



Underliggande biologiska orsaker till spelberoende

– en kunskapsöversikt

Stefan Brené

Underliggande biologiska orsaker till spelberoende

– en kunskapsöversikt

Stefan Brené

© STATENS FOLKHÄLSOINSTITUT R 2007:02

ISSN: 1651-8624

ISBN: 978-91-7257-478-6

UPPLAGA: 1:2

REDAKTÖR: STEFAN BRENÉ

OMSLAGSFOTOGRAFI: AGE/SCANPIX

GRAFISK PRODUKTION: AB TYPOFORM

TRYCK: DAVIDSONS TRYCKERI AB, VÄXJÖ, 2011

Innehåll

Förord	4
Författarens förord	5
Sammanfattning	6
Summary	8
Uppdraget och bibliografisk sökmetod	10
Klinisk definition av spelberoende	11
Likheter och olikheter i definition av spelberoende och andra beroenden	12
Spelformer med olika beroendepotential	13
Beroendeutveckling	15
Dopamin är viktigt för inlärning	17
Ekonomisk belöning ger starka minnen	20
Dopaminerg hypoaktivitet hos drogmissbrukare	22
Störning i dopaminerga nervbanor hos spelmissbrukare	24
Neurobiologin som styr impuls kontroll	25
Störd impuls kontroll hos spelmissbrukare	27
Amygdala är viktig för sug och begär	29
Dopaminhöjande substanser potentierar spel med pengar	30
Fysiologiskt påslag vid spelande	31
Genetik och spelberoende	32
Genetiska riskfaktorer för spelberoende och andra psykiatriska diagnoser överlappar	34
Farmakologisk behandling av spelberoende	35
Referenser	37

Förord

Statens folkhälsoinstitut har till uppgift att vara nationellt kunskapscentrum i folkhälsofrågor, i första hand när det gäller metoder och strategier i folkhälsoarbetet. Verksamheten skall stå på vetenskaplig grund.

Folkhälsoinstitutet har i uppdrag från regeringen att utveckla insatser mot spelberoende och dess sociala konsekvenser. Uppdraget omfattar också att utveckla kunskapsbaserade metoder för prevention inom spelområdet.

Spelmissbruk är ett relativt nytt men expanderande kunskapsområde. Under det senaste decenniet har närmare två hundra vetenskapliga studier om spelmissbrukets omfattning genomförts världen över. Ett stort antal kliniska studier om behandlingsutveckling pågår också. De flesta studier om spelmissbruk har hittills utgått från olika typer av psykologiska och samhällsvetenskapliga perspektiv, men under de senaste åren har resultat också publicerats från studier med biologiska perspektiv.

För att kunna utveckla effektiva insatser mot spelmissbruk behövs vetenskaplig kunskap om spelmissbrukets orsaker. Hittills tyder den befintliga kunskapen på att flera olika faktorer medverkar till uppkomsten av spelmissbruk och att dessa kan skilja sig åt mellan olika individer och befolkningsgrupper. För att få en djupare kunskap om spelmissbrukets orsaker och underlag för preventiva insatser behöver frågan studeras ur flera olika perspektiv. I det sammanhanget är det också viktigt att studera biologiska faktorer. Det är vår förhoppning att denna kunskapsöversikt över biologiska förklaringar till spelmissbruk ska utgöra ett viktigt bidrag i denna utveckling och komplettera de redan etablerade perspektiven på området. Kunskapsöversikten vänder sig till såväl forskare och personer verksamma inom missbruksvården, som till beslutsfattare och andra intresserade.

GUNNAR ÅGREN

GENERALDIREKTÖR

STATENS FOLKHÄLSOINSTITUT

Författarens förord

På uppdrag av Statens folkhälsoinstitut (FHI) har jag i denna rapport gjort en utförlig litteraturgenomgång av internationell forskning om underliggande biologiska orsaker för utvecklandet av spelberoende.

Medicinska vetenskapliga studier har visat att det finns stora likheter mellan spel- och drogberoende i det att genetiska orsaker kan vara avgörande riskfaktorer. Spelmissbrukare och drogmissbrukare har båda funktionella störningar i hjärnans belöningssystem. Detta har exempelvis visats i studier där spelmissbrukare får se videofilm med casinoscener. Spelmissbrukaren får då ett annat aktivitetsmönster i hjärnan jämfört med kontrollindividerna och känner också ett sug och begär att spela, vilket en normal individ inte känner. Liknande försök har gjorts på kokainister som när de får se en kokainvideo känner sug och begär och uppvisar en annorlunda hjärnaktivitet jämfört med kontrollindivider.

Den kanske viktigaste delen i den medicinska forskningen om spelmissbrukare rör nya behandlingsstrategier. Ett fåtal mindre kliniska prövningar har gjorts där man behandlat spelmissbrukare med samma preparat som används rutinmässigt inom vården för tvångs- syndrom, depression och alkoholmissbruk. Preliminärt har man ett positivt utfall i en del av dessa studier. Sverige har en mycket stark tradition av medicinsk forskning, inte minst när det gäller hur signalsubstansen dopamin och därmed belöningssystemet fungerar. Med denna utgångspunkt torde det finnas en god grund för att man inom landet skulle kunna bygga upp en spetskompetens inom spelberoendets biologiska orsaker. Det som behövs är en riktad ekonomisk satsning på medicinsk beroendeforskning som syftar till att kartlägga genetiska och andra biologiska orsaker som kan ligga till grund för att vissa individer löper större risk än andra att utveckla spelberoende. Baserat på denna nya kunskap kan man utveckla effektivare strategier för att identifiera och behandla personer som har ett spelmissbruk eller som löper risk att utveckla spelmissbruk.

STEFAN BRENÉ

*DOCENT I NEUROBIOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR NEUROBIOLOGI,
VÅRDVETENSKAP OCH SAMHÄLLE, KAROLINSKA INSTITUTET
STOCKHOLM 6/12 2006*

Sammanfattning

I denna rapport presenteras en utförlig litteraturgenomgång av internationell forskning om underliggande biologiska orsaker för utvecklandet av spelberoende. Rapporten baseras främst på litteratursökningar på PubMed som är en amerikansk bibliografisk databas inom bioteknik och angränsande ämnen. Det framkommer att det finns stora likheter i de störningar man finner hos spel och drogmissbrukare. Ett exempel är att spelmissbrukare som ser filmscener av kasinomiljöer och drogmissbrukare som ser filmer med ett innehåll som associeras till beroendeframkallande droger, känner båda ett sug efter att spela om pengar, respektive konsumera droger. Forskare har använt funktionell magnetkameraavbildning (fMRI) för att visualisera hjärnaktivering hos spel och drogmissbrukare i situationer när de ser film som handlar om spel eller droger. Från dessa studier har man funnit att sug och begär efter spel eller droger uppträder tillsammans med en aktivering av definierade delar av hjärnan som man vet har en viktig roll för impuls kontroll och emotionell bearbetning.

I andra studier där fMRI används för att studera hjärnaktivitet hos spel och drogmissbrukare har man visat att både spel och drogmissbrukare har en lägre aktivitet i hjärnans belöningssystem under basala förhållanden. Spel om pengar eller intag av beroendeframkallande droger höjer eller normaliserar aktiviteten i dessa system. Spel och drogmissbrukare är ofta deprimerade och rastlösa. En hypotes är att de spelar om pengar eller tar droger för att "självmedicinera" för att öka dopamintonen och aktiviteten i hjärnans belöningssystem. Den huvudsakliga funktionen för hjärnans belöningssystem är att förmedla en känsla av välbefinnande när man ägnar sig åt naturliga beteenden som är viktiga för individens och artens överlevnad som till exempel att äta, dricka, motionera eller älska. Beroendeframkallande droger och olika spelformer aktiverar också hjärnans belöningssystem fast på ett mera kraftfullt sätt. Det finns rapporter som visar att när en individ ställs inför en ny belönande situation ökar mängden av neurotransmittorn dopamin i hjärnans belöningssystem. Dopamin tros ha en viktig roll initialt när en individ lär sig i vilket sammanhang belöning utdelas. På grund av att beroendeframkallande droger och spel om pengar på ett kraftfullt sätt aktiverar hjärnans belöningssystem, som också kan ha en viktig roll för minne och inlärning, är det möjligt att dessa två olika typer av beteenden kan inducera ett patologiskt och väldigt potent överinlärande av ett begär att få kickar från spel och/eller droger. Som en följd av detta avtar viljan och suget av att söka kickar från naturligt belönande beteenden. Den ultimata konsekvensen för detta patologiska överinlärande skulle kunna vara utvecklandet av ett okontrollerat sug och begär att få kickar genom att spela om pengar eller att konsumera droger.

Epidemiologisk genetik har använts för att vika vilken roll genetik respektive miljö har för utvecklandet av spelberoende. Dessa studier visar på att det finns en stark genetisk faktor som bidrar till utveckling av spelberoende. Det finns även en stor komorbiditet mellan alkoholism och spelberoende och 12 procent av den genetiska risken för spelberoende

utveckling är associerad till en genetisk risk för att utveckla alkoholism. Livstidsprevalens att utveckla spelberoende varierar i olika studier men sannolikt ligger den någonstans mellan 0,2–2,1 procent. I den hittills största prevalensstudien som är gjord i USA där 43 093 individer intervjuades enligt ett DSM-IV schema fann man att olika psykiatriska diagnoser är vanliga bland spelmissbrukare. Bland spelmissbrukarna var livstidsprevalensen för alkoholmissbruk 73,2 procent, drogmissbruk 38,1 procent, förstämningssyndrom 49,62 procent, ångest syndrom 41,3 procent och 60,8 procent hade någon form av personlighetsstörning. Man kan absolut hävda att spelberoende inte kan ses som ett isolerat tillstånd utan snarare som ett tillstånd som väldigt ofta uppträder tillsammans med andra psykiatriska diagnoser. För rationell forskning och behandling av spelmissbruk måste man vara uppmärksam även på andra psykiatriska sjukdomar som spelmissbrukarna oftast lider av.

De exklusionskriterier som används i kliniska studier i farmakologisk behandling av spelmissbruk är av största vikt. Selektas till exempel spelmissbrukare utan annan psykiatrisk diagnos har man valt ut en subgrupp som endast representerar en minoritet av alla spelmissbrukare. Olika substanser som vanligtvis används i behandling av depression, tvångssyndrom och alkoholmissbruk har testats i kliniska studier för behandling av spelmissbruk. En del studier påvisar goda resultat men än så länge har dessa gjorts på relativt små patientgrupper och större studier är nödvändiga för att med säkerhet fastställa positiva effekter av farmakologisk behandling.

Summary

This text is a review of scientific reports found by searching the online database PubMed for articles on the underlying biological causes of pathological gambling. It is evident from the published scientific reports I have reviewed that there are major similarities between the brain function disturbances of pathological gamblers and substance abusers. For instance, when gamblers see video films of a casino environment or substance abusers see films with content associated with addictive drugs, they will crave gambling or taking addictive drugs respectively. When researchers use functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) to visualize brain activity in these subjects, they find that craving is associated with the activation of defined brain regions, which are important for impulse control and emotional processing.

Moreover, there are other studies, which use fMRI to visualize brain activity in pathological gamblers and substance abusers, that show lower activity in brain reward pathways under normal basal condition that is increased by gambling or addictive drugs. Pathological gamblers and substance abusers are often depressed and restless and one hypothesis is that they gamble or take addictive drugs in order to "self medicate", thereby increasing the dopamine tone in brain reward pathways. The essential function of brain reward pathways is to give a sense of wellbeing when we engage in natural behaviors such as eating, drinking, exercising and sex, i.e. behaviors that are important for the survival of the individual and the species. However, addictive drugs and gambling also stimulate brain reward pathways at high potency. Some reports show that when an individual confronts a new rewarding situation, there is an increase in neurotransmitter dopamine in brain reward pathways. The neurotransmitter dopamine is thought to play an important role initially when an individual learns in which context the reward is attained. Because of the mechanism by which addictive drugs and gambling activate brain reward pathways, with a very high potency, it is possible that these two factors are capable of inducing a form of pathological and very robust learning of addictive behaviors that override natural and non-addictive behaviors by far. The consequence of this putative pathological overlearning could be the development of a uncontrollable addiction.

