucineret. Dette er et psykotisk symptom med en oplevelse af at føle ting, som ikke er der. Typisk føler personen, at der kravler insekter rundt under huden. Følelsen kan være så intens og virkelig, at misbrugeren i fortvivlelse og angst forsøger at fjerne de imaginære insekter ved at

skære huden op på sig selv.

En helt særlig kombination er blandingen af heroin og kokain, som kaldes en »speed-ball«. Denne blanding bruges især blandt stiknarkomaner. Når misbrugeren efter indtagelsen af heroin er kommet over i »koksefasen« (se side 83) indsprøjtes kokain i en passende dosis. Herved opnås en tilstand, hvor man ikke sidder og sløver hen, men er fysisk og psykisk aktiv.

De perifere virkninger af kokainindtagelse fører som omtalt til en pludselig stigning i blodtrykket. Dette kan være så voldsomt, at personen får et hjertetilfælde med symptomer, som ses ved blodprop i hjertet. Tilstanden opstår, fordi mange arterioler pludselig trækker sig sammen, hvorved blodtrykket stiger. Dette kan betyde, at hjertet udsættes for et sådant arbejdspres, at den iltmængde, der tilføres hjertemuskulaturen, ikke er tilstrækkelig. Konsekvensen bliver voldsomme smerter i hjerteregionen, der stråler ud i venstre arm.

Misbrug af kokain fører hurtigt til toleransudvikling, ligesom der er krydstolerans med amfetamin. Et særligt forhold, der ses ved mange rusmidler, men som især gør sig gældende ved kokainmisbrug, er sensibilisering.

Hvor afhængighedsskabende er kokain sammenlignet med heroin?

I et dyreforsøg fik en gruppe rotter mulighed for at selvmedicinere sig med heroin. Dyrene udviste en adfærd, hvor de regelmæssigt indtog heroinet dagen igennem. Samtidig opretholdt de deres vanlige hygiejniske standard, spiste regelmæssigt og virkede sunde. Som tiden gik, indtog de stadig større doser heroin, men ændrede af den grund ikke adfærd.

En anden gruppe rotter, der levede under samme betingelser, fik mulighed for at selvmedicinere sig med kokain i stedet for heroin. Efter få dage gad de stort set ikke bruge tid på at indtage føde, blev ligeglade med deres hygiejne og kom hurtigt i en dårlig almentilstand. Selvmedicineringen med kokain var præget af grådighed og en tendens til at overdosere sig, ligesom dyrene indtog stoffet efter et uregelmæssigt mønster dagen igennem.

Efter 30 dage var 36% af dyrene i heroingruppen døde, medens der var tale om 90% i kokaingruppen.

Sensibilisering

Sensibilisering kan opfattes som det modsatte af tolerans. Det vil sige, at en af de virkninger, som rusmidlet fremkalder, bliver voldsommere for hver gang man bruger stoffet.

Abstinenssymptomerne efter et kokain og/eller amfetamin misbrug er motorisk uro og psykisk anspændthed. Symptomerne optræder, når man efter et par dages misbrug ophører med at tage de centralstimulerende stoffer. For hver abstinens-periode, man har, bliver symptomerne langsomt værre og værre. Den motoriske uro, som i begyndelsen er rysten på arme og

ben tiltager i styrke, og med tiden kan tilstanden ende med egentlige kramper. På samme måde sker der en stadig udvikling i de psykiske abstinenssymptomer. Hvor man i begyndelsen oplever udmattelse, tristhed og søvnbesvær, kan tilstanden efter nogle ganges afgiftning ende med psykotiske symptomer. Det er stadig et åbent spørgsmål, om man kan blive permanent psykotisk efter misbrug af de centralstimulerende stoffer.

Den biologiske forklaring på, hvorfor der sker en sensibilisering kendes ikke med sikkerhed. Enkelte undersøgelser peger dog på, at dopamin-receptorerne udvikler en øget følsomhed for dopamin. D.v.s. at den normale mængde dopamin, der afgives fra det præsynaptiske neuron, kan fremkalde en større virkning i det postsynaptiske neuron, hvor dopamin-receptorerne befinder sig.

Fig. 8.5. Kokain udvindes af kokablade. Foto: Jacob Honoré.

Tidligere er det ekstrapyramidale system (se side 48) blevet gennemgået. Et særligt område i dette system - kaldet substantia nigra - bruger dopamin som transmitterstof. Hvis dopamin-receptorer her bliver mere følsomme for dopamin, vil den normale koordination af muskelbevægelserne blive forrykket. Konsekvensen bliver, at man ryster på arme og ben.

Blandt alkoholafhængige optræder der også sensibilisering. De fysiske abstinenser (se side 55) bliver med årene værre. Hvis en person, der ikke er alkoholafhængig, drikker dagligt i en uge og derefter stopper, vil vedkommende opleve lette abstinenser i form af indre uro, svedeture, svimmelhed og opkastninger. Disse symptomer vil med tiden forværres for hver druktur. En alkoholafhængig, der har drukket gennem mange år, vil efterhånden udvikle meget voldsomme abstinenser. I de værste tilfælde kan der optræde delirium tremens med synshallucinationer efter en uges drikkeri. Personen er blevet sensibiliseret.

Amfetamin

Amfetamin - også kaldet fattigmands coke - er det mest brugte centralstimulerende narkotika i Danmark. Dets virkninger er i mange henseender identiske med kokainets.

Den største og mest afgørende biologiske forskel mellem kokain og amfetamin er, at amfetamin har en længere halveringstid. Amfetaminet vil dermed give en rus, der varer betydeligt længere.

Krigens rusmiddel

Amfetamin blev første gang syntetiseret i 1880. Det fandt ikke rigtig nogen anvendelse før engang i 30´erne. På dette tidspunkt begyndte tyske læger at bruge stoffet i behandlingen af forskellige sygdomme såsom skizofreni, morfinafhængighed og søsyge. Samtidig fandt man, at amfetamin havde en god sultstillende effekt og gjorde én vågen. Dette blev udnyttet af den tyske hær under anden verdenskrig, hvor det viste sig, at soldaterne kunne kæmpe i længere tid uden at blive sultne. Af historiske personer, der har brugt stoffet, kan nævnes Hitler, der i sine sidste leveår var psykisk afhængig af amfetamin.

Amfetamin, Methamfetamin, ICE og »Flatliner«

Amfetamin og det mere potente methamfetamin udgør, sammen med flere andre derivater af amfetaminmolekylet, en samlet familie, der alle har en centralstimulerende virkning. Til familien hører også ecstasy, som vil blive omtalt i næste kapitel.

Naturens eget amfetamin

Amfetamin blev i sin tid skabt på et kemisk laboratorium, derfor vakte det nogen undren, da man i 1970 opdagede, at naturen havde sin egen produktion af amfetamin. Stoffet blev nemlig fundet i en plante som kaldes Khat. Denne vokser vildt i Somalia, hvor de indfødte gennem flere hundrede år har udnyttet dens rusvirkning. Der er tale, om at man tygger de friske blade, som indeholder amfetamin.

Khat er i dag opført på listen over forbudte narkotiske stoffer, der ikke må forefindes her i landet.

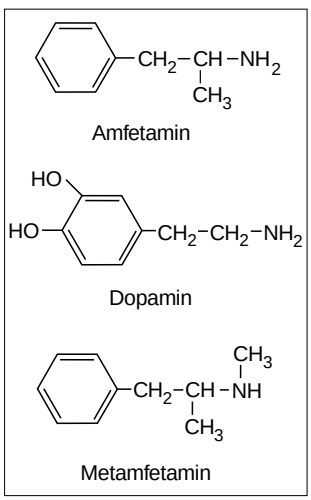


Fig. 9.1. Molekylstrukturen for amfetamin og metamfetamin minder om den naturlige transmitter dopamin.

I dyreforsøg, af den type som blev omtalt på side 79-80, har rotter ikke kunnet skelne virkningen af de enkelte amfetaminvarianter fra hinanden.

Methamfetamin

Methamfetamin er dannet ved at påføre amfetaminmolekylet en methylgruppe. Derved er stoffet blevet mere fedtopløseligt, hvilket gør at det får en 3-5 gange kraftigere virkning. Den psykiske virkning af stoffet er fuldstændig som amfetamins.

ICE

En ny variant af amfetamin kaldet ICE har holdt sit indtog i Amerika. Det helt specielle ved denne type amfetamin er, at det kan ryges. Efter samme princip, som blev beskrevet ved omdannelsen af kokain til crack, har man taget methamfetamin og bragt det over på en basisk form. Herved bliver ICE mere fedtopløseligt og trænger dermed hurtigere over blod-hjerne barrieren. Der opnås på denne måde en kraftigere og hurtigere indsættende rusvirkning. Prisen, der betales, er - som med de andre potente centralstimulerende rusmidler - hurtig udvikling af psykisk afhængighed.

Når methamfetamin omdannes til ICE, sker der samtidig en ændring af molekylets fordampningstemperatur. Konsekvensen bliver, at stoffet kan ryges. Dette er uheldigt, fordi mange unge ikke oplever det specielt grænseoverskridene, at prøve stoffer der indtages ved rygning. Stoffer som indsprøjtes opfattes i langt højere grad som farlige, ligesom det ikke er »trendy« at sidde med en nål i armen. Det der ud fra en biologisk betragtning gør stofferne »farlige« er hvilke receptorer, stoffet aktiverer, hvor hurtigt det trænger ind i CNS, og hvor kraftigt belønningssystemet påvirkes.

	% af unge
Hash	22
Amfetamin	3,5
Kokain	0,9
Heroin injektion	0,5
Rygeheroin	0,7
Ecstasy	1,4
LSD	1,1
Psilocybinsvampe	1,3

Tabel 7. Antallet i % af gymnasie og HF elever der havde prøvet de angivne rusmidler. Der indgik 24.644 elever i undersøgelsen (DIKE 1997).

4-Methyl-Thio-Amfetamin eller 4MTA

»Flatliner« er en ny form for amfetamin, der er ved at gøre sit indtog på det illegale marked i Europa. Stoffets kemiske betegnelse er 4MTA, som står for 4-Methyl-Thio-Amfetamin. Det er endnu ikke set i Danmark, men er blevet beslaglagt af politiet i Holland, Belgien og Storbritannien.

Stoffet indtages som tabletter og har en virkning som i nogle hensender er mere kraftig end amfetamins. Dette er f.eks. tilfældet, når det drejer sig om at øge den mængde af serotonin, der afgives fra de serotonindannende neuroner, men vores viden om stoffet er begrænset.

Det farlige ved Flatliner er for det første, at stoffet har en langsomt indsættende virkning. Når

tabletterne ikke har haft nogen virkning efter 10 til 20 minutter, er der en tendens til, at man spiser nogle flere tabletter. Først efter én til halvanden time indtræder virkningen, og på det tidspunkt kan personen have fået en overdosis.

