

Menneskets evige jagt på lykke, går nogle gange grueligt galt.

Kathrine L. Jensen, kljensen@sund.ku.dk
Institut for Neurovidenskab, KU

Dopamin er vejen til både lykke og elendighed

Menneskets jagt på lykke hænger uløseligt sammen med hjernens belønningscenter. Hjernens belønningscenter hænger uløseligt sammen med stoffet dopamin. Dopamin hænger uløseligt sammen med alle former for afhængighed, og mit Ph.d. projekt hænger uløseligt sammen med alle disse ting. I mit Ph.d. projekt er det vist for første gang at proteinet PICK1 er vigtigt for effekten af det afhængighedsskabende stof kokain, og at hvis man fjerner PICK1 helt, vil langtidseffekterne af kokain formindskes. Viden fra mit Ph.d. projekt har dermed gjort PICK1 til et interessant protein indenfor afhængighedsforskning. Jeg er derfor, efter afslutningen af mit Ph.d. projekt begyndt at teste, om man kan revolutionere behandlingen af afhængighed ved at blokere PICK1 medicinsk. Men mere om alt det senere.

Uden dopamin havde vi ikke eksisteret

Dopamin er naturligt til stede i hjernen og er essentielt for vores overlevelse. Dopamin har gennem 500 millioner års evolution spillet en stor rolle for vores opståen og udvikling, uden at vi har skænket dopamin en eneste tanke. For lidt eller for meget dopamin er forbundet med især mental sygdom og mistroivsel. Derfor er det ret vildt at tænke på, at det kun er 62 år siden, at dopamin blev anerkendt som en neurotransmitter, altså et signalstof i hjernen. Dette fund, og det efterfølgende arbejde, har været så vigtigt for hjerneforskning, at det senere hen ledte til en nobelpris til Arvid Carlsson, der pionerede arbejdet. Dopamin kan findes i næsten alle multicellulære dyr og i næsten alle nervesystemer. Faktisk er dopamin så vigtigt, at selv en guldfisk har brug for dopamin for at overleve. Dopamin er vigtig for vores opfattelse af belønning og driver derigennem al motivationsdreven adfærd, fra når en bananflue bevæger sig mod lugten af et halvgammelt æble, til når mennesker vælger at bruge 3 år af deres liv på at lave et Ph.d.-projekt.

Læring og hukommelse –den gode side af dopamin

Menneskets udvikling til der, hvor vi er i dag, beror tungt på vores jagt efter at lære, forstå og huske nye ting. Her spiller dopamin en vigtig rolle, da dopamin er et indlæringsignal. En uventet god oplevelse medfører øget frigivelse af dopamin i hjernen, hvilket medfører

den følelse, vi kender som nydelse. Dette husker vores hjerne, så vi kan prøve at komme i samme situation igen.

Da vi som art for 2 millioner år siden stadig alle sammen befandt os på savannen, var det dopamin, der via øget signalering, når vi fandt bær, lærte os at huske, hvor vi skulle komme tilbage og lede efter bær, næste gang vi havde brug for føde. Dopamin spiller altså en vigtig rolle for vores søgen efter belønning, og gør os i stand til at koble en forudgående handling til denne belønning, hvilket giver os motivationen til at udøve handlingen igen, med forventningen om en belønning.

Der, hvor dopamin spiller den vigtigste rolle, er når der er en forskel mellem den belønning vi får, og den belønning vi regnede med at få. Hvor en handling, der gavner os, fører til en øget dopaminsignalering, vil en uventet dårlig oplevelse derimod medføre et fald i dopaminsignalering. Det betyder, at vi også kan aflære igen, så vi ikke vandrer tilbage til det samme område efter bær igen og igen, hvis busken ikke længere er der. Denne kobling mellem læring og belønning, har været så vigtig for hjerneforskningen, at hjerneforskningens svar på nobelprisen, the Brain Prize, i 2017 blev tildelt Wolfram Schultz, Ray Dolan og Peter Dayan, der sammen lagde grundlaget for den forskning, der har ledt til vores nuværende forståelse for, at læring er koblet til belønning. Viden der har givet en helt ny indsigt omkring sygdomme såsom ludomani, afhængighed, skizofreni og tvangshandlinger.

