

Motivation, belønning og afhængighed

Af Anders Gade

Motivation stammer fra ordet »move«, at bevæge. Så motivation er det, som bevæger, flytter og tilskynder os.

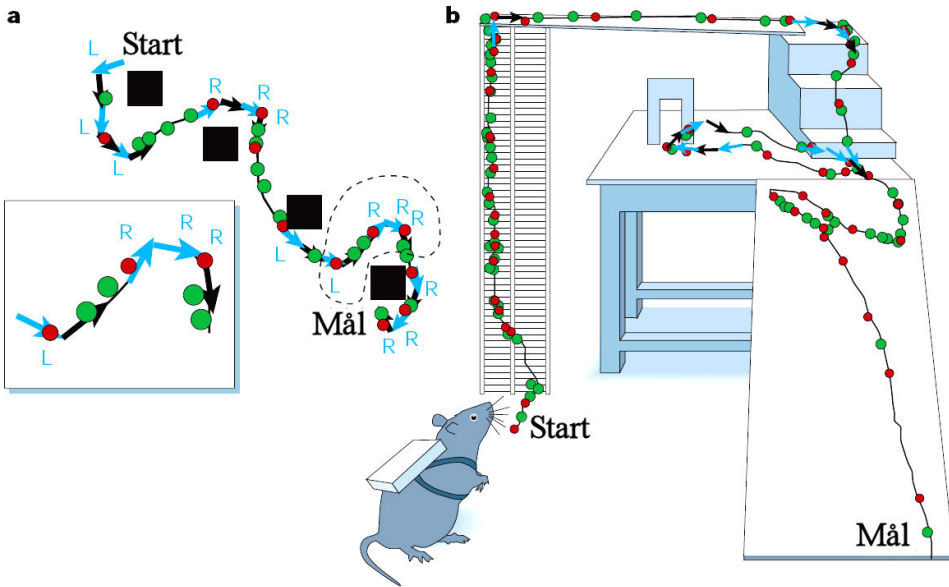
»Ratbots« er en slags robotter, men de er også rigtige, levende rotter. De findes i kælderens på et universitet i New York, og de bevæger sig præcist som Sanjiv Talwar og hans medarbejdere (2002) instruerer dem til på en bærbar PC. I komplicerede labyrinter og andre omgivelser - også hvor de aldrig har været før - bliver rotterne styret rundt som tilsyneladende viljesløse væsener af signaler sendt over op til flere hundrede meter (figur 1.1). Signalerne går til en modtager som rotten bærer i en lille rygsæk. Her er der også en lille mikrostimulator som er forbundet med tre elektroder i rottens hjerne. De to af elektroderne går til de områder i rottens hjernebark som modtager føleimpulser fra knurhårene. Elektriske impulser til dette område i

enten højre eller venstre side er signal til rotten om at dreje til højre eller venstre. Den tredje elektrode er nøglen til at forstå at rotten både lærer dette lynhurtigt, og at den er motiveret for at bevæge sig rundt efter disse signaler frem for at opføre sig som en normal rotte - hvad den ellers gør når den ikke får signaler. Denne tredje elektrode er placeret i det såkaldte *mediale forhjernebundt (MFB)*, og elektriske impulser her giver en virtuel men meget stærk positiv belønning.

Selvstimulation

Talwars »ratbots« er blot én af mange vidtrækkende konsekvenser af en opdagelse som to unge psykologer gjorde i 1954. James Olds og Peter Milner var som andre på det tidspunkt optaget af de muligheder som opstod med en ny teknik med implantation af elektroder i hjernen hos forsøgsdyr. Elektrisk stimulation af hjernevæv er en af de klassiske metoder til undersø-

Motivation, belønning og afhængighed

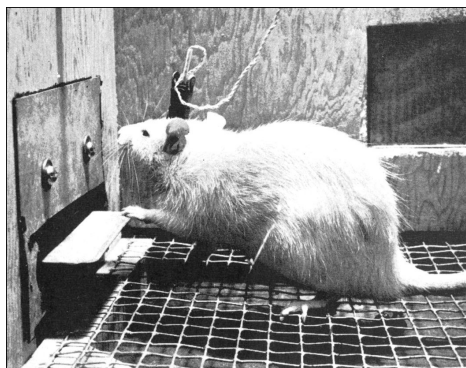


Figur 1.1. Fjernstyret navigation. Skitse baseret på digitaliseret videooptagelse. Røde cirkler angiver hvor rottens hovede befinder sig med 1 sekunds mellemrum. Grønne cirkler angiver hvor rotten befinder sig ved stimulation af MFB. Blå pile angiver rottens position ved signal til at dreje til højre (H) eller venstre (V). Sorte pile viser rottens position $\frac{1}{2}$ sekund efter retningssignal. a) Rute fulgt af rotten da den blev dirigeret gennem en slalombane. I firkanten er en forstørrelse af det segment som er indeholdt i de stiplede linjer. b) Rute fulgt af rotten over en forhindringsbane. Dyret instrueres i at klatre op ad en lodret stige, krydse over et bræt, gå ned ad trappen og gennem buen, og endelig at gå ned ad en stejl rampe. Bemærk at rotten først vægrer sig mod at gå ned ad rampen, og at det kræver et par serier af ekstra stimulation at få den til det. (Stimulation af MFB uden samtidig retningssignal belønner rottens for at løbe lige frem). (Fra Talwar et al., Nature 2002, med tilladelse fra Macmillan Publishers).

gelse af hjernens funktion, men den havde hidtil kun kunnet anvendes på hjernens overflade - hjernebarken (cortex). Men i begyndelsen af 1950'erne havde en forsker fra Zürich udviklet en metode hvor en elektrode blev indopereret gennem et lille hul i hjerneskallen og efterladt med spidsen et vilkårligt sted i hjernen og med en lille kontakt fastgjort på skallen. Når såret var helet, kunne man med stimulation

gennem en tynd ledning fra loftet studere rottens adfærd under stimulation mens den bevægede sig frit omkring.

Olds og Milner studerede egentlig hjernestammen, men de fik anbragt en af deres elektroder forkert. Det var deres held, for de så at denne rotte blev tilbøjelig til at gentage den adfærd, som den tilfældigvis havde været i gang med



Figur 1.2. Selvstimulation i en Skinner box. Rotten udløser ved hvert nyt tryk på pedalen en elektrisk stimulation. Med elektroden placeret det rette sted i hjernen får det dyret til at tilsidesætte alle andre behov. (Fra Olds, 1956)

ved stimulationen. Det undersøgte de nærmere på forskellig vis. Mest afgørende undersøgte de det i den situation hvor rotten ved tryk på en pedal selv kunne udløse stimulationen. Det lærte rotterne at gøre i løbet af få minutter, og de så ud til at kunne lide det.

Denne *selvstimulation* kunne udløses fra mange områder i det limbiske system. I en populærvidenskabelig artikel talte Olds om hjernens »nydelsescentre«, men i de mere seriøse artikler om »belønning« og »forstærkningscentre«. Bag disse betegnelser lå den væsentlige konklusion at der var identificeret nogle mekanismer med betydning for *positiv forstærkning* eller *belønning*, som er drivkraften bag størstedelen af indlæring.

Olds og Milner fandt snart at den mest effektive placering af elektroderne til at understøtte selvstimulation var i det såkaldte *mediale forhjernebundt (MBF)*, som er nervebaner fra midthjernen til områder overvejende tæt på midtlinjen fortil i storhjernen (figur 1.5). Når elektroderne var placeret her, udløste rotterne 500 til 5000 tryk på pedalen i timen, og enkelte af dyrene kunne fortsætte uden ophold i 24 timer. Når de fik valget mellem føde og selvstimulation, valgte de den sidste, og de blev undertiden ved til de faldt om af udmattelse eller var døden nær af sult.

Elektrisk selvstimulation er sammen med farmakologiske metoder blevet vigtige redskaber i udforskningen af mekanismerne i motivation og belønning. I 1970'erne fandt man at en stor del af nervebanerne i MBF kommer fra celler som producerer neurotransmitteren (»signalstoffet«) *dopamin*. Der er to sådanne kerner eller cellehobe, begge placeret øverst i hjernestammen (figur 1.5). Den ene - og bedst kendte, men i denne sammenhæng mindre væsentlige - er *substantia nigra* (»den sorte kerne«), som via den såkaldte nigro-striatale bane sender dopamin til den *dorsale striatum*, der består af *nucleus caudatus* og *putamen* (figur 1.3 og 1.5). Den anden dopamindannende (*dopaminerge*) cellegruppe, som altså er den der sender dopamin gennem MBF, fin-

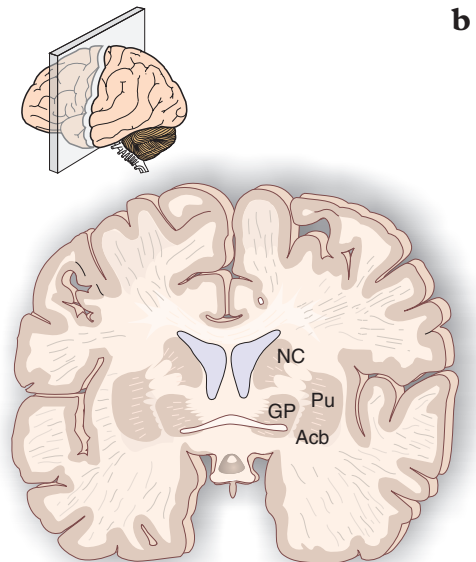
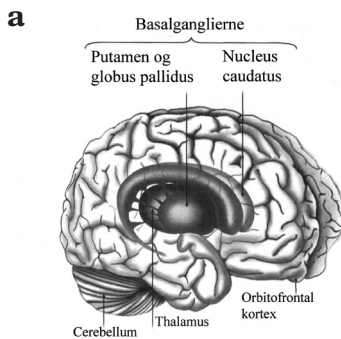
Motivation, belønning og afhængighed

Retninger i hjernen. Termerne *dorsal* og *ventral* refererer strengt taget til »det som vender mod ryggen« henholdsvis »bugen«. Udtrykkene stammer oprindeligt fra dyr hvor hjernen har samme orientering som resten af kroppen. Dorsal er derfor opad i hjernen; ventral nedad. Denne betydning er beholdt hos mennesket selv om vi har fået oprejst gang og vores hjerne har fået et knæk. Dorsal er altså opad eller den øvre

del; ventral nedad eller den nedre del. Tilsvarende betyder *medial* »det som vender mod midten« eller indre del; *lateral* »det som vender udad« eller ydre del. Afledte termer som fx *dorsolateral* giver næsten sig selv: her den del som vender opad og udad. *Anterior* og *posterior* er fremad, forreste del henholdsvis bagud, bagerste del, og *inferior* og *superior* er nedad, nederste del henholdsvis opad, øverste del.

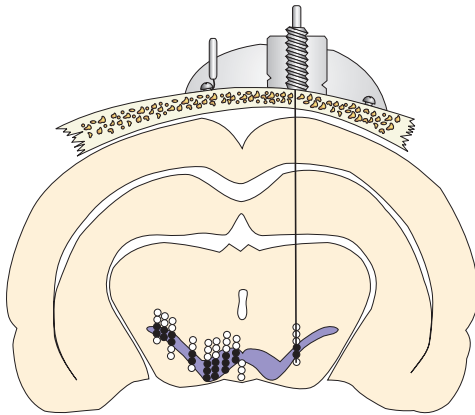
des i det *ventrale tegmentale område* (*VTA*). Elektroder placeret her understøtter effektivt selvstimulation (figur 1.4), og det blev i 1970'erne også vist med farmakologiske studier at denne virkning beror på dopamin (Wise, 1980). Fx kunne

blokade af såvel dopaminsyntese som dopaminreceptorer forhindre selvstimulation.



