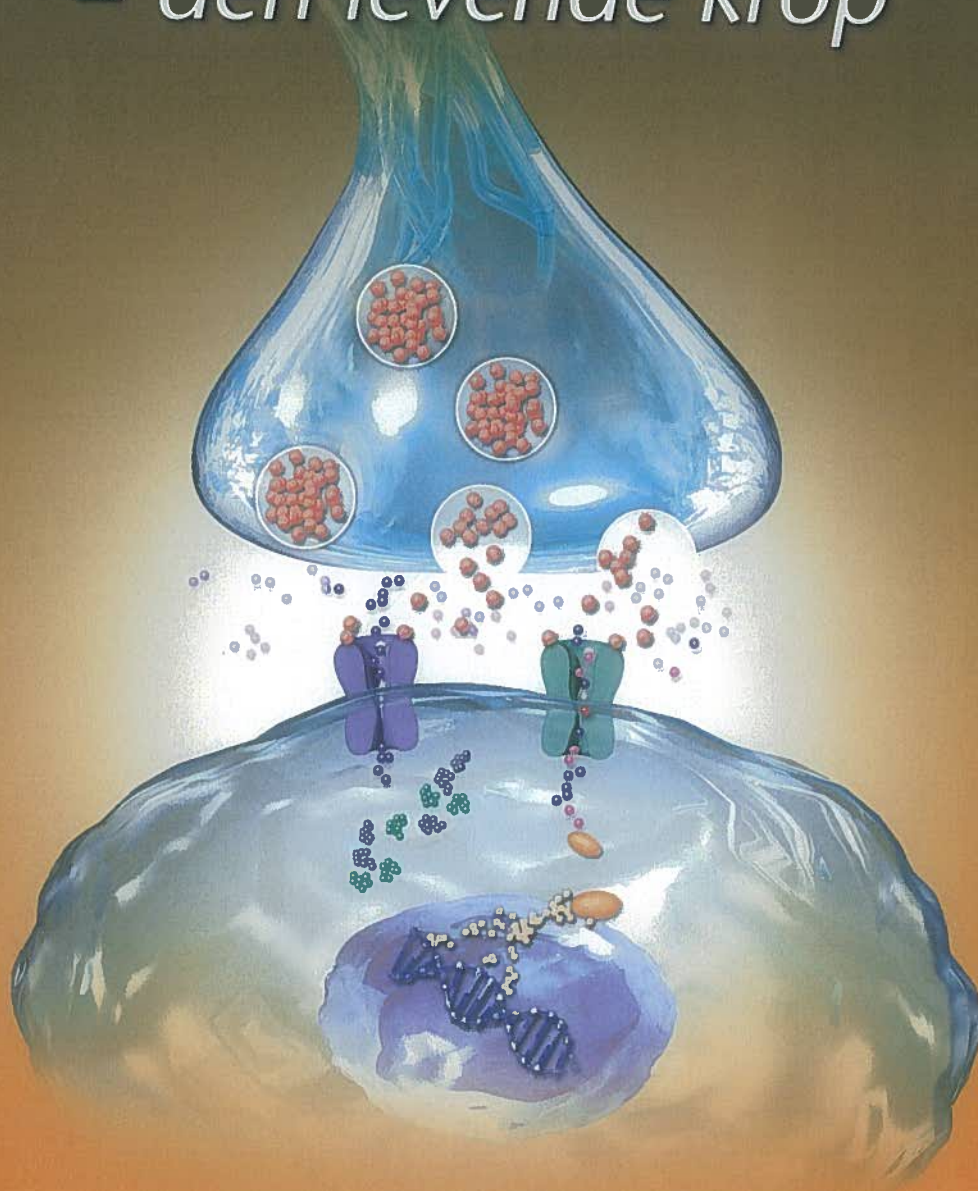


BODIL BLEM BIDSTRUP · SØREN MORTENSEN · SVEND ERIK NIELSEN · INGE MARIE RASMUSSEN

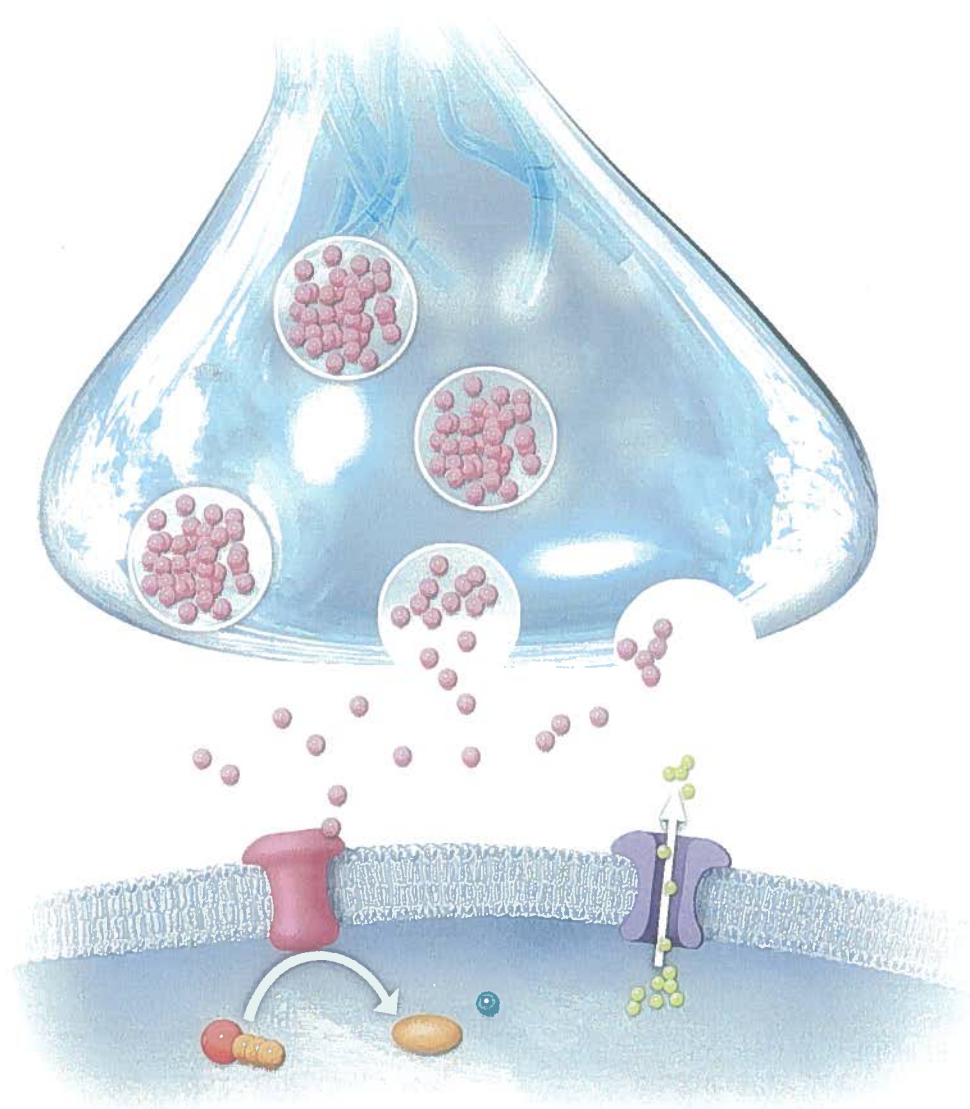
FYSIOLOGIBOGEN

– den levende krop



nucleus*

DEN PÅVIRKEDE HIERNE



— HASH, ECSTASY OG KAFFE

Hash

Mikkel havde været på Roskilde Festival, og her havde han prøvet at ryge hash. Den rytmiske guitar blev bare så klar og smuk at det næsten gav kuldegysninger, og han var et med rytmen fra guitaren. Midt under det hele fik han et gevaldigt grineflip som næsten ikke ville stoppe. Mikkel følte at han gik ved siden af