Det andet problem ved Flatliner er, at man let bliver forgiftet. Den mængde der skal til, for at skabe en ruspåvirkning, er ca. 100 mg, hvorimod dødelig dosis ligger omkring 600-800 mg. I den medicinske fagterminologi taler man om, at stoffet har et lille terapeutisk vindue. Dette betyder, at afstanden fra den terapeutiske dosis til forgiftningsdosis er lille. Umiddelbart kan et terapeutisk vindue på en faktor 6-8 virke af meget, men på det illegale marked, hvor kvaliteten af varen er ukendt, har praksis vist noget andet. Set i forhold til 4MTA´s udbredelse har stoffet været skyld i forholdsvis mange forgiftningsdødsfald.

Amfetamin

Amfetamin indtages almindeligvis som piller der spises, eller som hvidt pulver, der sniffes. I denne form passerer stoffet hurtigt ind i blodet og derfra uhindret over blod-hjerne barrieren. Rusvirkningen indtræder efter få minutter, når stoffet sniffes, og noget langsommere, når det spises. De hårdt belastede stofmisbrugere indsprøjter amfetamin.

I stil med kokain blokerer amfetamin genoptagelsen af dopamin i det præsynaptiske neuron. Desuden har stoffet også en selvstændig virkning ved at øge udskillelsen af dopamin præsynaptisk. Der er således tale om en dobbeltvirkning.

Endelig giver amfetamin også en øget aktivitet af transmitterstofferne serotonin og noradrenalin. Stoffet giver dermed de samme fysiologiske virkninger som omtalt under kokain.

Til forskel fra mange andre rusmidler vil hovedparten af amfetaminet uomdannet blive udskilt i urinen. Det er således kun en mindre del af stoffet, der vil blive metaboliseret i leveren. Bestemmende, for hvor hurtigt amfetaminet udskilles, er urinens surhedsgrad altså pH. Ved en sur urin (pH<6,6) vil stoffet hurtigt blive filtreret ud i urinen, hvorimod en basisk urin vil forlænge denne proces betydeligt. I visse tilfælde med en faktor 3-5. Ved behandling af forgiftninger med amfetamin bruges denne viden, idet patientens urin gøres sur ved indgift af ammoniumklorid.

Da amfetamin nedsætter appetitten, vil en person, der bruger stoffet over flere dage, komme i en tilstand af faste. Dette medfører, at urinen bliver sur, og dermed udskilles stoffet hurtigere.

Misbrug af amfetamin

Det eksperimenterende forbrug af amfetamin er i stigende grad blevet populært blandt unge i Dan-

Fig. 9.2. Amfetamin forhandles enten som pulver i små breve eller som tabletter. Foto: Jacob Honoré.

mark. Blandt 9. klasses elever havde 1% i 1991 prøvet stoffet, hvorimod tallet var steget til 4% ved en lignende undersøgelse i 1999. På gymnasie- og HF området havde 3,5% af 24.644 elever i 1997 prøvet at tage amfetamin. Dette svarer til, at én i hver klasse landet over har prøvet stoffet.

Der er en stigende tendens til at kombinere amfetamin med alkohol. Resultatet bliver, at man kan indtage et langt større kvantum alkohol uden at falde i søvn. Amfetaminet er nemlig mere stimulerende, end alkoholen er sløvende. Man kan derfor gå rundt med en alkoholpromille, som kunne give svær bevidsthedspåvirkning, hvis amfetaminet ikke var til stede.

Da amfetamin elimineres eksponentielt, vil stoffet være ude af kroppen mange gange hurtigere end alkoholen, der som bekendt udskilles ligefrem proportionalt (se fig. 3.2). Resultatet bliver, at en person, der har indtaget denne cocktail, pludselig kan falde om og miste bevidstheden. Amfetaminet er holdt op med at virke, og dermed bliver det alkoholpromillen, der er bestemmende for bevidsthedsniveauet.

Blandt narkomaner bruges amfetamin på samme måde som kokain, altså i en blanding med heroin. De fleste vil helst have kokain, men eftersom amfetamin er billigere og har en længere virkningstid, er det mere økonomisk at bruge amfetamin.

Toleransudvikling ses typisk hos amfetaminmisbrugere og udvikler sig hurtigst, hvis man indtager store doser med korte intervaller.

Hvor tolerans over for opioider hurtigt fortager sig, gælder dette ikke for amfetamin. Selv efter flere måneders stoffrihed vil den amfetaminafhængige ved genoptagelse af misbruget, kunne tåle store doser af stoffet.

En almindelig dosis for opnåelse af en rus vil hos den ikke tilvænnede ligge på ca. 15 mg. Der kendes eksempler på, at personer med tolerans har haft et dagligt forbrug på op til 15.000 mg - altså en tusind ganges forøgelse.

Et af problemerne ved det rene amfetaminmisbrug er den umotiverede vold. Personer, der er påvirket af amfetamin, er fyldt med energi, er aktive og udadvendte. Man bliver mere følsom både positivt og negativt. D.v.s. kærlige følelser opleves stærkere, men samtidig kan man blive mere irritabel og aggressiv. Omgivelserne er derfor helt afgørende for, hvordan rusen opleves. Situationer hvor en person under amfetaminrus har fejlfortolket en pludseligt opstået situation og derfor reagerer voldeligt, forekommer jævnligt.

Et almindeligt fænomen, der ses ved amfetaminmisbrug og til en vis grad ved indtagelse af kokain, er **stereotypi**. Herved forstås, at misbrugeren gentager det samme adfærdsmønster igen og igen. Stereotypien kan antage mange former, lige fra slikken sig om munden over rengøringsvanvid til gennemførelse af meningsløse aktiviteter, der er helt uforståelige for omverdenen.

Ecstasy - MDMA - et designerdrug

Et af de nyere stoffer på det illegale marked i Danmark kaldes Ecstasy eller »the loving drug«. Den kemiske betegnelse for stoffet er MDMA, som er en forkortelse af 3,4 methylen-dioxy-meth-amfetamin.

Ecstasy er i familie med amfetamin og bliver især brugt blandt unge i teknomiljøet. Det er stoffets centralstimulerende virkning, der udnyttes, så man kan holde sig vågen og danse hele natten. Moden er opstået i England ved de såkaldte »raves«, der er vilde fester, hvor mange unge mennesker danser i simpelt indrettede lokaler.

Ecstasy klassificeres i megen litteratur som et hallucinogen, altså et stof der fremkalder stærke uvirkelige synsoplevelser. Dette er kun delvist korrekt, idet stoffet i lighed med amfetamin først fremkalder disse symptomer, når man bliver forgiftet.

Historien bag MDMA

MDMA blev patenteret i 1914. Det var nogle år forinden blevet fremstillet på en tysk kemifabrik. Her arbejdede man på at udvikle et stof, der ligesom amfetamin kunne give mæthedsfornemmelse hos soldater. MDMA blev dog aldrig nogen succes, hverken millitært eller kommercielt.

Først omkring 1970 blev MDMA genopdaget af en gruppe amerikanske psykiatere. De gav stoffet til deres patienter i forbindelse med psykoterapeutiske samtaler. På den måde ændrede man patienternes mentale tilstand, så de blev mere følsomme, åbne og snakkesagelige. Dette gav anledning til megen presseomtale, som førte til at stoffet blev kendt i vide kredse. Godt støttet af psykiaterne, der roste MDMA for dets egenskaber, var der mange der gerne ville prøve denne behandling som genvej til at få løst deres følelsesmæssige problemer.

Derefter gik det slag i slag, og der opstod hurtigt et illegalt marked. Da man efter nogle år fik lært MDMA's bivirkninger at kende (se senere), og blev klar over, at det ikke virkede i behandlingen af psykiske problemer, greb de amerikanske sundhedsmyndigheder ind og forbød stoffet i 1985.

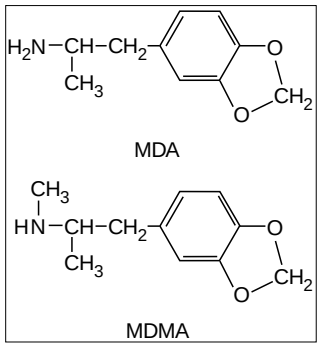


Fig. 10.1. Kemiske formler for MDA og MDMA.

Designerdrugs og kemi

Designerdrugs er fællesbetegnelsen for en lang række illegale rusmidler, der er syntetisk fremstillet. MDMA hører til i denne gruppe, ligesom MDA der står for 3,4-methylendioxy-amfetamin. Den eneste forskel på de to stoffer er en metylgruppe som angivet i fig. 10.1.

Tager man grundstrukturen i MDMA, består denne af en benzenring, en ethylgruppe og en aminogruppe. Denne kemiske struktur findes i olien fra en lang række planter så som dild, persille, muskatnød, krokus. Det interessante er, at små kemiske ændringer af molekylet fuldstændigt ændrer stoffets virkning på CNS. Ser vi f.eks på forskellen mellem MDMA og MDA, er der tale om en enkelt methylgruppe. Dette afstedkommer den store forskel, at hvor MDMA ikke er hallucinogent i normale doser, så kan man ved indtagelse af MDA opleve voldsomme hallucinationer. De to stoffer påvirker de samme receptorsystemer i CNS, og alligevel er der denne forskel. Hvordan dette skal forklares, ved man ikke, men en mulighed er, at det ene stof påvirker nogle af receptorerne kraftigere end det andet. Et er dog sikkert, vi står igen med et eksempel på, hvor fin en balance der hersker i hjernens neurale netværk. Forrykkes denne balance blot en smule i den forkerte retning, kan det have dødelige konsekvenser, som vi skal se i tilfældet med ecstasy.

Det ubehagelige ved alle designerdrugs er, at de fremstilles illegalt på primitive laboratorier uden nogen form for kvalitetskontrol. Man aner derfor ikke, hvad det er man indtager, og hvor rent det er. Kombineres dette med, hvor biologisk forskelligt vi reagerer på de samme stoffer (se side 52), kan det være noget nær russisk roulette at indtage designerdrugs. I Holland har man derfor oprettet laboratorier, hvor brugerne af designerdrugs gratis og anonymt kan få testet kvaliteten af deres tabletter.

Sprogligt hersker der en vis forvirring, idet ecstasy nogen steder i litteraturen klassificeres som centralstimulerende og andre steder som et hallucinogen. Forvirringen opstår, fordi MDA let kan fremkalde hallucinationer, hvad MDMA først gør i forgiftningsdoser. Det mest korrekte må være at opfatte stofferne som centralstimulerende, da der er tale om amfetaminderivater.

Ved diskrimineringsforsøg (se side 79) har rotter været oplært til at skelne amfetamin fra placebo. Ef-

Lovgivning og designerdrugs

Ved fremstilling af nye kemiske forbindelser kan disse uhindret sælges. Der er nemlig ingen lovgivning i Amerika og Europa, som forbyder udviklingen af designerdrugs. Det skal først bevises, at stofferne er eller kan bruges som rusmidler. Derefter skal der politisk gennemføres en lov, der forbyder det enkelte designerdrug, inden ordensmagten kan gribe ind. Imens kan man holde produktion og salg i gang, uden at det er ulovligt.

terfølgende har de ikke kunnet skelne virkningen af MDMA fra virkningen af amfetamin. Derimod kunne de kende forskel på, om det var MDA eller amfetamin de fik.

