

# Cannabis och hjärnans belöningssystem

Maria Ellgren

Allt sedan amerikanen Olds av en ren slump upptäckte belöningssystemet på 1950-talet har forskningen om hur droger påverkar hjärnan intensifierats. Senare års forskning har visat att cannabis påverkar specifika receptorer (mottagarmolekyler) i hjärnan och därmed aktiverar hjärnans belöningssystem, i likhet med alkohol, nikotin, heroin, amfetamin och kokain. Kunskapsökandet har nu kommit så långt att vi även börjar få en del svar på hur den psykoaktiva substansen delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) mer specifikt påverkar belöningssystemet.

Maria Ellgren är med dr och disputerade nyligen vid Karolinska Institutet vid institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för psykiatri med avhandlingen "Neurobiological effects of early life cannabis exposure in relation to the gateway hypothesis" ("Neurobiologiska effekter av cannabisexponering tidigt i livet med utgångspunkt från trappstegs-teorin"). Har flitigt anlitats som utbildare och föreläsare om hur cannabis påverkar belöningssystemet.

Kontakt: maria.ellgren@ki.se

## Cannabinoider och cannabinoidreceptorer

I cannabis finns ett flertal psykoaktiva substanser, av vilka den huvudsakliga är delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). I hjärnan finns även kroppsegna cannabinoider, så kallade endocannabinoider, och de två vanligast förekommande är anandamid och 2-arachidonoylglycerol. Alla cannabinoider utövar sin effekt på hjärnan genom att de binder sig till cannabinoidreceptorer som finns i kroppen.

Cannabinoidreceptorerna upptäcktes så sent som i slutet av 1980-talet (Matsuda et al., 1990) och än så länge

har två olika cannabinoidreceptorer kunnat identifieras, CB1 och CB2, men farmakologiska experiment indikerar att det finns fler. Den sistnämnda, CB2, förekommer perifert och då framför allt i immunsystemet. Däremot är CB1 välrepresenterad i hjärnan och finns bland annat i stora delar av cortex, hippocampus, basala ganglierna och cerebellum (Herkenham et al., 1990; Hohmann and Herkenham, 2000). Båda är inhibitoriska G-proteinkopplade receptorer, vilket innebär att när de aktiveras av THC leder det till att nervcellens (neuronets) aktivitet dämpas. Att CB1 receptorerna

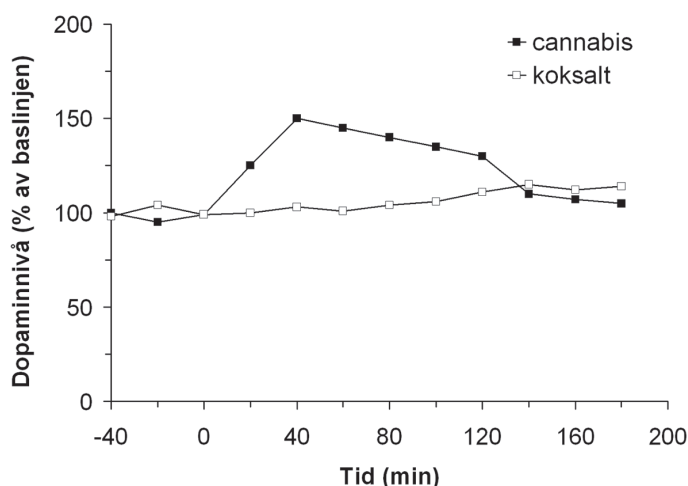
återfinns i ovan nämnda hjärnområden avspeglas i symptombilden under ett cannabisrus, med bland annat en dämpad kognitiv funktion (frontala cortex), störd perception (sensoriska cortex), försämrade minnesfunktion (hippocampus), minskad rörelseaktivitet (basala ganglierna) samt störd koordination och tidsuppfattning (cerebellum).