Fakta om dopamin og afhængighed

- Dopamin er et naturligt signalstof i hjernen
- Der er 86.000.000.000 hjerneceller i den menneskelige hjerne, og kun 500.000 af disse, er i stand til at lave og opbevare dopamin.
- Dopamin er ansvarligt for vores opfattelse af belønning.
- Alt fra zebrafisk, over kakerlakker og mus, til mennesker benytter grundlæggende samme belønningssystem.
- Abstrakte belønninger, såsom troen på paradys, fungerer i hjernen på samme måde som belønninger, der er så håndterbare, at vi kan spise dem.
- Kokain overtager belønningscenteret, ved at oversvømme hjernen med dopamin.
- Kokain frigiver 10 gange så meget dopamin i hjernen, som en orgasme.
- PICK1 forekommer naturligt i hjernen, og har betydning for effekten af kokain. Derfor kan man måske behandle afhængighed ved at blokere PICK1.

Den farlige vej til lykke -afhængighedsdannende stoffer

Dopaminsignaler er tæt regulerede, da både for meget og for lidt dopamin i hjernen medfører dødelige sygdomme. Hver gang der frigives dopamin i hjernen, bliver det fjernet igen ved hjælp af forskellige mekanismer, så hjernen kan skelne mellem korte og vedvarende, samt kraftige og svage signaler. En af de måder, hvorpå dopaminsignaleringen hurtigt bliver stoppet, er ved, at dopaminen bliver transporteret tilbage til de celler der frigiver den, gennem det vi kalder en dopamintransporter. Så snart dopaminen kommer tilbage ind i cellen, bliver den samlet i små lagre, hvorfra den er klar til at blive frigivet igen ved næste signal.

Alle afhængighedsdannende stoffer, såsom kokain, amfetamin, morfin, heroin, opium, og alkohol medfører øget dopaminsignalering i hjernen gennem forskellige mekanismer. Den øgede dopaminsignalering giver en falsk følelse af belønning, der langt overskygger enhver naturlig belønning. Stofferne gør at hjernen fejlagtigt tror, at det, personen gør i dette øjeblik, er godt for deres overlevelse, hvilket betyder, at de opsøger det igen og igen. Det betyder, at den ellers naturlige mekanisme, hvormed frigivelsen af dopamin normalt tillærer os at gentage sunde handlinger, pludselig får os til at gøre ting, der kan ende med

at slå os ihjel. Hjernen tror at den har fundet vejen til endegyldig lykke, og det kan ingen naturlig belønning hamle op med.

I mit Ph.d.-projekt har jeg hovedsageligt arbejdet med det afhængighedsskabende stof kokain. Kokain oversvømmer hjernen med dopamin, ved at blokere dopamintransporteren direkte, og dermed sætte den mekanisme, der ellers er ansvarlig for at fjerne dopamin så snart det er frigivet, ud af spillet.

Kun få bliver afhængige, men konsekvenserne er enorme for os alle

Kokainmisbruget i Danmark er eksploderet de sidste årtier, og Danmark er blandt de lande i Europa, hvor der indtages mest kokain. Ifølge politiet er kokain let tilgængeligt alle steder i landet, og den faldende markedspris har gjort det til allemandseje. Mange har en forudindtaget opfattelse af hvem den typiske kokainmisbruger er, såsom den prostituerede, eller den hjemløse narkoman. Kokainmisbrug ses dog i hele det sociale spektrum. Det er advokaten, teenageren, skuespilleren, direktøren, håndværkermesteren, kokken, lægen og den studerende, der indtager kokain.

Hos en stor del af ungdommen er det normalt at eksperimentere med rusmidler, og hvis jeg beder dig om at bruge to sekunder på at tænke over, hvem du kender, der kan skaffe dig ulovlige stoffer, er det de færreste der ikke med det samme får et billede af en eller flere i deres omgangskreds frem på nethinden. Men hvorfor kender vi så ikke alle personligt nogle som er blevet afhængige og har mistet alt, i deres jagt på den næste rus?

Det er fordi, kun cirka 10 % af dem, som prøver stoffer bliver afhængige, og ender i et misbrug. Problemet er at før man prøver stofferne første gang, ved man ikke hvilken af de to grupper man tilhører, og på nuværende tidspunkt, findes der ingen gode behandlinger til at hjælpe folk permanent ud af deres misbrug. Derfor er antallet af afhængige er voksende. Udover afhængighedsaspektet, kan kokain også føre til, at man kan blive psykotisk, altså sindssyg. Man kan blive paranoid, få hjerneblødninger og hjertekramper, hvilket alt sammen kan være dødeligt.