sig selv i en slags slowmotion. Når der blev grønt i fodgængerfeltet, følte han at det tog lang tid at komme over gaden. Først en uge var Mikkel sig selv igen. Det havde ikke været så rart ikke at kunne styre virkningen, men hvorfor var det nu lige han havde så svært ved at blive sig selv igen?

THC

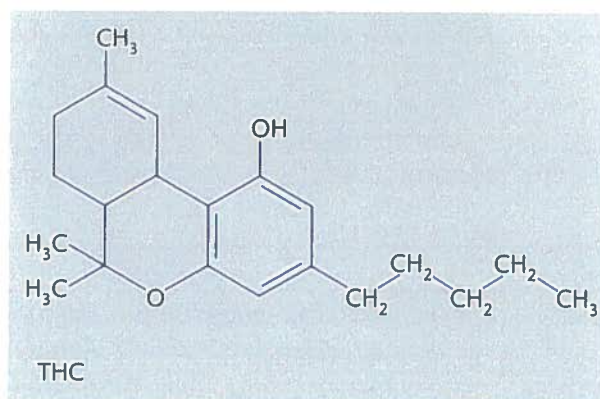
En af de mest benyttede nydelsesplanter er hamp (*Cannabis sativa*), se figur 28. Cannabis er en gammel kulturplante som primært dyrkes for sine fibre, der bl.a. anvendes til tovværk, og for sit indhold af harpiks med euforiserende virkning.