Figur 1.3. Basalganglierne. Placering a) set fra siden og b) i tværsnit af menneskehjernen. NC: Nucleus caudatus. Pu: Putamen. Disse strukturer udgør sammen med deres outputkerne globus pallidus (GP) langt den største del af basalganglierne.

Dopaminforsyningen af den dorsale striatum fra substantia nigra er velkendt, bl.a. fordi tab (degeneration) af disse celler og dermed mangel på dopamin i især putamen er årsagen til Parkinsons sygdom (»rystesyge«). Den ventrale striatum er den nederste del af putamen og nucleus accumbens (Acb).



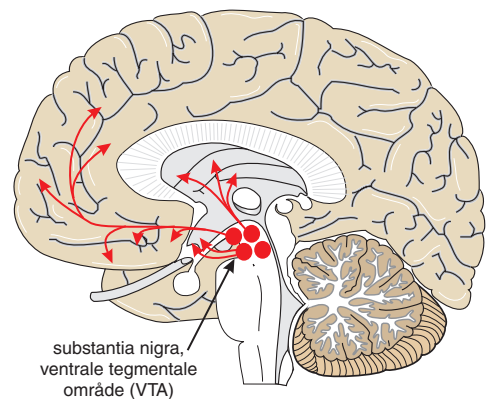
Figur 1.4. Schematisk illustration af elektrodeplacering i VTA med selvstimulation. Elektroden kan bevæges både til siden og op og ned til systematisk kortlægning af området. Det blå område er det dopaminerge cellerlag som vist med såkaldt fluorescens-histokemi. På venstre side er illustreret hvordan placering i området med dopaminerceller giver selvstimulation (fyldte sorte cirkler), mens placeringer både ovenover og nedenunder er ineffektive (åbne cirkler). I den forreste halvdel af VTA var 99% af elektrodeplaceringerne i det dopaminerge område effektive. (Efter Wise, 1980).

Den dopaminerge projektion fra VTA (figur 1.5.) går til store dele af forhjernen, både til hjernebark ved midtlinjen og adskillige underliggende strukturer. I princippet kunne et hvilket som helst af disse områder være det kritiske »belønningscenter«, eller der kunne være flere kritiske områder i et »belønningssystem«. I 1980'erne gennemførtes en række farmakologiske forsøg med den samlede konklusion at effekten ved selvstimulation afhænger af dopaminforbindelser til den ventrale striatum og herunder især nucleus

accumbens (Wise, 2002). Fx vil rotter »selvadministrere« både amfetamin og kokain (som begge øger mængden af ekstracellulær dopamin) direkte ind i nucleus accumbens. Accumbens er vist i figur 1.6. med en medial »skal« og en mere skråt bagvedliggende »kerne«. Det er dopaminforøgelsen i skallen som virker belønnende ved fx selvstimulation, mens kernen får en væsentlig betydning ved indlæring (se senere).

Nucleus accumbens: Center eller system?

Som diskuteret nedenfor og i nogle af de senere kapitler har både naturlig belønning og mange kemiske stoffer som fælles mekanisme en øgning af dopaminomsætningen her, og stofafhængighed er en ke-



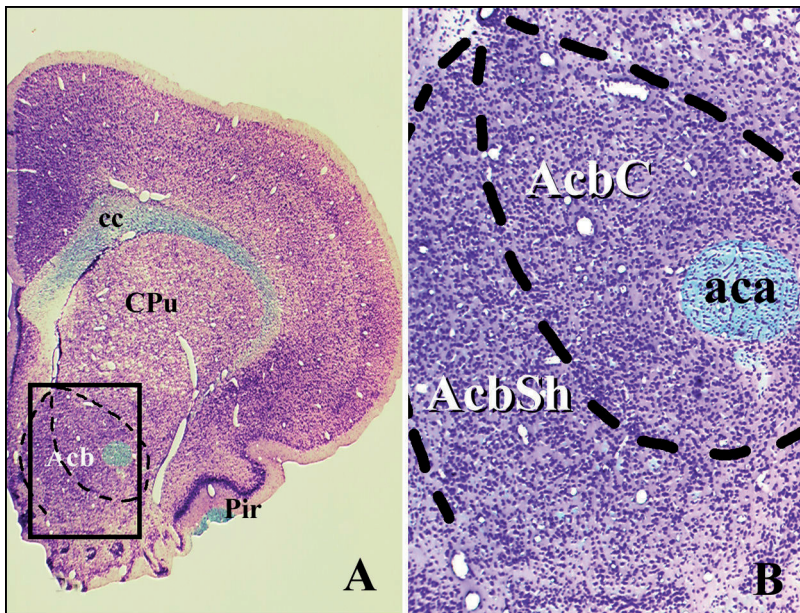
Figur 1.5. De to dopaminerge baner fra hjernestammen. Den nederste af de to baner, fra VTA, kaldes på en del af forløbet det mediale forhjernebundt. Den omtales også sammen med målområderne som det »mesolimbiske dopaminsystem«.

Motivation, belønning og afhængighed

misk analog til rotternes selvstimulation. Nucleus accumbens har en så central rolle, at det umiddelbart kan se rimeligt ud at betegne den som hjernens »belønningscenter«. Alligevel vil jeg argumentere for et »belønningssystem«; der er nemlig medvirken af andre strukturer ved både naturlig belønning og når systemet »kapses« af de afhængighedsskabende stoffer.

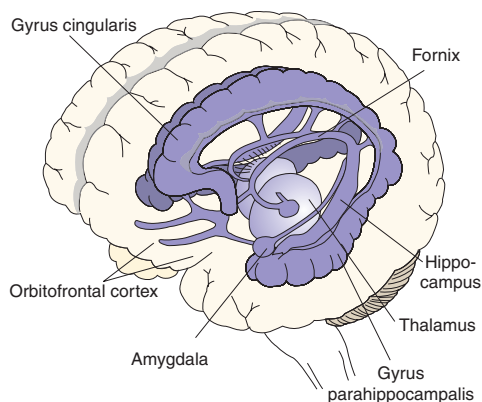
Nucleus accumbens og den øvrige ventrale striatum er den nederste del af basalgangliernes

inputstruktur. Mens de dorsale dele (figur 1.3) overvejende har roller i motorik (putamen) og kognition (nucleus caudatus), så er nucleus accumbens den »limbiske« eller »emotionelle« del af basalganglierne. Den udmærker sig bl.a. ved en tæt relation til det *limbiske system*, specielt *amygdala* og *hippocampus*. Der er også en meget tæt relation til den del af frontal cortex, som er specielt knyttet til amygdala, nemlig *orbitofrontal cortex* (se figur 1.7; den har navn på grund af dens placering over øjenhulerne: orbita). Input til



Figur 1.6. Nucleus accumbens i rottehjernen. Tværsnit med farvning med cresyl violet. B: Forstørrelse af det område som i A er markeret med sort firkant. Forkortelser: Ach: Nucleus accumbens. AchC: Kernen. AchSh: Skallen. CPu: Caudatus-putamen. cc: Corpus callosum (»hjernebjælken«). aca: Commissura anterior (som også er en forbindelse mellem de to hjernehalvdele). Pir: Piriform cortex (»lugtbark«). Striatum er hos mennesker adskilt i to halvdele (nucleus caudatus og putamen) af hvid substans (capsula interna); hos rotter er der ingen sådan adskillelse, og funktionelt hører de også sammen. (Stillet til rådighed af Harald Prüss, Berlin).

Motivation, belønning og afhængighed



Figur 1.7. Det limbiske system. Amygdala og orbitofrontal cortex er tæt forbundne og indgår i en trekant med nucleus accumbens.

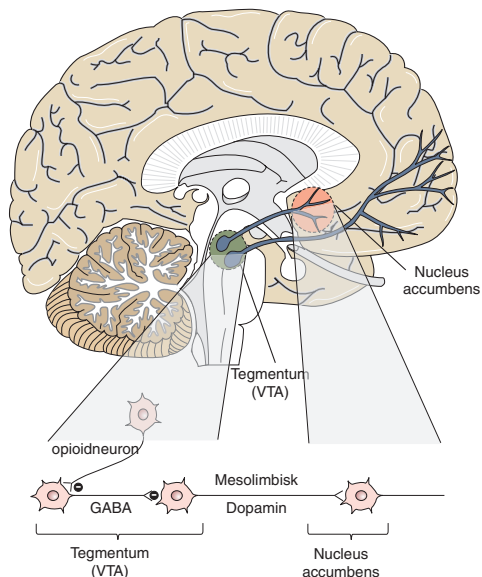
accumbens fra disse tre kilder har direkte betydning for dens funktion i belønning og afhængighed.

Dopaminomsætningen i accumbens kan øges af ændringer i andre transmittersystemer (Wise, 2002). Et eksempel er nikotins virkning (se også kapitel 2). Nikotin bindes til acetylcholinreceptorer, og belønningseffekten ser ud til at skyldes et markant kolinergt input til VTA hvor det aktiverer de dopaminerge celler og derved øger mængden af dopamin mellem cellerne i accumbens. Et de klassiske områder som understøtter rotters selvstimulation, har iøvrigt også vist sig at være denne nedadgående kolinerge bane til VTA.

Et andet eksempel, som også er omtalt i kapitel 5 om appetit, er opiatier som hæmmer GABA-celler, som i VTA hæmmer de

dopaminproducerende celler (figur 1.8). VTA bliver med den dobbelte hæmning totalt set mindre hæmmet, og dopaminmængden stiger i accumbens. Både nikotin og opiatier har som bekendt et stærkt tilvænnings- og misbrugspotentiale, og alt tyder på at det væsentligst skyldes disse indirekte effekter på accumbens.

Et tredje argument for at betragte grundlaget for belønning som et system frem for nucleus accumbens alene vedrører det dopaminerge input fra VTA til andre dele af hjernen end accumbens. Man taler om det *mesokortikale* eller *mesokortikolimbiske dopaminerge system*,



Figur 1.8. Den indirekte virkning af opiatier - fx opium og heroin - på det mesolimbiske dopaminerge system

og det omfatter bl.a. store dele af præfrontal cortex især orbitalt (nederst) og mediant, den anteriore (forreste) del af gyrus cingularis, og andet. Disse områder spiller væsentlige (og komplicerede) roller for belønning, men omtalen heraf skal vente lidt.

Belønningssystemet er nemlig også grundlag for indlæring som er afgørende for, hvornår belønning bliver til afhængighed.