Virkningen af MDMA har på forsøgsdyr kunnet blokeres ved at behandle dyrene med serotonin- og dopaminantagonister. Ved diskrimineringsforsøg er rotter blevet oplært i at skelne MDMA-rusen fra placebo. Hvis man derefter behandlede dyrene med serotonin- og dopaminantagonister inden de fik MDMA, reagerede de som om de havde fået placebo. Konklusionen bliver, at rusoplevelsen ved indtagelse af MDMA ændres så betydeligt af de omtalte antagonister, at forsøgsdyrene ikke kan genkende MDMA-rusen.

MDMA's optagelse og udskillelse

MDMA er et hvidt pulver, der almindeligvis indtages som tabletter eller kapsler. Den gennemsnitlige dosis pr. rus ligger på 120 mg, som i de fleste tilfælde indtages ved spisning. Mere belastede misbrugere kan finde på at indsprøjte tabletterne, efter de er blevet opløst i vand. Det må frarådes i enhver sammenhæng at bruge sprøjter og kanyler, da risikoen for infektion og vævsskader er alt for stor.

Ecstasy optages hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen, og passerer ligeledes let over blod-hjerne barrieren. Halveringstiden i den menneskelige organisme er ikke kendt, men en rus varer fra 4 til 6 timer. Der ses ikke øget effekt ved indtagelse af større doser, men derimod en let toleransudvikling.

Metaboliseringen finder primært sted i leveren, dels ved en konjugering (se side 39), dels ved en deaminering, som er en proces hvorved amino- (-NH_2) gruppen fraspaltes. Hvis man skal teste, om en person har taget ecstasy, undersøges urinen for tilstedeværelsen af metabolitterne.

Det er vist i dyreforsøg, at en vis del af den indtagne MDMA i organismen omdannes til MDA ved en **demethylering**. Herved forstås fraspaltning af en methylgruppe. Som det fremgår af fig. 10.1. vil en fjernelse af -CH_3 gruppen, der er bundet til aminet i MDMA, føre til dannelsen af MDA.

MDMA's fysiologiske virkninger

MDMA virker frem for alt ved at øge udskillelsen af serotonin fra serotonindannende neuroner. Samtidig blokerer stoffet i mindre grad genoptagelsen af serotonin i de præsynaptiske neuroner. Herudover har stoffet en vis virkning på det dopamin-dannende system ved at øge udskillelsen af transmitterstoffet.

Ecstasy giver ligesom amfetamin eufori. Derudover ses øget psykomotorisk tempo, velbefindende og talelyst. Man bliver mere vågen og aktiv, ligesom mange beskriver, at de bliver mere kærlige i deres adfærd. Dette kommer til udtryk gennem en større lyst til at røre ved hinanden, danse og være mere imødekommende over for andre. Det er således sensualiteten der stiger. Potensen og lysten til sex stiger eller er uforandret. Samtidig indtræder der en øget følsomhed over for

Ecstasy versus økologisk kærlighed

Efter et foredrag om rusmidler på en gymnasieskole blev forfatteren kontaktet af en 18-årig pige, der ønskede at få hjælp til at komme ud af sit ecstasy misbrug. Hun havde over en periode på ca. to år brugt stoffet næsten hver weekend. Dette havde ført til, at hun oplevede tilværelsen som grå og trist. Specielt var alt med kærlighed blevet »leverpostejsfarvet«, hvis hun ikke var på ecstasy. Dette syntes hun var problematisk og, som hun udtrykte det: »Jeg vil gerne tilbage til økologisk kærlighed«.

lydindtryk. Dette betyder en anderledes og mere intens oplevelse af musikken. Man kommer i en tilstand af ekstase - på engelsk ecstasy.

Det interessante, men samtidigt meget skræmmende ved ecstasy, er den blivende ændring, der sker i de serotonin-dannende neuroner. Det er nemlig ved dyreforsøg vist, at der efter flere ganges brug af MDMA eller MDA sker et fald i produktionen af serotonin. Dette fører til en reduceret aktivitet i de serotonindannende neuroner og dermed til depression. Mængden af serotonin i CNS har som tidligere beskrevet stor betydning for, hvordan vores humør er.

De nyeste efterundersøgelser på mennesker der angiveligt har brugt ecstasy støtter, at brugen kan føre til langvarige ændringer i hjernens funktion.

Den mest alvorlige bivirkning ved ecstasy er den dødeligt forløbende hypertermi (temperaturstigning). Uvist af hvilken grund ophører kroppens temperaturregulering med at fungere. Feber op til 43° Celsius er målt, og ved så høje temperaturer indtræder en yderst farlig tilstand kaldet DIK, der står for dissemineret-intravaskulær-koagulation. Dette betyder, at der overalt i kroppen sker en koagulation af blodet inde i blodbanen - proteinerne begynder simpelt hen at koagulere, som når man koger et æg. De små klumper af størknet blod er for store til at passere gennem arterioler og kapillærer, som derfor stopper til. De organer der har den største blodgennemstrømning, vil være mest udsat. Det vil sige hjerne, nyrer, hjerte og lunger. Døden indtræder efter ca. et døgn.

Denne alvorlige bivirkning ses især ved dansefester, hvor lokalet er opvarmet og dårligt ventileret. Manglende væskeindtagelse og fy-

Tabel 10.1. Vigtige forholdsregler for at undgå overophedning ved brug af ecstasy.

Undgå dehydrering	=	Drik rigeligt
Undgå alkoholiske drikke	=	Drik koldt vand
Undgå overophedning	=	Opsøg kølige omgivelser
Undgå fysisk udmattelse	=	Hold pauser i dansen
Undgå mørk urin	=	Drik meget mere vand

sisk udmattelse er medvirkende årsager til udviklingen af hypertermi.

Med tiden udvikles der tolerans over for de positive virkninger, hvilket fører til, at man øger dosis for at få en tilfredsstillende rus. Meget tyder dog på, at de negative virkninger bliver værre med stigende dosis uden en tilsvarende forbedring af de positive.

Det er endnu uklart, hvor stor risikoen er for at blive afhængig af ecstasy. Det ubehagelige er, at man ikke kender langtidseffekten ved selv kortvarig brug af stoffet. Enkelte undersøgelser tyder på, at den depressive tilstand, som ses efter et ecstasy-misbrug, ikke fortager sig med tiden.

Endelig ses der ved ecstasymisbrug de samme bivirkninger som ved amfetamin i form af søvnbesvær, angstanfald, rastløshed, dårlig koncentration og forfølgelsesforestillinger - paranoia.

Fig.10.2. Ecstasy-piller kan indeholde mange forskellige, aktive stoffer. Foto: Jacob Honoré

Hallucinogener

Hallucinogener er stoffer, der kan fremkalde den psykotiske tilstand, der kaldes hallucinationer, hos mennesker. Ved **hallucinationer** forstås sanseindtryk, der opstår i CNS uden nogen sansepåvirkninger udefra. Det mest almindelige er at blive hallucineret på syn og hørelse, hvor man ser ting og hører lyde, som ikke eksisterer i virkeligheden. Følelseshallucinationer, som specielt optræder ved kokain-sensibilisering, er særdeles ubehagelige (se side 95).

Rusen, som hallucinogenerne fremkalder, er præget af synsoplevelser og ændringer i opfattelsen af lyde. Det er vidt forskelligt, hvordan rusen opleves fra person til person. Nogle glider over i en spændende behagelig tilstand, mens andre bliver forskræmte, bange og svært psykotiske. Risikoen er, at rusen hos særligt sårbare personer kan udløse en langvarig psykotisk tilstand.

fig. 11.1. Mexikansk kaktus hvorfra hallucinogenet meskalin udvindes. Foto: UNDCP.

Rusen som hallucinogenerne fremkalder er præget af syns oplevelser og ændringer i opfattelsen af lyde. Det er vidt forskelligt hvordan rusen opleves fra person til person. Nogle glider over i en spændende behagelig tilstand mens andre bliver forskræmte, bange og svært psykotiske. Risikoen er at rusen hos særligt sårbare personer kan udløse en langvarig psykotisk tilstand.

En afgrænsning af de hallucinogene stoffer kan være vanskelig. Mange rusmidler kan fremkalde denne tilstand på forskellig vis. Hash indtaget i forgiftningsdoser vil f.eks. kunne fremkalde psykotiske symptomer med hallucinationer. Det samme gælder kokain. I teksten her vil hallucinogener blive opfattet som de stoffer hvis mest dominerende virkning er hallucinationer.

Hallucinogenerne

Denne gruppe stoffer omfatter en lang række forskellige kemiske forbindelser, såsom meskalin, psilosybin og phencyclidin (PCP) for at nævne nogle få. Mange af stofferne er fremstillet syntetisk, men et ikke ubetydeligt antal er naturligt forekommende i forskellige planter. Meskalin f.eks. findes i en særlig kaktusart, der gennem århundreder er blevet brugt af amerikanske indianere ved religiøse ceremonier. Andre indianere brugte psilocybinsvampen mest kendt under betegnelsen »The magic Mushroom«.

Selv vores gamle vikinger brugte dette hallucinogen - psilocybin - når de skulle gå berserk.

LSD

Fredag den 16. april 1943 forlod Albert Hofmann sin arbejdsplads tidligere end han plejede. I nogle timer havde han følt sig utilpas, let svimmel og mærkeligt opstemt. Han havde gennem længere tid arbejdet med en særlig type mug, kaldet rustsvamp, som indeholder et stof, der er i stand til at stoppe blødninger fra livmoderen efter en fødsel. Det aktive stof er lyserg syre, som Hofmann i sit kemiske laboratorium på medicinalfabrikken Sandoz havde omdannet til andre kemiske forbindelser. Den fredag havde han fremstillet en meget lille mængde af et stof, som senere viste sig at være Lyserg-Syre-Diethylamid (LSD). Da han kom hjem, lagde han sig ned, men nu begyndte der for alvor at ske noget. Rummet skiftede karakter, og for hans øjne opstod der kalejdoskopiske farver, der hele tiden ændrede sig. På trods af hallucinationerne kunne han drage den rigtige konklusion: den toksiske tilstand, han befandt sig i, måtte skyldes det stof, han havde fremstillet tidligere på dagen. Næste dag havde han det godt igen, men da han mødte om mandagen, opløste han 0,25 mg af stoffet i et glas vand og drak det. Han blev meget syg af hallucinationer, og først et par døgn senere blev han sig selv igen. I dag ved man, at kun en tiendedel af den dosis Hofmann indtog - nemlig 0,025 mg er tilstrækkeligt til en rus eller et »trip«, som det kaldes på slang. Hofmann havde fundet det mest potente hallucinogen, der nogen sinde er fremstillet.

LSD's kemiske egenskaber.