Siden ungdomsoprøret i 60'erne har cannabis været kendt for den klæbrige, euforiserende harpiks, der udskilles i planternes topskud. Harpiksen blandes med plantedele og bliver til hash. Bladene ryges under navnet marihuana. Den euforiserende virkning som optræder ved rygning eller spisning, skyldes hovedsagelig stoffet tetrahydrocannabinol, THC, også kaldet cannabinol, se figur 29.

Cannabisplanten laver THC for at



Figur 28. Hampeplanten (*Cannabis sativa*) med de karakteristiske blade.



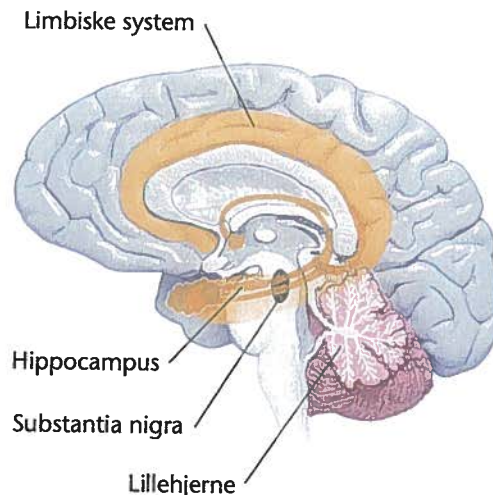
Figur 29. Den kemiske formel for tetrahydrocannabinol THC.

beskytte sine blade og blomster mod udtørring. Ved rygning passerer THC hurtigt slimhinderne i lungerne og når via kapillærerne omkring alveolerne til blodet, se figur 42, side 49. Her opstår imidlertid et problem, cannabinol er fedtopløseligt og må derfor have hjælp til transporten rundt i det vandholdige blod. Dette sker vha. glykoproteiner som cannabinol binder sig til, hvorved det bliver vandopløseligt.

THC's påvirkning af hjernen

Nu kan THC transporteres til hjernen, hvor THC bindes til *cannabinoid receptorer*. Særligt det limbiske system med hippocampus samt substantia nigra og lillehjernen indeholder mange cannabinoid receptorer, se figur 30. Hippocampus spiller en central rolle i forbindelse med indlæring og hukommelse, og når den hæmmes pga. indtagelse af hash, medfører det en reduceret indlæringsevne, ligesom korttidshukommelsen forringes, se side 26 og 28.

Figur 30. Tværsnit af hjernen med hippocampus, det limbiske system, substantia nigra og lillehjernen.



Det limbiske system har betydning for vort følelsesliv, og det var derfor Mikkel havde haft de stærke følelsesmæssige oplevelser af lyden fra guitaren.

For mange hashrygere er rusen direkte forbundet med kraftige grineflip og ædeflip. Disse effekter har højest sandsynligt at gøre med aktiveringen af det limbiske system.

Mikkels lidt usikre bevægelser og oplevelse af at gå ved siden af sig selv hænger sammen med at både substantia nigra og lillehjernen er påvirket af THC. Disse to hjerneområder står i fællesskab for koordinering og finjustering af kroppens bevægelser. Når receptorerne på nerveceller i disse to områder aktiveres af THC, bliver kroppens bevægelser langsomme og upræcise.

Fysiologiske virkninger

Mange af de fysiologiske effekter af THC er knyttet til påvirkning af det autonome nervesystem, og resultatet er øget puls, røde øjne, tørst og en gevaldig trang til sukker og søde sager. Læs om det autonome nervesystem side 18. THC's fysiologiske effekter skyldes påvirkning af både det sympatiske og det parasympatiske system.

Umiddelbart efter indtagelsen af hash kan pulsen stige til 180 slag i minuttet, derved stiger hjertets iltbehov betydeligt. De røde øjne kan forklares ved at blodkarrene i øjnene udvides. Tørsten optræder fordi der sker en udtørring af slimhinderne, mens trangen til sukker og søde sager ikke er så ligetil at forklare. Forskerne har nemlig hverken fundet en sammenhæng mellem THC og et fald i blodsukkeret eller en øget sukkeromsætning i kroppen.

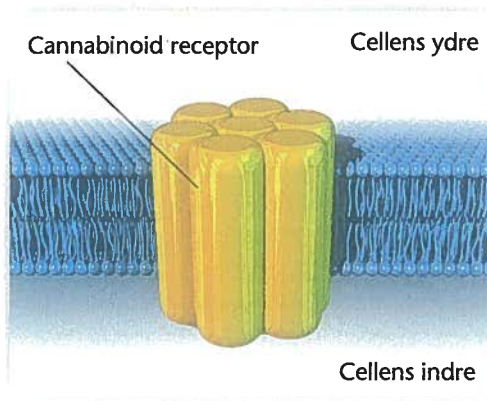
Den øgede trang til sukker udnyttes medicinsk. THC-tabletter har fået både aids- og anoreksipatienter til at spise, og det har medført at deres ernæringsmæssige tilstand er blevet bedre. Kræftpatienter i kemo- eller strålebehandling har også fået større appetit fordi hash mindsker deres tendens til kvalme.