Epidemiological genetic studies have been used to calculate the genetic and environmental impact on the development of pathological gambling. These studies show that there is a very significant genetic component influencing the development of pathological gambling. Moreover, there is major comorbidity between alcoholism and pathological gambling and 12 % of the genetic risk associated with developing pathological gambling overlaps with the genetic risk of developing alcoholism. From different prevalence surveys, the lifetime prevalence of pathological gambling is estimated at 0.2–2.1 %. In a large prevalence study, in which 43 093 individuals were interviewed using a DSM-IV interview schedule in the United States, the lifetime prevalence of different DSM-IV psychiatric diagnoses among pathological gamblers was very significant. Among the pathological

gamblers, the lifetime prevalence of alcohol use disorder was 73.2 %, drug use disorder 38.1 %, mood disorder 49.6 %, anxiety disorder 41.3 % and personality disorder 60.8 %. Thus, pathological gambling cannot be seen as a disorder that stands by itself. For rational research and treatment of pathological gambling, other common psychiatric conditions affecting the pathological gambler must also be taken into consideration.

In different clinical trials of pharmacotherapy as a way of treating pathological gambling, the exclusion criteria used when selecting subjects are of the utmost importance. For instance, if pathological gamblers without other DSM-IV diagnoses are selected, this would represent a minority of all pathological gamblers. Different types of drugs that are commonly used to treat depression, obsessive-compulsive disorders and alcoholism have been used in clinical trials of pathological gambling treatment and some trials show good results. However, these trials have so far only been conducted on a small scale and more extensive trials are necessary.

Uppdraget och bibliografisk sökmetod

På uppdrag av Statens folkhälsoinstitut (FHI) har jag i denna rapport gjort en utförlig litteraturgenomgång av internationell forskning om underliggande biologiska orsaker för utvecklandet av spelberoende. Jag har främst gjort litteratursökningar på PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) som är amerikansk bibliografisk databas med över 16 miljoner artiklar från 1950-talet och framåt inom biovetenskap och angränsande ämnen. I PubMed ger Gambling som sökord 1 820 träffar. För att begränsa antalet träffar och för att finna artiklar med fokus på spelberoende och hjärnfunktion har jag kombinerat flera sökord. Denna strategi med olika kombinationer av sökord gav följande resultat: *gambling and brain* 184 träffar, *gambling and reward* 123 träffar, *gambling and dopamine* 57 träffar, *gambling and cortex* 133 träffar, *gambling and addiction* 291 träffar, *gambling and accumbens* 3 träffar, *gambling and depression* 153 träffar, *gambling and gene* 24 träffar, *gambling and decision* 265 träffar, *gambling and image* 51 träffar, *gambling and treatment* 610 träffar samt *gambling and pharmacotherapy* 90 träffar. Som utgångspunkt har artiklar från PubMed studerats, men i vissa fall har även artiklar som inte är listade i PubMed granskats.

Klinisk definition av spelberoende

Spelberoende eller spelmani är en klinisk diagnos och klassas som en impulskontrollstörning inom psykiatrin. Kriterierna för diagnosen finns angivna i Diagnostic and Statistical Manual-IV (DSM-IV) (312.31) enligt följande:

Under en längre tid återkommande olämpligt spelbeteende som tar sig minst fem av följande uttryck:

1. Tänker ständigt på spel (till exempel upptagen av att tänka på tidigare spelupplevelser, av att planera nästa speltillfälle eller att fundera över hur han eller hon kan skaffa pengar att spela med).
2. Behöver spela med allt större summor för att han eller hon skall uppnå den önskade spänningseffekten.
3. Flera gånger misslyckats med att kontrollera, begränsa eller sluta upp med spelandet.
4. Rastlös eller irriterad när han eller hon försöker att begränsa eller sluta upp med sitt spelande.
5. Spelar för att slippa tänka på sina problem eller för att söka lättnad från nedstämdhet (till exempel hjälplöshetskänslor, skuld, ångest, depression)
6. Efter att ha spelat bort pengar återvänder han eller hon ofta en annan dag i syfte att revanschera sig ("jagar" förlusterna)
7. Ljuger för anhöriga, terapeuter och andra personer för att dölja vidden av sitt spelande.
8. Har begått brott som förfalskning, bedrägeri, stöld eller förskingring för att finansiera sitt spelande.
9. Äventyrat eller förlorat någon viktig personlig relation, anställning, utbildnings- eller karriärmöjlighet på grund av spelandet.
10. Förlitar sig på att andra kan ordna fram pengar för att lösa en finansiell krissituation som uppstått på grund av spelandet.

Ur DSM-IV-kriterierna har olika frågeformulär utvecklats och varav de mest använda är South Oaks Gambling Screen (SOGS) och Fischer DSM-IV. Dessa frågeformulär ger oftast högre värden än DSM-IV och de kategoriserar individer med problem som antingen problemspelare eller trolig patologisk spelare. Eftersom syftet med denna rapport är att beskriva underliggande biologiska orsaker för spelberoende och de flesta publicerade vetenskapliga artiklarna i ämnet har valt att använda DSM-IV-kriterier för selektion av försökspersoner, nöjer jag mig med att beskriva DSM-IV-kriterierna för spelberoende i denna översikt.

Likheter och olikheter i definition av spelberoende och andra beroenden

Kriterierna för spelberoende påminner starkt om de som används enligt DSM-IV för att ställa diagnoserna alkohol- och narkotikamissbruk. Alkohol- och narkotikamissbrukare ökar dosen av drogen och hamnar i en serie av negativa sociala, ekonomiska och fysiska problem som orsakas av drogmissbruket. Spelmissbrukaren ökar spelinsatsen och hamnar i liknande typer av problem.

Det är uppenbart att det finns mycket stora likheter mellan hur man kliniskt diagnostiserar ett missbruk av alkohol och narkotiska preparat och hur man diagnostiserar ett spelmissbruk. Det pågår intensiv forskning för att kartlägga vilka de underliggande biologiska mekanismerna är som på ett så frapperande sätt styr missbrukande individer att dricka alkohol, använda narkotika eller spela med ekonomiska insatser, trots att de oftast inser vilka förödande konsekvenser missbruket får för deras liv. Majoriteten av befolkningen klarar exempelvis att dricka måttliga mängder alkohol eller att satsa pengar på spel utan att hamna i ett missbruk. Friska individer kan göra en konsekvensanalys och inser då att det finns mer att förlora än att vinna på ett oförnuftigt sätt att konsumera droger eller att spela med ekonomiska insatser.

Ett missbruksbeteende utvecklas dock inte omedelbart, utan det kräver en process där beteendet lärs in och hjärnan präglas och omformas funktionellt av de positiva och negativa associationer som upplevs i samband med drogintaget respektive spelandet. Hos en missbrukare kan sägas att missbrukslivsstilen har tagit kontrollen över hjärnan och missbrukaren ägnar oproportionerligt mycket tid och energi åt aktiviteter som är förknippade med missbruket. Detta leder till att missbrukaren sätter mindre värde på vardagliga beteenden som tidigare uppfattades som belönande och som missbrukaren var beredd att anstränga sig för att uppnå.

Eftersom det finns stora likheter mellan drog- och spelmissbruksbeteende kommer denna översikt att jämföra vetenskapliga studier av underliggande biologiska och genetiska orsaker för drog- och spelberoende. Forskning rörande den underliggande neurobiologin för spelberoende är ännu inte lika omfattande som forskning kring drogberoende. Av den vetenskapliga dokumentation som finns är det dock påfallande att funktionen i de delar av hjärnan som är viktiga för belöning, motivation, minne, inläring, emotioner, riskvärdering, beslutsfattande och sociala interaktioner hos drog- och spelmissbrukare, skiljer sig på ett likartat sätt från funktionen hos samma delar av hjärnan hos icke missbrukande individer.

I denna rapport belyses biologiska och genetiska likheter och olikheter mellan drog- och spelmissbrukare. Funktioner i hjärnregioner som har en nyckelroll för belöning/motivation, kontroll/impulskontroll, emotioner, minne och inläring beskrivs i detalj.

Spelformer med olika beroendepotential

Man kan bli beroende av många olika typer av spel men uppenbarligen varierar deras beroendepotential. Det finns exempelvis fler spelmissbrukare som förlorar sina pengar på Jack Vegas-maskiner än vad det finns spelare som förlorar sina pengar på stryktipset eller skraplotter. Den dominerande uppfattningen är att snabbheten i spelet är avgörande för hur beroendeframkallande det är. Ju kortare tid det tar från det att man gör sin insats tills det att man vet om man vunnit eller förlorat, desto mer beroendeframkallande. En Jack Vegas-maskin lämnar nästan omedelbart besked om man vunnit eller förlorat, medan det kan ta dagar innan man vet om den stryktipskupong man lämnade in ger en vinst. En annan faktor som ofta nämns är storleken på kapitalinsatsen. Det finns exempelvis många studier som beskriver hur hjärtfrekvens, blodtryck med mera, påverkas av spelsituationer (för en översikt av detta hänvisas till Goudriaan et al., 2004). Högre kapitalinsatser ger en högre anspänning och känsloupplevelse och skulle därmed ha en större beroendepotential. Dessa hypoteser är dock inte helt okontroversiella och ytterligare systematisk forskning är nödvändig för att med säkerhet fastställa att snabbheten mellan kapitalinsats och vinstutdelning vid exempelvis Jack Vegas-maskiner är avgörande för beroendepotentialen (Dowling et al., 2005). Vidare tycks det saknas vetenskapliga studier där man på ett rationellt sätt jämfört beroendepotential hos olika spelformer med den snabbhet varmed hjärnan aktiveras hos spelmissbrukare.

Dokumentationen är avsevärt bättre rörande denna frågeställning när det gäller koppling mellan kokainupptag till hjärnaktivering och självskattad euforisk kick hos kokainister. I en elegant studie har Nora Volkow och medarbetare låtit kokainister få kokain genom rökning, snortning (det vill säga via näsan) eller intravenösa injektioner och samtidigt studerat hur snabbt kokainet har transporterats in till hjärnans belöningsystem (Fowler et al., 2001). Man använde sig av positronemissionstomografi (PET) för att följa händelser i hjärnan. Med denna teknik kan man visualisera radioaktivitet i hjärnan på människor.

I försöket märktes kokain med radioaktivt kol (^{11}C) och sedan följde man hur kokainet transporterades in till hjärnans belöningsystem. Kokainisterna fick under försökets gång rapportera när och hur snabbt de upplevde kicken och hur kraftig den var. Ungefär samma mängd kokain nådde hjärnan med de tre olika administrationsätten (cirka 65 procent av alla kokainbindningsställen i hjärnan var upptagna). Rökkokainet nådde hjärnan snabbast följt av intravenösa injektioner och sist kom snortning. Det som gav den bästa upplevelsen av kick var rökningen följt av intravenösa injektioner och sämst var snortning. Således var det hastigheten med vilket kokainet nådde hjärnan och inte mängden kokain som var avgörande för kickupplevelsen (Fowler et al., 2001).

Man kan också uttrycka det som att tiden från det att en drog tas till dess den kommer till hjärnan är avgörande för upplevelsen. Liknande mekanismer är sannolika vad det gäller olika spelformer. För spelande skulle det innebära att det är tiden mellan kapitalinsats och aktivering av hjärnans belöningscentra som är avgörande för hur stark kick ett visst spelande ger. Faktorer som skulle kunna påverka hur snabbt ett spel ger aktivering av hjärnans belöningscentra är självklart tid mellan insats och ekonomisk vinst/förlust, men även på vilken plats spelet sker och vilka minnesbilder och associationer som är kopplade till själva spelet och spelmiljön.