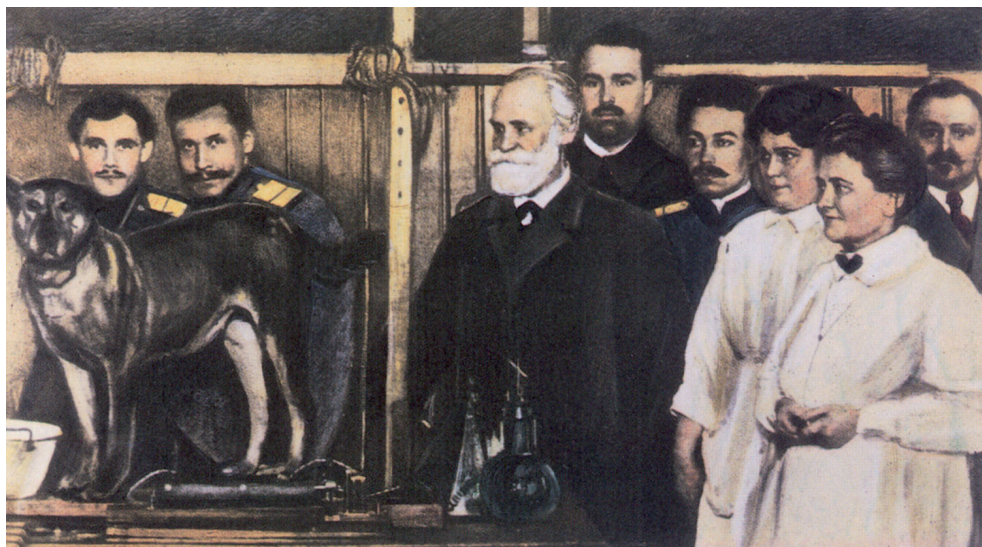
Belønning og indlæring I: Klassisk betingning

Naturlig belønning er bl.a. føde (smag), blid berøring, sex og »nyheder« (primære forstærkere) som virker i kraft af indbyggede, medfødte mekanismer, som hjælper til at sikre individets og artens overlevelse. Naturlig belønning omfatter også de stimuli (sekundære forstærkere) som ved indlæring bliver forbundet med de primære forstærkere. Naturlig belønning har som funktion at få organismen til at afbryde hvad den er i gang med, og vende sig mod forstærkeren. En forstærker øger forekomsten af de reaktioner som leder til kontakt med den, og bliver på den måde et mål for adfærden. Der er også en generel »energiskabende« virkning af forstærkere, og endelig har de en emotionel funktion ved at få os til at føle os godt tilpas.

Der er i hvert fald tre forskellige slags indlæring som er afhængig af dopaminbaseret belønning. De er alle tre overvejende ubevidste. De er vigtige for dyr og menneskers naturlige adfærd, og de spiller en central rolle for udviklingen af afhængighed (Wise, 2004; Everitt & Robbins, 2005).

Indlæring sker i den første indlæringsform ved *Pavloviansk* eller *klassisk betingning* (figur 1.9). Den gentagne samtidige forekomst af en primær forstærker sammen med en i begyndelsen neutral stimulus bevirker at denne efter indlæringen er en slags »substitut« for den primære belønning og udløser væsentlige dele af den samme adfærd (og så kaldes en sekundær forstærker eller betinget stimulus). Alle de ting som vi omgiver os med i forbindelse med positive primære forstærkere, antager selv positiv værdi og har også en tendens til at udløse en adfærd rettet mod den primære forstærker. Det gælder fx duften af mad eller raslen med bestik som øger trangen til at spise, og det gælder sexsymboler.

Viden om dopaminneuronernes rolle i denne vigtige form for indlæring er ca. 25 år gammel. Mekanismerne er de samme ved naturlig og stofinduceret belønning, og trang til den primære forstærker udløst af en sekundær kan være stærk. Rygeren kan snildt undvære



Figur 1.9. Klassisk betingning blev beskrevet så tidligt som 1903 af den russiske fysiolog Ivan Pavlov (1849-1936). Han demonstrerer på dette billede sin »betingede refleks« for lægestuderende på det Russiske Militære Medicinske Akademi.

Pavlov studerede egentlig fordøjelsen hos hunde. I disse forsøg målte han spytafsondringen når de fik føde placeret i munden. Pavlov lagde mærke til at når hundene var blevet vænnet til rutinen i disse forsøg, så begyndte de at savle i forventning om føden allerede når de blev placeret i apparatet, hvor han målte deres spytafsondring. Selv om spytafsondring er en refleks, var der her oplagt tale om en indlæring. Refleksen blev udløst af en situation som hunden havde erfaret var forbundet med føde.

Selv om Pavlov fik nobelprisen for sine fysiologiske studier af fordøjelse, blev det hans beskrivelse af betingning som gav ham varig berømmelse. Han kaldte den medfødte reaktion (spytafsondringen ved føde i munden) for den ubetingede refleks, mens spytafsondring ved fx en lyd som blev givet forud for præsentationen af føden, blev

kaldt den betingede refleks. Den ubetingede stimulus er føden, mens savl ved føde er den ubetingede respons (reaktion). Den stimulus som efter præsentation forud for den ubetingede stimulus (føden) efterhånden selv kan udløse responsen, kaldes den betingede stimulus. Savl udløst af den betingede stimulus er så den betingede respons.

Pavlov brugte de sidste 32 år af sin karriere til at studere sin betingede refleks ved systematiske variationer af disse fire komponenter. Denne form for indlæring kaldes Pavloviansk eller klassisk betingning.

Den betingede stimulus tjener som signal for den ubetingede stimulus. (Pavlov brugte dog ikke selv udtrykket signal da han ville undgå »mentalistiske« begreber.) Man taler også om positiv henholdsvis negativ forstærkning af associationen. Ved positiv forstærkning er den ubetingede stimulus noget ønskværdigt, fx føde hvis dyret er sultent. Ved negativ forstærkning - som sker med analoge mekanismer andre steder i hjernen - er den ubetingede stimulus noget uønsket, en straf.

nikotin på steder hvor rygning er upassende, men hvis en anden i selskabet tænder en cigaret, er trangen der straks. Den betingede association kan også være langvarig. For eksnarkomanen udgør syn af genstande forbundet med det tidligere misbrug - en sprøjte, fx, eller besøg på det sted hvor han plejede at fixe - en stadig risiko for at udløse tilbagefald.

En del tyder på, at etableringen af de betingede associationer i form af genstande eller karakteristika afhænger af eller i hvert fald fremmes af input til accumbens fra amygdala, mens den tilsvarende input fra hippocampus synes at tjene til at betinge de omgivelser som karakteriserer den primære forstærkning. Hovedparten af dopaminneuronerne i midthjernen aktiveres på ret ensartet vis af forskellige primære forstærkere og de betingede sekundære stimuli som signalerer belønning (Schultz et al., 1997; Schultz, 2006). De skelner ikke mellem dem, heller ikke når de er fra forskellige sanser. En interessant iagttagelse er dog, at disse neuroner har en tendens til at blive tiltagende følsomme (responsive) for de sekundære forstærkere, som signalerer en forventelig belønning, og samtidig mindre følsomme for belønningen »i sig selv«. De er med andre ord især følsomme for belønningens grad af *forudsigelighed*. De aktiveres kun af den primære be-

lønning, når den optræder uforudsigeligt, og de bliver på den måde til detektorer for hvornår en hændelse er »god« i forhold til hvad man kunne forvente. Dette interessante forhold diskuteres mere indgående i kapitlet om ludomani.

Måske er selv det som vi normalt tænker på som modtagelsen af den primære belønning - den søde kage, fx - ret beset snarere en belønningsforudsiger, som blot er tættere på den ægte belønning. Og er det ikke også belønningsforudsigerne, som typisk ophidser os mest? Det er vel ting som lønforhøjelsen, udsigten til at glimre ved udgivelsen af den bog man arbejder på, kvalifikationen til at deltage i sportsfinalen, etc, som giver os det følelsesmæssige kick ved belønningen. Disse ting ER belønning, men betinget belønning. De belønner os kun på grund af tidligere indlæring, på grund af deres forudsigelse.

Hvorom alt dette er, så sendes det globale dopaminerge forstærkersignal - ud over til nucleus accumbens - til store områder i forhjernen inklusive dele af frontal-lapperne. Her øger det neuronernes mulighed for at blive aktive mens den stimulus som udløste reaktionen (den primære eller sekundære forstærker) stadig er tilstede. Det skaber en tendens til at man bliver yderligere opmærksom på og retter sig mod denne stimulus, hvilket må

antages at være en væsentlig del af systemets formål. Der er også en mere diffus »energiskabende« virkning som kan vise sig som generel oplagthed og virketrang, og som antages at medvirke ved en anden indlæringsstype - instrumentel indlæring.

Belønning og indlæring 2: Instrumentel betingning

Belønning virker også ved denne anden indlæringsmekanisme som omfatter viden (bevidst eller oftere ubevidst) om forholdet mellem organismens egne handlinger og opnåelsen af belønning. Det kan være en meget effektiv indlæring, jvf. den tidligere historie om »ratbots«. I denne form for indlæring, som kaldes *operant* eller *instrumentel*, er adfærden påvirkelig af variationer i forstærkningens »værdi« i forhold til tidligere erfaringer. Hvis man fx sultet en rotte for at få den til at »arbejde for føden«, så virker det kun hvis rotten tidligere har været sultet og i den situation har prøvet at få mad. Den skal også have erfaringer med at egne handlinger giver belønning. Hundetrænere (og nogle forældre) ved det: De er konsekvente, og de giver signal til at »nu går vi i indlæringsstilstand«.

Adfærden er også afhængig af at belønningen indtræffer. Ikke nødvendigvis hver gang - faktisk er den lejlighedsvis belønning den mest effektive når adfærden først er etableret. Men er der forudsi-

geligt ingen belønning, så ophører adfærden også snart. Instrumentel betingning har som nævnt også en vis relation til klassisk betingning. Det er nemlig sådan at præsentationen af betingede stimuli - uden relation til adfærden - øger instrumentel adfærd rettet mod denne stimulus.

Belønning og indlæring 3: Vaneindlæring (associativ stimulus-responsindlæring)

Der findes også en tredje form for associativ mekanisme, som kontrolleres af forbindelserne mellem reaktioner og stimuli, ydre såvel som indre. Denne form giver instrumentel adfærd den automatiske karakter som vi forbinder med *vaner*, hvilket bl.a. indebærer at den er mere uafhængig af variationer i værdien af forstærkeren. Den er også mindre afhængig af at have et mål. Og endelig er den - når den først er etableret - mindre afhængig af *nucleus accumbens* end af de dorsale (øvre) dele af *striatum*, *putamen* og *nucleus caudatus*. De har, groft sagt, samme rolle for bevægelser henholdsvis kognition (herunder tanker) som *nucleus accumbens* har for emotioner, og de indgår i de samme typer kredsløb som *accumbens*. Det er vores tilbagemenden til eller gentagelse af handlinger og tanker, som tidligere er blevet belønnet, som er essensen i vanedannelsen - og skabelsen af afhængighed.