THC's affinitet eller bindingsevne til de cannabinoid receptorer er meget stor, og det betyder at mængden af THC som skal til for at fremkalde en rusvirkning, er meget lille, modsat alkohol.

Hvordan kunne det gå til at Mikkel var skæv flere dage efter han røg på Roskilde Festivalen? For det første er halveringstiden for hash meget lang, op til fem dage, og for det andet har koncentrationen af THC været høj. *Halveringstiden* er den tid der går før halvdelen af stoffet er ude af kroppen. Dvs. efter fem dage er op til halvdelen af THC-mængden stadig i kroppen, efter ti dage kan der være en fjerdedel tilbage og efter femten dage en ottendedel.

Forklaringen på at hashen er i kroppen så længe, skal søges i det faktum at THC er fedtopløseligt og derfor ophobes i kroppens fedtvæv og fedtdepoter. THC kan spores i hjernen og i blodet i op til flere måneder.

THC binder sig som nævnt til de cannabinoid receptorer, se figur 31. Der findes to undertyper af disse receptorer, den ene type findes udelukkende på nerveceller, og den anden udelukkende på celler i immunsystemet. Ved binding til den type cannabinoid receptorer som findes på nervecellerne, fremkaldes de euforiserende, sløvende og appetitstimulerende effekter.



Figur 31. Den cannabinoid receptorer er en membranreceptor som består af syv underenheder.

Hjernen producerer selv THC

Hjernen har et stort antal af cannabinoid receptorer, der aktiveres af THC i hash. Forskere har fundet ud af at hjernen selv producerer signalstoffer, *endocannabinoider*, som påvirker disse receptorer. Endocannabinoidernes aktivering af hjernens cannabinoid receptorer medfører en dæmpende effekt på bl.a. immunforsvaret.

I hjernen er der foruden nerveceller og gliaceller også *mikroglia*celler. De sidste minder om makrofager og går i aktion når der sker skader på hjernen, fx efter en blodprop. Endocannabinoiderne virker dæmpende på mikroglia cellernes aktivitet, således at immunresponsen ikke bliver for voldsomt, og raske nerveceller ødelægges.

Patienter med enten Alzheimers syge eller multipel sklerose har konstant aktiverede mikroglia celler, og disse mennesker kan måske hjælpes hvis man lærer at udnytte endocannabinoider i behandlingen.

Endocannabinoidernes aktivering af hjernens cannabinoid receptorer har en hæmmende effekt på mange basale hjer-

neprocesser. Nyere forskning har vist at de cannabinoide receptorer kan hæmme impulsoverførslen mellem nerveceller. Det er interessant fordi overaktivering af nerveceller optræder i forbindelse med degenerative sygdomme i hjernen, fx Parkinsons sygdom. Overaktivering skyldes især at nerveceller frigiver forøgede mængder af det stimulerende transmitterstof glutamat. Herved overstimuleres forskellige typer nerveceller, og ved vedvarende overstimulering går cellerne til grunde.

Tilsætning af endocannabinoider til cellekulturer reducerer omfanget af celledød ved at nedsætte aktiviteten i de celler der bruger glutamat.

Forskning i cannabinoide receptorer har allerede ført til udvikling af lægemidler som nedsætter smerte. I 2005 godkendte Canada som det første land et lægemiddel som indeholder THC, det skal lindre kroniske smerter hos sklerosepatienter.

Ecstasy

Ecstasy eller The love drug er et af de nyere stoffer på det illegale marked i Danmark. Kemisk set betegnes stoffet MDMA – en forkortelse for 3,4 methylen-dioxy-meth-amfetamin.

Ecstasy – et designerdrug

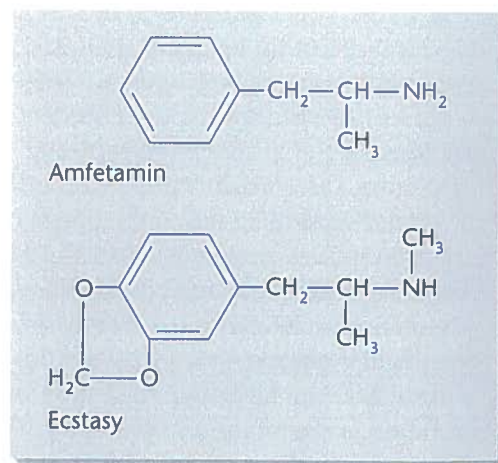
Ecstasy er et såkaldt designerdrug som er udviklet på baggrund af amfetamin, se figur 32. At det er et designerdrug, betyder at det er syntetisk fremstillet på mere eller mindre primitive laboratorier rundt om i verden. Produktionen er illegal og derfor uden nogen form for sikkerhedskontrol.

