

KOMPENDIUM – NSPR K5

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna det som du tycker att detta dokument är värt för dig

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K5 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K5/T5are. Sista preklin-terminen, hur fort gick inte det? Här kommer vårt lilla NSPR kompendium men väldigt mycket repetition från K2 för alla glömsisar som vi. Om vi får lämna ett tips till stadietentan dock så är det att gå igenom alla sinnen från K2 som vi inte skrivit om så mycket i detta kompendium, för dra oss baklänges va de verkar digga att testa oss på hörseln och synen. Övriga tips? Inte mer än att göra tentafrågor, både till neuro (framförallt ADHD/Autism där föreläsningarna inte riktigt matchar de frågorna som skrivits) men också till stadie.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T5 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Neuro-Sinne-Psyke-Rörelse

HJÄRNANS TRANSMITTORSYSTEM	9
VAD BESTÄMMER EN NERVCELLS FUNKTION?	9
OLIKA TYPER AV SIGNALERINGSMÖNSTER	10
BAKGRUND	10
NEUROTRANSMITTORER	10
NYCKELSKILLNADER MELLAN KLASSISKA OCH NEUROPEPTIDER	10
CO-TRANSMISSION	11
RECEPTORER	11
PLASTICITET	12
LONG-TERM POTENTIATION (LTP)	12
LONG-TERM DEPRESSION (LTD)	13
K2 - SHORT TERM DEPRESSION	13
K2 - FACILITATION	13
KLASSISKA TRANSMITTORER	13
AMINOSYROR	13
GLUTAMAT	13
GABA	14
MONOAMINER	15
KATEKOLAMINER	16
SEROTONIN	18
ACETYLKOLIN	19
EMOTIONSREGLERING	19
DEFINITIONER	19
EMOTIONSTEORIER	20
GRUNDLÄGGANDE KÄNSLOR (BASIC)	20
WHEEL OF EMOTIONS	20
KONSTRUKTIVISTISKA KÄNSLOR	20
GRUNDLÄGGANDE VS. KONSTRUKTIVISTISKA	21
FLER TEORIER	21
CANNON-BARD	21
JAMES-LANGE	21
SCHACHTER-SINGER (TWO FACTOR THEORY)	21
NEUROLOGISKA KRETSAR	22
HJÄRNSTAMMEN	22
SUBKORTIKALT	22
KORTIKALT	22
ÅNGEST	23
UPPDELNING	23
EMOTIONAL REGULATION	24

AMYGDALA-CENTERED-CIRCUIT	24
PAVLOVS TEORI	25
FEAR CONDITIONING - KLASSISK BETIGNING	25
FEAR EXTINCTION - SYSTEMATISK DESENSIBILISERING - GRUNDEN TILL KBT	26
PRE-EMPTIVE TREATMENT	26
HUR LÄR VI OSS ATT BLI RÄDDA?	26
BIOLOGISKT STÖD FÖR ÅNGEST	27
PATOLOGISK RESPONS	27
ÅNGESTSYNDROM	27
PANIKSYNDROM	27
AGORAFOBI	28
GENERALISERAT ÅNGESTSYNDROM	28
SOCIAL ÅNGEST	28
SPECIFIKA FOBIER	28
TVÅNGS- OCH TRAUMARELATERADE SYNDROM	29
TVÅNGSSYNDROM (OCD)	29
PTSD	29
FÖRÄNDRAD HJÄRNAKTIVITET	29
BEHANDLING	29
UNDBIKANDEBETEENDE	29
BEHANDLING VID ÅNGESTSYNDROM (AMYGDALA-CENTERED-CIRCUIT)	29
BETA-BLOCKERARE	30
SEDATIVA/ANXIOLYTIKA/HYPNOTIKA	30
BARBITURATER	30
BENSODIAZEPINER	30
VAD INNEHÅLLER EN PSYKISK STATUS?	31
ALLMÄNT	31
KONTAKT	31
STÄMNINGSLÄGE	32
TANKEVERKSAMHET	32
TANKEFÖRLOPP	32
TANKEINNEHÅLL	32
PERCEPTION	33
ATTITYD	33
SUICID OCH SUICIDRISKBEDÖMNING	33
PSYKISK STATUS	34
NÄR OCH VARFÖR PSYKISK STATUS?	34
PSYKIATRISK DIAGNOSTIK	34
DIAGNOSTISKA INTERVJUINSTRUMENT	34
fMRI	34
METOD	34

HEMODYNAMISK RESPONS	35
MAGNETISKA EGENSKAPER	35
ANVÄNDNINGSSOMRÅDEN	35
ANALYS	35
VAD KAN MAN LÄRA SIG?	35
MOTIVATION OCH MÅLINRIKTAT BETEENDE	36
VARFÖR SKA VÅRDEN BRY SIG OM DETTA?	36
MOTIVATION HOS MÄNNISKAN	36
MOTIVATION - EN TEORETISK MODELL	36
DEN FELAKTIGA BILDEN BAKOM BEROENDE	37
STYRKAN AV CUES	37
MOTIVATION PÅ NEUROBIOLOGISK BASIS	37
DOPAMINERGA KRETSAR	38
BELÖNING	38
ETT EXPERIMENT	38
EN ICKE-LÄRD HJÄRNA	38
EN LÄRD HJÄRNA: CUE EFTERFÖLJS AV BELÖNING	38
EN LÄRD HJÄRNA: CUE EFTERFÖLJS INTE AV BELÖNING	38
ASSOCIATIV INLÄRNING	39
INLÄRNING PÅ CELLULÄR NIVÅ	39
BEROENDE	39
VEM BLIR BEROENDE?	39
ÄRFTLIG SÅRBARHET	40
MILJÖFAKTORER	40
VAD ÄR ETT BEROENDE?	40
PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER	40
APPROACH	41
DOPAMIN OCH D2-RECEPTORER	41
D2-RECEPTORERNAS FUNKTION	42
KINETIKENS ROLL I BEROENDE	42
KLINISKT DILEMMA	42
AVERSION - THE DARK SIDE OF ADDICTION	42
ALLOSTATISK FÖRÄNDRING AV HJÄRNFUNKTIONEN	42
FRÅN LÄNGTAN ATT UPPNÅ NJUTNING TILL LÄNGTAN ATT KOMMA BORT FRÅN PLÅGA	43
BRA BEGREPP	43
THINKING AHEAD - IMPULSIVITET	43
ACTION IMPULSIVITY	43
WAITING IMPULSIVITY	44
ÅTERFALL	44
DROGMINNEN	44

CELLULÄR OCH MOLEKYLÄR NIVÅ	45
BEROENDE = HJÄRNSJUKDOM ELLER DÅLIG KARAKTÄR?	45
BEROENDEMEDEL	45
KOKAIN	45
FARMAKODYNAMIK	45
CENTRALSTIMULERANDE - AMFETAMIN OCH AMFETAMINDERIVAT	46
FARMAKODYNAMIK	46
CNS EFFEKTER AV CENTRALSTIMULANTIA	46
ABSTINENSSYMTOM	46
OPIOIDER	46
FARMAKODYNAMIK	46
OPIOIDRECEPTORER	47
CNS-STIMULI OCH ABSTINENS	47
SEDATIVA - ALKOHOL	47
FARMAKODYNAMIK	47
SKILLNAD MELLAN KVINNOR OCH MÄN	48
GENETIK	48
ABSTINENS	48
BEHANDLING AV ALKOHOLBEROENDE	49
ÖVRIGA DROGER	49
SOCKER, SEX OCH SPEL	49
ANALGETIKA OCH ANESTETIKA	49
OPIOIDER	50
VAR VERKAR OPIOIDER?	50
SMÄRTLINDRANDE EFFEKT	50
ANDNINGSDEPRESSION	50
ÖVRIGA STÄLLEN	51
FENTANYLPLÅSTER	51
SVAGA OCH STARKA OPIOIDER	51
KODEIN	51
TRAMADOL	52
SNRI OCH TRICYKLISKA PÅ SMÄRTINDIKATION	52
MODULERING/BLOCKAD AV SPINALA SPÄNNINGSBEROENDE CA-KANALER	52
NMDA-RECEPTORER	52
HUR FUNGERAR LOKALANESTETIKA?	52
KLINISKT VIKTIGT	53
LÄKEMEDEL	53
NSAID OCH ASA	53
BIVERKNINGAR	53
KARDIOVASKULÄR RISK	53
PARACETAMOL	54
BAKSIDAN AV PARACETAMOL	54

HÖGRE KOGNITIVA FUNKTIONER	54
EGENKONTROLL	55
EMPATI	55
MENTALISERING	55
FRÅN TANKE TILL HANDLING	56
LIMBISKA SYSTEMET	57
FOKUS	57
KOGNITIV-EMOTIONELL KONTROLL	58
THALAMUS ROLL	59
VIOLÄGE	59
FANTASI	59
ARBETSMINNE	59
LÅNGTIDSMINNE	60
DEKLARATIVA MINNEN	60
EPISODISKT MINNE	60
SEMANTISKT MINNE	61
ICKE-DEKLARATIVA MINNEN	61
PROCEDURMINNET	61
ASSOCIATIVA MINNEN	61
PSYKOFARMAKOLOGI	61
PSYKOSSJUKDOMAR	61
SCHIZOFRENI	62
PREVALENS	62
SYMPTOM	62
DIAGNOS	62
PROGNOS	63
PSYKISK STATUS OCH STATUS VID PSYKOS/SCHIZOFRENI	63
ETIOLOGI	63
DOUBLE HIT TEORIN	63
GENETISK PREDISPONERING	63
MILJÖFAKTORER	64
PATOGENES - SCHIZOFRENI SOM NEUROLOGISK SJUKDOM	64
SALIENCE	64
SELF-REFERENTIAL THINKING	65
EFFERENCE COPY (Mer intressant än viktigt)	65
THE DOPAMIN HYPOTHESIS	65
UTVECKLING AV DOPAMINHYPOTESEN (INTERAKTION AV GLUTAMAT)	66
NMDA HYPOTESEN - GLUTAMAT	66
TERAPEUTISKT DILEMMA	67
NEUROLEPTIKA - ANTIPSYKOTISKA	67
Första generationen (typiska)	67

Andra generationen (atypiska)	67
BIVERKNINGAR	68
DELUSION-PRONENESS AND THE CONTINUUM THEORY	68
KULTURELL ASPEKT	68
TAKE-HOME MESSAGES	68
LPT - LAGEN OM PSYKIATRISK TVÅNGSVÅRD	68
UTVECKLING OCH UTVECKLINGSRELATERADE PSYKIATRISKA STÖRNINGAR	69
PSYKISK HÄLSA OCH OHÄLSA	69
NORMER	69
VARNINGSFLAGGOR	69
ESSENCE - KEY SLIDE	69
NYCKELBUDSKAP ENLIGT GILLBERG HIMSELF	70
PSYKIATRISKA DIAGNOSER FÖR BARN	70
RISKFAKTORER - ARV OCH MILJÖ	71
AXLAR VID DIAGNOSTISERING	71
ANKNYTNING	71
TEMPERAMENT	72
UTVECKLING AV FÄRDIGHETER	72
KRITISKA OCH KÄNSLIGA PERIODER	72
STÖRNINGAR ÅTERSPEGLAS I:	72
FÄRDIGHETSUTVECKLING OCH PROBLEM RELATERAT TILL DETTA	73
UPPMÄRKSAMHET, INHIBITION, PROCESSHASTIGHET (RÖD)	73
MINNE (RÖD)	74
SPRÅK OCH KOMMUNIKATION (ORANGE)	74
INLÄRNING	75
EXEKUTIVA FUNKTIONER (GUL)	76
INTEGRATION (GRÖN)	77
MOGNAD	77
KLARA LIVETS PÅFRESTNINGAR	77
FÖRSVARMEKANISMER	77
COPING OCH RESILIENS - KASAM	78
UTVECKLINGSNEUROLOGISKA SYNDROM	78
FRÅN SYMPTOM TILL DIAGNOS	78
DIAGNOSKRITERIER	79
AUTISM	79
SAMSPEL MELLAN ARV OCH MILJÖ	79
DIAGNOSKRITERIER (DSM-5)	79
ADHD	80
SAMSPEL MELLAN ARV OCH MILJÖ	80
DIAGNOSKRITERIER (DSM-5)	81
BEHANDLING	81