Beroendeutveckling

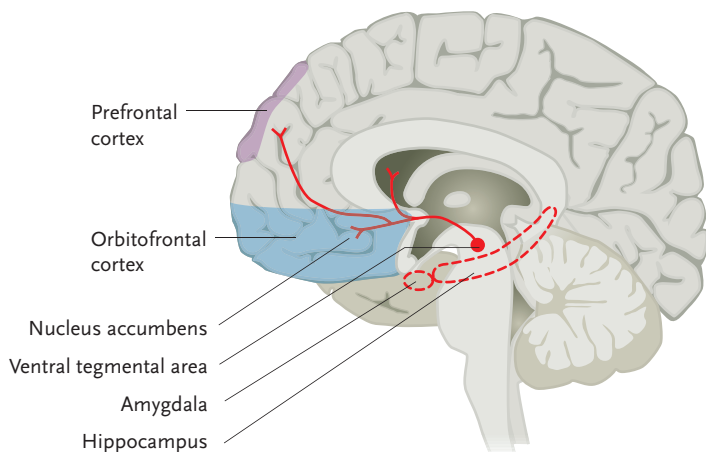
Hjärnans belöningssystem har som sitt primära syfte att ge en vällustkänsla som uppfattas med tillfredsställelse när vi ägnar oss åt naturliga beteenden som att äta, dricka, motionera och fortplanta oss det vill säga sådant som är viktigt för individens och artens överlevnad. Detta gör att man blir *motiverad*, för att inte säga beroende av, att ägna sig åt dessa aktiviteter för att uppnå belöning. Centralt och viktigt för belöningssystemet är att det finns en långsiktighet och uthållighet i dess funktion. Det är viktigt att man hela livet är motiverad att äta, dricka och under lång tid även att reproducera sig.

Experimentella data finns som visar att dessa naturliga beteenden aktiverar dopaminerga celler i ventrala tegmentala området (Wise, 1996) och att detta leder till frisättning av dopamin i terminalområdet i nucleus accumbens (Di Chiara and Imperato, 1988; Di Chiara et al., 2004). Andra beteenden som också aktiverar hjärnans belöningssystem är exempelvis att lyssna till vacker musik (Blood et al., 1999; Menon and Levitin, 2005), dataspel (Koepp et al., 1998), titta på vad betraktaren skattar som vackra ansikten av det motsatta könet (Aharon et al., 2001) och spel om pengar (Koepp et al., 1998) (Breiter and Rosen, 1999; Breiter et al., 2001). Bruk av beroendeframkallande droger som kokain, amfetamin, heroin, morfin och alkohol leder på samma sätt till aktivering av hjärnans belöningssystem (Koob, 1998; Nestler, 2005).

De sistnämnda drogerna är i många fall betydligt mer potenta aktivatörer av hjärnans belöningssystem än de naturligt belönande beteendena. Man kan säga att *de beroendeframkallande drogerna kidnappar hjärnans belöningssystem* och att hjärnan lär sig att föredra att bli belönad och få kickar från droger. Man har nu i vetenskapliga studier visat att även olika spelformer kan aktivera hjärnans belöningssystem. Fortfarande är dock forskning om beroendeframkallande droger mera omfattande. Emellertid kan sannolikt resultat från forskning som utförts i syfte att förstå biologiska mekanismer för hur droger kidnappar hjärnans belöningssystem också till stor del appliceras på spelberoende (Breiter and Rosen, 1999; Breiter et al., 2001).

Beroendeutveckling är ytterst komplext, men det går ändå att särskilja en rad enskilda essentiella funktioner i hjärnan där patologiska förändringar av var och en av dessa skulle kunna vara en underliggande orsak för beroendeutveckling. Initialt när en drog intas eller ett belönande beteende utförs, aktiveras mesolimbiska system, det vill säga de dopaminerga cellerna i ventrala tegmentala området, vilket leder till en frisättning av dopamin i terminalområdena i nucleus accumbens, caudatus, putamen, hippocampus, prefrontalcortex thalamus och amygdala. Detta är alla områden som är viktiga för belöning och beroendeutveckling (Volkow et al., 2004). Neurotransmittorn dopamin och nucleus accumbens har sannolikt en nyckelroll för upplevelsen av själva belöningen och motivationen att söka belöningen. Prefrontal storhjärnebark, som kan delas upp i bland annat orbitofrontal och dorsolateral prefrontal cortex, aktiveras vid förväntade belöningar och har en viktig roll för impulskontroll och emotionell bearbetning (Miller and Cohen, 2001; Kringelbach and Rolls, 2004;

Rolls, 2004). Amygdala är viktig för emotionell bearbetning och aktiveras vid förväntade belöningar (Hatfield et al., 1996; Baxter et al., 2000) (Bechara et al., 2003) och hippocampus (Morris and Frey, 1997; Suzuki, 2006) är viktig för minne och inläring.



Figur 1. Schematisk bild där hjärnregioner som är viktiga för beroendesjukdom illustreras. Bilden tagen från Holden (Holden, 2001). Prefrontal och orbitofrontal cortex ligger i frontalloben som är viktig för impuls kontroll och beslutsfattande. Personer med förvärvade skador i denna del av hjärnan får personlighetsförändringar, problem med sociala relationer och att ta rationella beslut. Nucleus accumbens och ventral tegmental area är centrala för det man brukar kalla hjärnans belöningssystem. De dopaminerga cellkropparna ligger i ventrala tegmentala området och de projicerar ut till bland annat nucleus accumbens där de frisätter dopamin. Alla beroendeframkallande droger stimulerar de dopaminerga cellerna i ventrala tegmentala området akut efter intag och detta leder till en frisättning av dopamin i nucleus accumbens. Amygdala är en del av hjärnan som är viktig för emotionell bearbetning. Sannolikt har amygdala en viktig roll för sug och begär. Hippocampus är viktig för minne och inläring.

Dopamin är viktigt för inläring

En vanlig metod att studera hjärnaktivering hos människan är funktionell magnetkameraavbildning (fMRI). Metodiken utnyttjar att de magnetiska egenskaperna hos hemoglobin är olika beroende på om hemoglobin har bundit syre eller ej. Vid aktivering av ett hjärnområde blir det lokalt ett större flöde av syrerikt blod och denna förändring går att registrera med så kallad BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent)-fMRI. Med denna teknik har man visat att förväntad ekonomisk belöning aktiverar striatum, accumbens, globus pallidus och substantia nigra (Knutson et al., 2001a; Knutson et al., 2001b) (O'Doherty et al., 2002) (McClure et al., 2003) (Kirsch et al., 2003) (Zink et al., 2004). Andra har använt PET-teknik och visat att ekonomiska belöningar i experimentella situationer leder till en dopaminfrisättning (Koeppe et al., 1998) (Zald et al., 2004).

Dopamin har även beskrivits ha en viktig roll för minne och inläring. Mot bakgrund av att dopamin frisätts i samband med belöning så skulle också hypotetiskt förmågan att memorera vara hög i dessa belöningsassocierade stunder. Evolutionärt kan man tänka sig att det är viktigt för ett djur att lära sig omständigheter kring hur det exempelvis hittar föda, för att med minnet av tidigare situationer återigen hitta en plats där födan påträffas eller för att komma ihåg ett mer komplext taktiskt beteende som gav utdelning i form av belöning av mat eller sexuell aktivitet.

Under basala förhållanden är dopamincellerna i ventrala tegmentala området elektrofysiologiskt aktiva med en tonisk långsam stadig rytm av impulser. När cellerna aktiveras uppvisar de ett mycket karaktäristiskt mönster. I en serie studier har Schultz och medarbetare analyserat elektrofysiologiskt hur dopaminceller svarar när primater får en oväntad belöning i form av fruktjuice och jämfört detta med hur samma dopaminceller svarar på belöning som de lärt sig alltid föregås av en konditionerad signal på en dataskärm (Schultz et al., 1997; Schultz and Dickinson, 2000; Schultz, 2002; Fiorillo et al., 2003). Forskarna fann att en oväntad belöning triggade aktivering av de dopaminerga cellerna. Om däremot en apa lärt sig att en signal på en dataskärm alltid föregick fruktjuicen så aktiverades inte dopamincellerna när de erhöll belöningen. I stället aktiverades dopamincellerna när signalen på dataskärmen indikerade att belöning snart skulle komma att delas ut. Aktiveringsmönstret hos dopamincellerna har med andra ord ändrats från ett tillstånd då själva belöningen aktiverar cellerna, till ett tillstånd då det är förväntningen om en kommande belöning som aktiverar cellerna. När sedan apan förväntar sig belöning efter signal men belöningen uteblir, pausar den toniska långsamma aktiviteten hos dopamincellerna just vid tidpunkten för den förväntade belöningen. Om belöningen kommer oväntat eller om den överträffar den förväntade belöningen, kommer genast en puls av aktivering. Forskarna tolkade detta som att dopamincellerna förändrade aktivitetsmönstret när det uppstod en "mismatch" mellan förväntad och faktisk belöning (prediction error) (Schultz et al., 1997; Schultz and Dickinson, 2000; Schultz, 2002). Dopamincellerna aktiveras vid en oväntad eller starkare än förväntad belöning och pausar vid utebliven belöning. Dessa data stämmer slående väl

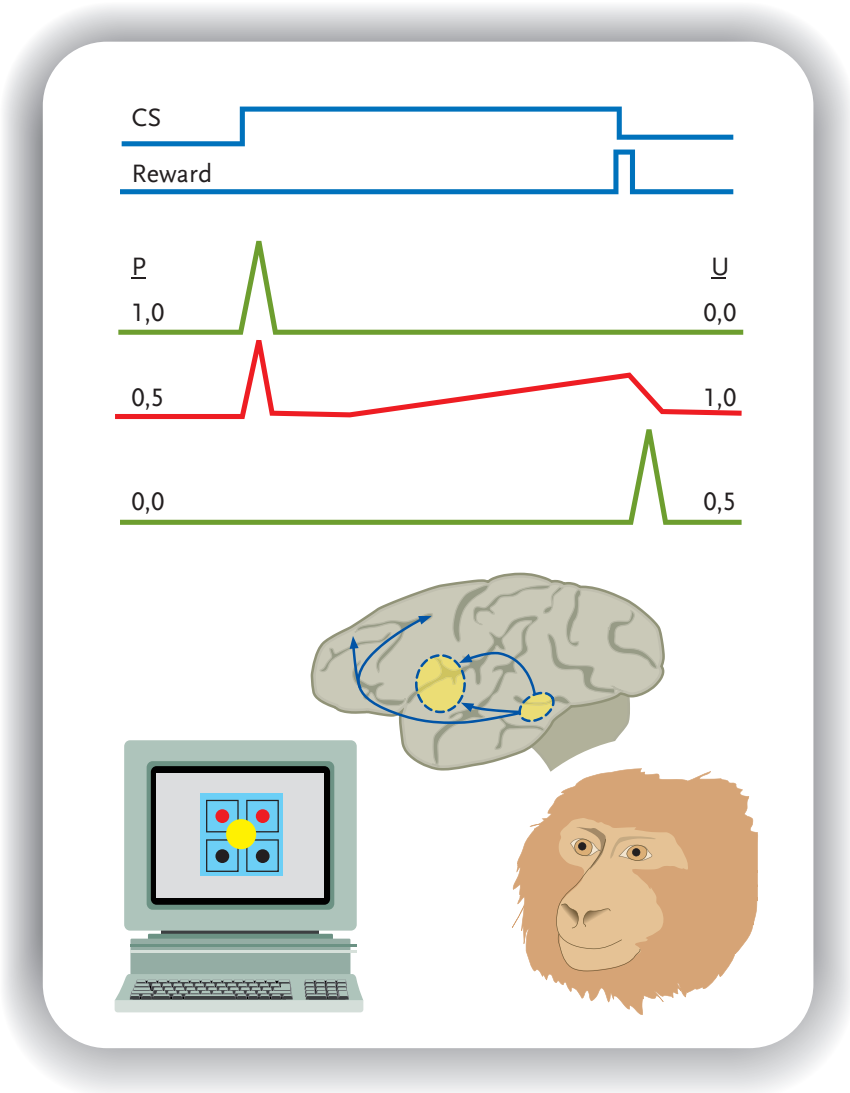
överens med hypotesen att dopamin har en viktig roll initialt under en inlärningsfas där man lär sig att associera en given signal till en kommande belöning. Efter denna inläringstid är dopamincellerna konditionerade att aktiveras på en given signal som associeras till utdelning av belöning (Schultz et al., 1997; Schultz and Dickinson, 2000; Schultz, 2002).