En københavnsk læge satte sig i 1995 for at ville undersøge hvor meget ecstasy der var i ecstasypillerne på markedet.

Han tog rundt på tretten dansesteder i København og købte ecstasypiller. Han købte udelukkende kvalitets-piller. Pillerne blev analyseret på et stort analyselaboratorium, og undersøgelsen gav et overraskende og chokerende resultat. Mængden af ecstasy varierede utrolig meget, og blandt de tilsætningsstoffer som blev fundet i pillerne, var amfetamin, stryknin og heroin – uægtelig en farlig cocktail.

MDMA blev produceret første gang omkring 1910 på en tysk kemisk fabrik. Ideen var at udvikle et stof som på samme måde som amfetamin kunne dulme sult-fornemmelsen hos soldater i krig. Og MDMA er som forkortelsen også antyder, i familie med amfetamin.

MDMA blev genopdaget af amerikanske psykiatere i 1970 og har siden været brugt i forbindelse med forskellige tera-



Figur 32. De kemiske formler for ecstasy og amfetamin.

peutiske behandlingsformer, hvor man havde brug for at patienterne blev mere åbne og snakkesalige.

I dag er MDMA bedre kendt som ecstasy og mest anvendt på diskoteker og spillesteder hvor stoffet tages for at kunne danse og være vågen hele natten.

Ved fester hvor der er blevet indtaget ecstasy, har man set flere dødsfald. Det skyldes at personer som har indtaget ecstasy, har oplevet en overophedning af kroppen hvorved blodet og dets proteiner begynder at denaturere. Det får blodet til at koagulere og blokere for blodgennemstrømningen.

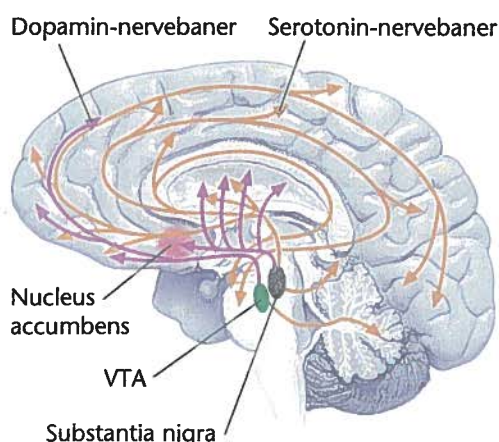
De fleste dødsfald sker fordi deltagerne i dansefesterne 'glemmer' at indtage væske og derfor bliver dehydrerede.

Ecstasy indtages som piller eller snuses som fint hvidt pulver. Ecstasy påvirker primært serotonin-transmittersystemet, men også dopamin-transmittersystemet.

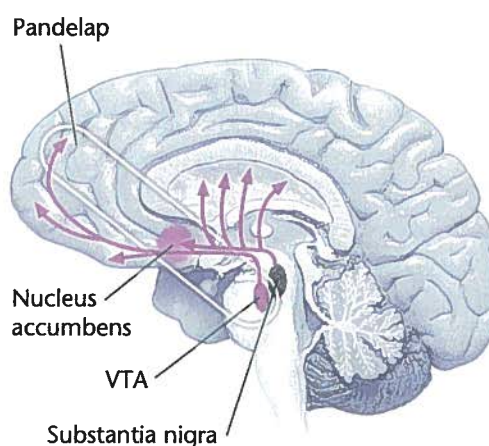
Ecstasys påvirkning af hjernen

Som det ses på figur 33, er de nervebaner som bruger serotonin og dopamin som transmitterstof lokaliseret tæt op ad hinanden i hjernen. Serotoninbanerne har deres udspring i to grupper af nerveceller på begge sider af midtlinjen af hjerne-stammen. Herfra er der nerveforbindelser til store dele af hjernen og til den forlængede rygmarg. Disse serotoninbaner sender flest impulser i vågen tilstand, og de er direkte involveret i reguleringen af søvnbalancen. Serotoninbanerne er tillige involveret i kontrollen af sindsstemning og følelsesmæssige reaktioner samt i reguleringen af kropstemperatur og seksuel aktivitet.