LSD er et meget potent stof. Det er således forsvindende små mængder, der skal til for at fremkalde en rus. En normal dosis ligger i størrelsesordenen 0,025 til 0,250 milligram. Så små mængder er svære at afveje og i det hele taget besværlige at håndtere, derfor sælges LSD typisk på et stykke trækpapir. Man laver en tynd vandig opløsning af LSD og hælder det ud på et stykke trækpapir, som derefter tørres. Man indtager stoffet ved at spise trækpapiret.

LSD fordeles let i hele kroppen, og virkningen indtræder efter ca. 60 minutter. Den maksimale plasmakoncentration opnås efter 3 timer, hvorefter rusen typisk varer i 6-8 timer. Stoffet metaboliseres i leveren, hvor det konjugeres, inden det udskilles gennem urinen. P.g.a. de meget små mængder, der indtages i forbindelse med en rus, kan metabolitterne være meget svære at spore i urinen.

De fysiologiske virkninger af LSD

Personer, der tager LSD, vil opleve en let stigning i legemstemperaturen, øget hjertefrekvens, stigende blodtryk, svimmelhed og udspilede pupiller. Alt sammen forårsaget af en øget aktivitet i det sympatiske nervesystem.

Psykisk set giver små doser LSD eufori, hvorimod de psykiske virkninger ved store doser er væsentlig

mere dramatiske. Her oplever personen hallucinationer, hvori der indgår et utal af farver, lydindtryk forstærkes, og man bliver i tvivl om, hvem man selv er. »Ud af kroppen oplevelser«, hvor man står i rummet og kigger på sig selv, er ikke ualmindelige. Humøret svinger mellem depression, angst og opstemthed.

Efter rusen oplever personen en udmattelse, der langsomt aftager over et par dage. Den mest alvorlige bivirkning, der ses efter flere ganges brug, er en ændring i personens psykiske tilstand, hvor vedkommende ind i mellem bliver psykotisk. Endelig kan der optræde »flashback«-fænomener. Herved forstås en genoplevelse af de hallucinationer, personen havde under rusen.

De fysiologiske virkninger, som LSD fremkalder, opstår langt overvejende gennem en aktivering af serotonindannende baner i det limbiske system, hippocampus og hypothalamus. Der er således tale om en påvirkning af de samme områder, som blev beskrevet i afsnittet om ecstasy. Især MDA (se side 102) - indtaget i hallucinatoriske doser - minder i sin virkning meget om LSD. Dette ses også ved dyreforsøg, hvor rotter ikke er i stand til at skelne de to stoffer fra hinanden.

Misbrug af LSD

LSD har kunnet købes på det illegale marked i Danmark gennem mange år. Efter et misbrug af LSD over nogle måneder vil de fleste ophøre med indtagelsen p.g.a. fysisk udmattelse eller psykiske problemer, eller fordi de ikke længere bryder sig om rusen.

Psilocybin

Psilocybin er det aktive stof i en stor familie af svampe kaldet spids nøgenhat (Psilocybe semilanceata). De vokser over hele jorden i de områder, hvor klimaet er tempereret. Inden for svampefamilien findes der mindst 30 forskellige arter, som alle har et varierende indhold af psilocybin. Ligeledes er mængden af psilocybin i den enkelte art forskellig afhængig af vækstbetingelserne.

Svampene indtages ved spisning og smager ikke godt. Da indholdet af psilocybin i svampene varierer meget, er det forskelligt hvor mange svampe, der skal indtages for at blive ruspåvirket. Ydermere kan rusen være svær at styre, fordi der kan gå op til én time, før fuld virkning er opnået.

Psilocybinrusen indledes ikke sjældent med et ildebefindende, hvor man har mavesmerter og opkastning. Denne reaktion er antagelig en afværgemekanisme fra maven, som også er kendt i andre sammenhænge. Mange har f.eks. prøvet at kaste op, hvis de hurtigt har indtaget en større mængde alkohol. Maven reagerer således på adskillige giftstoffer ved at udløse opkastning, hvilket må betragtes som hensigtsmæssigt.

Psilocybin virker ved at binde sig agonistisk til serotonin-receptorer i CNS. Disse findes spredt i hele hjernen, men ses med specielt høje koncentrationer i hippocampus, hypothalamus og det limbiske system. Derudover findes der se-

rotonin-receptorer i den forlængede rygmarv og i selve rygmarven, hvor funktionen af serotonin er at blokere for frigivelsen af substans P. Se side 81.

I diskrimineringsforsøg med rotter kan dyrene ikke kende forskel på psilocybin og LSD. Dette udnyttes på det illegale marked, idet man dypper alle mulige andre svampearter i en vandig opløsning af LSD og derefter sælger dem under falsk varebetegnelse som psilocybinsvampe.

Rusens fysiologiske virkninger omfatter tørhed i munden, pupillerne udvider sig, ligesom der ikke sjældent ses ufrivillig gaben. Motorisk bliver man rastløs med dårlig kontrol af de viljestyrede muskelbevægelser i arme og ben.

Psykisk indtræder der en tilstand præget af drømmeagtige oplevelser, hvor lyd og lys skifter karakter. Tiden går i stå, og rumoplevelsen ændres, idet tingene omkring én kan opleves, som om de skifter størrelse og form. Lyde bliver forvrænget, og farver kan blive voldsommere. Man mister dømmekraften og oplevelser at kunne foretage overnaturlige handlinger. Troen på at kunne flyve, stoppe biler og andre Supermand-fantasier har haft alvorlige konsekvenser. Endelig ses en øget risiko for selvmord.

De fysiske og psykiske ændringer, der indtræder under rusen, bliver af nogle opfattet som behagelige og spændende. Andre derimod kan opleve rusen som skræmmende og angstprovokerende. Efter rusen føler man sig udmattet og kan i nogle situationer ikke huske, hvad man har foretaget sig.

Fig. 11.2. Psilocybinsvampe. Foto: UNDCP.

Misbrug af psilocybin er begrænset til den periode i ungdommen, hvor det forbudte og farlige skal prøves. Egentlige misbrugere af psilocybin ses ikke, fordi rusen for det første er svær at styre og for det andet ikke er behagelig. De fleste prøver stoffet én eller to gange og holder derefter op.

Phencyclidin - PCP

PCP også kaldet »englestøv« er så vidt vides, aldrig blevet beslaglagt af politiet i Danmark.

PCP adskiller sig på en lang række punkter fra de andre hallucinogener. En væsentlig forskel er, at forsøgsdyr vil selvmedicinere sig med stoffet.

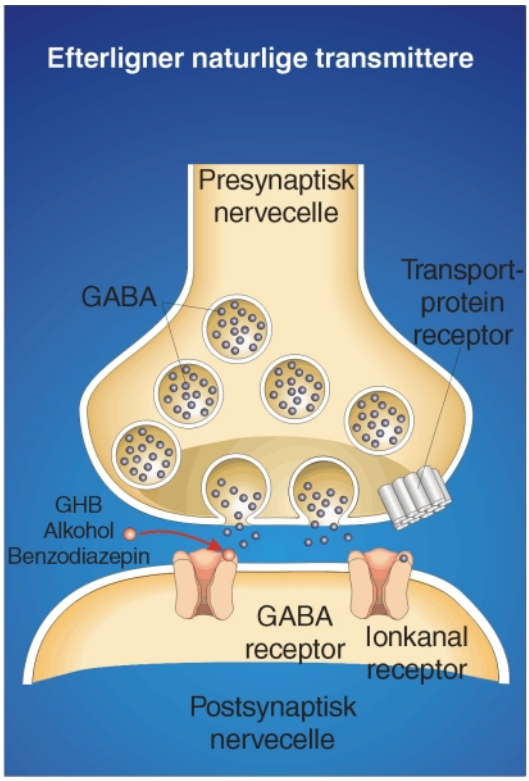
PCP opfattes som et hallucinogen, selv om rusen ikke er specielt præget af disse symptomer. Derimod giver rusen en lang række andre psykotiske symptomer. Man føler sig forfulgt, bliver bange, kan være i tvivl om, hvem man selv er, mister dømmekraften og kan blive voldelig eller selvmordstruende. Billedet minder meget om den alvorlige psykiske sygdom skizofreni. Brugen af PCP har givet anledning til en betydelig forskning i håb om at få en bedre forståelse af skizofreni og dens årsager. Sygdommen er meget udbredt verden over - i Danmark har vi ca. 16.000 tilfælde.

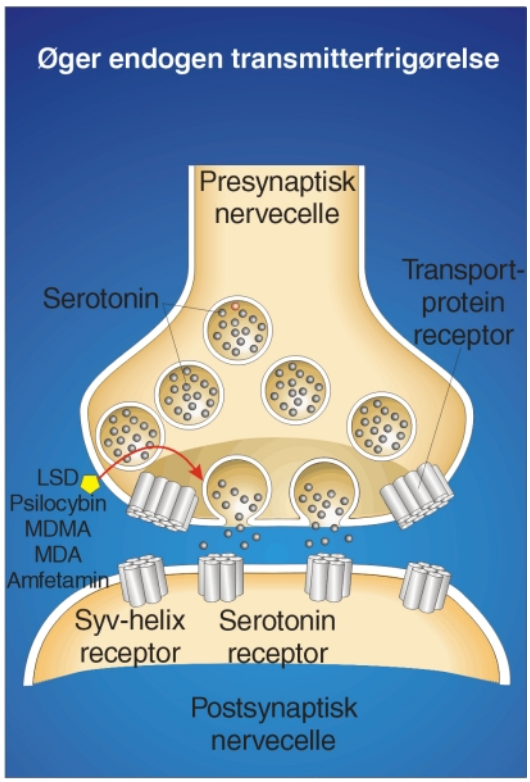
Rusmidlernes inddeling

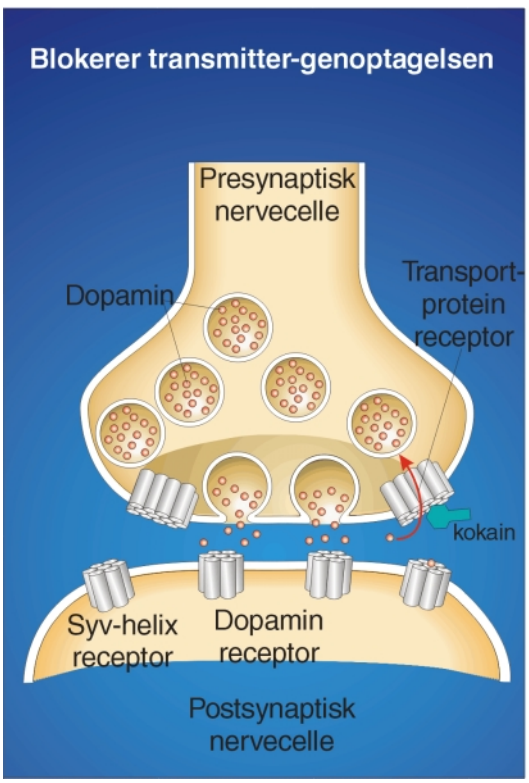
Inddelingen af rusmidler i forskellige grupper giver anledning til en vis forvirring. I nogle bøger omtales ecstasy f.eks. som et hallucinogen og i andre som et centralstimulerende stof. De kriterier, stofferne inddeles efter, kan således enten være deres rusvirkning, molekylestruktur eller hvordan de biologisk virker i CNS.