Samma forskargrupp vidareutvecklade sedan frågeställningen ytterligare och frågade sig hur en osäkerhetsfaktor rörande kopplingen mellan förväntad belöning (CS = conditioned stimulus) och faktisk belöning skulle påverka dopamincellernas aktivitet i ventrala tegmentala området (Fiorillo et al., 2003). När djuret lärt sig att en signal på en dataskärm alltid ges 2 sekunder före belöning ($P = 1,0$) aktiverades alltid dopamincellerna vid presentation av signalen. I det andra extremfallet, när djuren inte såg någon koppling mellan signal på dataskärm och belöning ($P = 0,0$) noterades ingen aktivering av de dopaminerga cellerna efter signal. I det fall då djur fått lära sig att det finns en osäkerhetsfaktor så att signal endast i 50 procent av fallen ($P = 0,5$) är kopplad till belöning aktiverades dopamincellerna också efter signal. De är därefter aktiva under hela perioden av förväntan och fram tills det att belöning ges eller inte ges.

Det faktum att dopaminceller aktiveras under en längre tid vid perioder av osäkerhet (U = uncertainty) om belöning skall komma att utdelas eller ej, stärker möjligtvis också inläring i denna typ av situationer (Fiorillo et al., 2003). Ett typexempel på en situation där det råder en förväntan om belöning som är kombinerad med en osäkerhet om belöning kommer att utdelas eller ej, är olika spelformer. Till exempel när en insats görs i en Jack Vegas-maskin vid ett roulettbord eller en pokergiv och en förväntan om vinst tänds, som i vissa fall infrias men allt som oftast blir till förlust.

Dopamin har en viktig roll för minne och inläring. När dopamincellerna i ventrala tegmentala området är aktiva vid nya och oväntade belöningar sker en samtidig frisättning och dopaminreceptorstimulering i terminalområdena i nucleus accumbens, amygdala, hippocampus, och prefrontal cortex som även inkluderar orbitofrontal cortex. Därmed aktiveras delar av hjärnan som man vet från tidigare studier är viktiga för bildandet av minnen kopplade till till exempel tid, plats och emotioner. Genom denna mekanism paras belöningen ihop med en rad yttre omständigheter och belöningsassocierade minnen formas.

Beroendeframkallande droger som kokain, amfetamin, heroin, morfin, cannabis, alkohol, koffein och nikotin har den gemensamma egenskapen att initialt öka dopaminsignalering i hjärnans belöningssystem (Di Chiara and Imperato, 1988). Skillnaden är dock att dessa droger är mycket mera potenta aktiverare av dopamintransmission (Di Chiara et al., 2004) än de naturligt belönande beteendena. Vid långvarigt bruk fortsätter kokain och amfetamin att trigga en frisättning av dopamin i bestämda hjärnområden, nucleus accumbens shell, medan effekten av de naturliga belöningarna på dopaminfrisättning avtar. Om en dopaminimpuls signalerar inläring, vilket mycket talar för, och beroendeframkallande droger aktiverar dopaminimpulsen även efter en normal inlärningsfas, så skulle beroendeframkallande droger rent hypotetiskt kunna styra ett överinlärande av drogassocierade minnen (Robbins and Everitt, 2002; Hyman et al., 2006). Det är möjligt att det är dessa egenskaper som gör att drogerna kan ställa om hjärnans funktion så att ett permanent beroende uppstår (Di Chiara et al., 2004).



Figur 2. Figuren illustrerar att när en given signal (CS=Conditioned stimulus) har olika sannolikhet att föregå en belöning ($P=1.0$, $P=0.5$, $P=0.0$) aktiveras dopamin-cellerna på olika sätt. 100 procent sannolikhet ($P=1.0$) aktiverar cellerna när förväntan tänds men inte när belöning ges medan 0 procent sannolikhet ($P=0.0$) bara ger en aktivering när belöningen utdelas. Vid maximal osäkerhet ($U=1.0$) aktiveras dopamin-cellerna när förväntan tänds och tills det att belöning skall delas ut. Figuren hämtad från (Shizgal and Arvanitogiannis, 2003)

Ekonomisk belöning ger starka minnen

Hippocampus är en del av hjärnan som är viktig för spatialt och episodiskt minne (Suzuki, 2006). Man har i flera studier använt en cellulär modell för minne (long term potentiation, LTP) och visat att nya stimuli eller situationer inducerar denna typ av minne i hippocampus (Morris and Frey, 1997). Notabelt är att dopamin har en viktig roll även för dessa processer (Frey et al., 1990; Schott et al., 2004). I elektrofysiologiska studier har man visat att dopaminerga celler aktiveras vid nya situationer/belöningar men inte av belöningar som individen redan har lärt sig att känna igen (Schultz and Dickinson, 2000).

Hippocampus har en viktig funktion för minne och inlärnin och mycket talar för att hippocampus roll är att bedöma ny inkommande information och jämföra den med äldre tidigare lagrad sådan. I djurexperimentella studier har man visat att elektrofysiologiska svar i hippocampus sker snabbare än svar i de dopaminerga cellerna. Rent teoretiskt skulle hippocampuscellerna hinna påverka dopamincellernas aktivitet vid presentation av nya belöningar (för översikt se Lisman & Grace (Lisman and Grace, 2005)). John Lisman och Anthony Grace har presenterat en modell för en hippocampus-VTA-förbindelse (Lisman and Grace, 2005) där de föreslår att aktivering av kopplingen sker när hippocampus upptäcker ny information som inte finns lagrad som långtidsminne. Denna puls förmedlas sedan till de dopaminerga cellerna i VTA som då aktiveras. Detta leder till att dopamin frisätts i hippocampus vilket potentierar LTP och därmed underlättas inlagring av långtidsminnen.

När det gäller människor har man i experimentella studier med fMRI-teknik visat en aktivering i nucleus accumbens i samband med en förväntan om ekonomisk belöning. Styrkan av denna aktivering ökar med ökande förväntan om stora ekonomiska belöningar (Knutson et al., 2001a; Knutson et al., 2001b). Ett minne av en tidigare belöning måste vara grundläggande för att en förväntan om belöning ska kunna väckas i en liknande situation. Ett fåtal studier har syftat till att korrelera inlärnin med parallell aktivering av områden i hjärnans belöninssystem och hippocampus. I studier av Wittman (Wittmann et al., 2005) samt Adcock och medarbetare (Adcock et al., 2006) där fMRI-tekniken användes på friska försökspersoner studerades aktivering i hjärnan när bilder presenterades som var kopplade eller inte kopplade till ekonomisk belöning. Man fann att bilder som var kopplade till ekonomisk belöning gav en signifikant starkare aktivering i substantia nigra och VTA där de dopaminerga cellerna finns och i hippocampus. När bilderna presenterades för försökspersonerna vid ett senare tillfälle var det lättare att komma ihåg bilder som hade gett en starkare aktivering i substantia nigra, VTA och hippocampus. Aktiveringen i hippocampus var korrelerad till aktiveringen i VTA (Adcock et al., 2006).

Dessa studier visar att situationer som till en viss del kan påminna om spelsituationer med ekonomiska insatser och möjlighet till ekonomisk vinst och som spelmissbrukare konfronteras med, sannolikt har en hög minnespotential. Om man generaliserar skulle man

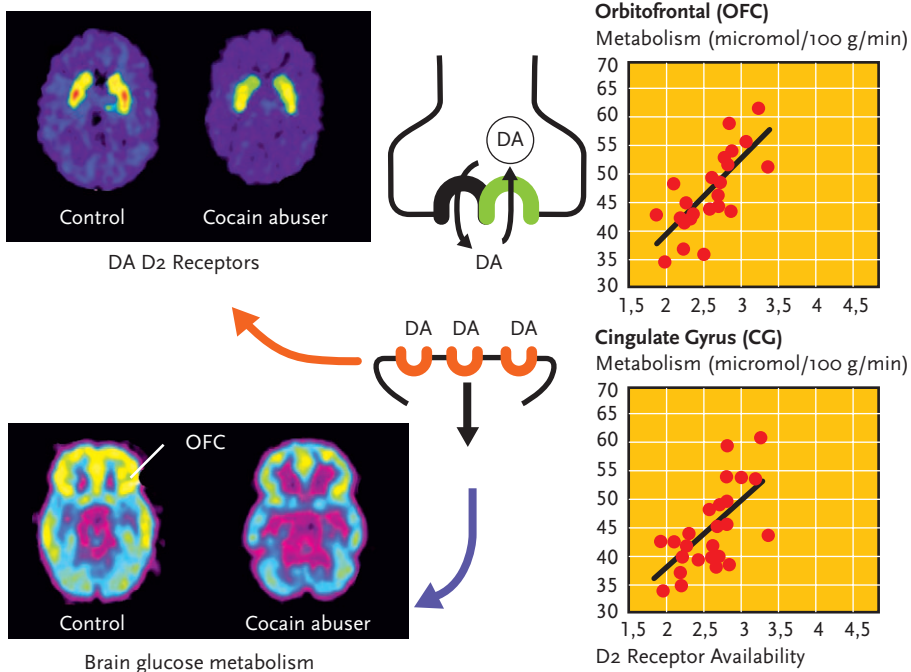
kunna säga att det inte går att utveckla ett missbruk av något som man inte har ett starkt minne av. Interaktion mellan hippocampus och substantia nigra/VTA kan således vara primärt för att forma långtidsminnen som är associerade till upplevelser av tidigare belöningar.

Dopaminerg hypoaktivitet hos drogmissbrukare

Med PET-analys på människor, där man använder specifika radioaktivt inmärkt ligander för dopamin D2-receptorn, kan man analysera mängd dopamin D2-receptorer i hjärnan. Olika ligander för dopamin D2-receptorn binder med olika affinitet (bindningsstyrka) och liganden raklopid har mycket hög och specifik dopamin D2-receptorbindning och samtidigt också låg affinitet. På grund av raklopidens låga men synnerligen selektiva affinitet till dopamin D2-receptorn, kan kroppens egna dopaminmolekyler lätt konkurrera bort raklopidbindningen. Förändringar i bindning av radioaktivt inmärkt raklopid i PET-studier kan därför användas för att på ett indirekt sätt analysera dopaminfrisättning (eftersom frisatt dopamin tränger bort raklopid så att PET-signalen blir lägre) i olika delar av hjärnan hos människor. Denna metodik har använts för att mäta dopaminfrisättning i olika delar av hjärnan hos kokainister och kontrollindivider som fick metylphenidat, en drog som liksom kokain och amfetamin ger förhöjda nivåer av dopamin. Man fann att kokainister hade en lägre dopaminfrisättning efter metylphenidat jämfört med kontrollindivider. Kokainisterna skattade också den euforiska kicken efter metylphenidat som lägre än vad kontrollerna gjorde. Intressant var att kokainisterna fick en stark aktivering av thalamus som inte sågs hos kontrollerna och som var kopplad till ett sug och begär efter mer drog (Volkow et al., 1997). Dessa fynd stöder hypotesen att drogberoende är associerat till en hypodopaminerg funktion (Dackis and Gold, 1985) (Volkow et al., 2002). Nora Volkow har föreslagit att missbrukare har en hypodopaminerg funktion som ger sig till känna genom en minskad känslighet för naturliga belöningar där dopaminfrisättning har en essentiell roll. Genom att inta beroendeframkallande droger som har kapaciteten att väsentligt potentiera dopaminfrisättning, torde missbrukaren kompensera för denna hypodopaminerga funktion som är associerad till ett sänkt stämningsläge med depression och ångestlika symtom som missbrukare ofta lider av (Volkow et al., 2002).

Man kan också mäta allmän aktivering i hjärnan genom att administrera radioaktivt glukos och lokalisera var i hjärnan det sker förändring av inmärkt glukos i olika försöks-situationer med PET-teknik. Genom en omfattande serie av vetenskapliga studier har Nora Volkow och medarbetare visat att gemensamt för kokainister, heroinister, alkoholister och metamfetaminister är att de har sänkta nivåer av dopamin D2-receptorer och sänkt glukosmetabolism jämfört med icke drogande kontroller (Volkow et al., 2004).

Mycket talar för att dopamin D2-receptorer i striatum/accumbens kan vara avgörande för upplevelsen av drogintag. Konditionering och förväntning om att få en belöning som är baserat på minnet av tidigare upplevelser av drogen kan påverka svaret på en beroendeframkallande drog. I en dubbelblind PET-studie där kokainister fick metamfetamin skattade dessa kicken 50 procent högre när de visste att de skulle få drogen än när de inte visste (Volkow et al., 1999b; Volkow et al., 1999a). Samma individer analyserades också med avseende på dopamin D2-receptorer i striatum/accumbens och man fann att de individer som hade lägst nivåer av dopamin D2-receptorer hade starkast positiv upplevelse av metamfetamin, medan individer med höga nivåer av dopamin D2-receptorer upplevde mindre belöning av metamfetamin.