HJÄRNANS UTVECKLING	81
SOCIAL FUNKTION - FLERA SAMVERKANDE NÄTVERK	82
AUTISM	82
RÖDA FLAGGOR FÖR AUTISM	82
NÄR ÖVERSTIGER KRAVEN FÖRMÅGAN?	83
HÖGRE KOGNITIVA FUNKTIONER I AUTISM	83
EXEKUTIVA FUNKTIONER	83
AUTISM	83
ADHD	83
SAMMANFATTANDE BILD	84
EARLY LIFE ADVERSITY	85
TRAUMA OCH TRAUMATISERING	85
FÖREKOMSTEN AV VÅLD MOT BARN	85
RISKGRUPPER	85
BIOLOGICAL EMBEDDING	86
HJÄRNAN	86
NEUROENDOKRIN STRESSRESPONS	86
AUTONOMA AXELN	86
IMMUNFÖRSVARET OCH INFLAMMATION	87
METABOLISM	87
MIKROBIOTA	87
HUR KAN MAN MOTVERKA DE OLIKA EFFEKTERNA AV ELA?	87
AFFEKTIVA SJUKDOMAR	88
UPPDELNING	88
DEPRESSION	88
MELANKOLISK DEPRESSION	89
DYSTYMI	89
RISKFAKTORER	89
DIAGNOSTIK	89
MADRS	90
MANI	90
HYPOMANI	90
BIPOLÄRT SPEKTRUM	90
RISKFAKTORER	90
BIPOLÄR AFFEKTIV SJUKDOM	91
CYKLOTYMI	91
CYKLOID PSYKOS	91
HUR SÄRSKILJS SCHIZOFRENI OCH CYKLOID PSYKOS (UNDER MANISK PERIOD)?	91
DELSYMTOM	92
KINDLING HYPOTES	92
ORSAKER BAKOM DEPRESSION	92

NEURAL AKTIVITET	93
MONOAMINHYPOTSEN	93
STRUKTURELLA FÖRÄNDRINGAR	93
INFLAMMATION	94
HUR NÅR DE PROINFLAMMATORISKA CYTOKINERNA CNS?	94
IDO-PATHWAY	94
ENDOKRINA SYSTEMET	95
NEUROPLASTICITET	95
BEHANDLINGSPRINCIPER	95
INTRODUKTION	95
REMISSION	95
ÅTERFALL	96
ANTIDEPRESSIVA	96
BIPOLÄR SJUKDOM	97
LITIUM	97
FYSIKALISKA BEHANDLINGSMETODER VID PSYKISKA SJUKDOMAR	97
ECT	97
LITE DATA	98
VAD HÄNDER I HJÄRNAN VID ECT	98
MULTIMODAL VERKNINGSMEKANISM VID GRAND MAL-ANFALL	98
INDIKATIONER DÄR ECT ÄR FÖRSTAHANDSBEHANDLING (EXEMPEL)	98
BIVERKNINGAR AV ECT	99
ANTEROGRAD AMNESI	99
RETROGRAD AMNESI	99
REPETITIV TRANSKRANIELL MAGNETSTIMULERING (rTMS)	99
TMS VID DEPRESSION	100
LATERALISERINGSTEORIN OM KÄNSLOMÄSSIG REGLERING	100
KLINIK	100
ANDRA FYSIKALISKA BEHANDLINGSMETODER	100

HJÄRNANS TRANSMITTORSYSTEM

VAD BESTÄMMER EN NERVCELLS FUNKTION?

Olika nervceller har olika egenskaper, och för att förstå respektive nervcells funktion finns det särskilt två egenskaper som är viktiga:

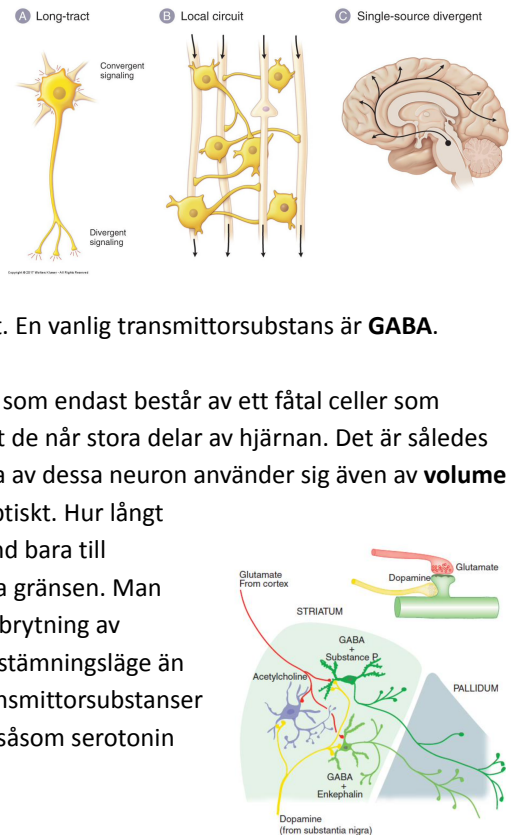
- **Anatomi** - Vart neuronet finns och vart det projicerar
- **Kemi** - Vilken/vilka transmittorer neuronet använder. Dessa transmittorer har ibland "teman", såsom CCK som alltid kommer påverka födoämnesregleringen, men inte alltid. Glutamat är en transmittor som generellt istället är excitatorisk oberoende på vart den verkar.

OBS! Transmittersystem är mycket relevanta ur en farmakologisk synvinkel. Med förståelse för hur olika transmittorer fungerar blir behandling av olika psykiatriska sjukdomar lättare.

OLIKA TYPER AV SIGNALERINGSMÖNSTER

Nedan följer de tre mest framträdande signaleringsmönstrena som förekommer i hjärnan:

- A. **Long-tract** - Neuron med långa utskott, som bland annat hittas i motorbark och ryggmärg. Dessa neuron tenderar att vara **projektionsneuron** och en vanlig transmittersubstans hos dessa är **glutamat**.
- B. **Local circuit** - Interneuron som signalerar "inom en struktur". Dessa har i uppgift att **finmodulera** long-tract. En vanlig transmittersubstans är **GABA**.
- C. **Single-source divergent** - **Diffusa modulerande system** som endast består av ett fåtal celler som skickar ut breda signaler, och med breda innebär det att de når stora delar av hjärnan. Det är således svårt att peka ut en exakt mottagare av signalen. Många av dessa neuron använder sig även av **volume transmission**, dvs att budskapet inte (bara) sprids synaptiskt. Hur långt diffunderar budskapet då? Ibland väldigt långt och ibland bara till närliggande celler, det är svårt att bestämma den exakta gränsen. Man tror att detta beror på mindre effektiv extracellulär nedbrytning av transmittorer. Dessa signaler sköter därmed snarare stämningsläge än finmotorik, då många neuron påverkas. Exempel på transmittersubstanter som tillhör detta signaleringsmönster är **monoaminer**, såsom serotonin och dopamin.



Ett exempel på en krets som innefattar alla tre typer av signalering är i den i striatum (se bild till höger). I cortex sänder projektionsneuron (A) en signal till striatum. I striatum finns en hel del kolinerga interneuron (B), som modifierar signaler kommande från cortex innan de vidareförs till pallidum. Ett finger med i spelet har även de dopaminerga neuronerna (C) från substantia nigra. Dessa lägger ett "filter", vilket är avgörande för hur mycket rörlighet de basala ganglierna släpper igenom.

BAKGRUND

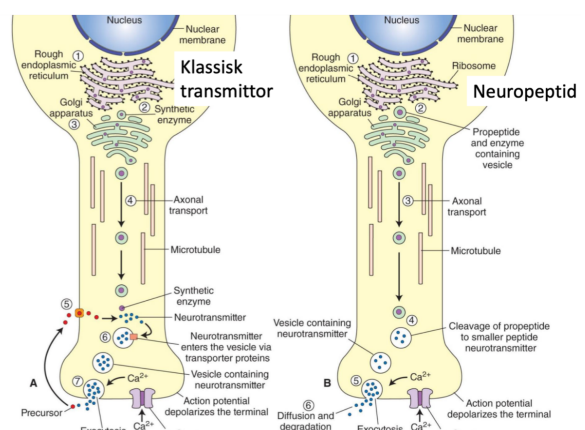
NEUROTRANSMITTERER

Neurotransmittorer kan i stort delas in i **klassiska** och **neuropeptider**, vilka kommer gås igenom mer genomgående nedan. De finns även en del "övriga" neurotransmittorer, som även påträffas i andra delar av kroppen och därmed är relativt ospecifika. Exempel på dessa är NO och prostaglandiner.

NYCKELSKILLNADER MELLAN KLASSISKA OCH NEUROPEPTIDER

KLASSISKA (SMÅ-MOLEKYLÄRA TRANSMITTERER)

Enzymer syntetiseras i nervcellskroppen (från RNA) och transporteras via axonal transport till den terminala delen. Väl vid presynapsen **bildas transmittorer av de transporterade enzymerna**. För denna bildning krävs dock olika prekursorer, såsom kolin, vilket kan **återupptas från synapsspalt**en via



transportörer. För återupptaget av glutamin är astrocyter viktiga spelare, men deras roll kommer gås igenom mer under "Glutamat" och "GABA". De bildade transmittorererna inkorporeras sedan i vesiklar, som slutligen frigörs till synapsspaltan vid ökat inflöde av Ca^{2+} .

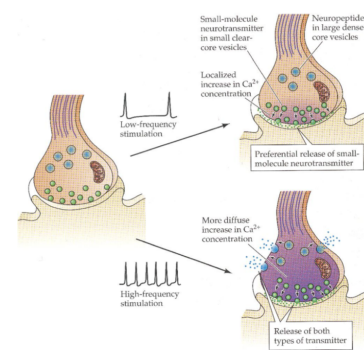
NEUROPEPTIDER

Både pre-peptider och enzymer bildas i nervcellskroppen och transporteras sedan ned, via mikrotubuli, i vesiklar bildade i golgi. Väl nere vid presynapsen **klyvs prepeptiderna till aktiva peptider av enzymerna**, så att vesiklar med färdiga neuropeptider lagras upp i väntan på att få frigöras vid ökat Ca^{2+} -inflöde. Till skillnad från de klassiska transmittorsubstanserna **kan neuropeptiderna inte återanvändas**, medan en fördel med dem är att de kan signalera ett mer specifikt budskap. Detta genom att binda in till G-proteinkopplade receptorer → intracellulära signalvägar → ger upphov till **plastiska förändringar av synapsen (LTP/LTD)**. Exempel på **substanser; CCK, substans P, VIP och somatostatin**.

Nog för att de kan signalera specifikt, så använder sig neuropeptider även av **volume transmission**. Detta innebär att de inte utsöndras specifikt till synapsspaltan, utan istället utsöndras så att de kan nå flera receptorer på flera olika neuron. Till skillnad från de klassiska transmittorererna har heller inte neuropeptiderna ett återvinningssystem vilket gör att de utsöndrade neuropeptiderna har större möjlighet att sprida sig vidare.

CO-TRANSMISSION

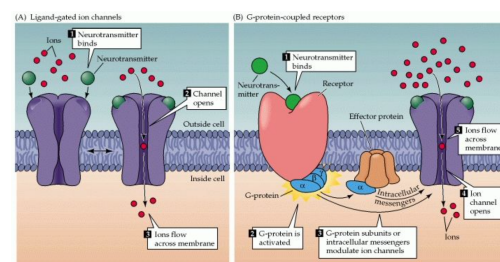
Vissa neuron har förmåga att utsöndra både neuropeptider och klassiska transmittorer, vilket kallas för **co-transmission**. Det krävs dock en starkare signal för att neuropeptider ska kunna frigöras, och David drog en förklaring med ett nyp i armen. Vid ett kort nyp kommer endast de klassiska transmittorererna att utsöndras, till följd av det kortvariga inflödet av Ca^{2+} (lågfrekvent stimulering). Vid ett nyp som dock pågår under en längre tid, eller om skada efter nypet består kommer en mer högfrekvent stimulering uppkomma. Detta leder till ökat inflöde av Ca^{2+} , vilket möjliggör utsöndring av båda typer av transmittorer (se bild). Kort och gott kan man säga att neuropeptider frigörs vid **en ihållande aktivitet**.



RECEPTORER

I en synapsspalt hittas två olika typer av receptorer:

Jonotropa receptorer – Denna receptortyp hittas centralt i synapsspaltan och kommer att generera en SNABB signalöverföring. Dessa receptorer är direkt kopplade till en jonkanal, som vid inbindning av liganden/neurotransmittorn ändrar dess konfigurationen och därmed öppnas. Olika jonotropa receptorer kan släppa in olika typer av joner → EPSP (excitatorisk postsynaptisk potential) eller IPSP (inhibitorisk postsynaptisk potential).