Motivation, belønning og afhængighed

Man har i godt 20 år vidst at basalganglierne i bred forstand er grundlag for, hvad man har kaldt procedural indlæring eller færdighedsindlæring (Packard & Knowlton, 2002; Saint-Cyr, 2003). Det er de former for indlæring som mere handler om »hvordan« end »hvad«. Færdighedsindlæring blev - som ved alle forhold der handler om basalganglierne - først beskrevet ved motorik, altså motorisk indlæring. Når vi lærer bevægelsernes sammensætning i cykling, skiløb



Figur 1.10. Motorisk indlæring. Skøjteløb er et godt eksempel på en indlæring som tager meget lang tid, men som også er robust når den først er indlært. Selv efter fem eller ti vintre uden skøjteføre er færdighederne der straks når skøjterne spændes på. Basalganglierne er grundlag for ubevidst indlæring af motoriske og perceptuelle (sansemæssige) færdigheder og vaner, og de har også en rolle i regelbaserede former for kognitiv indlæring

etc, så er det motorisk indlæring. Tilsvarende er perceptuel indlæring færdigheder i at tolke sammenhænge i det sansemæssige input, og endelig er der mere kognitive former som regelbaseret indlæring hvor et eksempel kan være vores gradvise erhvervelse af grammatiske færdigheder, som vi jo sjældent kender eksplicit eller kan forklare. Vi ved at disse indlæringsformer afhænger af mekanismer i basalganglierne - og afhænger af det dopaminerge input fra substantia nigra - både fra dyreforsøg og fordi patienter med basalgangliesygdomme som Huntingtons sygdom og Parkinsons sygdom har defekt færdighedsindlæring. Denne sammenhæng er også klart beskrevet hos normale forsøgspersoner i billedannelsesforsøg baseret på PET og fMRI. De sidste ca. 10 år har der også været en stigende erkendelse af at basalganglierne har en kritisk rolle i den automatisering af længere handlesekvenser - adfærdsrutiner - som kommer ved hyppig udførelse, og som er en stor del af baggrunden for vores effektivitet i dagligdagen.

Procedurale færdigheder, herunder vaner, er overvejende ubevidste eller kun i beskeden grad bevidste. En meget vigtig forskel på bevidst og ubevidst »viden« er graden af kontrol over denne viden. Kontrol er i bred forstand et resultat af indflydelse fra frontallapperne på ad-

færd, og der er mange eksempler på hvordan forstyrrelser i frontallappernes funktion ved læsioner eller sygdomme medfører mangelfuld kontrol. Fænomenet *perseveration*, hvor en tanke eller handling ikke kan stoppes og fortsætter ud over det rimelige, er faktisk et af de hyppigste symptomer på læsion fortil i hjernen. Et andet hyppigt symptom er socialt upassende handlinger som kan skyldes både en mangelfuld social forståelse og manglende kontrol. Den ubevidste karakter af vaner og faste handlemønstre gør at vi faktisk ofte ikke ved, hvorfor vi handler som vi gør.

Disse tre indlæringsformer spiller alle en rolle i *afhængighed*, herunder alle de former som bliver omtalt i de efterfølgende kapitler. Det er værd at understrege at det er umuligt - i hvert fald indtil videre - at opstille kriterier som skelner klart mellem vaner og afhængighed. Man har sagt om afhængighed at den adskiller sig ved at være tvangspræget vane, som opretholdes på trods af dens skadelige følger. Men eftersom det er lige så svært at definere tvangspræg objektivt som afhængighed, så er forskellen mellem en simpel og en tvangspræget vane nok mest en forskel i grad.

Basalganglierne er utvivlsomt grundlag for en bunke vaner hvis indlæring er baseret på dopaminerge mekanismer i forbindelser

direkte fra substantia nigra til den dorsale striatum, og som er relativt neutrale med hensyn til emotionelt indhold. Det virkeligt svære er at begribe hvordan afhængigheden kan blive så stærk som man ser det hos narkomaner, og hvordan disse mekanismer kan skabe de sygdomssymptomer som fx Finn Ursin Knudsen beskriver i kapitlet om OCD. Tidligere antagelser om de euforiskabende, hedoniske (nydelsesfulde) aspekter som grundlag for afhængigheden støder an mod at det nok gælder ved misbrugets start, men ikke i senere faser. Og slet ikke ved OCD-symptomer, som på ingen måde er lystbetonede. Der er også antagelser om negativ forstærkning som det centrale. Narkomanen får ganske rigtigt ved ophør af misbruget abstinenssymptomer som mindskes ved genoptagelse, men der er efterhånden enighed om at det ikke kan forklare afhængighed. Disse faktorer kan spille en rolle for afhængighed, men der er stærkere kræfter på spil (Hyman, 2005).

Historien er ufuldstændig, og den er en smule kompliceret. Den handler om hvordan belønningssystemet i den ventrale striatum »kaprer« vanesystemet i den dorsale striatum, og den handler om »parallele kredsløb« for de forskellige segmenter i striatum. Eksistensen og betydningen af de parallelle *frontostriatale kredsløb* er særdeles

veldokumenteret både anatomisk og fysiologisk. Den er der enighed om, og den har allerede medført store erkendelsesmæssige og medicinske fremskridt. Nedenstående *petitafsnit* om kredsløbet er en udbygning for særligt interesserede.

Frontostriatale kredsløb

Som tidligere nævnt blev basalgangliernes funktion alene opfattet som motorisk indtil 1960'erne. Den tanke blev uholdbar efter en række forsøg med forskellige dyrearter med læsion i både forskellige dele af cortex og striatum (Divac et al., 1967). Disse forsøg viste at læsion i en bestemt del af cortex, fx orbitofrontal cortex, og den del af striatum som modtog anatomiske forbindelser herfra, i dette tilfælde den ventrale del af nucleus caudatus, bevirkede de samme adfærdsmæssige defekter.

Alexander og medarbejdere (1986, 1990) samlede mange resultater i en overskuelig model som i sine grundtræk er enkel: De frontostriatale kredsløb (figur 1.11). Modellen er blevet bekræftet af mange senere forsøgsresultater og har vist sig overordentlig frugtbar. Ifølge modellen er disse forbindelser arrangeret i fem separate kredsløb, som alle løber parallelt fra cortex til striatum, derfra til globus pallidus, videre til thalamus, og endelig tilbage til udgangspunktet i cortex. De betegnes efter det primære kortikale udgangspunkt som samtidig er endestation, og som vises i A) øverst til venstre i figuren. De mest interessante til forståelse af belønning og afhængighed er de to »limbiske« med udgangspunkt i gyrus cingularis anterior og i orbitofrontal cortex (her vist opdelt i lateral (ydre) og medial (indre) del). Disse to områder sender deres striatale forbindelser til den ventrale striatum, herunder nucleus accumbens.

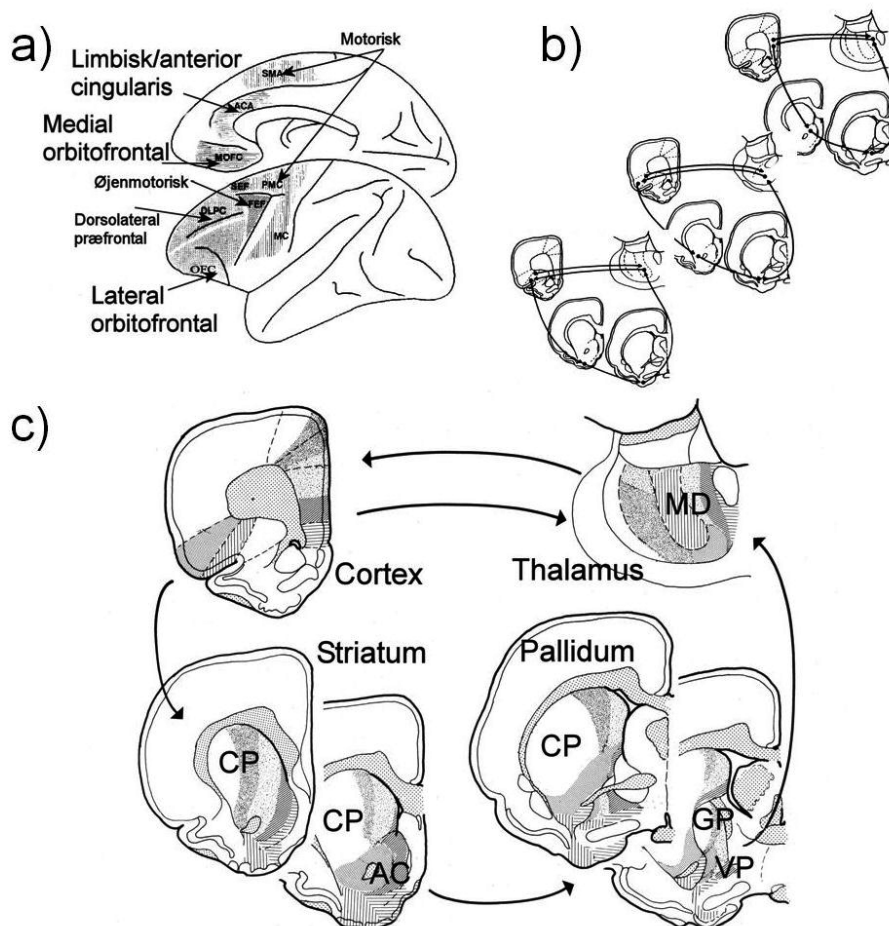
Det er fortsat almindeligt at tale om fire, fem eller seks kredsløb som adskilte enheder, selv om der i de parallelle baner gennem systemet er graduerede snarere end skarpe overgange både anatomisk og funktionelt. Figur 1.11B viser skematisk tre »limbiske« kredsløb i rottehjernen, og i C - ligeledes i rottehjernen - er opdelingen for de præfrontale kredsløb vist med forskellige skraveringer. De limbiske kredsløb er bedst beskrevet i rottehjernen (Groenewegen & Berendse, 1994; Groenewegen et al., 2003), men adskiller sig ikke principielt fra abehjernens selv om de enkelte segmenter især i cortex er placeret anderledes.

Enkelte karakteristika og hovedfunktioner for hver af de fire komponenter i kredsløbene skal nævnes med vægt på nucleus accumbens og orbitofrontal cortex. Blandt de væsentlige punkter er i hvilken udstrækning kredsløbene er lukkede eller åbne. De er lukkede i den forstand at de internt i kredsløbet forløber adskilt med ingen eller ringe overlappning. De er åbne i den forstand at de modtager, påvirkes af og samordner information fra flere forskellige områder. Det er typisk fra meget veldefinerede områder der som hovedregel også indbyrdes er forbundne.

Nucleus accumbens. Input til skallen i nucleus accumbens fra cortex er primært fra medial orbitofrontal cortex, men der er også kortikalt input fra fx gyrus cingularis anterior og områder i temporallappen. Der er også input fra adskillige limbiske strukturer, mest og meget markant fra amygdala. Amygdala og orbitofrontal cortex er indbyrdes tæt forbundne. Kredsløbet får således en »tragtfunktion«, så dets endelige modtageområde i orbitofrontal cortex også påvirkes af information fra andre områder.

Output fra nucleus accumbens er primært til pallidum, men der er også en

Motivation, belønning og afhængighed



Figur 1.11. Frontostriatale kredsløb. Skematisk fremstilling af hovedtræk med vægt på de tre »limbiske« kredsløb.

a) Abehjerne med skravering af de cortikale områder som kredsløbene navngives efter. Gyrus cingularis kredsløbet og de orbitofrontale kredsløb kaldes også de ventrale eller limbiske kredsløb.

b) Tre ventrale kredsløb i rottehjernen. De løber parallelt fra cortikale områder over ventral striatum, ventral pallidum og den dorsomediale kerne i thalamus tilbage til det primære udgangspunkt.

c) Forstørrelse med alle de præfrontale (men ikke de motoriske) parallelle baner vist i forskellige skraveringer. Informationsflow'et er »mod uret«.

Forkortelser: AC: Nucleus accumbens. CP: Caudatus-putamen. MD: Nucleus medialis dorsalis i thalamus. VP: Ventrale pallidum. GP: Globus pallidus.