Figur 3. Figuren är hämtad från en PET-studie av Volkow och medarbetare (Volkow et al., 2004) och illustrerar fynd av sänkta nivåer av D2-receptorbindning och glukosmetabolism (energi-omsättning) hos kokainister. Notera det linjära sambandet mellan nivåer av D2-receptor-bindning i striatum/accumbens och glukosmetabolism i orbitofrontal cortex och cingulate gyrus.

Dessa data talar starkt för att dopamintransmission, och i synnerhet dopamin D2-receptorn, intar en central roll bland de neurobiologiska mekanismer som leder till beroendeutveckling. Experimentellt finns det god dokumentation av ”*in vivo* Brain imaging” av dopamin D2-receptorn hos drogmissbrukare och man har funktionellt lyckats associera dopamin D2-receptornivåer i hjärnan till hur missbrukaren upplever effekter av beroendeframkallande droger. Dessa data talar för att höga nivåer av dopamin D2-receptorn skulle kunna motverka utveckling av drogberoende (Volkow et al., 2004). Vid en genomgång av den vetenskapliga litteraturen har dock inte ännu några studier av dopamin D2-receptorbindning i hjärnan hos spelmissbrukare påträffats.

Störning i dopaminerga nervbanor hos spelmissbrukare

Det finns en imaging-studie på patologiska spelare där fMRI-teknik användes för att studera aktivering i ventrala striatum (nucleus accumbens) i spelsituation (Reuter et al., 2005). De patologiska spelarna och kontrollerna fick välja mellan två korthögar genom att trycka på en knapp. Fick de upp ett rött kort vann de 1€ och om de inte fick upp ett rött kort förlorade de 1€. Studien omfattade 12 patologiska spelare och 12 matchade kontroller. Signifikant var att det noterades en större aktivering i ventrala striatum i vinstsituationer jämfört med förlust både hos patologiska spelmissbrukare och matchade kontroller. Vid jämförelse mellan grupperna fann man en lägre aktivering i den högra ventrala striatum hos patologiska spelmissbrukare. Vidare fann forskarna en negativ korrelation mellan grad av spelmissbruk (enligt ett frågeformulär) och aktivering i högra striatum i spelsituation. Denna viktiga studie visar att det finns en faktisk funktionsnedsättning i det klassiska dopaminerga belöningssystemet hos patologiska spelare. Detta skulle kunna vara en biologisk orsak till spelande som ett sätt att uppnå högre, mer normal aktivering i de dopaminerga mesolimbiska nervbanorna.

Intressant är att också drogmissbrukare som får droger som ökar dopaminnivåerna i hjärnans belöningssystem har en sänkt dopaminaktivering (Volkow et al., 2002). Det skulle således kunna vara samma störning i dopaminsystemen som driver både drog- och spelmissbrukare till missbruket. Båda lider sannolikt av en hypodopaminerg aktivitet associerad till ett depressivt och anhedoniskt beteende. De får sannolikt heller inte en tillräckligt stark dopaminaktivering av naturligt belönande beteenden och därmed uppnås inte normalt välbefinnande av dessa. I stället försöker missbrukarna kompensera bristen på dopaminaktivering genom att konsumera beroendeframkallande droger eller genom att spela om pengar. Dessa fynd stärker konceptet att spelmissbrukare lider av samma hypodopaminerga funktion i mesolimbiska bansystem som drogmissbrukare.

Neurobiologin som styr impuls kontroll

Det har länge varit känt att personer med skador på frontalloben har problem med emotionell processning, värdering och beslutsfattande. En tidig dokumentation av detta beskriver en händelse 1848 då Phineas Gage genom en olyckshändelse i arbetet fick ett järnspett rakt igenom ögonhålan och upp genom pannloben. Han tillfrisknade från det akuta traumat men blev aldrig samma person igen. Från att ha varit en respekterad yrkesman med gott sinne och med god social kompetens hade han förvandlats och saknade nu de goda egenskaperna. Man har senare utvecklat en rad olika experimentella tester med vilka personer med skador på frontalloben kan identifieras. Ett exempel på ett sådant test är Wisconsin card sorting task (Milner B. and M, 1984). I detta test visas försökspersonen fyra kort och blir därefter ombedd att sortera egna kort ur fyra högar. Man kan då välja strategi att sortera korten med avseende på färg, form eller nummer. Försöket ska upprepas flera gånger och försökspersonen ska snabbt kunna ändra sorteringsstrategier. I Stroop-testet får personen läsa en text där namnet på en färg, till exempel grön, står fast skrivet med en annan färg (Stroop JR, 1935). Problemet individen ställs inför i detta test är att selektera bort en stark respons som att läsa grön och i stället välja den svagare responsen och säga att texten är skriven med exempelvis röd färg. Personer med skador på frontalloben har problem med båda dessa test.

Prefrontal cortex har en viktig roll när det gäller att värdera utfall av beslut och handlingar och skador på denna del av hjärnan leder till personlighetsförändringar och problem med sociala interaktioner (Rolls et al., 1994). Denna typ av störning ger sig också till känna i situationer då sannolikhet för pekuniär vinst i experimentella situationer ska värderas (Bechara et al., 1994) (Damasio, 1996). Bechara och medarbetare utvecklade ett kortspelstest, Iowa Gambling Task. I detta test undersöks personens förmåga att välja mellan att få höga ekonomiska vinster med risk för stora förluster mot att få låga ekonomiska vinster kopplat till en liten risk för smärre förluster. Försökspersonen får till uppgift att ta upp kort från fyra olika högar. I två av högarna finns det kort som ger små vinster men också små förluster. I de andra två högarna finns kort som ger höga vinster men också kort som ger höga förluster. I det långa loppet ger det alltid bättre ekonomiskt resultat för försökspersonen att dra kort från lågriskhögarna. Individer utan hjärnskada inser oftast värdet i de olika högarna och efter en tid väljer de att ta kort från högarna med låga vinster och låga förluster och maximerar med denna strategi den totala ekonomiska vinningen. Personer med skada på prefrontal cortex tar konsekvent kort från högriskhögarna trots att de i vissa fall till och med har förstått att denna strategi är mindre fördelaktig.

Det finns många studier av hjärnaktivitet med fMRI där man i detalj funktionellt kunnat spåra aktivitet i prefrontal cortex hos personer under experimentella testsituationer för rationella beslut som exempelvis Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1994) (Bechara et al., 2000) (Bechara, 2003). Under testet undersöks och registreras ”konduktans i huden”, vilken kan tolkas som signal på ett perifert påslag i autonoma nervsystemet som indikerar

en ökad upphetsningsnivå. Patienter med skada på ventromedial prefrontal cortex inklusive medial orbitofrontal cortex som drar kort från högriskkortlekarna saknar ett förväntningstriggat "skin conductance response". Man har då visat att orbitofrontal cortex, amygdala och cingulate cortex, hypothalamus och nucleus accumbens alla är viktiga för emotionell processning i hjärnan (Kringelbach, 2005). Orbitofrontal cortex får sensoriska signaler från alla fem sinnen och blir följaktligen aktiverad av känsel, hörsel, smak, lukt och syn. Denna del av hjärnan gör också en värdering av belöningar. Man har funnit att individer med skador på orbitofrontal cortex inte kan dra slutsatser av tidigare positiva och negativa erfarenheter som underlag för sitt agerande (Bechara et al., 1994) (Bechara et al., 1994) (Bechara et al., 2000). Exempelvis har man i försök på primater där orbitofrontal cortex är skadat visat att individerna fortfarande svarar normalt på en konditionering som associeras till matbelöning. När värdet eller belöningen av maten sedan avtog på grund av att djuret ätit sig mätt på just den födan, fortsatte det att svara på konditionering till just denna föda (Kringelbach et al., 2003) (Baxter et al., 2000). Hos kontrollindivider blev det ingen aktivering när den föda presenterades som djuret just ätit sig mätt på. Däremot uppstod aktivering när annan föda presenterades.

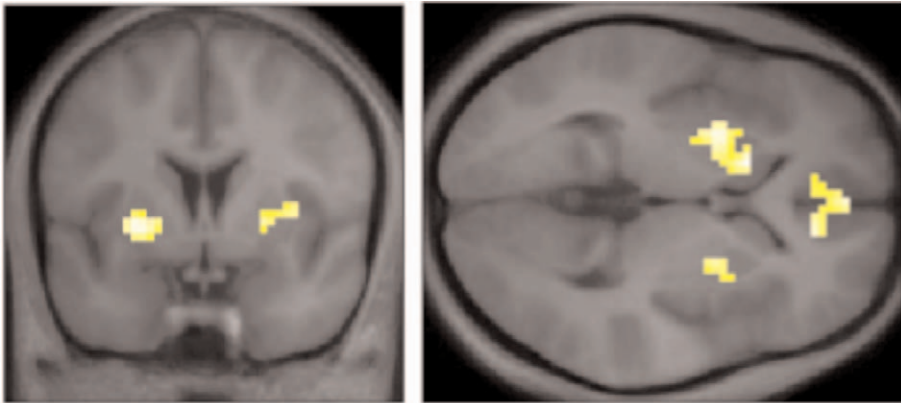
Andra studier har visat att orbitofrontal cortex inte bara är viktig för att värdera konkreta belöningar baserat på till exempel smak, utan också för att värdera mer komplexa belöningar vid sociala ställningstaganden (Farrow et al., 2001), musiklyssnande (Blood et al., 1999) och ekonomiska vinster (Thut et al., 1997) (O'Doherty et al., 2001). Patienter med skador på orbitofrontal cortex har problem med beslutsfattande och de saknar förmågan att läsa av sociala signaler som är viktiga i beslutssituationer, exempelvis ansiktsuttryck och rösttonläge. Man har till och med hos friska försökspersoner med hjälp av fMRI visat att olika delar av orbitofrontal cortex aktiveras, när det utdelas en ekonomisk belöning eller ekonomisk bestraffning i en experimentell försökssituation. Man fann vidare att det finns ett samband mellan grad av aktivering av mediala delar av orbitofrontal cortex och storleken hos den ekonomiska vinsten (O'Doherty et al., 2001; Knutson et al., 2003) och även att grad av aktivering i laterala delar var kopplat till storlek på den ekonomiska förlusten (O'Doherty et al., 2001).

Det finns experimentella data som visar på att orbitofrontal och prefrontal cortex är viktiga för impuls kontroll. Störningar i funktion av denna del av hjärnan har associerats till oförnuftigt tänkande, aggressivt beteende, drog- och spelberoende.

Hos drogmissbrukare har man med hjälp av hjärnvisualiseringstekniker (PET) funnit att basal aktivitet i orbitofrontal cortex och i anterior cingulate gyrus är sänkt. Vidare har man funnit att metabol nivå i både orbitofrontal cortex och cingulate gyrus är korrelerade till sänkta nivåer av dopamin D2-receptor i striatum/accumbens hos avgiftade kokainister och amfetaminister. Intressant är att metabolismen i orbitofrontal cortex och anterior cingulate gyrus som är sänkt basalt ökar vid exponering av drogrelaterade minnen, exempelvis när missbrukare får se videofilmer med droginnehåll eller av drogen självt. Aktivering i orbitofrontal cortex och i anterior cingulate gyrus är kopplade till grad av begär och sug efter drog.

Störd impuls kontroll hos spelmissbrukare

Spelberoende eller spelmani klassificeras som en impuls kontrollstörning enligt DSM-IV. Fyra studier där aktivering i prefrontal och orbitofrontal cortex har mätts i samband med spelsituation hos patologiska spelare och matchade kontroller finns publicerade. I den första studien av Potenza och medarbetare (Potenza et al., 2003b) användes fMRI hos tio manliga patologiska spelare och elva matchade kontroller. De fick titta på videofilmer som handlade om casinospel. Som kontrollvideor fick alla försökspersoner se scener som hade ett sorgligt eller ett glatt innehåll. Man gjorde också en skattning av impulsivitet och ”sensation seeking” enligt Zuckerman-Kuhlman’s frågeformulär och fick då högre värden hos patologiska spelare. Det var ingen skillnad i hjärnaktivering mellan hur grupperna svarade på att se videofilmer med sorgligt eller glatt innehåll. Däremot var det en signifikant skillnad i hur de svarade på att se videofilmer innehållande spel. Patologiska spelare hade en signifikant lägre aktivering av frontal cortex, basala ganglierna och thalamiska kärnor. Reuter och medarbetare (Reuter et al., 2005) som lät patologiska spelare välja mellan två korthögar (röda kort gav vinst medan svarta inte gjorde det) genom att trycka på en knapp där vinst gav 1€ fann en sänkt aktivering av spelandet i ventrolaterala prefrontalcortex. Det fanns en negativ korrelation mellan aktivering i ventrolaterala prefrontalcortex och grad av spelberoende.