Afvænnning virker ikke, fordi begæret for kokain ikke forsvinder

I begyndelsen medfører indtagelsen af kokain belønning, lykke og eufori, men dette aftager, efterhånden som man går fra forbrug til misbrug, og til sidst indtages kokain alene for at symptombehandle abstinenser. Konsekvensen af dette er, at hjernen ikke længere prioriterer essentielle fysiske behov eller familie, venner og job. Når man først er blevet afhængig, indtager man ikke stoffer, fordi man har lyst eller synes, det kunne være hyggeligt med en kop te og en bane kokain. Når man er blevet afhængig, tager man kokain, fordi man trænger til det, begærer det, og fordi det er det eneste, ens hjerne kan tænke på. Det er dette begær, som gør det rigtig svært at stoppe med at tage kokain og andre stoffer, hvis man først er blevet afhængig. Og selv hvis man lykkes med at stoppe sit kokainmisbrug, kan man stadig flere år senere, igen pludselig blive overvældet af dette begær. For nogle mennesker forsvinder begæret aldrig, og deres eneste udvej er at lære at håndtere begæret, når det opstår. Det kraftige vedblivende begær, medfører at omkring 85% af alle stofmisbrugere ender med at misbruge igen, selvom de er gået igennem afvænnning.

For at kunne behandle afhængighed, skal vi forstå mekanismerne bag hvorfor det er så svært for hjernen at nulstille sig selv til tiden før kokain. Derfor skal vi rigtig langt ind i hjernen. Vi skal derind, hvor der stadig er mysterier at løse.

PICK1 er vigtig for normal dopaminsignalering

I mit Ph.d. projekt var formålet først og fremmest at følge et spor, der indikerede, at proteinet PICK1, som findes overalt i kroppen, måske er vigtigt for dopaminsignalering. Sporet gik ud på, at man siden 2001 har vidst, at PICK1 kan binde sig til dopamintransporteren. Dopamintransporteren er ansvarlig for at dopamin kommer tilbage ind i cellerne efter signalering, men om bindingen mellem PICK1 og dopamintransporteren havde en betydning for dopaminsignaleringen i hjernen, var der ingen som vidste.

Belønningssystemet i mus og mennesker er så ens, at man kan lære rigtig meget om dopaminsystemet i mennesker ved at se på mus. I 2005 blev der lavet en art af mus, hvor PICK1 er fjernet fra musens DNA. Den type mus brugte vi til at undersøge om manglende PICK1 har en indflydelse på dopaminsystemet i den intakte hjerne. Selvom musene overordnet set havde det fint, kunne vi se at deres dopaminsystem ikke var helt normalt, og vi valgte derfor at provokere dopaminsystemet med kokain. Når man giver en mus kokain, bliver den mere aktiv end normalt, men da vi gav musene uden PICK1 kokain var de ikke lige så hyperaktive, som normale mus. Den umiddelbare effekt af kokain, var altså ikke lige så stor, som man normalt ser, hvilket gav os anledning til at fortsætte.

Måske vil man i fremtiden kunne behandle afhængighed ved at blokere PICK1

En af de store udfordringer i behandlingen af mennesker med kokainafhængighed, er at begæret for kokainen ikke forsvinder. Selv efter de er gået gennem afvænning og de fysiske abstinenser er aftaget, vedbliver begæret. Derfor brugte vi musene uden PICK1 til at se på langtidseffekterne af kokain.

Musene blev lært selv at tage kokain, hvorefter muligheden for at få kokain blev taget fra dem. Efter de var gået igennem afvænning, blev de givet muligheden for igen at indtage kokain, hvilket de almindelige mus med PICK1 uden tøven gjorde. Fantastisk nok, valgte musene uden PICK1 ikke at indtage kokain igen! Deres begær for kokain var altså tilsyneladende væk efter afvænningsen.

Hvis PICK1 virkelig er vigtig for at begæret for afhængighedsskabende stoffer bliver efter man er kommet på den anden side af de fysiske abstinenser, kan det være et godt sted at fokusere, hvis man vil behandle afhængighed. Derfor arbejder jeg aktuelt på medicinsk at blokere PICK1 i mus på kokain, for at se om vi kan påvirke langtidseffekterne af kokainen.