Selvom dopaminbanerne er vidt udbredt i hele hjernen, så er der to områder som indeholder særlige mange dopamin-nerveceller, nemlig substantia nigra, som har med styring af bevægelse at gøre, og området fra VTA til nucleus accumbens og videre til pandelappen. Det sidste område udgør tilsammen belønningssystemet, se side 31. Figur 34 viser en oversigt over belønningssystemet.



Figur 33. Udbredelsen af dopamin- og serotonin-nervebanerne i hjernen.

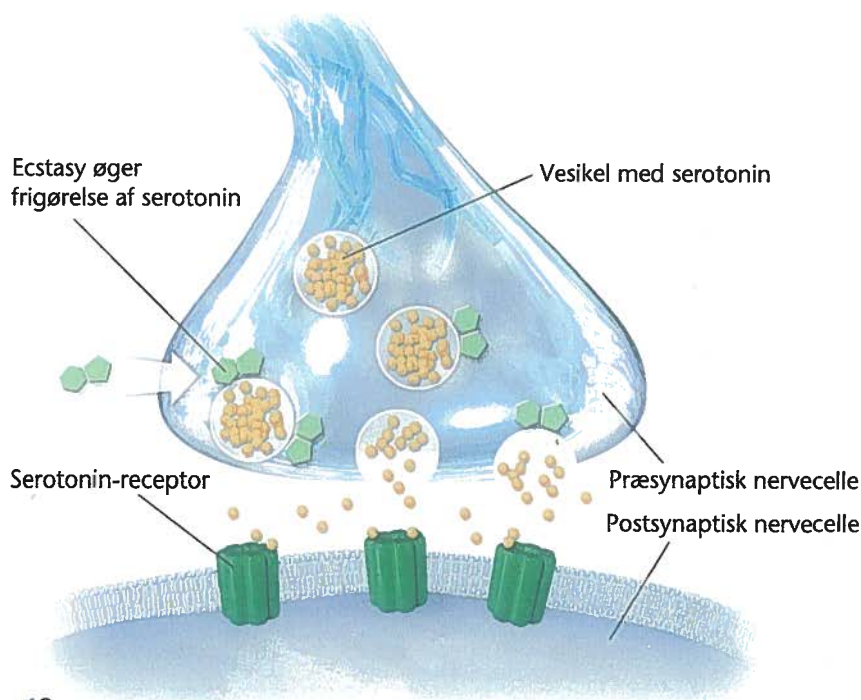


Figur 34. Tværsnit af de centrale dele af hjernens belønningssystem med VTA-området, pandelappen og nucleus accumbens samt substantia nigra. Belønningssystemet ligger inden for den hvide markering.

Rent kemisk er der ikke stor forskel på amfetamin og ecstasy, men disse molekylære forskelle er nok til at de to stoffers virkningsmekanismer er vidt forskellige, se molekylstrukturen på figur 32, side 40. Amfetamin virker ved at blokere for genoptagelsen af transmitterstoffet serotonin i de præsynaptiske nerveceller i serotoninbanerne i hjernen. Ecstasy virker både ved at hæmme genoptagelsen af serotonin og ved at øge frigørelsen af serotonin fra de præsynaptiske endeterminaler til synapsespalten. Det sidste ses på figur 35.

Alt i alt betyder dette mere serotonin i synapsespalterne og dermed en kraftig impulssending. Det er derfor man kan holde sig vågen hele natten. Det er også grunden til at man bliver meget kærlig og åben, og det har givet ecstasy tilnavnet 'Love drug'. Ecstasy fremkalder desuden eufori og hallucinogene oplevelser, og lydstimuli øges. Musik opleves mere intenst og giver en slags ekstase – ecstasy på engelsk.

Figur 35. Ecstasy påvirker de serotonin nerveceller således at frigivelsen af serotonin fra de præsynaptiske endeterminaler forøges.



Derudover virker ecstasy ved at øge udskillelsen af dopamin i hjernens belønningssystem.

Den typiske mængde ecstasy som skal til for at fremkalde en 4-6 timers rus, er 80-120 mg, men det afhænger af hvilken kvalitet pillerne eller pulveret har.

Ecstasy ødelægger hjerneceller

Hos nogle mennesker er frigivelsen af serotonin så voldsom at mange nerveceller bliver drænet totalt for serotonin, og de går til grunde. Derved kommer hjernen til at mangle serotonin, og dette vil opleves som en depression eller psykose.

Det almindelige er dog at denne degeneration af nerveceller sker gradvist.

I et forsøg blev rotter udsat for stoffet MDA i to uger i træk. MDA er en slags amfetamin som i sin kemiske opbygning ligner ecstasy meget. Rotterne viste tydelige tegn på degeneration i serotoninbanerne i hjernen.

De centralt stimulerende stoffer

De *centralt stimulerende stoffer* kaldes sådan fordi de påvirker centralnervesystemet.