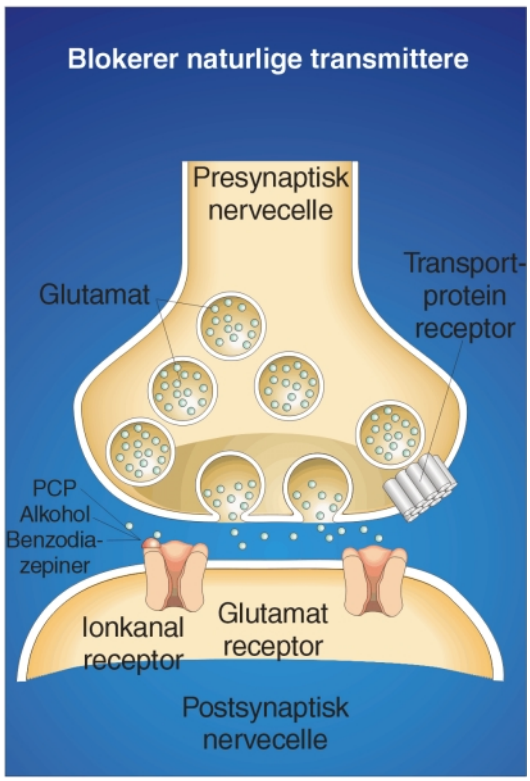
Tabellen viser rusmidlernes inddeling ud fra deres biologiske virkning på receptorerne i CNS.

Efterligner naturlige transmittere	**Transmitter**	**Receptor**
Opioider	Endorfiner	7-helix-receptor
	Encefalin	7-helix-receptor
Alkohol	$GABA_A$	Ion-kanal-receptor
	Endorfiner	7-helix-receptor
Benzodiazepiner	$GABA_A$	Ion-kanal-receptor
GHB (Fantasy)	$GABA_A$	Ion-kanal-receptor
	Dopamin	7-helix-receptor
Nikotin	Acetylcholin	7-helix-receptor
THC	Anandamid	7-helix-receptor
Øger endogen transmitterfrigørelse	**Transmitter**	**Receptor**
LSD	Serotonin	7-helix-receptor
Psilocybin	Serotonin	7-helix-receptor
MDMA (ecstasy)	Serotonin	7-helix-receptor
MDA	Serotonin	7-helix-receptor
Amfetamin	Dopamin	7-helix-receptor
	Serotonin	7-helix-receptor
Blokerer transmitter-genoptagelsen	**Transmitter**	**Receptor**
Kokain	Dopamin	Transport-protein-receptor
	Serotonin	Transport-protein-receptor
	Noradrenalin	Transport-protein-receptor
Amfetamin	Dopamin	Transport-protein-receptor
	Serotonin	Transport-protein-receptor
Blokerer naturlige transmittere	**Transmitter**	**Receptor**
PCP	Glutamat	Ion-kanal-receptor
Alkohol	Glutamat	Ion-kanal-receptor
Benzodiazepiner	Glutamat	Ion-kanal-receptor


Efterligner naturlige transmittere
Presynaptisk nervecelle
GABA
Transport-protein receptor
GHB
Alkohol
Benzodiazepin
GABA receptor
Ionkanal receptor
Postsynaptisk nervecelle


Øger endogen transmitterfrigørelse
Presynaptisk nervecelle
Serotonin
Transport-protein receptor
LSD
Psilocybin
MDMA
MDA
Amfetamin
Syv-helix receptor
Serotonin receptor
Postsynaptisk nervecelle


Blokerer transmitter-genoptagelsen
Presynaptisk nervecelle
Dopamin
Transport-protein receptor
kokain
Syv-helix receptor
Dopamin receptor
Postsynaptisk nervecelle


Blokerer naturlige transmittere
Presynaptisk nervecelle
Glutamat
Transport-protein receptor
PCP
Alkohol
Benzodia-zepiner
Ionkanal receptor
Glutamat receptor
Postsynaptisk nervecelle

Rusmidler og graviditet

Kombinationen af rusmidler og graviditet er ikke hensigtsmæssig. Fosteret bliver i langt højere grad end moderen påvirket af rusen, ligesom rusmidlerne i mange tilfælde fører til vanskabte børn med fysiske og psykiske handicaps.

Moderkagen

I fosterstadiet udgør moderkagen, placenta, en biologisk barriere mellem moder og barn. Den fungerer som »tarm«, »lunge« og »nyre«, idet fosteret modtager ilt og næringsstoffer gennem placentamembranen. Den modsatte vej fra fosteret til moderen passerer kuldioxid og affaldsprodukter. Over membranen kan rusmidlerne let passerer, fordi de gennemgående er små molekyler med god fedtopløselighed. Resultatet bliver, at en given rusmiddelkoncentrationen i moderens blod vil være af samme størrelse i fosterets blod.

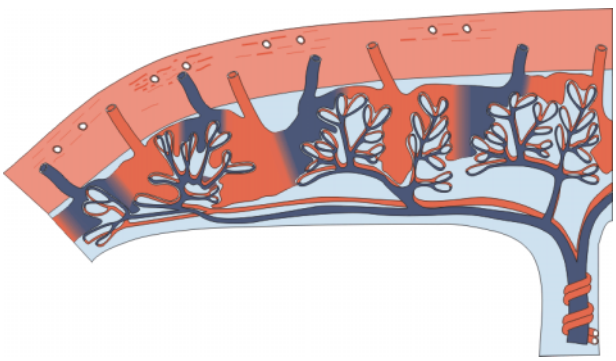


Fig. 12.1 Moderkagens anatomiske opbygning. Moderens blod omskyller fosterets blodfyldte totter i moderkagen.

I fig. 12.1 vises et skematisk tværsnit af placentas opbygning. Fosterets blod passerer gennem navlestrengen og fordeles i stadig tyndere blodkar. Til sidst bliver karrene så tynde, at deres væg kun består af et lag celler. Disse kar kaldes kapillærer, på hvis yderside moderens blod strømmer. Efter kapillærstykket bliver karrene igen tykkere og samler sig til sidst i et eneste kar, der gennem navlestrengen fører blodet tilbage til fosteret.

Der er især to forhold, der er afgørende for forståelsen af, hvordan rusmidler influerer på fosteret. For det første kan rusmidlerne påvirke celledelingerne, der finder sted under barnets tilblivelse. For det andet vil fosteret ikke blot være mere påvirket af rusen, men også opleve de efterfølgende abstinenser voldsommere end moderen.

Det befrugtede æg vil i livmoderen dele sig først til to celler, siden til fire, otte, seksten osv. Hvis der opstår fejl ved en celledeling, kan alle de celler, der følger efter, føre fejlen med sig. Der kan f.eks. være tale om, at en celle ikke har fået alle generne med ved delingen, mens en anden celle har fået for mange gener. Resultatet bliver, at de efterfølgende celler, som opstår ud fra den syge stamcelle, mangler det pågældende gen. Hvis en sådan defekt celle udvikles tidligt i forsterstadiet, ender graviditeten ofte med en spontan abort.

Fra ægget er befrugtet, og til fosteret er fuldt udviklet - d.v.s. til alle organer og kropsdele er dannet - går der ca. 12 uger. Herefter skal fosteret hovedsageligt vokse og dermed nå en modenhed, så det kan klare sig uden for livmoderen.

Inden for de første måneder af graviditeten er der således størst risiko for alvorlige misdannelser, hvis fosteret udsættes for rusmidler. Disse misdannelser kan være så alvorlige at forsteret ikke kan leve, hvorfor graviditeten ender i spontan abort. Man skal forstille sig at hvis noget går galt ved en af de tidlige celledelinger under udviklingen af f.eks. et organ så vil fejlen kunne videreføres til alle de efterfølgende celler. Resultatet kan bliver et svært defekt organ.

I den sidste del af svangerskabet vil moderens brug af rusmidler betyde, at barnet ikke tager nok på i vægt. Konsekvensen heraf bliver, at barnet ved fødslen er umodent i sin udvikling på en lang række områder. Der kan være tale om utilstrækkelig funktion af f.eks. lever, hjerte og nyrer, men frem for alt den mangelfulde udvikling af CNS kan give varige problemer for barnet.

Endelig kan det nyfødte barn være svært belastet af fysiske abstinenser, hvis moderen har taget rusmidler lige op til fødslen.

Ved konstant påvirkning af rusmidler i hele graviditeten er den værst tænkelige situation derfor, at barnet får misdannelser, er umodent i sin udvikling og har fysiske og psykiske abstinenser efter fødslen.

Alkohol og graviditet

På årsbasis fødes der i Danmark ca. 2000 børn af mødre med et alkoholstorforbrug. Den hyppigste komplikation hos disse børn er, at de fødes for tidligt med en for lav fødselsvægt. I de mere alvorlige tilfælde (ca. 100) lider børnene af FAS, der står for føtalt alkohol syndrom. Ordet »**syndrom**« kommer af græsk og betyder en samling af symptomer.

Hos gravide kvinder med et dagligt forbrug af alkohol er den hyppigste komplikation et øget antal spontane aborter. Lykkes det at gennemføre graviditeten, har børnene næsten altid en for lav fødselsvægt, som de ikke indhenter senere i livet. De vil således altid være små af vækst. Derudover ser man hos børn med FAS lette ansigtsforandringer i form af en flad næseryg, kort overlæbe og mongolide øjentræk, samt korte fingre og tæer. De mest alvorlige misdannelser ses i hjertet, hvor der optræder en defekt i skillevæggen mellem de to hjertekamre. Skaderne i CNS viser sig ved, at barnet kan være mentalt retarderet.

Hvorfor alkohol afstedkommer disse specifikke misdannelser, ved vi ikke. En forklaring kunne være, at de mere alvorlige skader fører til fosterdød og abort. Vækshæmningen, der ses hos børn, der har været udsat for alkohol i graviditeten, må tilskrives, at alkohol er gift for kroppens celler (se side **51**). Endelig ved man ikke, om en alkoholiseret fars sædceller kan give anledning til fosterskader.

Undersøgelser har vist, at selv enkelte episoder med et stort alkoholforbrug kan være farligt for barnet. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor at forbruget aldrig overstiger en genstand dagligt.

De andre rusmidler

De andre rusmidler - og her tænkes især på heroin, kokain, amfetamin og hash giver ligeledes anledning til betydelige graviditetskomplikationer i form af mange aborter, for tidlig fødsel, lav fødselsvægt og mental retardering.

En særlig tilstand, der ses hyppigere hos børn af misbrugere, når de vokser op, går under betegnelsen DAMP. Dette er en forkortelse af Deficits in Attention, Motor control and Perception, hvor perception betyder evnen til at opfatte sanseindtryk.