Figur 4. Bilden som är hämtad från Reuter et al. 2005 illustrerar hjärnan från patologiska spelare i en fMRI-studie där forskarna fann ett samband mellan hjärnaktivering och grad av spelberoende. Den vänstra bilden illustrerar ett koronalt tvärsnitt (ett tvärsnitt av hjärnan som ses framifrån) där de gulvita fälten indikerar ventrala striatum (nucleus accumbens) som aktiveras mindre hos spelmissbrukare än hos kontroller. Den högra bilden visar ett axiellt tvärsnitt (ett tvärsnitt av hjärnan som ses uppifrån) där de gulvita fälten visar ventrala striatum bilateralt och prefrontal cortex där de fann en negativ korrelation mellan grad av spelmissbruk och hjärnaktivering.

I en annan studie av Potenza och medarbetare (Potenza et al., 2003a) användes fMRI för att studera hjärnans funktion i Stroop testet. I olika studier har det visats att anterior cingulate cortex, men också andra delar av hjärnan, aktiveras i detta test (Pardo et al., 1990) (Bench et al., 1993). Patologiska spelare hade en jämförbar aktivering i olika delar av hjärnan, men det var dock en skillnad i det att patologiska spelare fick en minskad aktivering i vänstra ventromediala prefrontal cortex jämfört med matchade kontroller i Stroop-testet.

I en fjärde studie av Crockford och medarbetare (Crockford et al., 2005) som omfattade tio manliga patologiska spelare och tio matchade kontroller visades en signifikant starkare aktivering i högra dorsolaterala prefrontalcortex hos patologiska spelare jämfört med kontroller när de fick se spelvideor. Man fann också att videofilmer med olika spelinnehåll ledde till olika svar hos patologiska spelare och kontroller. Patologiska spelare fick en starkare aktivering när de fick se en video om lotteriamatemater jämfört med när de fick se en video där exteriören av Las Vegas casinon visades.

Skillnad i aktivering i prefrontal och orbitofrontal cortex i de olika försöken beror antagligen på olika försöksdesign. Det som dock kvarstår från alla funktionella studier av spelmissbrukare är att de har en selektiv skillnad i prefrontal cortex-aktivering vid situationer som associeras till spel i experimentella situationer jämfört med kontrollindividerna.

Amygdala är viktig för sug och begär

Amygdala är en del av hjärnan som förknippas med emotionell bearbetning. Många studier pekar på att amygdala och orbitofrontal cortex är funktionellt kopplade och båda är viktiga för beslutsfattande och riskutvärdering. Man har sett att människor med en skada på orbitofrontal cortex eller amygdala har störningar i förmågan att utvärdera positiva och negativa tidigare händelser för att på ett förnuftigt sätt styra sitt agerande (Bechara et al., 2003). I djurexperimentella modeller har man vidare visat att inducerade skador på amygdala har liknande effekter (Hatfield et al., 1996; Malkova et al., 1997) (Baxter et al., 2000). (Frey et al., 2001). För missbruksbeteende tror man framför allt att amygdala kan ha en viktig roll för situationer där missbrukaren känner sug och begär. Experimentella studier där kokainister analyseras med PET och fMRI har visat aktivering av amygdala när kokainister får se videofilmer med kokainassocierat innehåll (Childress et al., 1999; Bonson et al., 2002) eller efter att de har fått en dos kokain som initierar ett sug och begär efter mera kokain (Breiter et al., 1997). Det finns inga studier av funktion av amygdala hos spelmissbrukare, men däremot finns fMRI-studier som visar att amygdala aktiveras vid förväntan om ekonomiska vinster i experimentella försökssituationer hos friska kontrollindivider (Homer et al., 2003).

Dopaminhöjande substanser potentierar spel med pengar

Beroendeframkallande droger har förmågan att vid låga doser aktivera ett sug och begär efter mer drog. Eftersom alla beroendeframkallande droger mer eller mindre aktiverar dopaminsystemet och triggjar en frisättning av dopamin i nucleus accumbens (Di Chiara and Imperato, 1988; Di Chiara et al., 2004), är det sannolikt att den ”lilla” initiala dopaminpuffen kan fungera som en startsignal. När starten har gått sätts drogkonsumtionsprogrammet igång och man upplever ett sug och begär efter nya ytterligare belöningar. Olika droger av samma klass, till exempel kokain eller amfetamin, kan potentiära sug och begär av varandra (Schenk and Partridge, 1999; Spealman et al., 1999). Det är dock inte bara beroendeframkallande droger som kan initiera ett drogbegär. Begär kan också framkallas av beteenden som stress, svält och intensiv löpning (Oei, 1983; Werme et al., 2002). Det omvända kan också inträffa och det finns rapporter om att beroendeframkallande droger kan potentiära sex och intensiv löpning (Fiorino and Phillips, 1999).

Det finns en stor komorbiditet mellan alkohol- och narkotika- samt spelmissbruk och från epigenetiska tvillingstudier kan man visa att det till stor del är samma genetiska riskfaktorer som leder till de olika riskbeteendena (Scherrer et al., 2005). I en studie där problemspelare med SOGS-diagnos fick låga doser av amfetamin rapporterades en ökad motivation att spela med ekonomiska insatser och ju större problem med spelandet, desto större sug och begär väcktes av amfetaminet. Det fanns inte mycket som indikerade att individer med ett subkliniskt alkoholproblem kände mer sug att dricka alkohol efter låga doser av amfetamin. Denna studie visar att amfetamin är mer potent att aktivera sug och begär att spela än att dricka alkohol hos subkliniska spel- och alkoholmissbrukare (Zack and Poulos, 2004).

Parkinsons sjukdom uppträder när de dopaminerga cellerna i substantia nigra dör. Vanliga symtom är skakningar, stelhet och svårighet att initiera rörelser. Det är heller inte ovanligt att patienterna lider av nedstämdhet. Den vanligaste behandlingen av sjukdomen är att ge L-DOPA som ger en god lindring och som kan ges under många år. En biverkning som har uppmärksammats är att patienterna kan utveckla spelberoende. Det är fortfarande inte en vanlig biverkning men det finns rapporter (Molina et al., 2000; Gschwandtner et al., 2001; Czernecki et al., 2002; Driver-Dunckley et al., 2003; Avanzi et al., 2004). Ur ett neurobiologiskt perspektiv är detta ett intressant fenomen. Om hypotesen är att spelmissbrukare spelar för att på detta sätt öka frisättningen av dopamin i nucleus accumbens varför spelar då Parkinsonpatienter som inte kan öka frisättningen av dopamin? Sannolikt fungerar L-DOPA som en startsignal för att dra igång spelandet som sedan sker utan att det blir någon frisättning av endogent dopamin. Alternativt kan det finnas ett fåtal dopamin-celler kvar som i en spelsituation kan aktiveras och frisätta dopamin vid spelande.

Fysiologiskt påslag vid spelande

När man på olika sätt konfronteras med spelsituationer uppstår ett perifert svar, det vill säga en upphetsning som är ett betingat fysiologiskt svar som går att registrera. Vanligast är att mäta hjärtfrekvens, blodtryck, temperatur och konduktans i huden (ungefär samma mätning som med en gammaldags ”lögn-detektor”). Man har även mätt plasma- eller salivnivåer av noradrenalin, β -endorfin och kortisol. Ett fåtal studier har analyserat diagnostiserade spelmissbrukare och kontrollindivider i olika spelassocierade situationer. Sammanfattningsvis skiljer spelmissbrukarna ut sig i det att de skattar att de själva upplever en större upphetsning än icke spelmissbrukare i spelassocierade situationer. Parallellt med det får de också en kraftigare ökning av hjärtfrekvens och hudkonduktans och i vissa fall också ett lägre systoliskt blodtryck {Carroll D., 1994; Sharpe, 1995 ; Blanchard EB., 2000}. Störningar i endokrina, serotonerga (DeCaria et al., 1996), noradrenerga (Roy et al., 1989; Roy and Linnoila, 1989) och dopaminerga system (Bergh et al., 1997) har rapporterats hos patologiska spelare. Det finns även rapporter om att β -endorfinnivåer höjs hos spelare (Blaszczynski AP. et al., 1986; Shinohara et al., 1999).

Genetik och spelberoende

Spelmani är liksom många andra psykiatriska diagnoser som klassificeras enligt DSM-IV ett synnerligen komplext tillstånd och spelberoende kan uppstå av en rad olika orsaker. Arvet har generellt sett stor betydelse för utveckling av psykisk sjukdom, men det har varit svårt att koppla enstaka bestämda gener (Kendler, 1993) till definierande sjukdomar. Sjukdom kan uppstå då det finns en genetisk predisposition (vilken i sin tur kan bero på komplexa genetiska sammanhang så att en viss individ bär på ett visst antal genetiska varianter som ökar risk och ett annat antal varianter som minskar risk, och att summan av allt detta avgör graden av risk att utveckla beroende). När sådan predisposition kombineras med vissa yttre miljöfaktorer i tillräcklig omfattning kan sjukdom uppstå. Konkret kan sägas att genetiska riskfaktorer predisponerar för att utveckla spel- eller drogberoende. Det som krävs är att individer med en genetisk predisposition också har tillgång till och möjlighet att gå på casino, spela internetpoker eller kan skaffa fram beroendeframkallande droger. Begränsas tillgängligheten begränsas också antalet missbrukande individer.

Med hjälp av epidemiologisk genetik där man studerar tvillingpar går det att beräkna hur stor relativ betydelse miljö respektive arv har för att komplexa sjukdomar ska uppträda. I homozygota tvillingpar har båda individerna exakt samma DNA medan heterozygota tvillingpar inte är mer genetiskt lika än vanliga syskon. Det som är relativt lika hos båda typerna av tvillingpar är fosterutvecklingen (bland annat att de har samma mamma). Uppväxten har skett under liknande omständigheter och miljöpåverkan. En serie omfattande arbeten där man undersökte ett tvillingregister som innefattade 3 359 manliga tvillingpar bland amerikanska Vietnamveteraner (53,5 procent monozygota, 43,8 procent dizygota och 2,7 procent oklara) har visat att det finns en stark genetisk komponent som med största sannolikhet är viktig för utvecklande av ett patologiskt spelbeteende (Eisen et al., 1998; Slutske et al., 2000; Eisen et al., 2001; Slutske et al., 2001; Shah et al., 2005). Särskilt intressant var också att man fann samma genetiska riskfaktorer bland personer som var diagnostiserade som spelberoende som bland de som led av en subklinisk, det vill säga lindrigare form av spelmissbruk. Den senare gruppen var personer som uppfyllt vissa men inte tillräckligt många kriterier för en DSM-III-R-diagnos (DSM-III har ersatts med DSM-IV) för spelberoende.

Slutsatsen blir att en diagnostiserad och en subklinisk form av spelberoende kan vara gradskillnader av samma genetiska sjukdom. En annan mindre tvillingstudie av 92 manliga och 63 kvinnliga monozygota och dizygota tvillingpar (Winters K.C. and Rich T., 1998) visade en koppling mellan ”high action games” och genetik hos män, men inte hos kvinnor och ingen koppling mellan ”low action games” hos vare sig män eller kvinnor.

Epigenetiska studier visar att det finns en genetisk komponent i utvecklandet av spelberoende och att det är samma underliggande genetiska riskfaktorer för DSM-III-diagnostiserat spelberoende och subkliniska spelberoendeformer. Däremot har man inte visat vilken eller vilka specifika gener som kan vara viktiga för fenotypen, i detta fall spel-

beroende. De två vanligaste strategierna för att koppla en specifik kandidatgen till en specifik fenotyp, det vill säga ett beteende eller sjukdom, är ”kopplingsanalys” (linkage analysis) och associationsstudier. I kopplingsstudier studeras familjer i vilka en specifik fenotyp, som till exempel spelberoende, förekommer. Man undersöker nedärvningsmönster för att identifiera individer med och utan fenotypen i familjen. Därefter analyseras ett stort antal kända mutationer på utvalda gener hos familjemedlemmarna och man försöker koppla fenotypen (spelberoende) till ett område med en specifik mutation.