Modellen er enkel i hovedtræk, men kompliceret i detaljer - bl.a. på grund af både hæmmende og fremmende synapser og »sidesløjfer«. En mere udførlig gennemgang med det motoriske kredsløb som eksempel og en diskussion af forholdene ved Parkinsons sygdom kan findes i Gade (1997, side 450-460). Mange andre sygdomme og sygdomssymptomer skyldes forstyrrelser i kredsløbenes funktion.

projektion til dopamin-regionerne i midt-hjernen. Denne forbindelse er ikke blot til VTA - som er kilden til dopamin-inputtet til accumbens - men også til substantia nigra. Substantia nigra-forbindelsen spiller formentlig en særlig rolle for afhængighed og omtales nærmere senere.

Ventrale pallidum får sit primære input fra accumbens. Den får det ad to baner, en direkte og en indirekte. Den indirekte bane er ikke vist i figur 1.11, men omtalt i kapitlet om OCD (figur 7.1) fordi en forstyrrelse af den normale balance mellem disse to baner antages at spille en rolle i udviklingen af tvangstanker og tvangshandlinger. (Pallidum svarer til globus pallidus i de ikke-limbiske kredsløb - det er cellegrupper i et anatomisk besværligt område umiddelbart medialt for den ventrale del af globus pallidus strækkende sig ind i den basale forhjerne).

Den ventrale pallidum er kredsløbets outputstruktur på basalganglieniveau. Den udøver hæmmende kontrol over de to næste trin i kredsløbet, thalamus og cortex, men bliver selv hæmmet via den direkte bane fra accumbens. Det betyder at der ved øget aktivitet i accumbens - ved øget dopaminergt input eller øget input fra limbiske eller cortikale områder - på grund af den dobbelte hæmning kommer forøget aktivitet i thalamus og cortex. Systemet virker altså som en slags positiv feedback-sløjfe som fremmer bevægelser, tanker eller følelser i målområdet. Den indirekte bane virker modsat. Aktivitet her dæmper. Relationen mellem de to baner eller systemer betinger ikke bare det overordnede aktivitetsniveau, men i kraft af præcise forbindelser også den normale adfærds fine afstemning mellem hvad der skal fremmes og hvad der skal hæmmes - blandt andet som resultat af indlæring.

Kredsløbets åbne karakter kommer til udtryk i yderligere forbindelser fra pal-

lidum til områder især i midthjernen og til den laterale hypothalamus - den sidste nærmere omtalt i kapitel 5 om appetit. Disse forbindelser giver mulighed for at systemet direkte - uden om cortex - kan påvirke autonome og motoriske områder med en rolle i emotioners og motiveret adfærds ydre udtryk.

Thalamus betegnes ofte som hjernens relæstation idet alle informationer fra sansorganer (undtagen lugt) har mellemstation her med synapser i afgrænsede subkerner. Også mange forbindelser mellem andre hjernedele har mellemstation her. Det orbitofronto-striatale kredsløb (figur 1.11) betjener sig overvejende af den mediale del af den *mediodorsale* kerne i thalamus. Øget aktivitet her virker fremmende på aktiviteten i orbitofrontal cortex, der slutter ringen i kredsløbet.

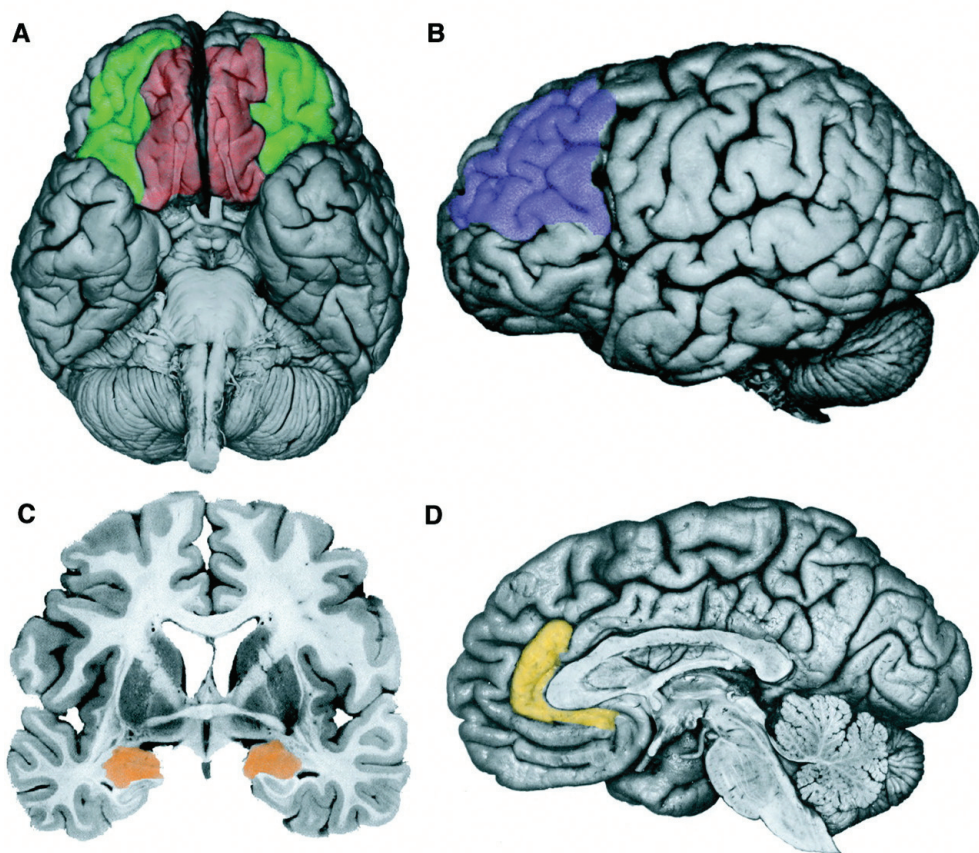
Orbitofrontal cortex

Funktionen af denne del af hjernen har (som frontallapperne mere generelt) længe været noget af en gåde. Det har længe været kendt at læsioner i orbitofrontal cortex i højere grad kommer til udtryk i ændringer i personlighed og social adfærd end i kognition. Nauta (1971) foreslog i en indflydelsesrig artikel at gådens løsning skulle søges i områdets rige forbindelser til det limbiske system, ikke mindst amygdala. Der har siden været en eksplosion af interesse og forskning i dette område (Zald & Rauch, 2006), herunder også den fundamentale betydning af smag og lugt for områdets funktion (Kringelbach, 2004, 2005; Gottfried et al., 2006).

Motivation, belønning og afhængighed

Orbitofrontal cortex er som nævnt modtager af dopaminerge mesokortikale forbindelser fra VTA (figur 1.5), og neuroner i orbitofrontal cortex har meget direkte roller i både smag og belønning (Gade, 1997; Rolls, 1996, 2006).

De er noget mere sofistikerede end belønningsneuronerne i accumbens. De fleste af disse neuroner koder ikke for de primære smagskvaliteter (salt, surt, sødt og bittert), men for den indlærte kombination af smag og lugt som vi forbinder



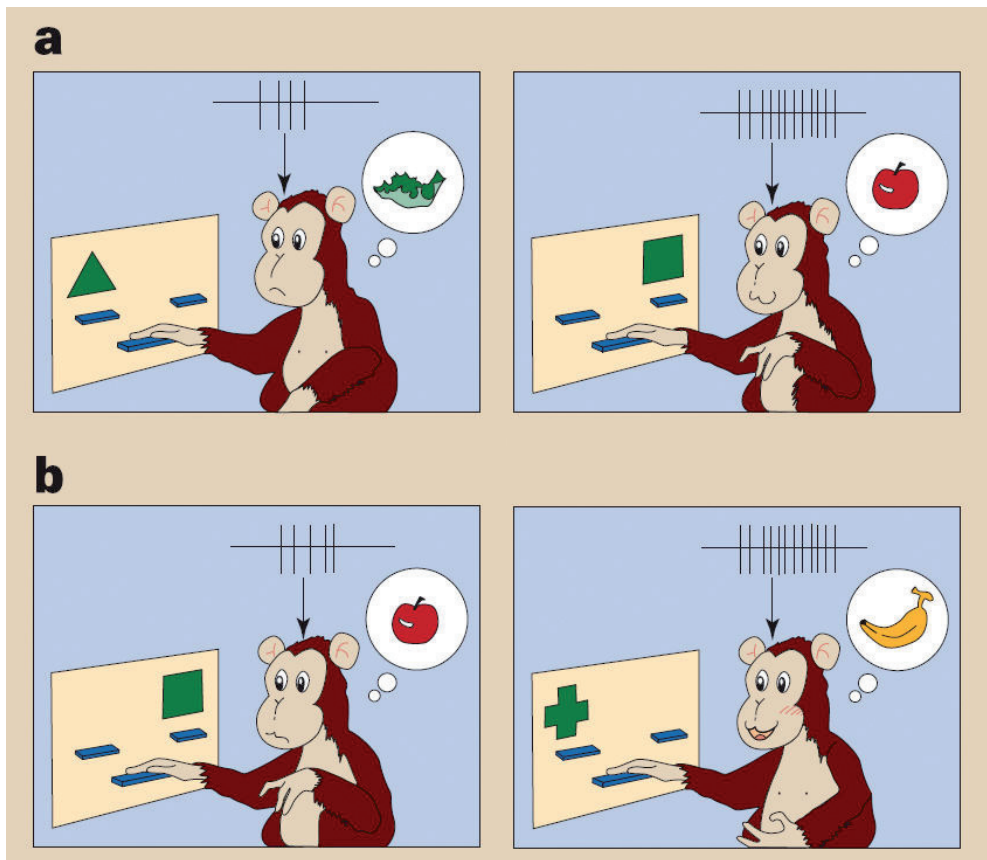
Figur 1.12. De tre store divisioner i præfrontal cortex. A) Orbitofrontal cortex med en lateral (grøn) og en medial del (rosa). Den mediale del er forbundet med skallen i accumbens og spiller en rolle i positiv belønning, mens den laterale del er forbundet med kernen i accumbens og spiller en rolle i negativ belønning (»straf«). B) Dorsolateral præfrontal cortex har en rolle i kognitive styringsmekanismer. C) Amygdala. D) Gyrus cingularis anterior sender input til skallen i accumbens, men indgår primært i et parallelt frontostrialt kredsløb med andre dele af den ventrale striatum. Den har også tætte forbindelser med de øvrige præfrontale områder og frontallappernes motoriske områder og får på den måde en rolle i kontrollen af adfærden. Den udøver hæmmende kontrol over amygdala.

Motivation, belønning og afhængighed

med specifikke fødeemner, og for yderligere smagsassociationer. Det er belønningens værdi snarere end smagen i sig selv der er repræsenteret. Neuroner aktiveres fx kun ved sult eller appetit, og de holder op med at være aktive efterhånden som man bliver mæt. De er

også følsomme for den relative præference og ændringer heri som beskrevet i figur 1.13.