Metabotropa receptorer – Denna receptortyp hittas istället i utkanten av synapspalterna och är indirekt kopplad till flera jonkanaler, ofta via G-proteiner. Dessa receptorer har HÖG affinitet för deras respektive transmittorsubstanser, vilket är förklaringen till varför de inte behöver sitta mer centralt. De metabotropa receptorerna kommer att kunna öppna respektive stänga K^+ -kanaler, vilket i sin tur leder till en **LÅNGSAM** de-/hyperpolarisering → förändrad vilomembranspotential. Den långsamma signalen möjliggör att andra inkommande signaler kan bygga vidare på den förändrade vilomembranspotentialen, vilket gör att tröskelvärdet

antingen lättare eller svårare kan uppnås av EPSP. Detta kallas med ett annat ord för **excitabilitet**, hur beläget ett neuron är på att avfira en aktionspotential.

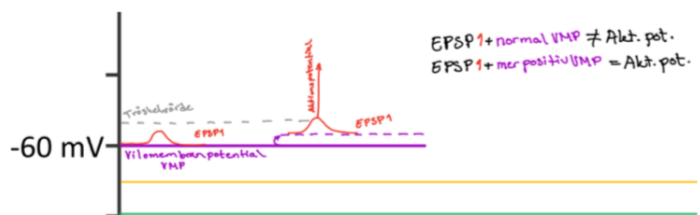
PLASTICITET

Ordet plasticitet betyder att en styrka i eller från en synaps kan variera med tiden. Detta innebär att den resulterande EPSP/IPSP i mottagarcellen inte varje gång blir lika stor, trots att styrkan på aktionspotentialen är den samma. **Neuropeptider** frisätts oftast först efter **ihållande aktivitet** och kan därefter påverka plasticiteten av neuronet genom att påverka transkription/translation.

Recap K2: EPSP står för Excitatorisk postsynaptisk potential och speglar hur mycket en signal från nervell A gör nervcell B benägen att avfira en aktionspotential.

Synaptisk plasticitet kan delas upp i två faser:

1. Kortvarig fas - motsvarar förändringar i effektiviteten av synaptisk transmission på grund av tillverkning, frisättning och återvinning av neurotransmittorer. Läs under *facilitation* och *short term depression*
2. Långvarig fas som motsvarar förändringar i aktivitet, i antalet neurotransmittorreceptorer (ffa jonotropa receptorer), transkription och translation. Läs under long-term potentiation och long-term depression. Bilden visar hur en LTP förändrar vilomembranpotentialen så att den närmar sig aktionspotential. På så vis kommer en EPSP få större genomslag än innan. Denna är fokus under K5 och är även den typ av plasticitet man vet mest om idag.

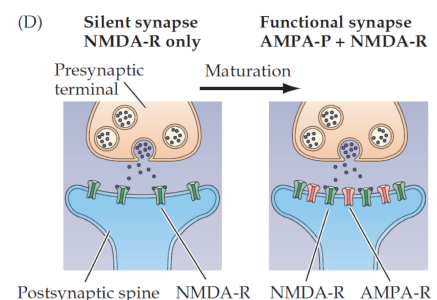
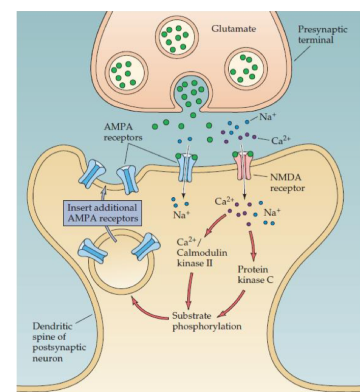


LONG-TERM POTENTIATION (LTP)

Aktiva synapser kommer på längre sikt göras starkare och starkare, till följd av mekanismer som förser synapsspalten med fler och fler receptorer. Styrkan av en EPSP styrs av storleken på joninflödet in i det postsynaptiska neuronet, och fler receptorer leder till ökat joninflöde.

I synapsen samspelar AMPA- och NMDA-receptorer. I basalläge är endast AMPA öppnad, till följd av att Mg^{2+} blockerar inflödet genom NMDA. Vid depolarisering av det postsynaptiska neuronet försvinner Mg^{2+} , vilket möjliggör inflöde även genom NMDA av både Na^+ och Ca^{2+} . Skulle inflödet av Ca^{2+} vara **högre frekvent eller komma i "bursts"** kommer en LTP att potentieras. Detta genom att Ca^{2+} binder och aktiverar intracellulära kinaser, som i sin tur leder till förändrat genuttryck. Det förändrade genuttrycket orsakar:

- **På kort sikt** - ökad uppreglering av AMPA-receptorer i synapsspalten. Detta kan både förstärka redan aktiva synapser samt aktivera "tysta" synapser. I bilden till höger visas aktiveringen av en tyst synaps, som till en början endast består av NMDA-receptorer → glutamat har ingen effekt så länge neuronet inte är depolariserat, vilket förklarar namnet



tysta. Vid LTP kan dock AMPA uppregleras i dessa synapser, vilket gör dem till fullt fungerande.

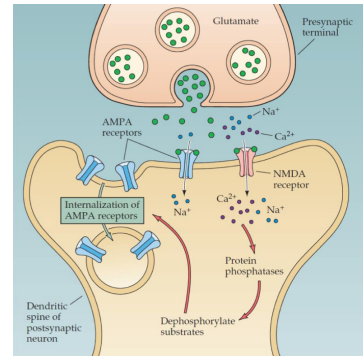
- **På längre sikt (i vissa fall)** - bildning av nya dendriter med fler synapser. Detta tar längre tid att bildas, men kvarstår då även under en längre tid.

OBS1 ibland behöver inte AMPA uppregleras utan enbart subenheter av receptorn byts ut vilket leder till starkare intracellulärt svar.

OBS2! Under K2 lyfte föreläsaren att LTP och LTD framförallt rörde de metabotropa receptorer. Efter mailkontakt med David Engblom sades det att i den **klassiska LTP ökar de jonotropa receptorer**. I vissa fall kan det även innebära att även metabotropa receptorer uttrycks, men i "typfallet" är det AMPA/NMDA.

LONG-TERM DEPRESSION (LTD)

Motsats till ovan, där synapser med **lågfrekvent jämn aktivitet** (inte lika aktiv) med tiden nedreglerar AMPA. I dessa lägen är det också inflödet av Ca^{2+} som via intracellulära signalvägar förändrar neuronets genuttryck (se bild). Neuronet blir till följd av detta med tiden då mindre kapabelt att depolarisera snabbt.



K2 - SHORT TERM DEPRESSION

Vid en short-term depression tittar man på den presynaptiska nervcellen.

Där kan man observera att EPSP 1 kommer att ha en betydligt högre amplitud än den tätt följda EPSP 2. Det beror på att nya vesiklar inte hunnit förbereda sig för fusion vid det presynaptiska membranet när den andra aktionspotentialen utlöses. Således utsöndras en mycket mindre mängd transmittorsubstans ut i spalten andra gången, vilket i sin tur genererar en lägre EPSP.

K2 - FACILITATION

Motsatsen till ovan blir där den första EPSP har betydligt lägre amplitud än den andra EPSP: Varje aktionspotential i den presynaptiska cellen leder till ett inflöde av kalcium, as we know by now. Om två aktionspotentialer kommer tätt emellan sker en progressiv ackumulering av den presynaptiska kalciumkoncentrationen och kan därför inte gå till grundnivån mellan två AP → högre exocytos av synaptiska vesiklar innehållandes transmittorer → högre EPSP.

KLASSISKA TRANSMITTORER

Det finns tre olika typer av klassiska transmittorer, och gemensamt är att de är små molekyler som produceras i synapsblåsor av enzymer:

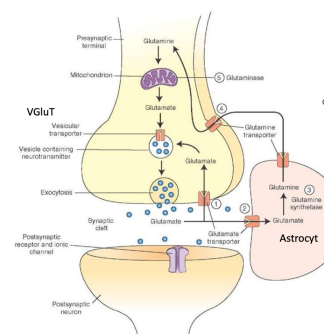
- **Aminosyror** - Glutamat, GABA och glycin
- **Monoaminer** - Katekolaminer (dopamin, noradrenalin och adrenalin) samt serotonin
- **Acetylkolin**

AMINOSYROR

GLUTAMAT

Glutamat är den **viktigaste excitatoriska signalsubstansen** i hjärnan. Dess effekt är mycket spridd och viktig för i princip allt.

SYNTES



1. Glutamin tas in i mitokondrien och görs där om till glutamat via glutaminas
2. Glutamat förs in i en synapsblåsa med en vesikulär transportör, **VGLUT**
3. Vid inflöde av Ca^{2+} , som resultat av en aktionspotential, sammansmälter synapsblåsan med cellmembranet i synapsen → glutamat hamnar i synapsspalten.

METABOLISM - Efter frisättning kan glutamat återanvändas på två vis:

1. Återupptas direkt av presynapsen med hjälp av glutamattransportör. Detta sker till **liten del**.
2. Intelligande astrocyter tar upp glutamat via glutamattransportörer, bryter ned det till glutamin via enzymet glutaminsyntas och återför sedan glutaminet till det presynaptiska neuronet via glutamintransportörer. Detta sker i betydligt **större utsträckning**.

OBS! Det är viktigt att upprätthålla en homeostas av glutamatfrisättning, då överstimulering lätt kan resultera i kramper. De, vid synapsspalten, intelligande astrocyterna har således en viktig roll i inaktiveringen av glutamat.

RECEPTORER

Glutamat kan binda till flera olika typer av receptorer:

- **Jonotropa receptorer**
 - AMPA - Vid inbindning av glutamat ökar inflödet av Na^+ .
 - NMDA - Vid inbindning av glutamat ökar inflödet av Na^+ och Ca^{2+} → depolarisation. Dessa kanaler **fungerar dock endast** om den postsynaptiska cellen redan är någorlunda depolariserad, då en NMDA-receptor vid hyperpolarisering är blockerade av en magnesiumjon (Mg^{2+}).
 - Kainat
- **Metabotropa receptorer**
 - mGluR1-8 - Är G-proteinkopplade och oftast lokaliserade utanför synapsspalten. Kan vara både stimulerande samt inhiberande

FARMAKOLOGI/SJUKDOMAR

Vid behandling av glutamatsystemet måste detta göras med försiktighet. Skulle all glutamatsignalering blockeras hade personen i fråga inte överlevt särskilt länge. Nedan följer en rad exempel på behandlingar som rör glutamatsignalering:

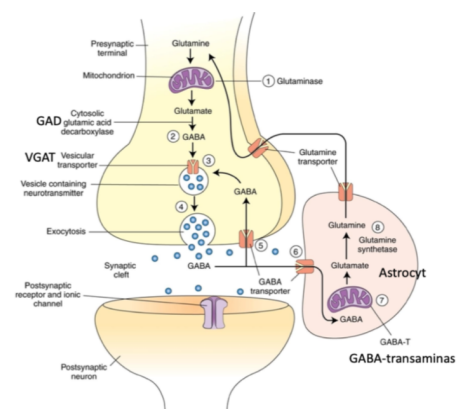
- Epilepsi - glutamatantagonist
- Stroke - cellerna hamnar i efterstadium, kallat excitotoxicitet, som medför överdriven aktivitet → glutamatantagonist
- Anestesi - glutamatantagonist
- Smärta - glutamatantagonist
- Depression - glutamatagonist (stimulerare)

Glutamatantagonister mot NMDA kan även påträffas i missbruk, där användare eftersträvar en "lugnare tillvaro".

GABA

GABA är en aminosyra, men i motsats till glutamat är GABA istället den viktigaste **inhibitoriska signalsubstansen**. Många **interneuron** använder GABA, och då främst som finjustering kring ett större excitatoriskt neuron. GABA kan dock även påträffas i vissa projektnsneuron.

SYNTES



1. Glutamin tas in i mitokondrien och gör om till glutamat av glutaminas
2. Glutamat görs sedan om ytterligare en gång till GABA av enzymet GAD
3. GABA förs därefter in i en synapsblåsa via en vesikulär transportör, **VGAT**
4. Vid inflöde av Ca^{2+} , som resultat av en aktionspotential, sammansmälter synapsblåsan med cellmembranet i synapsen → GABA förs ut i synapsspalten.