Med den andra strategin (associationstudier) utgår man från hypoteser om att vissa bestämda gener kan vara involverade. Man analyserar antingen redan kända mutationer i gener, eller hela generna för att hitta nya mutationer med hjälp av DNA-prover som kommer från individer som inte är relaterade till varandra. Inga kopplingsstudier finns rapporterade för spelberoende. Associationsstudier finns rapporterade för framför allt gener som är involverade i neurotransmission. Exempel på enskilda gener som analyserats är monoaminoxidas A (MAO-A) (Ibanez et al., 2000; Perez de Castro et al., 2002), monoaminoxidas B (MAO-B), dopamin D1-receptorn (D1R) (Comings et al., 1997), dopamin D2-receptorn (D2R) (Comings et al., 1996), dopamin D4-receptorn (D4R) och serotonintransportören (Perez de Castro et al., 2002).

I en stor studie analyserades kända mutationer på 31 neurotransmittorgener i 139 patologiska spelare och 139 kontrollindivider som var matchade för ålder, ras och kön (Comings et al., 2001). Av de patologiska spelarna var dessutom hela 53 procent drogmissbrukare och 47 procent icke drogmissbrukare. Inga av kontrollindividerna var drogmissbrukare. Additiva effekter av olika neurotransmittorgener analyserades med så kallad multivariat regressionsanalys. 15 gener inkluderades i regressionskvationen. De mest signifikanta generna som stod fram var dopamin D2R, dopamin D4R, dopamin transportören, tryptofanhydroxylas, adrenerga α_2c -receptorn, NMDA1-receptorn och PS1. Med hjälp av multivariat analys av associationer där de 31 generna grupperades i de fyra huvudgrupperna dopamin, noradrenalin, serotonin och GABA samt övriga gener, fann forskarna att mutationer i dopamin-, noradrenalin- och serotoninrelaterade gener har ungefär samma genomslag vad gäller att potentiella risk för att utveckla spelberoende, oavsett om individen samtidigt är drogmissbrukare eller ej.

Det mesta talar för att både spelberoende och drogberoende individer har störningar av hjärnans dopaminerga mesolimbiska nervbanor. Faktorer som styr aktivering och inaktivering av de dopaminerga cellerna i ventrala tegmentala området har sannolikt en viktig roll för beroendeutveckling. Exempelvis finns, som beskrivits ovan, vetenskapliga belägg för att gener involverade i dopamintransmission (bland annat dopamin D2-receptorn) sannolikt är viktiga för utveckling av både alkohol- (Comings et al., 1994) och spelberoende (Comings et al., 2001). Vidare finns rapporterat analys av samband mellan en känd mutation i dopamin D2-receptorgen och hjärnaktivering studerat med fMRI hos friska försökspersoner i en kortspelssituation. Forskarna fann ett samband mellan en mutation i dopamin D2-receptorgen, grad av extrovert beteende och aktivering i orbitofrontal cortex, amygdala och nucleus accumbens när försökspersonerna kunde vinna pengar i kortspelet. Det fanns inga samband mellan beslutsstrategi i kortspel och genetik i denna studie, men det fanns samband mellan genetik och hjärnaktivering i spelsituationer (Cohen et al., 2005).

Genetiska riskfaktorer för spelberoende och andra psykiatriska diagnoser överlappar

Den största prevalensundersökning av spel och alkoholberoende som hittills gjorts skedde med personliga intervjuer av 43 093 individer, 18 år och äldre, ”ansikte mot ansikte” (Petry et al., 2005). Studien hade svarsfrekvensen 81 procent, vilket ger undersökningen trovärdighet. De diagnostiska intervjuerna skedde med hjälp av NIAAA Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-DSM-IV Version (AUDADIS-IV). Livstidsprevalensen för patologiskt spelande var 0,42 procent. I gruppen patologiska spelare var livstidsprevalensen 73,2 procent för alkohol och 38,1 procent för drogmissbruk. Andelen som hade förstämningssyndrom var 49,62 procent och 41,3 procent hade ångestsyndrom. Man fann vidare 3,19 procent personlighetsstörningar (dependent personality disorder) och 28,45 procent impulskontrollstörningar (OCD). Denna undersökning stämmer relativt väl överens med tidigare mindre studier från Nordamerika (Ladouceur, 1991) (Shaffer et al., 1999) (Welte et al., 2001), Europa (Bondolfi et al., 2000) (Gotestam and Johansson, 2003) (Volberg et al., 2001), Australien, Nya Zeeland och Asien (Lee et al., 1990) (Wong and So, 2003) där prevalensen har rapporterats vara 0,2–2,1 procent. Det finns också ett flertal andra studier som visar på att spelberoende individer ofta även lider av andra psykiska diagnoser som exempelvis depression (McCormick et al., 1984) (Becona et al., 1996), bipolär sjukdom, alkoholberoende (Lesieur et al., 1986), OCD (Specker et al., 1995) och antisocialt beteende (Blaszczynski A. et al., 1989).

I en genetisk epidemiologisk studie där man analyserade tvillingregistret för manliga amerikanska Vietnamveteraner konstateras det att 65 procent av de patologiska spelmissbrukarna också hade en förhöjd livstidsprevalens för alkoholberoende (Slutske et al., 2000). 12 procent av den genetiska risken för patologiskt spelande överlappade med den genetiska risken för alkoholberoende och 8 procent av miljöfaktorrisken (oberoende av genetik) överlappade mellan patologiskt spelande och alkoholberoende. Samma forskargrupp har vidare studerat associationen mellan patologiskt spelande och antisociala personlighetsstörningar (Slutske et al., 2001). Ur denna studie gick det att utläsa att 15 procent av de patologiskt spelande individerna också hade antisocial personlighetsstörning. Man konkluderade att antisocial personlighetsstörning inte är en konsekvens av patologiskt spelande utan att kombinationen av patologiskt spelande och antisocial personlighetsstörning i stället oftast beror på underliggande genetiska orsaker. Många patologiska spelare lider också av depression och båda dessa tillstånd har starka genetiska riskfaktorer. Med samma tvillingmaterial fann man ett signifikant överlapp mellan genetiska riskfaktorer och de båda tillstånden (Potenza et al., 2005). Båda sjukdomarna kan också orsakas av genetiskt oberoende miljöfaktorer, men det är inte samma miljöfaktorer som orsakar patologiskt spelberoende och depression (Potenza et al., 2005).

Farmakologisk behandling av spelberoende

Det finns ett antal kliniska studier gjorda där man har analyserat effekten av olika psykoaktiva substanser som behandling av patologiskt spelande. Det genomgående problemet är dock att det i samtliga fall varit studier där relativt få patologiska spelare har ingått. Det som kanske är det största problemet med utvärderingen av dessa studier är den höga komorbiditeten mellan patologiskt spelande, alkoholmissbruk, depression och olika tvångssyndrom. I en del studier har man undersökt spelmissbrukare som inte har någon annan psykiatrisk diagnos och därigenom har man på förhand redan selekterat fram en subgrupp som endast utgör en minoritet av alla spelmissbrukare. Olika SSRI-preparat som används som antidepressiva läkemedel av miljontals deprimerade, till exempel fluvoxamine, paroxitine och citalopram, har testats på spelmissbrukare med blandade resultat.

I en första pilotstudie av 10 spelmissbrukare och 8 veckors fluvoxaminebehandling (100–200 mg/dag) rapporterade 7 spelare att de minskat spelandet (Hollander et al., 1998). Det föranledde samma forskningsgrupp att dra igång en större dubbelblind överkorsningsstudie med fluvoxaminebehandling (100–250 mg/dag) under 8 veckor plus 8 veckor placebo av 15 spelare, varav 10 fullföljde studien (Hollander et al., 2000). Forskarna rapporterade att spelarna uppvisade en signifikant sänkning av begäret enligt Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale och PG-CGI scale improvement scores. Skillnad mellan drog-effekt och placebo uppträdde endast under den andra 8 veckorsperioden. En annan större studie där SSRI-preparatet paroxitine (20–60 mg/dag) administrerades i en dubbelblindstudie under 8 veckor till 45 spelmissbrukare visades att paroxitine hade en större effekt på att minska spelbegär enligt "Gambling Symptom Assessment scale" (G-SAS) (Kim et al., 2002). I en uppföljande multicenter dubbelblind studie med paroxitine (10–60 mg/kg) där 76 spelmissbrukare utan komorbiditet till andra psykiatriska sjukdomar ingick, fullföljde 45 behandlingen under hela perioden på 16 veckor. Man analyserade enligt CGI, PG-YBOCS men kunde i denna studie inte konfirmera de tidigare positiva fynden från Kim-studien (Grant JE. et al., 2003). I en öppen 12-veckorsstudie med SSRI-preparatet citalopram (medeldos 34,7 mg/dag) på 15 spelmissbrukare rapporterades positiva effekter (Zimmerman et al., 2002). I en öppen studie gavs nefazadone som är blandad noradrenalin/serotonin upptagsinhibitor till 12 spelmissbrukare under 8 veckor och även i denna studie noterades positiva resultat av behandlingen (Pallanti et al., 2002a).

En öppen studie med 17 spelmissbrukare (Kim and Grant, 2001) och en dubbelblind studie med 45 spelmissbrukare (Kim et al., 2001) har utförts med opioidreceptorantagonisten naltrexone av Kim och medarbetare. Dubbelblindstudien pågick i 11 veckor och visade positiva effekter dels när patienterna skattade enligt "Clinical Global Impression (PG-CGI-PT)", dels med skattningar enligt CGI (PG-CGI-MD) och "Gambling Symptom Rating Scale (G-SAS)". Den största dubbelblindstudien som gjorts var på 207 spelmissbrukare (män och kvinnor) med en DSM-IV-diagnos som inte inkluderade komorbiditet till andra psykiska sjukdomar och som testade opioidreceptorantagonisten Nalmefene.

Denna substans har fördelen jämfört med andra opioidreceptorantagonister, exempelvis naltrexone, att den inte har samma toxiska effekter på levern. Studien pågick under 16 veckor och spelmissbrukarna fick 25, 50, eller 100 mg/dag eller placebo. Resultat analyserades med hjälp av Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Pathological Gambling. En relativt stor andel (66 procent) av försökspersonerna avbröt behandlingen., medan 47 procent av placebogruppen och 31 procent av personerna i Nalmefenegrupperna fullföljde behandlingen under 16 veckor. Vanligaste orsaken att avbryta behandlingen var biverkningar som illamående, yrsel och sömnlöshet. 59,2 procent av de som fick den lägsta dosen skattades som mycket hjälpta av behandlingen jämfört med 34 procent av de som behandlades med placebo. Den lägsta dosen var effektivast och den var också associerad med minst biverkningar.

Slutligen har spelmissbrukare också behandlats med både litium och valproate som rutinmässigt används i behandling av bipolär sjukdom. En enkelblind (Pallanti et al., 2002b) och en dubbelblind (Hollander et al., 2005) studie finns rapporterad och båda visar på positiva behandlingseffekter. Dubbelblindstudien med placebokontroller varade i 10 veckor, 29 bipolära spelare påbörjade studien och 29 slutförde den. 91,7 procent av spelmissbrukarna som fick litium och 35,3 procent i placebogruppen uppvisade förbättring enligt PG-YBOCS som var korrelerad till en förbättring i affektiv instabilitet enligt CARS-M på litium.