Visuel information er rigt repræsenteret i orbitofrontal cortex. Denne information kommer fra den nederste del af temporallappen hvor



Figur 1.13. Belønning er relativ. Aktivitet i et orbitofrontalt »hukommelses-neuron« som reflekterer abens relative præference. For at få belønningen må aben huske hvor (venstre eller højre) et signal blev givet, og efter en kort venteperiode trykke på den tilsvarende pedal. a) En trekant forudsiger en belønning med salat, og en firkant forudsiger et stykke æble. Aben foretrækker æble frem for salat, og denne præference afspejles i højere aktivitet i neuronet før den foretrukne belønning. b) Denne gang forudsiger firkanten æble, og et kors forudsiger banan. Aben vil helst have banan, og neuronet viser højest aktivitet ved korset som signal. Aktiviteten ved firkanten er nu meget lavere end i den umiddelbart forudgående venteperiode. (Tremblay & Schultz, Nature, 1999; figuren gengivet med tilladelse fra Macmillan Publishers).

mange af neuronerne repræsenterer genstande eller ansigter uafhængigt af deres størrelse, synsvinkel og andre variable forhold. Det gør denne information brugbar til association med en belønningsværdi, for en sådan indlæring kan overføres til de samme genstande set under andre forhold. I orbitofrontal cortex samordnes smag og syn i mange neuroner, og disse neuroner viser den måske allervigtigste egenskab ved orbitofrontal cortex: Evnen til at skifte belønningsassociationer i kun et enkelt eller nogle få indlæringsforsøg. Hvis et visuelt signal pludseligt signalerer noget skidt frem for noget godt som hidtil, så afspejler disse neuroner hurtigt den nye belønningsværdi.

Der findes i orbitofrontal cortex også neuroner som synes specifikt at signalere et behov for ændring af adfærden ved ændrede belønningsbetingelser (Rolls, 2006). De bliver aktive når en forventet belønning ikke indtræffer, fx når et visuelt signal ikke længere følges af belønningen. Sådanne egenskaber findes også ved neuroner med følsomhed for ansigter, og man må her forestille sig at et sådant »fejlsignal« (ved fx rynkede bryn frem for det forventede smil) skal få aben eller personen til at ændre adfærd.

Denne beskrivelse fra dyreforsøg med bestemmelse af aktiviteten i enkeltceller (Rolls, 2006) svarer til

den kliniske iagttagelse af patienter med læsion i orbitofrontal cortex. De kan ikke ændre adfærd i takt med ændringer i belønningsbetingelserne (fx Hornak et al., 2004), og de bryder konstant regler for normal takt og tone. De viser iøvrigt også ændringer i reaktionen på de primære forstærkere; fx vil mange indtage slik og kager umådeholdent - uden den specifikke mæthed over for sødt, som er normal.

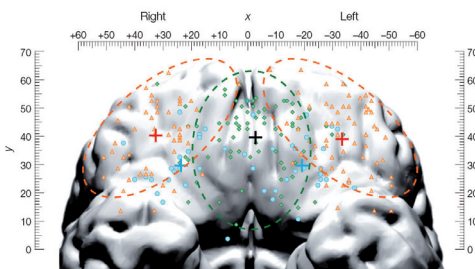
Andre belønnere end smag er også repræsenteret i orbitofrontal cortex, fx blid berøring. Negativ belønning, dvs. straf, er også repræsenteret, men i de mere laterale dele af orbitofrontal cortex. Kringelbach og Rolls (2004; Kringelbach, 2005) har udført fMRI-studier af forstærkeres belønningsværdi (ved indlæring, hukommelse eller monitorering), og de har samlet både deres egne og andres tilsvarende resultater fra PET- og fMRI-studier i en meta-analyse af ialt 87 studier af denne karakter (figur 1.14). Denne opdeling i en medial og en lateral halvdel er interessant, for de mediale dele af orbitofrontal cortex har forbindelse til skallen i nucleus accumbens, hvor de så kan forstærke adfærd forbundet med den pågældende stimulus. De laterale dele af orbitofrontal cortex, som typisk aktiveres samtidig med gyrus cingularis anterior ved straf eller fejl, har forbindelse til kernen i accumbens, hvor de an-

tages at kunne bevirke en ændring af adfærden ved en forstærkning af de dæmpende komponenter i kredsløbet.

Et eksempel på opdelingen i medial og lateral aktivering af orbitofrontal cortex er den situation, hvor man spiser chokolade. De fleste synes at det er behageligt, men kun op til en vis grænse. Overskrides den grænse, bliver det ubehageligt, og overskrides den groft, får man kvalme. En kanadisk forskergruppe (Small et al., 2001; indeholdt i meta-analysen) gav forsøgspersoner denne interessante oplevelse i et PET-forsøg. Mellem gentagne skanninger, 10 ialt, spiste de chokolade, og de angav på forskellig

måde hvor behagelig chokoladen var og hvor meget de havde lyst til mere. I begyndelsen, hvor de vurderede chokoladen som behagelig og ønskede mere, var der aktivering af den mediale orbitofrontale cortex. Efterhånden som lysten vendte til ulyst, skiftede aktiveringen til de laterale dele. Der var også ved lyst henholdsvis ulyst ændringer i andre dele af de to netværk knyttet til orbitofrontal cortex.

Morten Kringelbachs meta-analyse viste iøvrigt en anden interessant gradient i belønningers repræsentation i orbitofrontal cortex. I de bagerste dele var der overvejende repræsentation af mere enkle forstærkere som fx smag, mens aktiveringen længere fremme var følsom for mere komplekse og abstrakte forstærkere som fx gevinst og tab af penge. Det sidstnævnte er typisk set i spil af den type som er beskrevet nærmere i kapitlet om ludomani. Her skal den normale aktivering af de laterale dele helst få spilleren til at ændre kurs (eller helt holde op med at spille) ved tab. Det sker typisk ikke hos patienter med læsion i orbitofrontal cortex (som beskrevet af Bechara og Damasio; se fx Gade, 1997). Man har derfor hos ludomaner og andre med for ringe adfærdsregulerende effekt af straf og andre negative konsekvenser (fx psykopater) haft hypoteser om dysfunktion i orbitofrontal cortex. Specielt ved ludomani har



Figur 1.14. Orbitofrontal cortex (set nedefra) med ialt 267 aktiveringspunkter fra meta-analyse. Positiv belønning: grønne romber. Straf: Gule trekanter. Motivations-afhængige forstærkeres repræsentation: Blå cirkler. Der er en klar opdeling med de positive belønningpunkter overvejende i mediale dele (indeholdt i den grønne stiplede oval) og negative belønningpunkter overvejende i de laterale dele (indeholdt i de orange stiplede ovaler). (Fra Kringelbach, *Nature Reviews in Neuroscience*, 2005, med tilladelse fra Macmillan Publishers).

adfærden dog også tvangspræg, som formentlig kan hænge sammen med en primær defekt eller svaghed i såvel den ventrale striatum som i orbitofrontal cortex.

Fra belønning til vaner til tvang: Den striato-nigro-striatale spiral

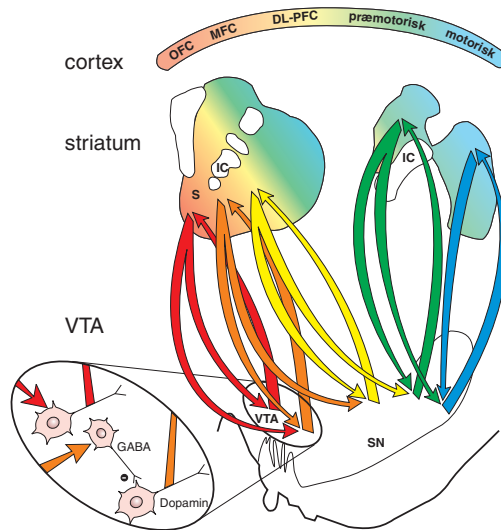
Afhængighed er som nævnt blevet defineret som vaner som oprettholdes på trods af deres skadelige følger. Selv hvor den afhængige indser de skadelige følger og ønsker at bryde vanen, kan han ikke. Han er blevet ufri, ude af stand til at udøve viljesmæssig kontrol over den pågældende adfærd. Dette kontroltab kan i nogle tilfælde - som ved læsioner i orbitofrontal cortex - være generelt, men er måske hyppigere meget selektivt. Et godt eksempel er de rygere der er slaver af denne ene last.

Tvangen i afhængighed indebærer to skift i hjernens kontrol over den adfærd som bliver tvangspræget. Skiftet fra viljede handlinger (igen styret af dels overordnede værdier, dels handlingernes konsekvenser) til mere vanepregede adfærdsmønstre er samtidig et skift fra kontrol eller dominerende indflydelse udøvet af præfrontale cortikale hjernedele til striatal kontrol. Det andet skift - som synes at hænge sammen med en ændring i belønningens karakter fra nydelse til ikke-hedonisk trang

- er internt i basalganglierne fra ventrale til dorsale subregioner. Det ventrale-til-dorsale skift indebærer at kontrollen over adfærden i tiltagende grad overgår først fra det orbitofronto-striatale kredsløb til striatum-komponenten i det dorsolaterale præfrontale kredsløb (fra belønning til vane) og endelig til den dorsale striatum tilknyttet de motoriske kredsløb (fra vane til tvang).

Det anatomiske og fysiologiske grundlag for denne mekanisme er først beskrevet i detaljer for nylig (Haber et al., 2000; Everitt & Robbins, 2005), og historien er en smule vanskelig. Vi skal tilbage til forbindelserne mellem de dopaminproducerende celler i den ventrale tegmentum (VTA) og nucleus accumbens, men nu også til den anden dopaminerge kerne i midthjernen, substantia nigra (SN), og dennes forbindelser til den øvrige striatum. Der er vigtige forbindelser fra striatum tilbage til VTA og SN, som jeg ikke har omtalt før nu. De har i grove træk været kendt længe, men hidtil været anset for at være en del af basalgangliernes output til motoriske systemer - nærmest som en parallel til output fra globus pallidus. Det nye er at de indgår i feedback- og feedforward-mekanismer mellem VTA/SN og striatum, som indebærer en kaskade af indlæring med både klassisk og instrumentel betingning. I kraft af denne kaskade eller spiral påvirker skallen i nucleus accumbens dens kerne, kernen påvirker den centrale del af striatum, og denne påvirker endelig den dorsolaterale (motoriske) del. Vi vil her kalde mekanismen i denne proces for den *striato-nigro-striatale spiral* eller *SNS-spiralen* (figur 1.15).

Motivation, belønning og afhængighed



Figur 1.15. Diagram af den striato-nigro-striatale (SNS) spiral. Øverst i figuren er cortex i frontallapperne, og nedenunder - i midten af figuren - er striatum. Farvegradienten afspejler organisationen i de frontostriatale kredsløb: Rød: Orbitofrontale (limbiske, emotioner). Grøn: Dorsolateral præfrontal (associationer, kognition). Blå: Motoriske.

Nederst i figuren er VTA og substantia nigra (SN). De omtales oftest som separate kerner, men ligger i direkte forlængelse af hinanden. Den eneste principielle forskel i deres forbindelser til striatum er i de to yderpunkter. Skallen i nucleus accumbens (S) har et forholdsvis beskedent input fra VTA, men til gengæld en kraftig dopaminerg forbindelse tilbage til VTA. Den dorsolaterale (motoriske) striatum har modsat et meget markant input fra SN, men beskedne forbindelser tilbage. I den øvre del af VTA/SN er der i alle komponenter en reciprok (tilbagegribende) forbindelse, altså en feedback-mekanisme. Derudover er der fra hver striatum-region (undtagen den mest dorsale motoriske) en forbindelse til en nedre del af VTA/SN (som man i SN traditionelt har betegnet som SN pars reticulata). Forbindelsen herfra til striatum er ikke tilbage til kilden, men til den umiddelbart mere dorsale del - altså en feed-forward forbindelse. Denne feed-forward går fra den mediale del af VTA (med input fra accumbens-skallen) til kernen i nucleus accumbens. Fra næste led (med input fra accumbens-kernen) går forbindelsen videre til de centrale dele af striatum (overvejende nucleus caudatus), og spiralen ender i den motoriske dorsale del (overvejende putamen). Med denne anatomi kan de mere ventrale regioner i striatum påvirke de mere dorsale regioner via SNS-spiralen.