METABOLISM - GABA kan, likt glutamat, också återanvändas på två vis:

1. GABA reabsorberas direkt till presynapsen via en GABA-transportör
2. GABA kan även tas upp av intilliggande astrocyter, som via GABA-transaminas bildar glutamat som vidare ombildas till glutamin. Glutaminet återupptas sedan av det presynaptiska neuronet.

RECEPTORER

GABA utövar sin inhibitoriska effekt genom att hyperpolarisera den postsynaptiska neuronet. Detta genom att binda till två olika typer av receptorer:

- **GABA-A-R** - en jonotrop receptor som för in kloridjoner in i den postsynaptiska cellen → hyperpolarisation, och därmed svårare att skapa en aktionspotential.
- **GABA-B-R** - en metabotrop receptor som, via dess G-proteiner, öppnar K^+ -kanaler så att kaliumjoner strömmar ut → hyperpolarisation och därmed en minskad sannolikhet för aktionspotential.

FARMAKOLOGI/SJUKDOMAR

Den viktigaste gruppen av läkemedel som verkar på GABA-signalering är bensodiazepiner. De kan verka ångestdämpande samt lugnande, genom att dessa GABA-A-agonister binder in och potentierar dessa receptorer → förstärker den inhibitoriska effekten, så att allt blir lugnare. GABA-agonister kan, precis som glutamat-antagonister, användas vid oönskad nervcellsaktivering. Båda två resulterar i minskad aktivitet. Nedan följer en rad exempel på behandlingar som rör GABA-signalering:

- Epilepsi
- Spasticitet
- Smärta
- Anestesi

GABA-agonister påträffas även i många beroendeframkallande substanser, såsom alkohol och bensodiazepiner.

MONOAMINER

Monoaminer är som tidigare nämnt framförallt aktiva i **diffusa modulerande system**, även kallat "single source divergent". Specifikt för dessa system är att **få celler** utsöndrar transmittorn, men transmittorn istället når ett **stort område**. Till monoaminer tillhör

- Katekolaminer
 - Dopamin
 - Noradrenalin
 - Adrenalin
- Serotonin

Monoaminer har ett så kallat "delat molekylärt maskineri", vilket kort och gott innebär att de delar vissa verktyg:

- **VMAT** - vesikulär transportör
- **MAO** - ett oxidas inuti mitokondrier som bryter ned monoaminerna till prekursorer
- **COMT** - transferas som finns extracellulärt och membranbundet i hjärnan, samt i levern.

Återupptag till presynapsen görs via olika receptorer beroende på om det är serotonin eller katekolaminer

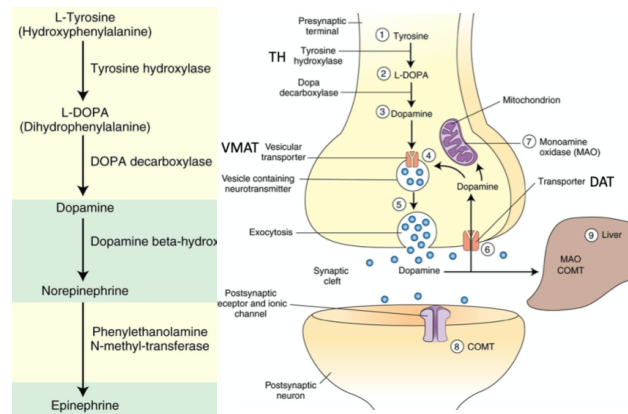
- **DAT** - Återupptag av dopamin
- **NET** - Återupptag av noradrenalin

- **SERT** - återupptag av serotonin

OBS! VMAT, SERT och DAT är viktigt att ha koll på när det kommer till farmakologi och drogers verkningsmekanismer.

KATEKOLAMINER

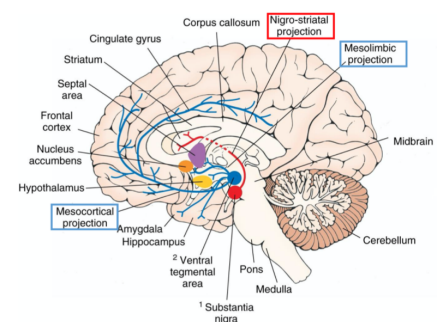
Gemensamt för katekolaminer är att de utgår ifrån **L-tyrosin**, vilket senare utvecklas till **L-DOPA** via tyrosinhydroxylas. L-DOPA nyttjas idag som medikament vid behandling av Parkinson ex, för att undvika biverkningar som skulle uppkomma av att ge rent dopamin. Rent dopamin kan dessutom inte överskrida blodhjärnbarriären vilket L-dopa kan, och omvandlas sedan till dopamin där. Denna omvandling sker i **cytoplasman** i axonen. Dopaminet tas därefter upp i vesiklar genom **VMAT**. I dopaminerga celler kvarstår bibehålls dopaminet i vesiklarna tills dess att de utsöndras i synapsspalten, medan i andra typer av neuron omvandlas dopamin i **vesikeln** vidare till **noradrenalin**. Det finns även neuron, även fast de är väldigt få till antalet som vidare kan omvandla noradrenalin till adrenalin. Detta görs då i **cytoplasman** innan det återigen tas upp i en **vesikel**. Dopamin kan slutligen återupptas av det presynaptiska neuronet genom transportören DAT, medan noradrenalin gör detta genom NET.



DOPAMIN

När man talar om det dopaminerga systemet utgår man framförallt ifrån tre nyckelkretsar (signalerna är alltså dopamin):

1. **Nigro-striatala** - signaler från substantia nigra till striatum styr framförallt motorik. (dorsala-loopen)
 - a. *Tentakunskap*: Opioider verkar ej lika kraftigt på denna loop som det gör på den ventrala loopen, detta resulterar i mer euforisk upplevelse och ej så kraftig motorisk aktivitet.
2. **Mesolimbiska** - signaler från ventrala tegmentum (*tegmentum mesencephali*) går främst till nucleus accumbens/ventrala striatum (men även till amygdala). Styr belöning och motivation. (ventrala loopen)
3. **Mesokortikala** - Signaler från ventrala tegmentum (VTA) till cortex (framförallt frontala cortex). Styr kognitiv kontroll och drivkraft samt emotion.

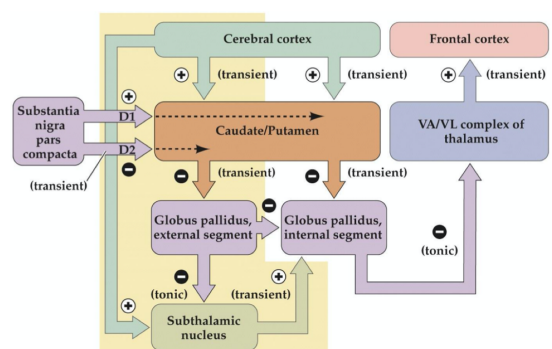


Finns även det **tuberoinfundibulära banan**, vilket går från hypothalamus till hypofys. Denna ses ej på bilden. Har till funktion att hämma prolaktinfrisättningen.

DOPAMINRECEPTORER

Dopaminreceptorerna är G-proteinkopplade och finns av två typer; D1 (aktiverande) och D2 (hämmande). Dessa typer av receptorer påträffas i flera kretsar i hjärnan vars input kommer från de tre ovanstående nyckelkretsarna:

KORTIKOKORTIKALA KRETSEN



De basala ganglierna är inblandade i en corticocortical krets, från cortex till cortex, och som på engelska kallas för **“motor loop”**. Kretsens uppgift är att endast släppa igenom en rörelse, medan närliggande konkurrerande rörelser filtreras bort. Kretsen kan delas in i två olika vägar, där båda vägar är beroende av dopamin som transmittorsubstans från det **nigrostriatala systemet** för normal funktion.

DIREKTA VÄGEN - ÖKAR rörlighet!

Globus pallidus är under basala omständigheter tämligen aktiv, och kommer då ligga på med en tonisk broms på thalamus så att motorcortex inte fyras. Därför kommer inte barken skicka igenom så många rörelse. Få rörelser tar sig igenom filtret! I aktivt tillstånd kommer cortex istället att skicka exciterande signaler till striatum (caudate/putamen), som gör att striatum aktiveras och därigenom hämmar globus pallidus interna som då blir mindre aktiv. Bromsen mot thalamus släpper en aning, vilket gör att exciterande signaler kan skickas tillbaka till cortex.

Det **nigrostriatala systemet** kan modulera denna väg genom att utsöndra dopamin till striatum, där striatala celler i den direkta vägen har dopamin D1-receptorer. Vid ökat inflöde av dopamin från substantia nigra förstärks hämningen från striatum på pallidus interna, vilket leder till en ökad rörlighet.

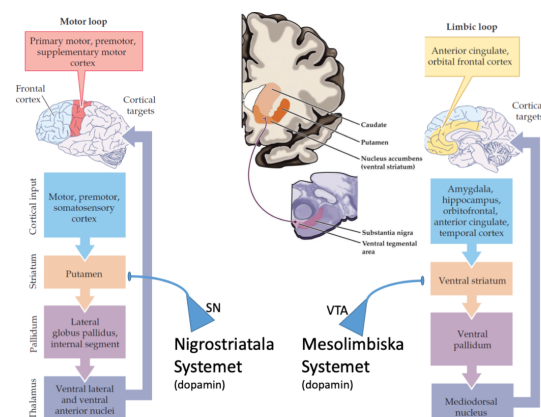
INDIREKTA VÄGEN - MINSKAR rörlighet!

Cortex kommer även att aktivera den indirekta vägen, där ett aktiverat striatum (utan dopamin) verkar hämmande på globus pallidus externa → hämningen på pallidus interna försvinner, thalamus hämmas av den indirekta vägen och det blir svårare för olika rörelser att ta sig igenom. En hämmad pallidus externa blir även oförmögen att utöva dess toniska hämning på den subthalamiska kärnan → aktiverande effekt på pallidus interna som då får en ytterligare ökad kraft att hämma thalamus.

Det **nigrostriatala systemet** kan dock även modulera denna väg, genom att de striatala cellerna i den indirekta vägen har dopamin D2-receptorer. Vid ökat inflöde av dopamin från substantia nigra minskar striatums hämning på pallidus externa. Detta leder till att globus pallidus interna hämmas, vilket i sin tur leder till **ökad rörlighet ÄVEN i den indirekta vägen**. Dopaminsignalering från det **nigrostriatala systemet** aktiverar således cortex via båda vägar.

LIMBISKA KRETSEN

Den limbiska kretsen utgörs av mer central limbisk bark, som istället för motorik styr motivation. Även denna krets är beroende av dopamin, men vars input istället kommer från det **mesolimbiska systemet**. Mer utsöndring av dopamin leder till ökad motivation att göra något, och på detta sätt **samarbetar de båda kretsarna**. Vid ökad utsöndring av dopamin höjs både vår motivation att göra något **SAMT** att fler rörelser tar sig igenom filtret så att vi även faktiskt kan handla kring det vi är motiverade att göra.



SJUKDOMAR/FARMAKOLOGI

- **Parkinsons sjukdom** - L-DOPA används för att försöka upprätthålla dopaminsystemet. L-DOPA ger dock ingen dopaminkick, då det behöver göras om till dopamin.
- **Psykos** - motsatsen till Parkinsons. I dessa lägen är personen överaktiv → D2R-antagonister sätts in. Detta resulterar i ökad hämning på globus pallidus externa (man hämmar hämningen), vilket i sin tur ökar aktiviteten i globus pallidus interna.

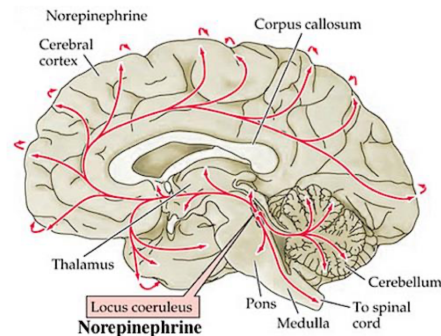
Dopamin har stark koppling till missbruk, då användaren både direkt samt indirekt kan få en dopaminkick.