Referenser

- Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JD. Reward-motivated learning. Mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron* 2006;50:507–17.
- Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC. Beautiful faces have variable reward value. fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 2001;32:537–51.
- Avanzi M, Uber E, Bonfa F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2004;25:98–101.
- Baxter MG, Parker A, Lindner CC, Izquierdo AD, Murray EA. Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 2000;20:4311–9.
- Bechara A. Risky business. Emotion, decision-making, and addiction. *J Gambl Stud* 2003;19:23–51.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:295–307.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann NY Acad Sci* 2003;985:356–69.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7–15.
- Becona E, Del Carmen Lorenzo M, Fuentes MJ. Pathological gambling and depression. *Psychol Rep* 1996;78:635–40.
- Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RS, et al. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993;31:907–22.
- Bergh C, Eklund T, Sodersten P, Nordin C. Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychol Med* 1997;27:473–5.
- Blanchard EB, Wulfert E, Freidenberg BM, Malta LS. Psychophysiological assessment of compulsive gamblers' arousal to gambling cues. A pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000;25:155–65.
- Blaszczynski A, McConaghy N, Frankova A. Crime, antisocial personality and pathological gambling. *J Gambling Behav* 1989;5:137–52.
- Blaszczynski AP, Winter SW, McConaghy N. Plasma endorphin levels in pathological gambling. *J Gambling Behav* 1986;2:3–14.
- Blood AJ, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans AC. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci* 1999;2:382–7.
- Bondolfi G, Osiek C, Ferrero F. Prevalence estimates of pathological gambling in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:473–5.
- Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, et al. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:376–86.

- Breiter HC, Rosen BR. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Ann NY Acad Sci* 1999;877:523–47.
- Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 2001; 30:619–39.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997;19:591–611.
- Carroll D, Huxley JAA. Cognitive, dispositional, and psychophysiological correlates of dependent slot machine gambling in young people. *J Appl Soc Psychol* 1994;24: 1070–83.
- Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999;156:11–8.
- Cohen MX, Young J, Baek JM, Kessler C, Ranganath C. Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;25:851–61.
- Comings DE, Muhleman D, Ahn C, Gysin R, Flanagan SD. The dopamine D2 receptor gene. A genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 1994;34:175–80.
- Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996;6:223–34.
- Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2:44–56.
- Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Chen C, et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet* 2001;60:107–16.
- Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry* 2005;58:787–95.
- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease. Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002;40:2257–67.
- Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction. The dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:469–77.
- Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1413–20.
- DeCaria CM, Hollander E, Grossman R, Wong CM, Mosovich SA, Cherkasky S. Diagnosis, neurobiology, and treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 8:80–3, discussion 83–84.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5274–8.
- Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al. Dopamine and drug addiction. The nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology* 2004;47 Suppl 1:227–41.

- Dowling N, Smith D, Thomas T. Electronic gaming machines. Are they the 'crack-cocaine' of gambling? *Addiction* 2005;100:33–45.
- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:422–3.
- Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR, et al. Familial influences on gambling behavior. An analysis of 3359 twin pairs. *Addiction* 1998;93:1375–84.
- Eisen SA, Slutske WS, Lyons MJ, Lassman J, Xian H, Toomey R, et al. The genetics of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:195–204.
- Farrow TF, Zheng Y, Wilkinson ID, Spence SA, Deakin JF, Tarrrier N, et al. Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport* 2001;12:2433–8.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003;299:1898–1902.
- Fiorino DF, Phillips AG. Facilitation of sexual behavior in male rats following d-amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;142:200–8.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Gatley SJ, Logan J. [(11)C]Cocaine. PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol* 2001;28:561–72.
- Frey S, Bergado-Rosado J, Seidenbecher T, Pape HC, Frey JU. Reinforcement of early long-term potentiation (early-LTP) in dentate gyrus by stimulation of the basolateral amygdala. Heterosynaptic induction mechanisms of late-LTP. *J Neurosci* 2001;21:3697–703.
- Frey U, Schroeder H, Matthies H. Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res* 1990;522:69–75.
- Gotestam KG, Johansson A. Characteristics of gambling and problematic gambling in the Norwegian context. A DSM-IV-based telephone interview study. *Addict Behav* 2003;28:189–97.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. Pathological gambling. A comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:123–41.
- Grant JE, Kim SW, Potenza MN. Advances in the pharmacological treatment of pathological gambling. *J Gambling Studies* 2003;19:85–109.
- Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:170–2.
- Hatfield T, Han JS, Conley M, Gallagher M, Holland P. Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with Pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. *J Neurosci* 1996;16:5256–65.
- Holden C. 'Behavioral' addictions. Do they exist? *Science* 2001;294:980–2.
- Hollander E, Pallanti S, Allen A, Sood E, Baldini Rossi N. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? *Am J Psychiatry* 2005;162:137–45.
- Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, Begaz T, Wong CM, Cartwright C. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling. *Biol Psychiatry* 2000;47:813–7.

- Hollander E, DeCaria CM, Mari E, Wong CM, Mosovich S, Grossman R, et al. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 1998;155:1781–3.
- Hommer DW, Knutson B, Fong GW, Bennett S, Adams CM, Varnera JL. Amygdalar recruitment during anticipation of monetary rewards. An event-related fMRI study. *Ann NY Acad Sci* 2003;985:476–8.
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction. The role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:565–98.
- Ibanez A, de Castro IP, Fernandez-Piqueras J, Blanco C, Saiz-Ruiz J. Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes. *Mol Psychiatry* 2000;5:105–9.
- Kendler KS. Twin studies of psychiatric illness. Current status and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:905–15.
- Kim SW, Grant JE. An open naltrexone treatment study in pathological gambling disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:285–9.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2001;49:914–21.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC, Zaninelli R. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002;63:501–7.
- Kirsch P, Schienle A, Stark R, Sammer G, Blecker C, Walter B, et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system. An event-related fMRI study. *Neuroimage* 2003;20:1086–95.
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001;21:RC159.
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 2001;12:3683–7.
- Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes. Characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 2003;18:263–72.
- Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998;393:266–8.
- Koob GF. Drug abuse and alcoholism. Overview. *Adv Pharmacol* 1998;42:969–77.
- Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex. Linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:691–702.
- Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex. Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 2004;72:341–72.
- Kringelbach ML, O’Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 2003;13:1064–71.
- Ladouceur R. Prevalence estimates of pathological gambling in Quebec. *Can J Psychiatry* 1991;36:732–4.

- Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, Rhee H, Kim YS, Han JH, et al. Psychiatric epidemiology in Korea. Part I. Gender and age differences in Seoul. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:242–6.
- Lesieur HR, Blume SB, Zoppa RM. Alcoholism, drug abuse, and gambling. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:33–8.
- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop. Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 2005;46:703–13.
- Malkova L, Gaffan D, Murray EA. Excitotoxic lesions of the amygdala fail to produce impairment in visual learning for auditory secondary reinforcement but interfere with reinforcer devaluation effects in rhesus monkeys. *J Neurosci* 1997;17:6011–20.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR. Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 2003;38:339–46.
- McCormick RA, Russo AM, Ramirez LF, Taber JJ. Affective disorders among pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 1984;141:215–8.
- Menon V, Levitin DJ. The rewards of music listening. Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage* 2005;28:175–84.
- Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167–202.
- Milner B, Petrides M. Behavioural effects of frontal-lobe lesions in man. *Trends in Neuroscience* 1984;4:403–7.
- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease. A behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869–72.
- Morris RG, Frey U. Hippocampal synaptic plasticity. Role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1489–503.
- Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445–9.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001;4:95–102.
- O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 2002;33:815–26.
- Oei TP. Effects of body weight reduction and food deprivation on cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:453–55.
- Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E, Hollander E. Nefazodone treatment of pathological gambling. A prospective open-label controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1034–9.
- Pallanti S, Quercioli L, Sood E, Hollander E. Lithium and valproate treatment of pathological gambling. A randomized single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:559–64.
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:256–9.

- Perez de Castro I, Ibanez A, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry* 2002;7:927–8.
- Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:564–74.
- Potenza MN, Xian H, Shah K, Scherrer JF, Eisen SA. Shared genetic contributions to pathological gambling and major depression in men. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1015–21.
- Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, et al. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 2003;160:1990–4.
- Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, et al. Gambling urges in pathological gambling. A functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:828–36.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005;8:147–8.
- Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:625–36.
- Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 2004;55:11–29.
- Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1518–24.
- Roy A, Linnoila M. CSF studies on alcoholism and related behaviours. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:505–11.
- Roy A, De Jong J, Linnoila M. Extraversion in pathological gamblers. Correlates with indexes of noradrenergic function. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:679–81.
- Schenk S, Partridge B. Cocaine-seeking produced by experimenter-administered drug injections. Dose-effect relationships in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147:285–90.
- Scherrer JF, Xian H, Shah KR, Volberg R, Slutske W, Eisen SA. Effect of genes, environment, and lifetime co-occurring disorders on health-related quality of life in problem and pathological gamblers. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:677–83.
- Schott BH, Sellner DB, Lauer CJ, Habib R, Frey JU, Guderian S, et al. Activation of mid-brain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learn Mem* 2004;11:383–7.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241–63.
- Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:473–500.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593–9.

- Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada. A research synthesis. *Am J Public Health* 1999;89:1369–76.
- Shah KR, Eisen SA, Xian H, Potenza MN. Genetic studies of pathological gambling. A review of methodology and analyses of data from the Vietnam era twin registry. *J Gambl Stud* 2005;21:179–203.
- Sharpe L, Tarrier N, Schotte D, Spence SH. The role of autonomic arousal in problem gambling. *Addiction* 1995;90:1529–40.
- Shinohara K, Yanagisawa A, Kagota Y, Gomi A, Nemoto K, Moriya E, et al. Physiological changes in Pachinko players. Beta-endorphin, catecholamines, immune system substances and heart rate. *Appl Human Sci* 1999;18:37–42.
- Shizgal P, Arvanitogiannis A. Neuroscience. Gambling on dopamine. *Science* 2003;299:1856–8.
- Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:666–73.
- Slutske WS, Eisen S, Xian H, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of the association between pathological gambling and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 2001;110:297–308.
- Spealman RD, Barrett-Larimore RL, Rowlett JK, Platt DM, Khroyan TV. Pharmacological and environmental determinants of relapse to cocaine-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64:327–36.
- Specker SM, Carlson GA, Christenson GA, Marcotte M. Impulse control disorders and attention deficit disorder in pathological gamblers. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:175–9.
- Stroop JR. Studies on interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643–62.
- Suzuki WA. Encoding new episodes and making them stick. *Neuron* 2006;50:19–21.
- Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, et al. Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport* 1997;8:1225–8.
- Volberg RA, Abbott MW, Ronnberg S, Munck IM. Prevalence and risks of pathological gambling in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:250–6.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies. Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47 Suppl 1:3–13.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction. Insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:610–24.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:409–15.

- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830–3.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999;156:1440–3.
- Welte J, Barnes G, Wieczorek W, Tidwell MC, Parker J. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults. Prevalence, demographic patterns and comorbidity. *J Stud Alcohol* 2001;62:706–12.
- Werme M, Lindholm S, Thoren P, Franck J, Brene S. Running increases ethanol preference. *Behav Brain Res* 2002;133:301–8.
- Winters KC, Rich T. A twin study of adult gambling behavior. *J Gambling Studies* 1998;14:213–25.
- Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:243–51.
- Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron* 2005;45:459–67.
- Wong IL, So EM. Prevalence estimates of problem and pathological gambling in Hong Kong. *Am J Psychiatry* 2003;160:1353–4.
- Zack M, Poulos CX. Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:195–207.
- Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gunn R, McGlone F, Dichter GS, et al. Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci* 2004;24:4105–12.
- Zimmerman M, Breen RB, Posternak MA. An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002;63:44–8.
- Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS. Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 2004;42:509–17.

De senaste åren har det publicerats en rad vetenskapliga artiklar där man undersökt spel och drogmissbrukare med funktionella hjärnvisualiseringstekniker. I båda grupperna har man funnit störningar i hjärnans belöningsystem och i system som är viktiga för impuls kontroll. Med hjälp av epidemiologisk genetik där man undersökt både homozygota och heterozygota tvillingpar har man visat att det finns starka genetiska faktorer som är avgörande för att vissa individer löper stor risk att utveckla spelberoende. Man har även visat att spelmissbrukare ofta har drog- och alkoholproblem, depression och någon form av personlighetsstörning. Ett fåtal mindre kliniska prövningar har gjorts där man behandlat spelmissbrukare med samma eller liknande preparat som används rutinmässigt inom vården av tvångssyndrom, depression och alkoholmissbruk. Preliminärt har man ett positivt utfall i en del av dessa studier.



**STATENS
FOLKHÄLSOINSTITUT**

*Statens folkhälsoinstitut
Distributionstjänst
120 88 Stockholm*

*Fax 08-449 88 11
E-post fhi@strd.se
Internet www.fhi.se*

*Rapport R 2007:02
ISSN 1651-8624
ISBN 978-91-7257-478-6*