## Hjärnans belöningssystem

Under ett cannabisrus, särskilt initialt, upplevs även en eufori vilket beror på att cannabis aktiverar hjärnans belöningssystem. Belöningssystemet har bland annat den uppgiften att ge en välbehagskänsla för att motivera oss individer att göra sådant som är nödvändigt för individen och gruppens överlevnad. Det handlar då om så basala ting som att äta, dricka och fortplanta sig. Belöningssystemet upptäcktes av en slump på 1950-talet av amerikanen Olds i ett experiment där

han elektriskt stimulerade olika hjärnområden på råttor och av misstag träffade den mediala framhjärnsbunten. Råttorna uppskattade den elektriska stimuleringen så till den grad att om de gavs möjlighet att ge sig själva elektrisk stimulering tappade de intresset för allt annat.

Den mediala framhjärnsbunten är ett knippe nervtrådar i det så kallade mesocortikolimbiska dopaminsystemet. Som namnet antyder innehåller dessa neuron signalsubstansen dopamin. De har cellkroppen i ventrala tegmentum i mellanhjärnan och sänder långa utskott, axoner, till ett litet område i basala framhjärnan, nucleus accumbens. Dessa neuron aktiverades av elektriciteten och började frisätta dopamin i nucleus accumbens, något som också har visats ske vid såväl naturliga stimuli som vid intag av samtliga beroendeframkallande droger. De beroendeframkallande drogerna ger emellertid oftast en betydligt stör-



**Figur 1. Dopaminfrisättning i nucleus accumbens efter cannabisadministrering mätt med in vivo mikrodialys på vakna råttor.** Dopaminnivå i nucleus accumbens i % av baslinjenivån över tid; koksalt- eller cannabisinjektion (1.5 mg/kg THC) gavs vid tiden 0.

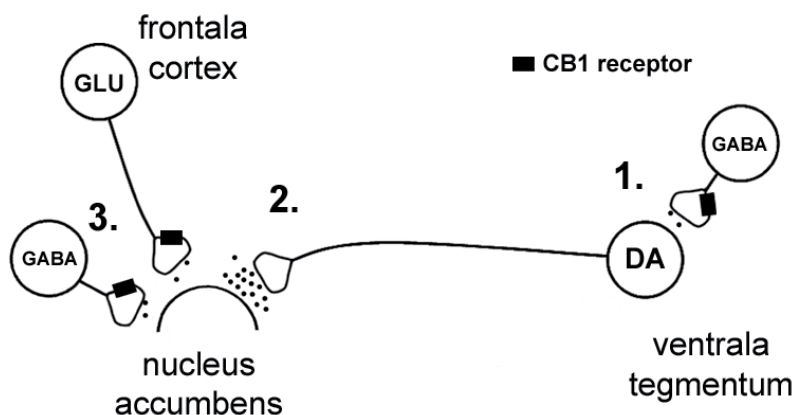
re dopaminfrisättning än de naturliga stimuli och ger därmed en kraftigare vällustkänsla. Med så kallad in vivo mikrodialys är det möjligt att på försöksdjur mäta koncentrationen av dopamin i nucleus accumbens och i figur 1 visas hur dopaminkoncentrationen ökar i nucleus accumbens efter cannabisadministrering.

Denna dopaminökning uteblir dock om CB1 receptorer eller opioidreceptorer blockeras, genom samtidig administrering av receptorantagonisterna rimonabant (SR141716A) eller naltrexon (Chen et al., 1990; Tanda et al., 1997). Detta visar att effekten är medierad via CB1 receptorerna och visar även att opioidsystemet är inblandat.

## Cannabis påverkan på belöningssystemet

I figur 2 visas mekanismen bakom aktiveringen av belöningssystemet under cannabispåverkan. CB1 receptorer sitter oftast presynaptiskt, det vill säga på det signalerande neuronet, och eftersom de är inhiberande receptorer så innebär en aktivering av dem att frisättningen av signalsubstanser dämpas.