Syndromet er karakteriseret ved, at børnene udover motorisk uro lider af koncentrations- og opmærksomhedsforstyrrelser. En konsekvens af disse symptomer er, at børnene, når de bliver ældre, har betydelige sociale tilpasningsproblemer.

Afgørende for, hvor dårligt børnene har det ved fødslen er, hvor store mængder narkotika de har været udsat for i fosterstadiet. I de alvorligste tilfælde fødes børnene med fysiske abstinenser. Behandlingen af disse kan være vanskelig og fører ikke sjældent til, at børnene dør i de første levemåneder.

Fosterskaderne, der tilskrives de centralstimulerende stoffer, opstår bl.a. som konsekvens af stoffernes karkontraherende virkning. Fosteret får dermed begrænset blodtilførsel, dels fra moderen, dels gennem sin egen blodcirkulation. Resultatet bliver, at børnene ved fødslen er undervægtige. De fysiske abstinenser hos disse børn er betydelige, hvor det specielt er en vedvarende og udmattende muskelsitren, der præger tilstanden. Man taler direkte om »Crack Babies«, som er et udtalt fænomen i vestens store byer.

»Crack baby«

Det er tidlig morgen i New York. Disen der ligger over East River får broerne i det svage morgenlys til at ligne kulisserne i et eventyr. Ikke langt fra floden på Bellevue Hospitalet henvender en kvinde sig i skadestuen. Hun er gravid i syvende måned og allerede ved at gå i fødsel. Virkningen af den crack hun tog for en time siden er så småt ved at aftage. Kort efter ankomsten føder hun et undervægtigt barn, med et for lille hoved. Det har svært ved at trække vejret og hjertefunktion er ikke tilfredsstillende. Med hjælp af moderne teknologi lykkes det den vagthavende læge at bedre barnets tilsand i løbet af nogle timer. Da han derefter opsøger moderen på sengeafdelingen for at informere hende om situationen er hun gået.

Tilfældet er ikke enestående. Det viser at crack er så afhængighedsskabende at moderen vælger stoffet fremfor sit nyfødte barn. En adfærd som i den grad strider mod alle normalitetsbegreber.

Ordforklaring

Abstinens betyder afholdenhed, - altså at misbrugeren er holdt op med at tage rusmidlet.

Abstinenssymptomer/abstinenser er det fyskiske og psykiske ubehag der optræder i forbindelse med at misbrugeren holder op med at tage rusmidlet.

Acetaldehyd metabolit*

Afhængighed er en permanent eller længerevarende ændring i hjernens belønningssystem* som påvirker ens adfærd over for brugen af rusmidler både psykisk og fysisk.

Afhængighedssyndrom er en diagnose, som er defineret i diagnosesystemet ICD-10*. Hvis en person i sin brug af et rusmiddel opfylder bestemte kriterier - se side 42 - taler man om at personen har et afhængighedssyndrom.

Agonist et kemisk stof som er i stand til at aktivere receptorer i kroppen og dermed efterligne virkningen af en ligand*.

Aktionspotentiale er den elektriske udladning (spændingsforskel), der eksisterer ved udbredelsen af en nerveimpuls.

Alkaloider Gruppe af stoffer der findes i naturen med det til fælles at de reagerer basisk og indeholder et kvælstofatom (N). Nogle alkaloider er kendt som stimulanser (atropin), rusmidler (kokain, nikotin m.f.) eller giftstoffer (skarntyde).

Amfetamin syntetisk centralstimulerende* rusmiddel

Anandamid en ligand* der dannes i hjernen som aktiverer cannabinolreceptorerne.

Antabus er et medicinsk præparat som giver fysisk ubehag hvis man samtidig drikker alkohol.

Antagonist et kemisk stof som er i stand til at blokere receptorer i kroppen og dermed forhindre virkningen af en ligand* eller agonist*.

Autonome nervesystem er den del af nervesystemet som står uden for viljens kontrol - altså fungerer automatisk. Systemet regulerer mange organfunktioner så som hjerterytmen, spytsekretionen, pupilstørrelsen, blodkarrenes diameter m.m. Systemet inddeles i det sympatiske*- og parasympatiske nervesystem

Axon er den udløber fra nervecellen* som fører elektriske impulser fra cellelegemet. Fra cellelegemet udgår altid kun ét axon som i sit forløb kan forgrene sig til flere synapser.

Belønningssystemet består af flere grupper af neuroner der er forbundet med hinanden gennem axoner. Vigtige områder der indgår i systemet er VTA*, nucleus accumbens* og frontale cortex. Rusmidlernes afhængighedsskabende virkning beror på stoffernes evne til at aktivere belønningssystemet.

Benzodiazepiner er en gruppe af lægemidler der bruges i behandlingen af angst, kramper, alkoholabstinenser og søvnbesvær

Biotilgængelighed er et udtryk for hvor meget af et indtaget stof der når frem til der, hvor det skal virke i kroppen. Ved spisning af heroin er biotilgængeligheden lille fordi meget at stoffet metaboliseres* ved første-passage-metabolisme*

Blod-hjerne barrieren er den særlige barriere (membran) alle stoffer skal passere for at komme fra blodet og ind i CNS*

Buprenorfin et medicinsk præparat tilhørende gruppen af syntetiske opioider* som er en partiel agonist.

Cannabis sativa er den latinske betegnelse for hampeplanten hvorfra man udvinder rusmidlet hash (THC*).

Cellekerne er den del af cellerne som indeholder generne (arveanlæggene).

Centralstimulerende stoffer en gruppe af rusmidler omfattende kokain, amfetamin, ecstasy m.fl. som stimulerer CNS* og dermed giver øget vågenhed og fysisk aktivitet.

CNS Central-nerve-systemet

Cytochrom P_{450} er en særlig form for enzym der er bundet til membraner i cellens cytoplasma* og deltager i overførslen af -OH grupper til rusmidlerne som derved bliver vandopløselige.

Cytoplasmaet er den vandige opløsning inde i cellen som cellekernen* og organellerne* ligger i.

DAMP Deficits in Attention, Motor control and Attention er et syndrom* som bl.a. ses hos børn der har været udsat for alkohol i fosterstadiet.

Dehydrering de- ~ bort fra og hydro ~ vand - altså manglende vand i kroppen også kaldet indtørring.

Delirium er en psykotisk* tilstand med hallucinationer.

Dendrit er den udløber fra nervecellen* der fører elektriske impulser til cellelegemet. Nervecellen kan have fra én til hundredevis af dendritter. Se tillige axon*.

Depolarisering de- ~ bort fra, polaritet ~ to poler med modsatte egenskaber altså at mindske den spændigsforskel, der herker over neuronets cellemembran.

Depression er en psykisk tilstand, hvor grundstemningen (humøret) er sænket i en uge eller mere. Kortvarig humørsænkning kaldes forstemning.

Diskrimineringsforsøg er forsøg ved hvilke dyr trænes til at skelne virkningen af forskellige rusmidler fra hinanden.

Dynorfin er en opioid* ligand* - altså et stof kroppen selv laver der virker på de samme receptorer* som opioiderne*.

Døgndosis er den dosis man per døgn normalt skal indtage af et medikamenter. Dette er måleenheden, når man skal opgøre forbruget af et medikament.

Ecstasy rusmiddel der tilhører gruppen af centralstimulerende stoffer*. Også kendt som MDMA*

Ekstrapyramidale system er flere grupper af nerveceller* fra stor- og lillehjernen der indgår i styringen af muskelbevægelser.

Endorfin er en opioid* ligand* - altså et stof kroppen selv laver der virker på de samme receptorer* som opioiderne*.

Enkefalin er en opioid* ligand* - altså et stof kroppen selv laver der virker på de samme receptorer* som opioiderne*.

Epilepsi er betegnelsen for en hjernesygdom med anfaldsvise kramper, bevidstløshed, unormale bevægelser eller føleforstyrrelser.

Ethanol den kemiske betegnelse for alkohol.

Fantasy det navn rusmidlet GHB er kendt under i visse misbrugskredse.

FAS Føtalt alkohol syndrom. En samling af sygdomstegn der optræder hos børn født af kvinder der har indtaget alkohol under graviditeten.

Fedtlever er en kronisk forandring i leveren der ses efter længere tids daglig alkoholindtagelse. Levercellernes cytoplasma* blive fyldt op med fedt.

Fedtopløselighed herved forstås hvor godt et stof kan blandes med fedt/olie.

Fordelingsvolumen er lig med indtaget mængde rusmiddel divideret med rusmiddelkoncentrationen i plasma*.

Formatio reticularis består af mange små kerner (grupper af nerveceller) der strækker sig gennem hjernestammen* og har betydning for bevidsthed og musklernes spændingstilstand.

Fosfolipider er et molekyle der består at en fosfor-del og en lipid-del. Det er denne type molekyler der indgår i opbygningen af cellemembraner.

Frontale cortex (frontalis ~ forreste og cortex ~ barken) er den forreste del af hjernebarken altså den del af storhjernen som ligger bag pandebenet.

Fysiske abstinenser er de kropslige symptomer der optræder ved ophør med brugen af et rusmiddel. Alkohol giver f.eks. opkastninger, svedtendens og rysten på arme og ben.

Første-passage-metabolisme herved forstås den mængde af et rusmiddel der metaboliseres ved første passage gennem leveren. Hvis et rusmiddel spises vil det med blodet først komme til leveren, og dermed vil en del blive metaboliseret* inden det når frem til CNS.

GABA er et transmitterstof der aktiverer $GABA_A$-receptorer*.

$GABA_A$ er en hæmmende ionkanalreceptor* der findes over alt i CNS*.

GHB står for gamma-hydroxybutyrat og er et vandigt let salt rusmiddel, som oprindeligt blev udviklet til brug ved bedøvelse.

Gliaceller af græsk glia ~ kit, altså de celler som kitter mellemrummene ud mellem nervecellerne også kaldet støtteceller*.

Glucuronidsyre er en særlig sukkerforbindelse (glucose) som bruges ved konjugering*.

Glykoproteiner er en gruppe af stoffer som består af et sukkermolekyle (fx glucose) og et protein. Glycoproteinernes funktion er at binde sig til fedtstoffer og dermed gøre dem vandopløselige så de kan blandes med blodet.

G-protein et særligt protein der indgår i funktionen af syv-helix-receptoren* (se side 34-35).

Hallucinogener en gruppe af stoffer der kan fremkalde hallucinationer.

Heroin er et opioid der fremstilles af råopium, som kommer fra den hvide valmue.

Hibernal afledt af ordet for at »gå i hi« på engelsk. Er det særlige stof, dyr udskiller når de går i hi og dermed er i stand til at nedsætte deres stofskifte.

Hippocampus kommer af græsk hippos ~ hest og kampos ~ et søuhyre. I dag det zoologiske navn for en søhest. Bruges om et hjerneområde med form som en søhest.

Hjernestammen består af den forlængede rygmarv og midthjernen.

Hvilemembranpotentiale er den spændingsforskel der hersker mellem nervecellens* indre og omgivelserne, når cellen ikke er aktiv.