Mens stoffer som hash og alkohol virker sløvende, så virker ecstasy stimulerende på CNS, så man føler sig opstemt og vågen. Forklaringen på dette er at ecstasy virker primært på hjernens serotoninbaner. Desværre virker ecstasy tillige kraftigt på belønningssystemet via påvirkning af dopaminkoncentrationen i nucleus accumbens, og det er denne virkning som gør at stoffet skaber *afhængighed*.

Nogle personer oplever afhængighed af de centralstimulerende stoffer efter kun at have taget dem ganske få gange.

Kaffe – en stimulans

Kaffebusken *Coffea arabica* stammer fra Etiopien.

Kaffebønner har formentlig gennem årtusinder været spist som opkvikkende middel. I Arabien og Persien begyndte man i 1200-tallet at drikke kaffen, man ristede kaffebønnerne og hældte kogende vand på. I 1700-tallet åbnede mange kaffehuse i Europa, også i Danmark. Figur 36 viser en kaffebusk og et kaffebær.

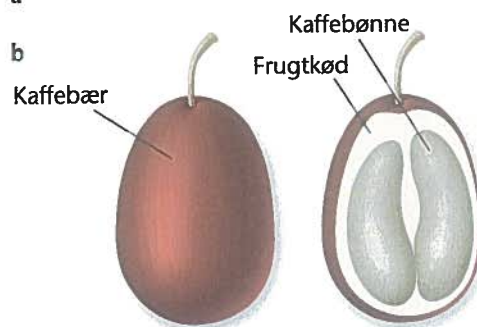
Ved ristning af bønnerne sprænges cellevæggene, og der dannes en række aromastoffer som giver den færdige kaffe den karakteristiske duft og smag. Blandt kaffens forskellige stoffer er det vigtigste *koffein*, se figur 37. Det er et opkvikkende alkaloid, som også findes i kakao, te og cola, om end i mindre mængde. Alkaloider er ringformede molekyler som indeholder kvælstof (N).

Koffein er et af de mest udbredte nyselsesmidler i verden.



a

b



Figur 36.

a. Kaffebusk.

b. Kaffebær, de to kaffebønner ligger inden i de grå skaller.

Koffein i kroppen

Når man drikker kaffe, går der 45 min. før alt koffein er optaget i blodet. Optagelsen starter i mavesækken, men sker især fra tyndtarmen. Halveringstiden for koffein i blodplasma er fra 2,5 til 4,5 timer. Nedbrydningen af koffein foregår hurtigere når man ryger.

Personer som dagligt plejer at indtage meget koffein, kan opleve abstinenser hvis de ikke kan få deres kaffe, ligesom de oplever at for store mængder skaber uro i kroppen.

Effekten af koffein i doser på 100-500 mg er velkendt: Trætheden svinder, det er lettere at vågne op, og søvnbehovet ned-

sættes. Der er 100 mg koffein i en stor kop kaffe. Højere doser kan imidlertid fremkalde anspændthed og ængstelse. Ja, der er eksempler på at store doser koffein har fremkaldt angstanfald.

En række studier har på den anden side vist at koffein forbedrer udførelsen af forskellige psykomotoriske og indlæringsmæssige opgaver.

Koffein stimulerer det autonome nervesystem hvorved blodtryk og åndedræt



Figur 37. Den kemiske formel for koffein.

stiger. Frigivelsen af adrenalin øges, så skeletmusklerne aktiveres, det gør fordøjelsessystemet også, desuden er koffein vanddrivende. Det autonome nervesystem er vist på figur 12, side 20.

Som vi kender det fra en række misbrugsstoffer, så optræder der også både *tolerance* og *sensibilisering* ved daglig indtagelse af koffein. Ved tolerance forstås at man skal have mere og mere af stoffet for at opnå den ønskede virkning. Fx er der undersøgelser som viser, at ihærdige kaffedrikkere oplever færre afbrydelser af søvnen end personer som kun drikker lidt kaffe. Sensibilisering betyder at en person bliver mere følsom over for stoffets specielle virkning, der er altså tale om det modsatte af tolerance.

Koffeinafhængighed

Når personer oplever koffeinabstinenser, føler de primært hovedpine, træthed, svækket koncentration og døsigthed, men sjældent angst og depression. Symptomerne er dog udelukkende set hos personer med et dagligt indtag på over 600 mg pr. dag, eller mere end seks store kopper kaffe.

De almindeligste symptomer på koffeinafhængighed er rastløshed, søvnløshed og nervøsitet. Flere forskere mener at lettelsen ved at få den første kop kaffe om morgenen minder om det, andre misbrugere oplever når de får dagens første cigaret eller fix!