I ventrala tegmentum finns neuron som innehåller signalsubstansen GABA (gamma-aminosmörsyra), vilket är en inhiberande signalsubstans. I ett normaltillstånd frisätts GABA och har då en dämpande effekt på dopaminneuronen, vilket håller nere dopaminfrisättningen i nucleus ac-



**Figur 2. Hur cannabis påverkar belöningssystemet.** (1.) THC binder till CB1 receptorer på GABA-neuron i ventrala tegmentum. Det leder till att frisättningen av den inhiberande signalsubstansen GABA minskar och dopaminneuronen disinhiberas. (2.) Detta resulterar i en ökad frisättning av dopamin i nucleus accumbens. (3.) THC binder även till CB1 receptorer på glutamat- och GABA-neuron i nucleus accumbens, vilket leder till minskat utsläpp av dessa signalsubstanser. GLU, glutamat; GABA, gamma-aminosmörsyra; DA, dopamin.

cumbens. På dessa GABA-neuron sitter CB1 receptorer och när THC binder och aktiverar de inhiberande CB1 receptorerna dämpas frisättningen av GABA. Detta leder då till att dopaminneuronen disinhiberas (bromsen släpps) och därigenom ökar frisättningen av dopamin i nucleus accumbens.

Men även om dopamin spelar en central roll i belöningsupplevelsen är även andra signaleringssystem inblandade i cannabisinducerad eufori. Studier har visat att THC administrering leder till minskad frisättning av GABA och glutamat (som i motsats till GABA är en aktiverande signalsubstans) i nucleus accumbens (Hoffman and Lupica, 2001; Robbe et al., 2001), samt ökad nivå av den endogena opioida peptiden enkefalin (Valverde et al., 2001). Omfattande forskning pågår för närvarande världen över för att vidare reda ut mekanismerna bakom cannabis aktivering av belöningsystemet.

En aktivering av belöningsystemet är starkt kopplat till risk för beroendutveckling. Narkotiska preparat har beroendeframkallande egenskaper som inte bara människor är känsliga för utan även försöksdjur, som vid fri tillgång till beroendeframkallande preparat utvecklar ett stabilt och regelbundet intag. Till en början misslyckades självadministreringsförsök med cannabis eftersom THC är en lipid och svår att få i lösning och för höga, icke kliniskt relevanta, doser användes. Men sedan detta rättats till har cannabis beroendeframkallande egenskaper påvisats experimentellt i självadministreringsförsök (Tanda et

al., 2000). Om CB1 receptorantagonisten rimonabant ges samtidigt för att blockera CB1 receptorerna dämpas effekten av cannabis och djuren slutar att självadministrera drogen. Det finns numer en stor mängd forskning som visar att cannabis har beroendeframkallande egenskaper och att dessa uppkommer genom aktivering av specifika cannabinoidreceptorer som påverkar halten av dopamin och andra aktörer i belöningsystemet.

## Referenser

- Chen JP, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL (1990) Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology (Berl)* 102:156-162.
- Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, De Costa B, Rice K (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1932.
- Hoffman AF, Lupica CR (2001) Direct actions of cannabinoids on synaptic transmission in the nucleus accumbens: a comparison with opioids. *J Neurophysiol* 85:72-83.
- Hohmann AG, Herkenham M (2000) Localization of cannabinoid CB(1) receptor mRNA in neuronal subpopulations of rat striatum: a double-label in situ hybridization study. *Synapse* 37:71-80.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561-564.
- Robbe D, Alonso G, Duchamp F, Bockaert J, Manzoni OJ (2001) Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:109-116.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 276:2048-2050.
- Tanda G, Munzar P, Goldberg SR (2000) Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci* 3:1073-1074.

tema

Valverde O, Noble F, Beslot F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Roques BP (2001) Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 13:1816-1824.

## Summary in English

### Cannabis and the reward system

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC; the main psychoactive substance in cannabis) acts on specific receptors in the brain and thereby activates the reward system, a feature common to all addictive drugs. Extensive research has started to provide specific information on how THC acts on the reward system and an overview of this knowledge is presented here.

Keywords: delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinoid receptor, reward, nucleus accumbens, review