Hypothalamus (hypo ~ under, thalamus ~ kammer) er den nederste del af mellemhjernen. Indgår i styringen af det autonome nervesystem* bl.a. blodtryk, kropstemperatur, appetit og tørst, samt kroppens hormonregulering. Har nerveforbindelser til det limbiske system* og hypofysen.

Høj er den betegnelse narkomaner bruger for den psykiske tilstand der afløser suset*.

ICD-10 er en forkortelse for International Classification of Diseases - 10'ende udgave. Systemet er udviklet af WHO*

Inhibitorisk receptor er en receptor som hæmmer udløsningen af et aktionspotentiale* F.eks. $GABA_A$ - receptoren*.

Interaktion vil sige at et stof i kroppen påvirker et andet stofs omsætning, udskillelse og virkning.

Ketogan syntetisk opioid* der bruges i behandlingen af smerter.

Kokain centralstimulerende* rusmiddel der udvindes fra kokabuskens blade.

Koksefasen en den tilstand narkomaner befinder sig i 20 minutter efter indtagelsen af heroin. De har forinden oplevet et sus* og været høje*.

Konjugering er en kemisk proces hvorved et fedtopløseligt stof (rusmiddel) gøres vandopløseligt så det lettere kan blandes med blodet som er vandbaseret.

Krydsafhængighed betyder at der udvikles afhængighed* af et andet rusmiddel end det der misbruges. Afhængighed af heroin* giver f.eks også afhængighed af ketogan*

Krydstolerans betyder at der udvikles tolerans* over for et andet rusmiddel end det, der misbruges. Tolerans for heroin* giver f.eks også tolerans for morfin*.

Levertal er udtryk for den ødelæggelse af levercellerne der finder sted ved daglig indtagelse af en større mængde alkohol.

Ligand er et stof (molekyle) kroppen selv fremstiller, som er i stand til at aktivere en receptor. Alle transmitterstofferne* er ligander

Limbiske system er en del af storhjernen, som har betydning for følelseslivet og korttidshukommelsen. Hippocampus* er en del af systemet. Området har forbindelse til mange andre dele af CNS* bl.a. hypothalamus og det autonome nervesystem*.

LSD lyserg-syre-diethylamid er et hallucinogen*.

Marihuana er tørrede plantedele af hampeplanten - cannabis sativa*. Det aktive rusmiddel er THC*.

MDA står for 3,4-metylen-dioxy-amfetamin der er en slags ecstasy*.

MDMA methylen-dioxy-meth-amfetamin også kaldet ecstasy.

Metabolisme er de kemiske processer i kroppen der omdanner rusmidlerne* så de bliver inaktive. Nedbrydningsprodukterne kaldet metabolitter udskilles hyppigst med afføringen eller urinen.

Metadon syntetisk opioid* der bruges i behandlingen af smerter og heroinmisbrug.

Metamfetamin er et amfetaminmolekyle hvor der er sat en metylgruppe på. Stoffet er betydelig stærkere end almindelig amfetamin.

Morfin opioid der udvindes af opiumsvalmuen.

Myelin en særlig type fedt som støtteceller* i CNS og PNS vikler om de enkelte axoner og dermed isolerer dem fra hinanden.

Naltrexon er et medikament i gruppen af opioid* antagonister*.

Nervecelle også kaldet et neuron er nervesystemets mindste selvstændige enhed. Nervecellen består af et cellelegeme og nogle udløbere (dendritter* og axon*). Alle kroppens funktioner styres af nervesystemet.

Nervesystemet inddeles anatomisk i CNS* og PNS*, hvorimod den funktionelle inddeling omfatter det viljestyrede nervesystem*, det sensoriske nervesystem* og det autonome nervesystem*.

Neuralt netværk er en betegnelse for den måde hvorpå nervecellerne er forbundet med hinanden. Belønningssystemets* forskellige nerveforbindelser udgør et neuralt netværk.

Neuroleptica er fællesbetegnelsen for en stor gruppe af medicinske præparater der bruges i behandlingen af psykotiske* tilstande så som skizofreni*.

Neuron se nervecelle.

NMDA-receptor er en fremmende ionkanal-receptor. Dvs fremmer udløsningen af et aktionspotentiale*

Noradrenalin transmitterstof som påvirkes af de centralstimulerende stoffer*.

Nucleus Accumbens er en samling af neuroner beliggende i mellemhjernen som er en del af belønningssystemet.

Opioider afledning af ordet opium og betegner alle de stoffer - naturligt forekomne eller syntetiske - som kan binde sig til de opioidereceptorer. F.eks. morfin, kodein, ketogan, metadon, heroin m.f.

Organeller er forskellige specielle strukturer i cellens cytoplasma. Det er her de kemiske processer (cellens stofskifte) foregår som gør, at cellen kan leve.

Orienteringsrefleks et pludseligt ukendt sanseindtryk fra f.eks syn eller hørelse vil uvægerligt føre til, at vi orienterer os mod hvad det er, der sker. Hvis der f.eks. midt i en undervisningstime kommer en uventet lyd udefra vil alle orientere sig mod lyden.

Paranoia er en psykotisk* tilstand hvor man føler sig forfulgt.

Partiel agonist er et medikament som virker agonistisk* på receptoren men antagonistisk* over for andre stoffer.

Phencyclidin et rusmiddel der virker hallucinogent*, som giver betydelig afhængighed

Placebo (fra latin: Jeg vil behage) er betegnelsen for en tablet som ikke indeholder noget virksomt stof. Hvis man f.eks ønsker at afprøve et nyt sovemiddel giver man nogle forsøgspersoner kalktabletter (placebo) og andre sovemidlet. Efterfølgende kan man sammenligne hvor meget bedre sovemidlet virkede.

Plasma er den væske der er tilbage når man fra blodet har fjernet de røde og hvide blodlegemer samt blodplader. Plasmavolumet er ca. 5% af kropsvægten.

PNS Perifere-nerve-system.

Postsynaptisk neuron Post ~ efter, altså neuronet* der ligger efter Synapsen*

Præsynaptisk neuron Præ ~ før, altså neuronet* der ligger før synapsen*.

Psilocybin er det aktive rusfremkaldende stof i bl.a. svampen spids nøgenhat.

Psykomotorisk funktion Hjernens evne til at modtage informationer fra omgivelserne og derefter gennemføre en given handling. F.eks. forudse en situation hvor noget kan gå galt og derefter afværge ulykken.

Psykose på dansk sindssygdom. En sygdom hvor personen har en ændret virkelighedsopfattelse også kaldet realitetssans. Den psykotiske person kan f.eks se, høre og føle ting som ikke er der, føle sig forfulgt eller udspioneret, opleve ikke at kunne styre sine tanker, eller være i tvivl om egen identitet m. v.

Receptor betyder modtager og er en proteinkonstruktion der indgår i cellemembranen*. Det er v.h.a. ligandernes aktivering af receptorerne at cellerne modtager informationer fra omgivelserne.

Receptoraffinitet er den kemiske tiltrækning der er mellem receptor og a- og antagonist*

Repolarisering herved forstås genetablering af hvilemembranpotentialet* efter et aktionspotentiale*.

Rusmiddel giver psykisk afhængighed efter kortere eller længere tids brug. Man mener den psykiske afhængighed opstår gennem gentagne påvirkninger af belønningssystemet*. Dette system kan fremkalde vellyst præget af eufori, bortfald af hæmninger og en følelse af afslappethed. Nogle stoffer fremkalder hallucinationer*.

Sensibilisering betyder at en person med tiden bliver mere følsom over for et rusmiddels specielle virkninger. Der er tale om det modsatte af tolerans.

Serenase medicinsk præparat i gruppen af neuroleptica der bruges i behandlingen af psykotiske* tilstande, som f.eks. skizofreni.

Serotonin transmitterstof som har betydning for ens humør.

Signalstof Se transmitterstof

Skizofreni kronisk psykisk sygdom som kan være svært invaliderende.

Skrumpelever er den kroniske forandring der indtræder i leveren efter længerevarende dagligt alkoholstorforbrug. Der dannes bindevæv mellem de ødelagte leverceller.

Støtteceller Nervesystemet består af nerveceller* og støtteceller, hvor støttecellerne udgør det netværk som holder nervecellerne på

plads.

Substans P transmitterstof der indgår i smertebanerne.

Substantia nigra er en gruppe af nerveceller i mellemhjernen som har betydning for koordineringen af muskelbevægelser. Indgår i det ekstrapyramidale system*.

Sus er den umiddelbare psykiske oplevelse af velvære en narkoman får når vedkommende sprøjter sig med heroin.

Synapse af græsk syn ~ sammen og aptein ~ berøre. Synapsen er det sted hvor kommunikationen mellem to nerveceller eller nervecelle og organ finder sted ved brug af et signalstof*. Det er i og omkring synapsen at rusmidlerne udøver deres virkning.

Synapsespalten er det lille mellemrum der er mellem det præ- og postsynaptiske neuron.

Syndrom af græsk syn ~ samme og dromein ~ at løbe. Flere forskellige sygdomstegn der optræder sammen (løber sammen), og på denne måde peger på en bestemt sygdom. Se FAS*.

Synergisme af græsk syn ~ sammen og en afledning af ergon ~ arbejde. I denne bog brugt om to stoffer der arbejder i samme retning, giver samme virkning. F.eks. er heroin og alkohol to stoffer der begge nedsætter vejrtrækningen.

$T_{½}$ er den tid der går indtil mængden af et rusmiddel er halveret i kroppen.

Terapeutisk vindue er defineret som intervallet mellem mindste og største dosis af et stof der giver en virkning uden at der indtræder en forgiftning.

THC Tetra-hydro-cannabinol som er det rusfremkaldende stof i hash.

Tolerans Herved forstås at et givent rusmiddel, der bruges regelmæssigt, skal indtages i stadig større mængde, hvis samme virkning skal opnås. Toleransudvikling ses ved dagligt brug af alkohol, heroin, benzodiazepiner og hash.

Transmitterstof (også kaldet signalstof) er et molekyle der overfører et signal fra et neuron til et andet. Transmitterstoffet afgives fra det præsynaptiske neuron* til synapsespalten*. Det binder sig til receptorer* i cellemembranen på det postsynaptiske neuron*, som derved aktiveres.

Tærskelværdi er den spændingsforskel der skal til for at udløse et aktionspotentiale* i en nerve.

UNDCP United Nations International Drug Control Programme. FN's særlige afdeling for kontrol med narkotiske stoffer.

VTA Det ventrale-tegmentale-area er et område i midthjernen, som er en del af belønningssystemet.

WHO World Health Organisation = Verdenssundhedsorganisationen. Der er en særorganisation under FN, men med den særstatus at landene ikke behøver at være medlem af FN for at deltage i WHO's aktiviteter.

Litteratur

Brodal, Per: »*Sentral NerveSystemet*« TANO A.S. 1995.

Brust, John C.M.: »*Neurological aspects of Substance abuse*« Butterworth-Heinemann NY 1993.