- **Direkt** - centralstimulerande ämnen som kokain och amfetamin ökar dopaminkoncentrationen direkt genom att verka hämmande på DAT → mer dopamin blir kvar i synapsspalten.
- **Indirekt** - mer eller mindre alla beroendeframkallande droger ökar dopaminkoncentrationen i nucleus accumbens → upplevd eufori/välbehag

NORADRENALIN

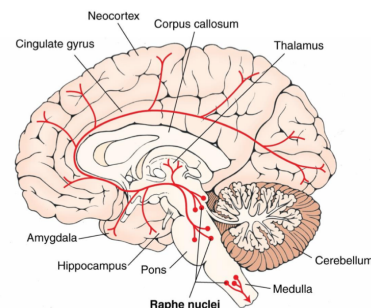
Noradrenalin utsöndras i hjärnan i ett väldigt divergent system, vilket innebär att signalen kommer från få ställen men har effekt på stor yta. Precis som i övriga delar i kroppen binder noradrenalin in till G-proteinkopplade alfa och beta-receptorer. Den främsta kärnan att utsöndra noradrenalin är **locus coeruleus**, som ligger belägen i **hjärnstammen**. NE har som funktion att påverka bland annat stämningsläge, uppmärksamhet/vakenhetsgrad och neuroendokrin reglering.

Vid höga koncentrationer av NE i hjärnan kan personen uppleva sig vara "alert" och stressad. Bästa liknelsen är ett sympatikuspåslag, men i hjärnan. Vad gäller sjukdomar och behandling har NE visat sig ha viss effekt, men inte lika tydlig som serotonin. Samma tendens har det vid missbruk, då det för användaren varken ger kick eller belöning. Droger som amfetamin och kokain leder dock till stegrade nivåer av NE, vilka vid överdos kan orsaka livsfarliga konsekvenser på kroppen (sympatikuspåslag) → detta genom att **inhibera transportören NET**.



SEROTONIN

Serotonin är också en monoamin, men som istället grundar sig i aminosyran **tryptofan**. Serotonin (5-HT) bildas primärt, innan det transporteras in i vesiklar med hjälp av **VMAT**. Vid utsöndring har serotonin en uppsjö av olika receptorer det kan binda till, vars olika funktioner anses vara överkurs för oss. Ett undantag är dock receptorn **5-HT₃** som orsakar illamående samt kräkning. Dess återupptag till det presynaptiska neuronet görs till sist av transportören **SERT**, vilket är en viktig måltavla för många antidepressiva läkemedel (SSRI-preparat, som står för selective serotonin reuptake inhibitor).



Serotonin utsöndras i huvudsak från Raphe kärnor och leder generellt till förbättrat stämningsläge, födointag och social funktion, vilket är anledningen till att deprimerade mår bättre vid högre koncentrationer av serotonin (såsom vid användning av SSRI → mer serotonin kvar i synapsspalten).

SJUKDOMAR/FARMAKOLOGI

Likt nämnt ovan är det serotonin som är huvudfokus i de flesta antidepressiva läkemedlen, vilka bland annat används vid depression och ångestsjukdomar. Vad gäller missbruk kan serotoninssystemet påverkas av flera droger:

- **MDMA (ecstasy)** - MDMA kommer att under "ruset" att öka serotoninkoncentrationen i spalten, samtidigt som det indirekt orsakar en dopaminfrisättning.
- **Hallucinogener** - verkar på 5HT₂-receptorer

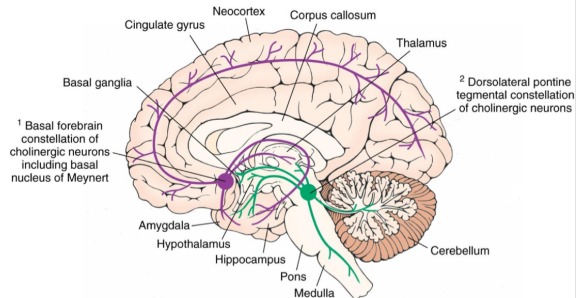
OBS! Vid depression och ångest finns det vissa SERT-alleler som har högre korrelation till att drabbas.

- S/S - kombinerat med trauma leder till en mindre effektiv kontakt mellan ACC (inhiberande) och amygdala vilket kan föranleda till att depression lättare uppstår.
- S/L - mellanmjölk
- L/L - minskad risk för depression vid trauma.

ACETYLKOLIN

Acetylkolin utsöndras, liksom monoaminerna, i diffusa modulerande system liksom bilden till höger visar. När det gäller acetylkolin utgår systemet från:

- **Basala framhjärnan** - försörjer cortex och är viktigt för uppmärksamhet
- **Tegmentum** - försörjer hypothalamus, cerebellum och hjärnstammen → viktigt för sömn/vakenhet och belöning
- **Striatala interneuron** - hämmar striatala neuron



SYNTES

Acetylkolin är en ester som bildas i den terminala delen av axonet med hjälp av enzymet kolin-acetyltransferas (**ChAT**), som självt syntetiserats i ER. Acetyl-CoA bildas i mitokondrierna, medan kolin reabsorberas från synapsspaltens via Na^+ /kolin-transportörer. Efter bildandet förs acetylkolinet in i vesiklar, som vid depolarisation frisätts till synapsspaltens.

METABOLISM

Väl i synapsspaltens påbörjas en nedbrytning av ACh, med hjälp av enzymet **acetylcholinesteras**. Enzymet finns lokaliserat i det postsynaptiska membranet och degraderar ACh till acetat och kolin, där kolin sedan kan reabsorberas och återanvändas.

RECEPTORER

- **Jonotropa (nikotinerga) receptorer** - är snabba jonkanaler, där den som kallas för $\alpha 4\beta 2$ är vanligast i hjärnan.
- **Metabotropa (muscarina) receptorer** - är långsammare G-proteinkopplade receptorer som finns av 5 typer.

SJUKDOM/FARMAKOLOGI

Vid myastenia gravis, vilket är en perifer sjukdom, sätts en **acetylcholinesterashämmare** in för att hindra acetylkolinets nedbrytning, och på så vis möjliggöra en vidare signalering till mottagarcellen. För friska människor räknas samma hämmare istället som nervgift, då det kan ge en lång och utmattande stimulering av mottagarcellen.

Vid mer centrala sjukdomar såsom Alzheimers och Parkinsons kan det kolinerga systemet påverkas med behandling, men är inte förstahandspreparat vid någon av sjukdomarna. Vad gäller missbruk är **nikotin** den substans som främst förknippas med det kolinerga systemet → ger känsla av belöning och uppmärksamhet. Vid rökavvänjning används en partiell **$\alpha 4\beta 2$ -agonist**, för att successivt kunna minska det dagliga nikotinintaget.

EMOTIONSREGLERING

DEFINITIONER

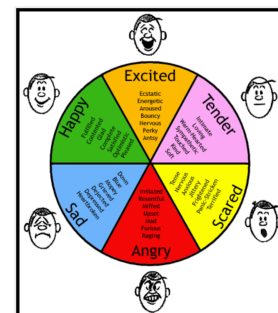
- **Känsla** - En kort, koordinerad respons som riktar uppmärksamheten mot en betydande stimulans och stimulerar en motiverad respons. Till emotion inkluderas fysiologisk arousal samt subjektiva (en enskild individs rädsla) och beteendenaspekter (vilket beteende rädslan trigger → sprunger därifrån). En känsla varar maximalt i en timme, annars kallas det för humör.
 - **Emotionsreglering** - en uppsättning åtgärder, både medvetna och omedvetna, som används för att starta, stoppa eller på annat sätt modulera en känslas bana
 - **Emotionsdysreglering** - svårighet att kontrollera och modulera känslor
- **Motivation** - ett incitamentssystem som koordinerar handling baserat på en känslomässig upplevelse, inkluderat både lusten att agera och belöningen eller befrielsen från straff som upplevs under/efter handlingen.
- Arousal ("upphetsning") - endokrina systemets, hjärnbarkens och limbiska systemets beredskap och reaktionsstyrka på stimuli. Finns egentligen inget bra ord på svenska, men upphetsning (som inte behöver vara sexuell) är det bästa.

EMOTIONSTEORIER

Inom dagens forskning om känslor förekommer en debatt mellan två olika huvudtyper av teorier, grundläggande och konstruktivistiska känslor:

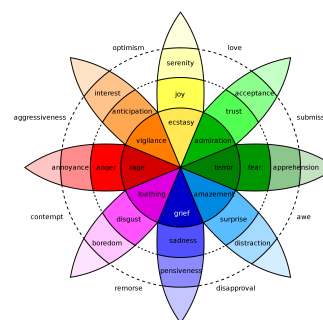
GRUNDLÄGGANDE KÄNSLOR (BASIC)

De mest grundläggande känslorna, kända som "the basic emotions", är *ilcka*, *avsky*, *rädsla*, *lycka*, *sorg* och *överbaskning*. De grundläggande känslorna har en lång historia i mänsklig evolution, och de har till stor del utvecklats för att hjälpa oss göra snabba bedömningar om stimuli och för att snabbt vägleda lämpligt beteende. De grundläggande känslorna bestäms till stor del av en av de äldsta delarna av vår hjärna, det limbiska systemet, inklusive amygdala, hypothalamus och thalamus. Eftersom de i första hand är evolutionärt bestämda, upplevs och visas de grundläggande känslorna på ungefär samma sätt i olika kulturer, och människor är ganska exakta på att bedöma ansiktsuttrycken hos människor från olika kulturer.



WHEEL OF EMOTIONS

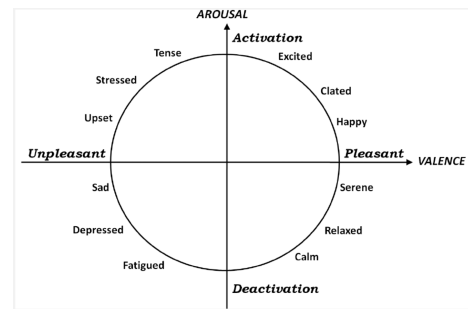
En annan teori som också utgår från "primära" känslor, men andra sådana är "Wheel of Emotions". De åtta sektorerna är utformade för att indikera att det finns åtta **primära känslor**: ilcka, förväntan, glädje, tillit, rädsla, överbaskning, sorg och avsky. Varje primär känsla har en **polär motsats**. Dessa är baserade på den fysiologiska reaktion varje känsla skapar hos djur och människor. Känslorna utan färg representerar en känsla som är en **blandning** av de två primära känslorna. Till exempel, om förväntan och glädje kombineras → optimism. Denna modell menar även att de primära känslorna kan uttryckas med olika **intensitet** → olika intensitet i färgerna.



KONSTRUKTIVISTISKA KÄNSLOR

Alla våra känslor kommer inte från de gamla delarna av vår hjärna, utan vi tolkar också våra upplevelser för att skapa en mer komplex uppsättning känslomässiga upplevelser. Till exempel kan amygdala känna rädsla när den känner att kroppen faller, men den rädslan kan tolkas helt annorlunda (kanske till och med som spänning) beroende på om vi "faller" i en berg-och-dalbana eller om vi faller från himlen i ett flygplan som har tappat kraften. De kognitiva tolkningarna som åtföljer känslor - kända som **konstruktivistiska känslor** - tillåter oss att uppleva en mycket större och mer komplex uppsättning **sekundära känslor**. Även om de till stor del är

kognitiva, bestäms våra upplevelser av de sekundära känslorna arousal (på den vertikala axeln) och valens - det vill säga om de är trevliga eller obehagliga känslor (på den horisontella axeln).



GRUNDLÄGGANDE VS. KONSTRUKTIVISTISKA

GRUNDLÄGGANDE KÄNSLOR

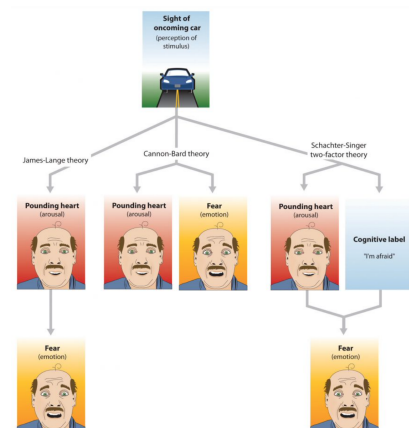
- Liten uppsättning diskreta känslor
- Djup evolutionär historia
- Utvecklas som biologiskt strukturerade adaptiva reaktioner på specifika stimuli
- Hittas inom jordens samtliga kulturer

KONSTRUKTIVISTISKA KÄNSLOR

- Konstruerade i hjärnan
- Ingen specifik neurobiologisk "base of emotion"
- Kontextuellt och kulturmässigt beroende

FLER TEORIER

Tänk på en situation där du upplevt en intensiv känslomässig reaktion. Kanske har du vaknat mitt i natten i panik av att du hörde ett ljud som fick dig att tro att någon brutit sig in, eller tvärnitat för att undvika kollision med den där bilen som kom från ingenstans. Den känslomässiga reaktion i dessa fall tenderar till stor del att vara fysiska → hög hjärtfrekvens, ont i magen eller svårt att andas. Du upplevde den fysiologiska delen av känslor - **arousal** - och säkerligen har du haft liknande känslor i andra situationer, kanske när du varit kär, arg, generad, frustrerad eller väldigt ledsen... men när i förloppet uppstår arousal?