Nederst til venstre i det ovale udsnit er den formodede organisation i de synaptiske forbindelser i VTA/SN i SNS-projektionerne i feedback- henholdsvis feed-forward sløjferne. Den reciproke komponent (vist med rød pil) går direkte til en dopamincelle som den hæmmer. Den ikke-reciproke komponent - som altså kommer fra en mere ventral, »tidligere« del af striatum - har indirekte indflydelse på en dopamincelle med en hæmmende synapse (orange pil) på et hæmmende GABAergt interneuron. Situationen er nu fuldstændig analog med kokain-mekanismen omtalt tidligere (figur 1.8). Med to hæmmende synapser øges den dopaminerge aktivitet, og det næste led i spiralen aktiveres.

Forkortelser: OFC: Orbitofrontal cortex. MFC: Medial præfrontal cortex. DL-PFC: Dorsolateral præfrontal cortex. IC: Capsula interna. S: Nucleus accumbens skal. VTA: Ventrale tegmentale område. SN: Substantia nigra. (Efter Haber et al., 2000).

SNS-spiralen kan ved brug af narkotiske stoffer, alkohol og nikotin blive »kapret« fordi denne unaturlige stimulation af skallen i nucleus accumbens kan drive dopaminomsætningen op til at være formentlig 3-5 gange så høj som under naturlige forhold. Det afspejles ved gentagne erfaringer i »spiralen« som en tilsvarende unaturligt kraftigt indlæring.

Den naturlige funktion for de dopaminerge celler - som udgør hovedparten af alle celler i den øvre del af SN - er at øge opmærksomheden på vigtige og belønnende stimuli hvilket er nødvendigt i enhver indlæring af adfærd. Denne indlæring involverer limbiske, kognitive og motoriske kredsløb mellem cortex og striatum, og den kræver også en koordinering af disse kredsløb. Man har hidtil fokuseret på hvordan den limbiske komponent påvirkede den motoriske, men som vist i diagrammet i figur 1.15 er der ikke direkte forbindelse fra den limbiske til den motoriske komponent. Forbindelsen er indirekte via spiralens komponenter i de centrale dele af striatum. Som nævnt tidligere er der input til VTA/SN fra mange andre kilder end striatum, men det striatale input er betydeligt i alle subregioner undtagen den dorsale. Striatum hæmmer neuronerne i VTA/SN, men kan i de nedre dele af VTA/SN øge dens dopaminerge aktivitet og output ved en dobbelthæmning via hæmmende GABA-erge interneuroner.

Den samtidige virkning med både hæmning og afhæmning antages at være den vigtigste mekanisme i kontrol af informationsflow'et gennem spiralen. Dopamin antages med denne mekanisme at hæmme eller dæmpe det relativt konstante »baggrundsinput« eller »støj« fra cortex (med den reciproke feedback-mekanisme) og til gengæld fremme transmission mellem cortex og striatum for de forhold som er

specifikke og vigtige. De ting som mere konstant er vigtige og ønskværdige, bliver via klassisk betingning fast prentet i (overvejende ventral) striatum, og de tilsvarende hensigtsmæssige handlemønstre tilsvarende prentet via instrumentel indlæring og vaneindlæring (i mere dorsale dele af striatum) og får vanekarakter.

Dopamin og den dopaminerge SNS-spiral er altså gode. Dopamin hjælper os til at fokusere på de vigtige ting og nærme os dem. Uden dopamin ville vi slet ikke have overlevet.

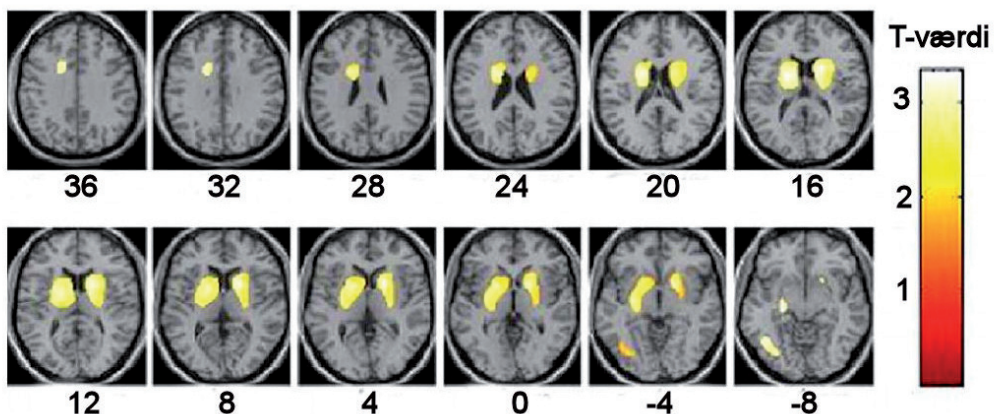
Kokain, heroin og andre narkotiske stoffer tages i begyndelsen pga. deres lystskabende og forstærkende effekter. Men de kan »kapre« systemet fordi det drives af den unaturligt høje dopaminomsætning i skallen i nucleus accumbens. Ved afhængighed, især når den har varet i længere tid, er spiralens dorsale komponenter og deres indlærte vaner og tvang blevet mere dominerende end de lystskabende virkninger i accumbens. Når lysten er blevet til tvang, og »kan lide« er blevet til »må have«, er målet heller ikke længere vigtigt og mister noget af sin kontrollerende indflydelse. Ved spiseforstyrrelser fortsætter indtagelsen på trods af mæthed. Ved OCD (se kapitlet herom) ved patienten godt at ritualerne er formålsløse, men er tvunget til at fortsætte. Alkoholikeren er tilbøjelig til at blive mere trist af at drikke, men kan ikke stoppe.

Er modellen korrekt?

Modellen er udviklet gradvist over de sidste godt 10 år baseret på tolkning af mange slags data - primært anatomen (figur 1.15), den øgede forståelse af vaneindlæring og mekanismerne heri, samt karakteristika ved afhængighed. Ikke mindst den vedvarende tendens til at stimuli associeret med misbrug kan skabe trang («craving») selv længe efter misbrugsophør har været betydningsfuld fordi den fordrede en indlært mekanisme. Modellens »sandhedsværdi« må derfor primært vurderes på dens forudsigelseskraft ved andre typer data, fx neurofysiologiske, farmakologiske og fra billeddannelsesstudier hos mennesker. Et kritisk punkt er om man kan vise at trangen til misbrugsstoffet ved præsentation af

stimuli forbundet med misbruget rent faktisk afhænger af dopaminerge mekanismer i den dorsale striatum - i vanesystemet. Det er nu vist med farmakologiske metoder i dyreforsøg (fx Vanderschuren et al., 2005) og med PET hos mennesker (Volkow et al., 2006).

Volkow og hendes medarbejdere (2006) benyttede en PET-skanningsmetode som også blev anvendt i forsøg omtalt i kapitel 2 og kapitlet om ludomani. Metoden anvendes til at måle dopaminafgivelsen. Der indsprøjtes et radioaktivt mærket stof (racloprid, RAC) som binder specielt til dopamin D2 receptorer, hvor det konkurrerer med receptorens naturlige transmitter dopamin. Hvis dopaminafgivelsen er høj, bindes der mindre RAC, og dette måles i skanningen. Formindsket RAC-binding er altså et mål for høj dopaminerg aktivitet. I figur 2.2 kan man fx se hvordan dopaminafgivelsen er høj i den ventrale striatum ved akut alkoholindtagelse hos normale forsøgspersoner.



Figur 1.16. Forøget dopaminafgivelse (gule punkter) i den dorsale striatum hos kokainmisbrugere under fremvisning af film med kokain-associerede sekvenser. PET-aktivering er vist på horisontale MR-skiver af hjernen med de øverste snit øverst fra venstre. Det laveste snit er så længst til højre nederst. Tallene angiver snittets afstand i mm fra et plan svarende til snittet 0. (Fra Volkow et al., 2006).

I Volkows undersøgelse indgik 18 forsøgspersoner som havde røget kokain i den frie baseform (»crack«) i gennemsnitlig 15 år. De fik på to forskellige undersøgelsesdage målt dopaminafgivelsen mens de i skanneren så en film. Den ene undersøgelsesdag (kontrol) var der naturfilm, på den anden sekvenser med køb, forberedelse og rygning af kokain. Det øgede trangen til kokain hos de fleste af forsøgspersonerne, og det øgede dopaminafgivelsen i den dorsale striatum, især i putamen (figur 1.16). På figuren er den ventrale striatum (herunder nucleus accumbens) i det nederste snit af hjernen, som er længst til højre fornedet ($Z=-8\text{mm}$). Det bemærkelsesværdige er, at dopaminafgivelsen er uændret i den ventrale striatum (accumbens). I den dorsale striatum, derimod, er dopaminafgivelsen høj. Væsentligt er også at den var højest hos personerne med den sværeste grad af afhængighed og hos dem, som efter filmen angav størst kokaintrang.

Trang øger altså aktiviteten i det dorsale vanesystem med dopaminergt input fra substantia nigra. Det er velkendt at kokainmisbrugere er tilbøjelige til at opleve øget trang under stress. En fMRI-undersøgelse har dokumenteret at øget trang under stress ligeledes er forbundet med aktivering af den dorsale - ikke den ventrale - striatum (Sinha et al., 2005). (Bemærk at der i denne undersøgelse ikke blev målt dopaminafgivelse. Med fMRI får man reelt - i udvalgte hjerneregioner eller i mange punkter over hele hjernen - mål for blodgennemstrømning, som under normale forhold er tæt forbundet med den neuronale aktivitet).

I denne undersøgelse blev det iøvrigt også noteret at forsøgspersonerne, som var abstinente kokainmisbrugere i behandling, havde nedsat aktivitet i gyrus cingularis anterior. En normal kontrolgruppe udsat for den samme grad af stress havde derimod forøget aktivitet i dette formodede »kontrolområde« i forhold til en situation uden stress.

Er modellen tilstrækkelig?

Naturligvis ikke! Flere andre forhold må formodes at medvirke til at misbrug indledes og ikke kan brydes. Den nedsatte aktivitet i gyrus cingularis anterior hos kokainmisbrugere i undersøgelsen omtalt ovenfor er et fund som også andre har gjort ved forskellige former for afhængighed. Der kan være analoge tegn på dysfunktion også i andre regioner af præfrontal cortex. Volkow og hendes medarbejdere (2003; men se også 2006) og mange andre har en antagelse om at nogle former for langvarig misbrug samtidig med ændringerne i basalganglierne svækker de præfrontale kontrolmekanismer, og at dette kan medvirke til at misbruget ikke kan brydes eller fristelsen til at genoptage det efter afvænnning ikke modstås. De svækkede præfrontale kontrolmekanismer kan også være medfødte og dermed en prædisponerende faktor både for at et misbrug indledes og at det ikke kan brydes. Der omtales i flere af

de følgende kapitler specielle personlighedstræk som er hyppigere hos misbrugere end andre. De kan meget vel have en sammenhæng med de svage kontrolmekanismer.