Bøgeskov, Jens m.fl.: »*Hjernen - fra neuron til bevidsthed*« Nucleus 1997.

Ege, Peter: »*Hash - en bog for nøglepersoner*« Sundhedsstyrelsen 1992.

Ege, Peter: »*Stofmisbrug*« Hans Reitzels Forlag 1997.

Gerlach, Jes & Per Vestergaard: »*Psykofarmaka*« PsykiatriFondens Forlag 1998.

Goldstein, Avram: »*Addiction*« W.H. Freemann & Co. NY 1994.

Hansen, Niels Søren: »*Tobakkens biologi*« Tobaksskaderådet 1994

Julien, Robert M. : »*A primer of drug action*« W.H. Freemann & Co. NY 1995.

Karch, Steven B.: »*Drug abuse handbook*« CRC Press 1998.

Maldonado, Rafael, Luis Stinus & George F. Koob: »*Neurobiological mechanisms of opiate withdrawel*« Springer 1996.

Nahas, Gabriel G.: »*Drug abuse in the decade of the brain*« IOS press. 1997.

Nordegren, Thomas & Kerstin Tunving: »*Gads Rusmiddel Leksikon*« Gads Forlag 1999.

Rhoades, Rodney A. & George A. Tanner: »*Medical Physiology*« Little, Brown and CO. 1995.

Schuckit, Marc A.: »*Drug and Alcohol abuse*« Plemum Medical Book CO. 1995.

Stikordsregister

A

absorption.....37
abstinenser.....50, 61, 83, 94
  fysiske.....55, 70, 77, 82, 113
  psykiske.....70, 113
acetaldehyd.....43
acetaldehyd-dehydrogenase.....44
acetat.....43
adenylat-cyklase.....35
affinitet.....75, 77
afhængighed.....53, 88
  fysisk.....61, 62, 66, 105
  psykisk.....61, 62, 66, 98
afhængighedssyndrom.....42
aflåst sideleje.....71
aggressiv.....100
agonist.....22, 32, 77
AIDS.....83
aktionspotentiale.....20, 45
alanin transaminase.....51
alkaloid.....88
alkohol...17, 24, 30, 35, 42-55, 67, 90, 94, 100
alkohol-misbrug.....50
alkoholdehydrogenase.....43
alkoholforbrug.....42
alkoholforbrænding....25, 26, 30, 43
alkoholisme
  følgesygdomme.....50
  medicinske skader.....50
  skadevirkninger.....50
alkoholomsætning.....42
alkoholpromille.....100
amfetamin...18, 24, 29-31, 95-99
ammonium hydroxid.....88
ammoniumklorid.....99
anandamid.....57
angst.....62, 65, 94, 105, 108
antabus.....44
antagonist.....22, 77-78, 91
Aristoteles.....113
arvelige forhold.....54
aspartat transaminase.....51
autonome nervesystem.....8, 12-13
axon.....9

B

basalganglier.....48
bedøvelsesmiddel.....24, 71
belønningssystem.....15, 22-23, 90-91
benzodiazepiner.....62, 67, 94
  antagonist.....69
  misbrugere af.....65
  fluorerede.....63
biotilgængelighed.....75, 90
blod-hjerne barriere.....74, 99, 103
blodtryk.....91, 94
bugspytkirtlen.....25
buprenorphin.....78

C

Ca^{++}-kanal.....21
cannabinolreceptor.....57
cannabis.....56. *Se også* hash
cellemembran.....17, 20, 24
centralnervesystemet.....8, 10
centralstimulerende.....92, 101, 102
cholinesterase.....91
CNS. *Se* centralnervesystemet
cortex.....47
crack.....88, 90, 98
crack babies.....114
cyklisk AMP.....35
cytochrom P450.....43

D

DAMP.....114
delirium tremens.....50, 96
demethylering.....103
dendrit.....9, 20
depolarisere.....19
depression.....31, 87, 91-94, 108
depressiv.....61, 105
designerdrug.....29, 101
DIK.....104
diskrimineringsforsøg....79, 102, 109
dopamin....20, 23, 29, 91, 93, 99
dopamin-antagonist.....93, 103
dopamin-receptor.....21
dopingstof.....58
drift.....14, 24
dynorfin.....77

E

ecstasy.....29, 30, 86, 97, 101
eksitatorisk.....46, 49, 69
ekskretion.....40
eksponentiel.....100
ekstase.....104
ekstrapyramidal bane.....48-49, 96
endorfin.....32, 70, 77, 81
enkefalin.....77
epilepsi.....30, 62, 65
eufori.....29, 81, 94, 103, 107

F

fantasy. *Se* GHB
farmakologisk tolerans.....45
fedtlever.....51
flashback.....108
flatliner.....98
fordampningstemperatur.....98
fordelingsvolumen.....38-40, 43
forlængede rygmarv.....10, 11
formatio reticularis.....11, 48, 65
fosfolipid.....17, 46
foster.....112
free-base.....88, 90
Freud, Sigmund.....87, 93
frontale cortex.....11, 12, 23, 27
funktionelt protein.....17, 25
følelseshallucinere.....94
første-passage-metabolisme.....38
føtalt alkohol syndrom.....51

G

G-protein.....34, 35, 70
GABA.....20, 33, 53, 71
GABA-neuroner.....45, 76
$GABA_A$-receptor.....26, 27, 33, 45-47, 49, 63, 65, 67, 71
genoptagelse.....22, 29
GHB.....67, 71
glatte muskelceller.....92
gliacelle.....74
glucuronid-konjugering.....39, 64
glutamyl transpeptidase.....51
glykoprotein.....27
grå substans.....47

H

hallucination.....106
hallucinogen.....101, 102, 106
halveringstid.....28, 30, 40, 87, 97
  for benzodiazepin.....63
  for kokain.....90
  for THC.....58
hash.....26, 28, 39, 56
hash-receptor.....79
hashrus.....25, 27, 61
heroin.....23, 35-36, 73-85, 95, 100
hibernal.....84
hippocampus.....27, 57, 91, 108
hjernebark.....47
hjernestamme.....65, 91
hukommelse.....12, 60
hvilemembranpotentiale.....18-20, 26,
hydrofil.....17
hydrolyse.....64
hypertermi.....104
hypothalamus.....91, 108
hæmmende receptor.....26

I

ICE.....98
indlæring.....12, 60
  tilstandsbetinget.....60
inhibitorisk.....49, 69

interaktion.....68
ionkanal-receptor. *Se* receptor

K

ketogan.....74, 77
kodein.....73
koka-pasta.....88
kokain.....29, 35, 36, 86-100
kokain delirium.....92
kokain-hydroklorid.....88
kold tyrker.....85
konjugering.....39, 76, 103, 107
kroppens vandfase.....24, 39
krydsafhængighed.....67
krydsreaktion.....68
krydstolerans.....64, 68, 71, 95

L

leverenzymer.....51, 64
levertal.....51
ligand.....32
lillehjerne.....26, 27, 48
lillehjernen.....10, 11, 57, 65, 91
limbiske system.....11, 23, 57, 61, 65, 76, 83, 91, 108
lipofil.....17
livmoder.....112
LSD.....29, 107
lykkepille.....37, 91

M

marihuana. *Se også* hash
MDA.....102, 108
MDMA.....101
mellemhjernen.....10, 23
mentalt retarderet.....113
meskalin.....106
metabolisk tolerans.....45
metabolisme.....37
metadon.....74, 77, 84
methamfetamin.....97-98
midthjernen.....10, 23
misdannelse.....113
moderkage.....112
mongolide øjentræk.....113
morfin.....73
motorisk cortex.....48
motoriske nerver.....12-13
myelin.....16, 47

N

naltrexon.....77-79
natrium-kalium pumpe.....18
NDMA-receptor.....46
nerveimpuls.....18
nervøsitet.....62
neuralt netværk.....9
neuroleptika.....24, 28, 92-93
neuron.....8, 16
nikotin.....24, 90
NMDA-receptor.....34, 47, 54
nociceptive impulser.....81, 83
noradrenalin.....91, 94, 99
nucleus accumbens.....23, 29, 76, 93
nucleus ruber.....48

O

opioid-receptor.....76, 79
opioidafhængighed
  psykisk.....74
opioider.....73, 74
  syntetiske.....74
opium.....73
opkastning.....71, 82
organel.....16-17
orienteringsrefleks.....91
overdosis.....99

P

paranoia.....61, 105
parasympatiske nervesystem.....13
partielle agonister.....77
PCP.....106, 109
peptid.....76
perifere nervesystem.....8, 25
placebo.....79, 102
placenta.....112
plasmakoncentration.....107
postsynaptisk.....20, 29, 96
primære skadevirkninger
  af alkohol.....49
promillekørsel.....55
præsynaptisk.....20, 29, 96
psilocybin.....108
psykedeliske stoffer.....29
psykomotorisk funktion.....60
psykotisk.....28-29, 92-93, 106, 108
pyramidebaner.....49

R

realitetsopfattelse.....28
receptor.....17-20, 25, 32
  G-proteinkoblet.....34
  Ionkanal.....33
  opioid.....32
  Syv-helix 34
  transport-protein 36, 91
receptoraffinitet.....32, 75
repolarisering.....20
rusmidldelvirkning.....23
rustsvamp.....107
rygmarven.....8, 11, 65
røde kerne.....48

S

sekundære skadevirkninger
  af alkohol.....49
selvmedicinere.....15
sensibilisering.....55, 95-96, 106
sensorisk cortex.....83
sensoriske nervesystem.....8, 12-13
serenase.....92, 93
serotonin....20, 29-30, 91, 98-99, 103
serotonin-receptor.....108
serotoninantagonist.....103
sidemisbrug.....77-78
sindssyge.....28
Skinner-box.....14, 23, 89
skizofreni.....92-93, 97, 109
skrumpelever.....51, 52
smerte.....81
sniffe.....29
sort substans.....48
sovemiddel.....74
sovemidler.....64
speed-ball.....95
spids nøgenhat.....108
stereotypi.....100
storforbrug
  af alkohol.....44, 54
støttecelle.....9, 16
substans P.....81, 91, 109
substantia nigra.....10, 48, 57, 96
sult.....14, 24, 97
sympatisk nervesystem.....13, 29, 94
synapse.....20
syndrom.....113
synergisme.....67-69, 72
synshallucination.....51, 61, 96
syv-helix-receptor.....34, 70, 76

T

teknomiljø.....101
terapeutisk vindue.....99
thalamus.....81
THC.....39, 41, 80. *Se også* hash.
  i plasma.....59
tilstandsbetinget indlæring.....60
tolerans.....45, 55, 70, 81, 95, 104
toleransudvikling....43, 65, 95, 100, 103
transmitterstof.....20, 29-30, 36
transport-protein-receptor.....36, 91
transportprotein.....64
tærskelværdi.....19, 22, 26, 46, 64

U

udskillelse.....37
umyeliniserede nerver.....16

V

viljestyrede muskelbevægelser.....10
VTA.....23, 29, 45, 76, 90, 93