CANNON-BARD

Enligt teorin om känslor som föreslås av Walter Cannon och Philip Bard, sker upplevelsen av känslan (i bilden ovan "jag är rädd") tillsammans med upplevelsen av arousal ("mitt hjärta slår snabbt"). Enligt Cannon-Bard-teorin *åtföljs* (samtidigt) *upplevelsen av en känsla av fysiologisk arousal*. Allteftersom vi blir medvetna om faran ökar också vår puls.

JAMES-LANGE

Enligt James-Langes teori om känslor är vår upplevelse av en känsla resultatet av den arousal som vi upplever. Detta tillvägagångssätt föreslår att arousal och känslan inte är oberoende, utan snarare att känslan beror på

arousal. Rädslan uppstår inte tillsammans med högre hjärtfrekvens, utan uppstår på grund av den ökade hjärtfrekvensen. Som William James uttryckte det, "Vi tycker synd för att vi gråter, arga för att vi slår, rädda för att vi darrar"

SCHACHTER-SINGER (TWO FACTOR THEORY)

James-Lange-teorin föreslår att varje känsla har olika mönster av arousal, medan Schachter-Singer menar tvärt om. De hävdar att den arousal som vi upplever i princip är densamma i varje känsla, och att alla känslor (inklusive de grundläggande känslorna) särskiljs endast av vår kognitiva bedömning av källan till arousal. Tvåfaktorsteorin menar att upplevelsen av känslor bestäms av intensiteten av den arousal vi upplever, men att den kognitiva bedömningen av situationen avgör vad känslan kommer att vara. Eftersom både arousal och bedömning är nödvändiga kan vi säga att känslor har två faktorer: en "arousal"-faktor och en kognitiv faktor → känsla = arousal + kognition

NEUROLOGISKA KRETSAR

Känslor styrs på tre nivåer i hjärnan; hjärnstammen, subkortikalt samt kortikalt.

HJÄRNSTAMMEN

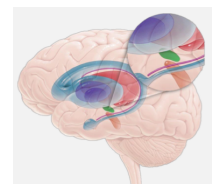
Består av tre delar, mesencephalon, pons samt medulla oblongata, vilka i sin tur består av flera olika kärnor. Tre särskilt viktiga kärnor för regleringen av känslor är:

- **Parabrachial nuclei (PBN)** - förmedlar reflexiva beteenden som återställer homeostas, vilket exempelvis kan vara övervakning av blodsyrenivåer, andning och hjärt-kärlsystemet.
- **Nucleus tractus solitarius** - förmedlar reflexer såsom att hosta, vilket direkt möter fysiologiska behov
- **Periaqueductal grey (PAG)** - dorsala och ventrolaterala delen av PAG har komplementerande egenskaper, där dorsala PAG främjar beteende av rädsla och "freezing". Ventrolaterala främjar istället ett mer relaxerat tillstånd. PAG kan även minska smärta från afferenta nerver.

OBS! Likt flera av emotionsteorierna menar uppstår, utöver själva känslorna, även arousal. Arousal kan ge uttryck på flera olika vis, men ett exempel vid rädsla är bland annat sympatikuspåslag → sköts till stor del av kärnorna ovan.

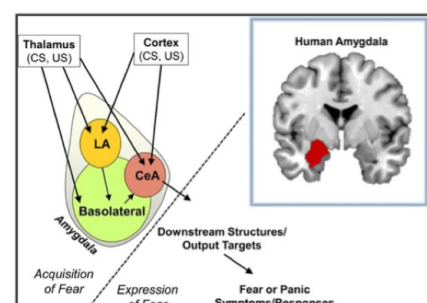
SUBKORTIKALT

Subkortikala delar spelar en avgörande roll i regleringen av känslor, och den viktigaste strukturen är amygdala (ses som grön på bilden). Andra viktiga delar är nucleus accumbens, ventrala striatum samt ventrala pallidum → motivation och målinriktat beteende.



Amygdala kan delas upp i tre delar:

- **Lateral kärnan (LA)** - är den primära kärnan för inkommande signaler (från både thalamus och cortex)
- **Centrala kärnan (CeA)** - står för den största delen av de utgående signalerna som småningom resulterar i ett uttryck av rädsla.
- **Basolateral kärnan (BLA)** - förbinder emotionsrelaterade strukturer, bland annat LA med CeA.



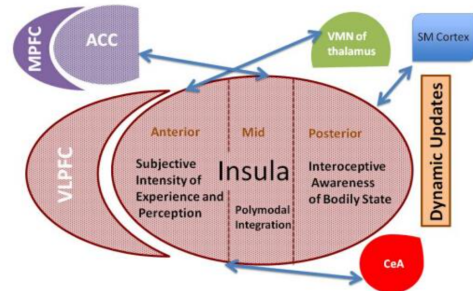
Vid lesioner av de bilaterala mediala temporalloberna inklusive amygdala kan patienten drabbas av **Kluver-Bucys syndrom**, vilket är en nervrelaterad beteendestörning som hänger samman med bristande tinningslobsfunktion. Till de kliniska uttrycken hör bland annat minskad aggression/rädsla, explorativt (undersökande) beröringsbeteende och förändrade beteende gällande mat och sex.

KORTIKALT

INSULA

Delas in funktionellt in i anteriora, mediala och posteriora delen, där information flödar från den posteriora delen framåt till den anteriora delen.

- Den **posteriora delen** av insula, även kallat interoceptiva cortex, mottar afferent information som via tractus spinothalamicus färdats utifrån kroppen och mot bland annat insula → objektiv interoceptiv medvetenhet av det rådande kroppstillståndet.
- Det som registreras i **mid-insula** kommer, till skillnad från den posteriora delen, stämma bättre överens med individens subjektiva bedömning av det kroppsliga tillståndet. En lika hård smäll känns inte lika hård för alla. Detta kan mid-insula förmedla genom att det står i kontakt med både den centrala delen av amygdala samt med anteriora cingulicortex (ACC).
- **Anteriora insula** är involverad i såväl subjektiva upplevelser av sensoriska stimuli, som i olika emotionella känsloupplevelser som kan relateras till olika kroppsliga funktioner. Denna del både tar emot och skickar iväg information till thalamus. Här sker en lateralisering (recapa K2).



MEDIALA PREFRONTALA CORTEX

Viktig del för konsekvenstänkandet, men också för känslomässiga upplevelser och uttryck.

ÅNGEST

Ångest i sig är inget patologiskt utan **en normal funktion** hos människan, som har till syfte att vid upptäckt av fara och hot snabbt reagera med definierade beteenden som leder till överlevnad. Genom att väcka ett obehag när man ser ett lejon på savannen, aktiveras kroppen och vi gör oss redo att fly → vi överlever. **En överdriven reaktion** på fara eller hot leder istället till maladaptiva beteenden, vilka är dem som ses vid ångesttillstånd.

Idag hänger vi inte på savannen längre, men däremot hänger ångesten med. Hotet för människan har skiftat, och överlevnadsvärdet finns idag på andra platser än tidigare. Människan är ett flockdjur och eftersträvar därmed att undvika ensamhet → vi vill passa in och vara omtyckt. Även sjukdom kan innebära att man dör eller

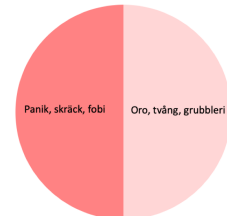
Närhet till hot	Kroppsliga system	Beteendereaktion	Kognitiv reaktion	Typ av ångest	Typiskt för DSM-diagnos
Inget	Ingen autonom reaktion	Inget beteende inriktat på hot	Endast autonom förberedelse att upptäcka hot	Ingen	Ingen
Långt bort eller potentiellt	Viss förhöjd vaksamhet	Förberedelse att hantera eventuella hot	Orostankar, kontrollerade processer, svårt att skifta fokus bort från hot	Oro, ångslighet	GAD
Annalkande	Mobilisering av resurser, ökat autonomt påslag, höjd aktivitet i prefrontal cortex	Beteendehämmning, freezing, annan aktivitet avbryts	Kraftigt fokus på hot, högre kognitiva funktioner tillgängliga för att lösa "hotproblemet"	Ångest	GAD, social ångest
Omedelbart, säkert	Maximalt sympatiskt påslag, kroppens alla resurser används för att hantera hotet, höjd aktivitet i periakveduktala grå substansen	Fight och flight	Högre kognitiva funktioner inte tillgängliga, allt fokus på hot	Rädsla, panik	Paniksyndrom, specifika fobier

blir utstött, och är därmed något vanligt att drabbas av ångest över.

Tabellen visar hur "närheten till hot" ser ut, samt hur kroppen reagerar olika. Till höger listas DSM-diagnos, vilket speglar den diagnos som förknippas med en reaktion som ej uppkommer av förklarliga skäl, såsom ett lejon på savannen.

UPPDELNING

Förr ingick alla dessa begrepp under ångestsyndrom. Idag har man delat upp dessa i två, då man identifierat att det finns olika typer av ångest/syndrombilder och att de härstammar från två olika kretsar i hjärnan. Man talar om den (1) **amygdala-centered circuit** som karakteriseras av panik, skräck och fobi samt (2) **cortico-thalamo-cortical circuit** som resulterar i oro, tvång och grubbleri. Då båda regleras av samma transmittorer som 5-HT, GABA, glutamat osv kan man använda samma läkemedel för de olika syndromen. Däremot bör man veta att överlappningen mellan dessa två system är väldigt stora, och sjukdomarna som snarare tillhör det cortico thalamo corticala systemet kommer fortfarande ha komponenter i det amygdala centrerade.

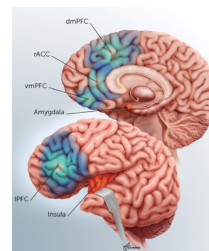
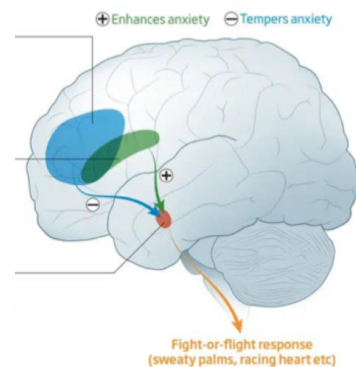


När man talar om **ångestsyndrom** syftar man till den amygdala-centrerade kretsen, som vi går igenom efter vi fått en överblick av vad som sker i hjärnan vid inläring samt ångestreaktioner.

EMOTIONAL REGULATION

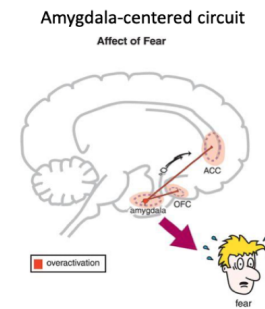
I amygdala, även kallat ångestcentrum, lagras emotionella minnen och lärda reaktioner. Vid trigger kommer det att frigöras hormoner som är ansvariga för fight-or-flight reaktionen. Information kommer att nå **laterala amygdala** genom;

1. **Prefrontala cortex**, som på ett både medvetet och omedvetet sätt kan modulera amygdala. IPFC (l=laterala) och dmPFC modulerar medvetet, medan vmPFC är delaktig i att omedvetet reglera amygdala. Prefrontalcortex modulerar amygdala främst genom att inhibera ångest-känslor. På så vis kan vi på kognitiv nivå modulera och minska ångest. Cortex är även involverat, som tidigare nämnt, i att bilda nya minnen och inlärda ångestresponser. Regleringen sker mer specifikt och är inhibitorisk → **nyttjar GABA för att inhibera ångest**.
2. **Anteriora cingulate cortex** (del av gyrus cinguli) är en mer primitiv och djup del av hjärnan som amplifierar negativ information om ens omgivning, vilket gör att du riktar fokus mot det. Glutamat är som tidigare nämnt excitatoriskt vilket är vad området **nyttjar för att driva ångest** → LTP i amygdala.
3. **Hippocampus** - När det betingade stimuluset är distinkt, som en ton eller ett föremål, är associativ inläring involverande amygdala nödvändig och tillräcklig för att betingningen ska ske. Hippocampus är essentiell för den kontextuella kodningen i allmänhet och spelar en viktig roll för att associera kontextuella stimuli med skadliga händelser.
4. **Sensoriskt cortex** - intryck som går via high road eller low road.