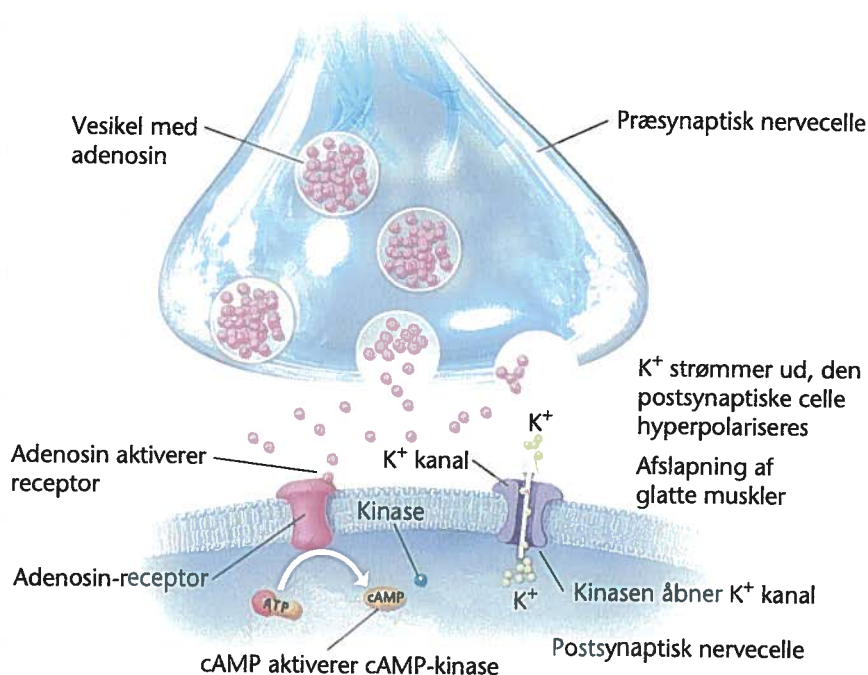
Cellulære effekter af adenosin

Inden vi går over til at se hvorledes koffein påvirker os, er det nødvendigt at se på adenosins funktion i kroppen. Det er påvist at *adenosin* har en kraftig hæmmende effekt på afsendelsen af nerveimpulser i dele af hjernen, der spiller en vigtig rolle ved bevægelse og vågen tilstand. Adenosin er også kendt for at fremkalde en række fysiologiske effekter som fx afslapning af de glatte muskler i fordøjelsessystemet.

Virkningsmekanismen beror på at cAMP kobles sammen med cAMP-kinase, hvorved der sker en aktivering af K^+ -kanalerne, så nervecellerne *hyperpolariseres*, se figur 38. De bliver altså mere negative i forhold til ydersiden og får sværere ved at sende en impuls af sted, se side 24 f.

cAMP (cyklisk adenosinmonofosfat ligner ATP) er et stof som virker inde i cellerne og aktiverer en række processer, når det kobles til enzymet cAMP-kinase.

Figur 38. Adenosins påvirkning af de postsynaptiske membraner. Når adenosin bindes til receptoren, omdannes ATP til cAMP, det aktiverer kinasen, så den åbner K^+ -kanalen. Når K^+ strømmer ud, hyperpolariseres den postsynaptiske nervecelle.



Det er velkendt at adenosin hæmmer frigivelsen af mange transmitterstoffer: For eksempel acetylcholin, dopamin og serotonin. Dette sker formodentlig ved at hæmme Ca^{2+} -indstrømningen i de præsynaptiske endeterminaler, se figur 16 a, side 24.

Den vidt udbredte effektivitet af adenosin i forbindelse med dæmpning af nerveimpulser, rejser den mulighed at adenosins rolle i CNS er at fungere som overordnet hæmmende transmitterstof. Fx ved man at fejl i adenosins regulering af andre nerveceller resulterer i epilepsi, altså kramper. Det skyldes at der ikke sker en hæmning af nerveceller til de motoriske endeplader, således at der ikke sker en afslapning af musklerne.

Koffein som adenosinantagonist

Antagonister er stoffer som binder sig til receptorerne, uden at have transmitterstoffets virkning.

Koffein er en svag adenosinantagonist, dvs. at koffein hæmmer adenosins hæmmende effekter – resultatet bliver at der sker en stimulering. Altså må koffein virke stimulerende.

Som følge af at koffein hæmmer adenosins hæmning af dopaminudskillelsen i nucleus accumbens, hæmmes den afslappende virkning, og der skabes afhængighed som ved andre misbrugsstoffer, se figur 39.

Figur 39. Koffein virker som antagonist til adenosin. Koffein kan bindes til adenosin-receptoren, men det resulterer ikke i at ATP omdannes til cAMP, og den postsynaptiske nervecelle bliver derfor ikke hyperpolariseret.