Negativ forstærkning kan også spille en rolle. Ønsket om at undgå abstinenssymptomer ved ophør af misbrug spiller næppe så stor rolle som det tidligere blev tilagt. Men bl.a. Koob & Le Moal (2005) har argumenteret for at der ved kronisk misbrug samtidig med nedsat funktion i belønningssystemet også forekommer ændringer i hvad de kalder »anti-belønning«. Disse ændringer indebærer bl.a. kronisk irritabilitet, dysfori og tab af de naturlige forstærkeres motiverende indflydelse. Baggrunden for ændringerne er ikke helt klar, men menes bl.a. at omfatte kroniske ændringer i stress-hormon og noradrenalin.

Endelig forekommer ved i hvert fald nogle former for misbrug også en øget følsomhed med større dopaminrespons i den ventrale striatum (»sensitisering«) ved den samme dosis. Dette fænomen hænger paradoksalt sammen med »må have mere« i højere grad end med »kan lide«, og det er forbundet med tegn på øget ritualisering og stereotype motoriske bevægelser.

De indlæringsbetingede ændringer i den kronisk afhængige hjerne

er baseret på genetiske og molekylærbiologiske mekanismer (Hyman & Malenka, 2001; Nestler, 2005). Viden herom er endnu beskedent, men bliver en vigtig del af den nye forståelse, ikke mindst for udvikling af mere effektive behandlingsmetoder.

De forskellige forklaringsmodeller udelukker ikke hinanden, og formentlig kan de indgå med forskellig vægt ved forskellige slags afhængighed og hos forskellige personer. Alle involverer de adskillige elementer af de frontostriatale kredsløb. Et skift i fokus fra nucleus accumbens til samspillet mellem de forskellige dele i basalganglierne og deres samspil med de andre elementer i de frontostriatale kredsløb giver en yderligere fordel. Et sådant skift er nemlig nødvendigt for en forståelse af sammenhænge mellem misbrug og de neurologiske og neuropsykiatriske tilstande som OCD (kapitel 7; Chamberlain et al., 2005), Tourette syndrom (Groenewegen et al., 2003), tvangspræget seksuel adfærd (kapitel 2) og mange andre med lignende ritualistiske og tvangsprægede bevægelser og adfærdsformer. Der er flere personer med den slags symptomer end de fleste er klar over, fordi de er forbundet med skam og flovhed og derfor skjules. Det fælles element i de to sæt af tilstande er tvang og afhængighed.

Afslutning: Paul MacLeans tidlige indsigt

Ved afhængighed bliver belønning over vanedannelse til tvang. MacLean (1970, 1972) mente at vi skal forstå hjernen som hierarkisk opbygget med evolutionært ældre dele under kontrol af de dele, som er kommet til senere i udviklingen. Han kaldte hjernestammen, midthjernen og især basalganglierne »krybdyrhjernen« fordi de er de ældste, og fordi disse gamle hjerne-regioner formidler faste, stereotype og nedarvede reaktionsmønstre. Han kaldte det limbiske system - bygget oven på krybdyrhjernen - for den »gamle pattedyrhjerne« fordi emotioner muliggjort med dette system hos pattedyr kunne frigøre fra stereotyp adfærd og understøtte evolutionært nye adfærdsformer som yngelpleje og samarbejde. Den »nye pattedyrhjerne« er så neocortex (hjernebarken og pandelapperne) som igen udøver kontrol over det limbiske system.

Om (dengang) igangværende studier af striatum hos aber udtalte han det håb at »sådanne eksperimenter vil give indsigt i de hjernemekanismer som er grundlag for kompulsive, ritualistiske og imitative adfærdsformer«. Han forestillede sig også hvordan »naturen« i hjernens videre udvikling (fra krybdyr) »på økonomisk vis gør brug af striatum som en opbevaringsmekanisme og dermed muliggør en automatisk genskabelse (reenactment) af indlærte former for emotionelle og kognitive (intellective) adfærdsformer, som erhverves i kraft af deltagelse af limbiske og neocortikale systemer« (1972, side 140). Hvor fremsynet!

Det paradoksale ved afhængighed er at den limbiske mekanisme til kontrol af basalganglierne, som skulle give »gamle« hjernestrukturer en ny og større grad af fleksibilitet og tilpasning styret af en affektiv overbevisning om hvad der er »virkeligt, sandt og vigtigt« (1970, side 342) - belønning baseret på dopamin og vellyst - bliver til tvang og ritualer.

Motivation, belønning og afhængighed

- ALEXANDER, G. E., DELONG, M. R., & STRICK, P. L. (1986). *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- ALEXANDER, G. E. & CRUTCHER, M. D. (1990). *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*. *Trends in Neurosciences*, 13, 266-271.
- CHAMBERLAIN, S. R., BLACKWELL, A. D., FINEBERG, N. A., ROBBINS, T. W., & SAHAKIAN, B. J. (2005). *The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 399-419.
- DIVAC, I., ROSVOLD, H. E., & SZWARCBAW, M. K. (1967). *Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus*. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63, 184-190.
- EVERITT, B. J. & ROBBINS, T. W. (2005). *Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion*. *Nature Neuroscience*, 8, 1481-1489.
- GADE, A. (1997). *Hjerneprocesser. Kognition og neurovidenskab*. København: Frydenlund Grafisk.
- GOTTFRIED, J. A., SMALL, D. N., & ZALD, D. H. (2006). *The chemical senses*. I D. H. Zald & S. L. Rauch (Eds.), *The orbitofrontal cortex* (pp. 125-171). Oxford: Oxford University Press.
- GROENEWEGEN, H. J. & BERENDSE, H. W. (1994). *Anatomical relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat*. I A.-M. Thierry, J. Glowinski, P. S. Goldman-Rakic, & Y. Christen (Eds.), *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (pp. 51-77). Berlin: Springer.
- GROENEWEGEN, H. J., VAN DEN HEUVEL, O. A., CATH, D. C., VOORN, P., & VELTMAN, D. J. (2003). *Does an imbalance between the dorsal and ventral striatopallidal systems play a role in Tourette's syndrome? A neuronal circuit approach*. *Brain and Development*, 25 Suppl 1, S3-S14.
- HABER, S. H., FUDGE, J. L., & MCFARLAND, N. R. (2000). *Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to dorsolateral striatum*. *Journal of Neuroscience*, 20, 2369-2382.
- HORNAK, J., O'DOHERTY, J., BRAMHAM, J., ROLLS, E. T., MORRIS, R. G., BULLOCK, P. R., & POLKEY, C. E. (2004). *Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans*. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 463-478.

- HYMAN, S. E., HYMAN, S. E., & MALENKA, R. C. (2001). *Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence*. Nature Reviews Neuroscience, 2, 695-703.
- HYMAN, S. E. (2005). *Addiction: a disease of learning and memory*. American Journal of Psychiatry, 162, 1414-1422.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. (2001). *Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis*. Neuropsychopharmacology, 24, 97-129.
- KRINGELBACH, M. L. & ROLLS, E. T. (2004). *The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology*. Progress in Neurobiology, 72, 341-372.
- KRINGELBACH, M. L. (2004). *Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain*. Neuroscience, 126, 807-819.
- KRINGELBACH, M. L. (2005). *The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience*. Nature Reviews Neuroscience, 6, 691-702.
- MACLEAN, P. D. (1970). *The triune brain, emotion, and scientific bias*. I F.O.Schmitt (Ed.), *The neurosciences: Second study program* (pp. 336-349). New York: Rockefeller University Press.
- MACLEAN, P. D. (1972). *Cerebral evolution and emotional processes: new findings on the striatal complex*. Annals of the New York Academy of Sciences, 193, 137-149.
- NAUTA, W. J. (1971). *The problem of the frontal lobe: a reinterpretation*. Journal of Psychiatric Research, 8, 167-187.
- NESTLER, E. J. (2005). *Is there a common molecular pathway for addiction?* Nature Neuroscience, 8, 1445-1449.
- OLDS, J. (1956). *Pleasure centers in the brain*. Scientific American, Oct.
- PACKARD, M. G. & KNOWLTON, B. J. (2002). *Learning and memory functions of the Basal Ganglia*. Annual Review of Neuroscience, 25, 563-593.
- ROLLS, E. T. (1996). *The orbitofrontal cortex*. Philosophical Transactions of the Royal Society. B: Biological Sciences, 351, 1433-1443.
- ROLLS, E. T. (2006). *The neurophysiology and functions of the orbitofrontal cortex*. I D. H. Zald & S. L. Rauch (Eds.), *The orbitofrontal cortex* (pp. 95-124). Oxford: Oxford University Press.
- SAINT-CYR, J. A. (2003). *Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence*. Journal of the International Neuropsychological Society, 9, 103-127.
- SCHULTZ, W., DAYAN, P., & MONTAGUE, P. R. (1997). *A neural substrate of prediction and reward*. Science, 275, 1593-1599.
- SCHULTZ, W. (2006). *Behavioral*

- theories and the neurophysiology of reward.* Annual Review of Psychology, 57, 87-115.
- SINHA, R., LACADIE, C., SKUDLARSKI, P., FULBRIGHT, R. K., ROUNSAVILLE, B. J., KOSTEN, T. R., & WEXLER, B. E. (2005). *Neural activity associated with stress-induced cocaine craving: a functional magnetic resonance imaging study.* Psychopharmacology (Berlin), 183, 171-180.
- SMALL, D. M., ZATORRE, R. J., DAGHER, A., EVANS, A. C., & JONES-GOTMAN, M. (2001). *Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion.* Brain, 124, 1720-1733.
- TALWAR, S. K., XU, S., HAWLEY, E. S., WEISS, S. A., MOXON, K. A., & CHAPIN, J. K. (2002). *Rat navigation guided by remote control.* Nature, 417, 37-38.
- TREMBLAY, L. & SCHULTZ, W. (1999). *Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex.* Nature, 398, 704-708.
- VANDERSCHUREN, L. J., DI CIANO, P., & EVERITT, B. J. (2005). *Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking.* Journal of Neuroscience, 25, 8665-8670.
- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S., & WANG, G. J. (2003). *The addicted human brain: insights from imaging studies.* Journal of Clinical Investigation, 111, 1444-1451.
- VOLKOW, N. D., WANG, G. J., TELANG, F., FOWLER, J. S., LOGAN, J., CHILDRESS, A. R., JAYNE, M., MA, Y., & WONG, C. (2006). *Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction.* Journal of Neuroscience, 26, 6583-6588.
- WISE, R. A. (1980). *The dopamine synapse and the notion of »pleasure centers« in the brain.* Trends in Neurosciences, 3, 91-95.
- WISE, R. A. (2002). *Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives.* Neuron, 36, 229-240.
- WISE, R. A. (2004). *Dopamine, learning and motivation.* Nature Reviews Neuroscience, 5, 483-494.
- ZALD, D. H. & RAUCH, S. L. (Eds.). (2006). *The orbitofrontal cortex.* Oxford: Oxford University Press.

Nikotin mm

- BARRETT SP, BOILEAU I, OKKER J, PIHL RO, DAGHER A. *The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [11C]raclopride.* Synapse. 2004 Nov;54(2):65-71.
- BOILEAU I, ASSAAD JM, PIHL RO, BENKELFAT C, LEYTON M, DIKSIC M, TREMBLAY RE, DAGHER A. *Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens.* Synapse. 2003 Sep 15;49(4):226-31.
- BRODY AL, MANDELKERN MA, OLMSTEAD RE, JOU J, TIONG-