AMYGDALA-CENTERED-CIRCUIT

Vi börjar från början och tittar på vad ångest är i hjärnan, innan vi går vidare till det patologiska uttrycket av ångest. Låt oss börja med ett exempel; vi har en låda med okänt innehåll. När boxen öppnas ser vi att det är en orm, som kan vara farlig, varvid vi blir rädda och oroliga då det finns ett överlevnadsvärde i denna situation. Kort därefter inser vi dock att det rör sig om en leksaksorm, varpå vi lugnar ned oss igen.



Vad händer i hjärnan?

Sensorisk input kommer in till thalamus och går vidare genom 2 vägar

1. **Low road** → Direkt till amygdala vilket aktiverar
 - a. Sympatikus → dilaterade pupiller, ökad puls, ökat blodtryck, bronkvidgning
 - b. Hormonell påverkan → Adrenalin, kortison, insulin, thyroideahormon

Sen kan vi faktiskt tänka efter och resonera om det finns belegg till att bli rädda →

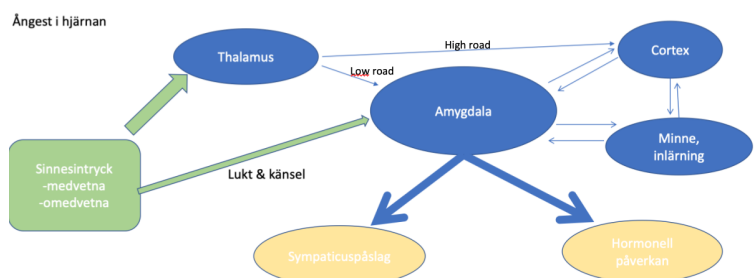
2. **High road** → tar 22 millisekunder längre tid än low road, då denna går via cortex till amygdala. Detta förklarar varför vi kan reagera kroppsligt innan vi är medvetna om det

- a. Cortex kontakter amygdala samt minne och inlärning, vilket leder till att man kan få en inlärd ångest av vissa stimulus. Vid KBT-behandling är det denna cirkel man vill åt och bryta.

- i. Cortex är involverat på många vis, både somatosensoriska

cortex men även prefrontala. Två viktiga kärnor att hålla koll på är dock

1. **vmPFC** → omedveten inhibitorisk reglering av ångest
2. **dIPFC** → medveten inhibitorisk reglering av ångest → denna man vill stärka vid KBT-behandling.

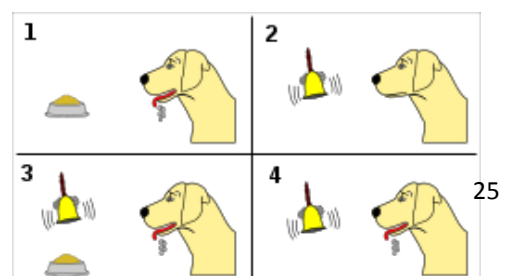


Sensorisk input i form av **lukt och känsel** kan dessutom gå DIREKT till amygdala, utan att passera genom thalamus, vilket gör det svårare i KBT-sammanhang att behandla då det inte handlar om ett inlärningsmönster som bildats från cortex.

OBS! Nedan kommer vi gå igenom grunderna till betingning och dess koppling till hur vissa triggers kan provocera fram en ångestreaktion. Däremot kommer vi stöta på PTSD, som vi tidigare sagt inte är ett ångestsyndrom, men som är väldigt kopplat till ångestsyndrom då den tillhör den **cortico-thalamo-cortical kretsen**. Det som är viktigt att komma ihåg är att detta inte är svart-vitt utan att även sjukdomar som inte har övervägande del i det amygdala-centrerade kretsen har stora inslag av ångest och man kan därmed inte utesluta den kretsen när man tittar på sjukdomsbilden och de symtom som uppstår.

PAVLOVS TEORI

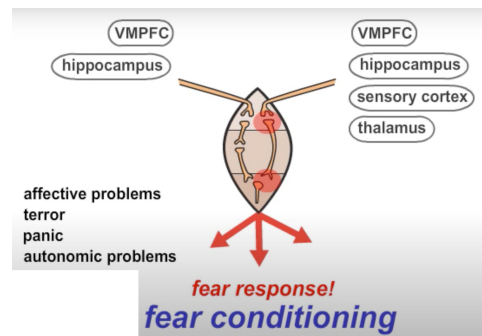
Våra hjärnor är konstruerade för att kunna förutspå såväl goda som dåliga händelser, så att vi kan använda informationen för



att exponeras för saker eller företeelser som vi tycker om och/eller är i behov av samt undvika sådant som är farligt. Denna typ av inlärning sker till största delen oavsiktligt och per automatik. Vid klassisk "pavlovsk" betingning kan ett neutralt stimulus, i form av exempelvis en enkel ton (ljud), vilket saknar egentlig emotionell betydelse, komma att få emotionell innebörd om det associeras med en positiv (t ex god mat) eller negativ (t ex smärtsam stöt) händelse. I Eriks fall utlöste närheten till broar uttalad rädsla eftersom fenomenet kopplades samman med en förestående hemsk händelse dvs. en trafikolycka.

FEAR CONDITIONING - KLASSISK BETINGNING

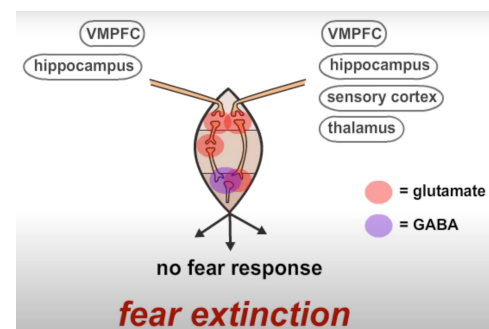
Lateral amygdala kommer att motta dessa signaler som går vidare in i amygdala, antingen genom en två synaps väg, eller en tre synapsväg. Det som kan ske är **fear conditioning**, dvs en typ av inlärning när signalerna går via två-synapsvägen via glutamat direkt till centrala delen av amygdala och man får en **fear-response**. Händer detta dramatiskt, en gång räcker oftast, kan det vara nog för att befästa ett minne. Glutamat kan orsaka plastiska förändringar (genom LTP) där kretsarna lär sig att få en fear-respons automatiskt vid den stimulansen. Denna typ av inlärning är så "hardwired" att den anses vara irreversibel.



OBS! Fear conditioning är en typ (av två ser mer under inlärningsteorin nedan) av associativ inlärning, där ett visst sensoriskt intryck associeras med en "traumatisk" händelse → rädsla.

FEAR EXTINCTION - SYSTEMATISK DESENSIBILISERING - GRUNDEN TILL KBT

Men vissa människors fear-responses försvinner! Hur sker det? Teorin säger att man egentligen aldrig glömmet sin rädsla, vilket skulle ske genom synaptisk tillbakabildning. Istället sker det en **ny inlärning** som tävlar med den ovan nämnda. Inlärningen kan ske genom KBT eller annan dylik psykoterapi, genom att istället nyttja tre-synaps vägen. Det signifikanta med tre-synapsvägen är att den synapsar i *intercalated amygdala* genom att aktivera GABA neuron. **GABA neuron** är inhiberande och kan på så vis inhibera det excitatoriska glutamatet så att fear-responsen uteblir.

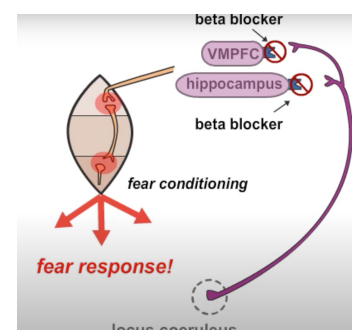


Ett nytt minnesspår skapas, genom att visa att det betingade stimuluset (bro) inte förutspår det obetingade stimuluset (trafikolycka). Genom att upprepade gånger och på olika sätt visa detta för Erik förlorar det betingade stimuluset sin emotionella betydelse till dess att det inte längre utlöser betingad respons (i Eriks fall rädsla). Det ska dock poängteras att associationen mellan broar och rädsla **inte försvinner utan undertrycks**. Detta medför att Erik kan råka ut för fenomenet **spontan återhämtning**, vid vilket åsynen av broar på nytt kan utlösa rädsla.

Tentafråga! Beskriv några olika transmittersystem som är centrala vid ångest? GABAerg signalering hämmar ångest, i motsats till glutamaterg signalering som driver ångest.

PRE-EMPTIVE TREATMENT

En annan tanke för att behandla ångestsjukdomar syftar till att stoppa fear conditioning från att ske från första början. Teorin grundar sig i att blockera noradrenalin och dess effekt i fear respons. Det går ut på att ge



betablockerare kort inpå att ett trauma skett, för att inhibera noradrenalins input från **locus coeruleus** till **vmPFC** och **hippocampus** (som utsöndras till följd av sympatikuspåslaget vid traumat). Då sker inte lika mycket signalering till amygdala för att fear conditioning ska ske och då minskar risken för t.ex. PTSD av traumat.

HUR LÄR VI OSS ATT BLI RÄDDA?

Om man bortser från de predisponerande faktorerna som vi återkommer till så finns det en teori som kallas **inlärningsteorin** (associativ inlärning, se *utveckling*) som består av två delar;

1. **Operant** → typ av konsekvensinlärning där reaktionen förstärker eller släcker ut handlingen. Om jag exempelvis kastar porslin i backen kommer mamma bli förbannad → lär mig att jag inte ska kasta porslin i backen framöver.
2. **Respondent** → Två av varandra oberoende, men simultana stimuli blir betingade. Tänk pavlovs hundar dvs klassisk betigning.

Den **kognitiva teorin** är kopplad till ångestsyndromen, där händelsen i sig inte är det viktig utan tolkning av den. Man drabbas alltså av ångest utifrån feltolkade hot.

Dessutom finns det biologiska förutsättningar, **evolutionärt förberedd inlärning**, som gör att man lättare får ångest av vissa saker, ex spetsiga saker. Dessutom har människan en **individuell sårbarhet**, baserat på bland annat gener och epigenetik.

BIOLOGISKT STÖD FÖR ÅNGEST

- Ser en **hög ärftlighet** för paniksyndrom, GAD och social ångest
- Patienter med paniksyndrom → **lägre tröskel för mjölksyra** och kan därmed få hjärklappningar som utlöser panikångest redan vid väldigt låg ansträngning.
- **Serotonintransportören** → har två alleler, en kort och en lång. Kombinationen s/s samt s/l är mer ångestbenägna än de med l/l. Detta tros bero på att det ger förändrad aktivitet i amygdala och prefrontalt.

PATOLOGISK RESPONS

Vid ex GAD kan man se att

1. Hyperaktivitet och ökad volym i amygdala, anteriora cingulate cortex samt somatosensoriska cortex (postcentrala gyrus)
2. Minskad aktivitet och volym i prefrontala cortex → mindre inhibitorisk signalering genom GABA

ÅNGESTSYNDROM

Tabellen visar en övergripande bild över diagnoser som ingår i ångestsyndrom. Som tidigare nämnt är ångest något alla människor kan känna då det är en varningssignal för farliga event. Men när det stör ens vardag och ej grundar sig i verkliga farliga ting, det är då det klassas som patologiskt. Behovsmedicinerar ofta med bensodiazepiner.

Syndrom	Karaktistika	Prevalens (blandad punkt, års, livsprevalens)
Paniksyndrom	Hastigt påkommen, kulm inom 10 min, klingar av	1-2% livstid
Agorafobi	Ångest/rädsla för platser	2%
Social ångest	Rädsla att bli granskad av andra	7-8%
Generalliserat ångestsyndrom	Ständig ångest kopplad till vardagen	5%
Specifika fobier	För specifikt objekt eller situation	12%

PANIKSYNDROM

Under en livstid är det många som drabbas av en panikattack. Det innebär dock inte att man lider av paniksyndrom, då det måste finnas en oro att attacken skall återkomma som leder till ett undvikande beteende.

Principen för paniksyndrom är ett sinnesintryck som fungerar som en trigger. Katastroftankar kulmineras och bygger upp till en ångestattack som sedan klingar av efter ungefär 10 minuter, varvid man lämnas med en oro att det skall ske igen → **förväntansångest**. Enligt kognitiv teori sker alltså en feltolkning av kroppsliga signaler, vilket leder till den utvecklade panikattacken. Tendensen är att det med tiden blir allt lättare utlösa en panikattack, kan ses som ett slags **Kindlingfenomen** → när man väl fått en, är det lättare att få den andre.



Det finns teorier om att det sensoriskt reglerande **locus coeruleus** (anatomisk struktur som kommit på tenta) i hjärnstammen utövar en **ökad noradrenerg stimulering** av limbiska strukturer, bland annat hippocampus (där minnen lagras). Detta leder till en ökad inpräntning av det emotionellt laddade minnet av panikattacken. Thalamus är även det viktigt, där man troligen har en ökad aktivitet → **sensory overload**, vilket leder till **avvikande perception** (uppfattning) av vad som sker. Detta i samband med **minskad frontal aktivitet** resulterar i konfusion, kognitiv dysfunktion och försämrat arbetsminne. Den ökade utsöndringen av noradrenalin från locus coeruleus beror på ökad stress.

Eftersom det sker en feltolkning av kroppsliga signaler, är **KBT första linjens behandling**, för att lära om och lära nytt.

Personer som drabbas av en panikångestattack brukar uppleva; svettningar, hjärklappningar, känslan av att tappa andan, desorientering, illamående, rädsla att mista kontrollen, frossa/värmevallningar. **TENTAFRÅGA** (skulle nämna 6 symptom)

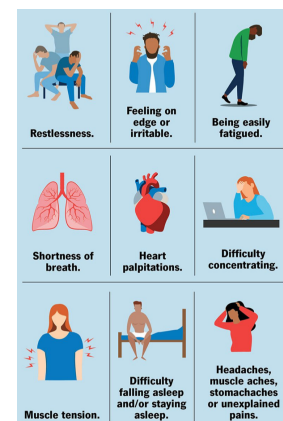
AGORAFOBI

Agorafobi innebär en ångest eller rädsla för minst två platser. Undviker eller fruktar situationen eftersom det kan vara svårt att få hjälp eller ta sig därifrån. Finns inga riktlinjer från socialstyrelsen kring hur det behandlas.

GENERALISERAT ÅNGESTSYNDROM

GAD innebär en överdriven rädsla och oro inför ett antal olika händelser eller aktiviteter under flertalet dagar, under minst sex månader samt svårigheter att kontrollera denna oro. Vad som skiljer detta syndrom från de andra är att det inte rör sig om en specifik plats, sak eller dyl utan handlar om att man ser hot i allt omkring en. Därmed blir det svårare att behandla med KBT eller annan typ av beteendeterapi.

GAD är nära besläktat med depression. Tillståndet behandlas framförallt med läkemedel av två anledningar (1) likt depression (2) svårt att behandla psykoterapeutiskt.



SOCIAL ÅNGEST

Grundar sig i en rädsla att bli granskad av andra. Innan behandling ser man en ökad aktivitet i centrala delar, såsom amygdala, samt minskad aktivitet i vissa prefrontala delar.

SPECIFIKA FOBIER

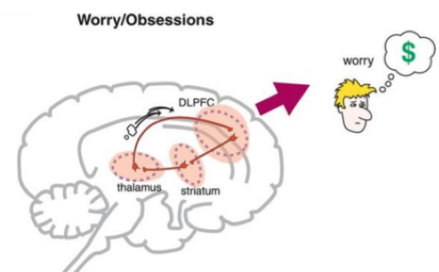
En kraftig rädsla för ett specifikt objekt eller situation som leder till ett undvikande beteende. Här rekommenderas KBT, där man utsätter sig för situationen för att lära om → stå kvar i ångesten, låta den gå över och upptäcka att man har överlevt.



Fobier har en komponent av inlärning men hjärnan har en medfödd konfiguration som gör det lättare att utveckla fobier mot vissa typer av stimuli som t.ex. spindlar, ormar, höjder och blod. Detta tros bero på att denna typ av stimuli varit farliga (eller associerade med farliga situationer) under vår arts utveckling och att naturligt urval därmed gynnat en tendens att lätt lära sig att undvika dem.

TVÅNGS- OCH TRAUMARELATERADE SYNDROM

OCD och PTSD tillhör båda den cortico-thalamo-corticala banan. Dessa är alltså inte ångestsyndrom, men där ångest fortfarande är en viktigt komponent. Till den cortico-thalamo-corticala banan tillhör oro, tvång och grubbleri. En feedback loop som startar och slutar i dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC). Går sedan till striatum, thalamus och slutligen tillbaka till dlPFC. Överaktivering av nervbanorna leder till känslan av oro.



TVÅNGSSYNDROM (OCD)

Tvångssyndrom syftar till en tvångstanke som leder till en tvångshandling. Handlingen kan var **synlig**, så som ritualer och handtvätt, eller **osynlig** som räkneoperation eller magiska tankeritualer. Detta görs i syfte för att neutralisera ångest. Vissa har förmåga att skjuta upp tvång, men gör att de "tvångar igen" när de kommer hem.

PTSD

PTSD är ett trauma som till skillnad från en kris "inte går över". Definitionen är alltså att man återupplever situationer och man därmed blir överdrivet vaksam, vilket leder till undvikandebeteenden. Ofta finns exempelvis mardrömmar, andra sömnproblem och koncentrationssvårigheter.

De flesta är med om något traumatiskt i sitt liv, men långt ifrån alla utvecklar PTSD. Kvinnor utvecklar oftare PTSD, vilket i de vanligaste fallen är kopplade till mer "personliga trauman" såsom våldtäkt. Naturkatastrofer, vilket påverkar en större mängd människor, är dock lika kopplat till utveckling av PTSD.

FÖRÄNDRAD HJÄRNAKTIVITET

- Förhöjd aktivitet i amygdala
- Minskad aktivitet i prefrontala cortex → får svårare att dämpa amygdala
- Minskad aktivitet i hippocampus
- Rubbad HPA-axel, som vid all kronisk stress → flacka kortisolkurvor

BEHANDLING

UNDVIKANDEBETEENDE

Ger en kortsiktig vinst genom att undvika de situationerna som kommer att trigga ens ångest. Dock förstärker det problemet genom att ge hjärnan "rätt" i att det är en farlig situation som bör undvikas → handikapp i vardagen. Detta är alltså en dysfunktionell strategi som patienter ofta tar till innan de får hjälp av vården med bättre strategier. Det viktigaste och första steget i sin egen behandling blir således att INTE UNDVIKA. Ramlar du av hästsadeln, upp på direkten!

BEHANDLING VID ÅNGESTSYNDROM (AMYGDALA-CENTERED-CIRCUIT)

PSYKOTERAPI

Vid psykoterapi så är KBT första linjens behandling mot ångestsyndrom. Behandlingen syftar till att öka dIPFC (top) modulering av amygdala (down), varvid man tror det verkar genom ökad top-downkontroll av ångestresponsen → minskar ångest, genom att lyfta fram det förnuftiga ("det är ju bara en bro").

SSRI

För att nå de djupare, mer primitiva delarna av hjärnan, dvs anteriora cingulate cortex, är SSRI preparat första linjens behandling mot ångestsyndrom. Det riktar sig till att ge en minskad aktivitet från dmPFC till amygdala, vilket skall resultera i en minskad bottom-up kontroll.

BETA-BLOCKERARE

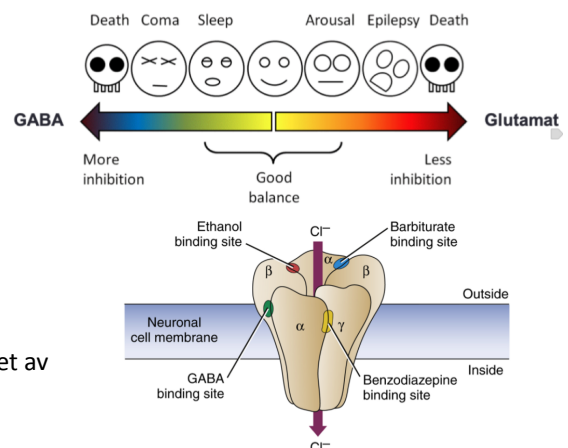
Man kan även rikta fokus till att behandla bakomliggande triggers såsom hjärtklappningar. Vid hjärtklappning så kan man behandla med betablockerare för att minska risken för att provocera fram en panikångestattack. Detta hör sammans med **pre-emptive treatment**, bara att då riktar man sig mot att förebygga att en ångestreaktion läggs på minnet, medan man i detta fall vill förhindra en trigger att utlösa en reaktion.

SEDATIVA/ANXIOLYTIKA/HYPNOTIKA

Denna grupp av läkemedel förskjuter balansen mot inhibition, genom att potentiera GABAs funktion. Bilden symboliserar den ständigt pågående regleringen av **balansen mellan excitation och inhibition**.

- **Anxiolys** - vid låga till måttliga doser verkar det ångestdämpande
- **Sedation** - vid måttliga till höga doser
- **Hypnos (sömn)** - vid höga doser

GABA-A receptorn är en pentamerisk jonkanal som regler inflödet av kloridjoner → hyperpolariserar neuron → inhiberar fyrning.



BARBITURATER

Vid låga doser verkar barbiturater som en **positiv allosterisk modulator** av GABA-A-receptorn, vilket innebär att det kan potentiera GABAs effekt men inte självt öppna den. Vid högre doser verkar de dock som en **ortosterisk agonist**, vilket innebär att de binder till samma site som GABA och kan då självt öppna kanalen → låter kloridjoner flöda in. Vid riktigt höga doser är läkemedlet dödligt och användes förr ofta vid suicid, men även

idag vid avrättning. LM har hög tolerans-utveckling, kan ge abstinens (delirium tremens) och har beroende potential.

BENSODIAZEPINER

Bensodiazepiner binder in till γ -site, och genom positiv **allosterisk modulering** kommer effekten av GABAs inbindning att potentieras. Det finns dock ett inbyggt tak som gör att man inte kan driva LM att verka starkare än kroppsegna mekanismer → dvs saknar egen GABA agonist effekt, och i och med detta saknas en väsentlig risk för dödlighet vid överdosering. Eliminationen varierar i tid och används därav i olika syften. Risk för toleransutveckling

- *Kan vara metabol tolerans (enzymer som bryter ner blir uppreglerade), eller farmakologisk tolerans där receptorer regleras ner.*

Effekten är snabb → risk för beroende → delirium tremens → dödlig abstinens läs under *Alkohol*. Man nyttjar bensodiazepiner i fallande doser för att behandla alkoholabstinens. Beroende är vanligare hos äldre.

- *Beroendeutveckling: Initialt aktiveras hjärnans belöningssystem, vilket ökar incitamentet att inta läkemedlet (positiv förstärkning). Efter hand ökar frekvensen och mängden läkemedel som intas, och mer och mer läkemedel måste intas för att få effekt (tolerans). Om läkemedlet inte intas uppstår abstinens. Över tid börjar individen ta läkemedlet mer och mer för att undvika abstinens, dvs negativ förstärkning.*

Indikationer för att förskriva benzodiazepiner är (1) för att lindra ångest (behovsmedicin), samt (2) som sömnmedel. Exempel på preparat är **diazepam** och **stesolid**.

- *Vid förskrivning måste du informera om (1) risken för beroendeutveckling, fråga om de tar andra (2) opioidpreparat då det kan farmakologiskt interagera.*

VAD INNEHÅLLER EN PSYKISK STATUS?

En psykisk status beskriver (1) **observerade variabler** samt (2) **av patienten rapporterade variabler**. Fokus är dock på den objektiva bedömningen, där psykisk status snarare syftar till att kunna upprepas → bedömning och utvärdering av behandling i framöver. Psykisk status skiljer sig från anamnes, som istället beskriver erhållna uppgifter om patientens hälsa och annan relevant information kopplat till sjukdomshistorien (ärfthet, yrke osv).

Vid bedömning av psykisk status sker ett samtal mellan undersökare och patient, dvs. två personer. Viktigt att tänka på är att vi påverkar varandra i ett samtal, så för oss som undersökare kan det vara bra att fundera på hur **ens egen psykisk status** är i dagsläget. Är jag som undersökare lättirriterad, är det lätt att det smittar av sig på patienten. **OBS!** Viktigt att aldrig glömma bort det somatiska undersökningen och bedömningen, då denna kan innehålla viktig information såsom svett, tremor eller vidgade pupiller.

ALLMÄNT

YTTRE - hur klär sig patienten?

- Uppklädd/nedklädd?
- Kläder efter väder?
- Hel och ren?

VAKENHET - hur alert och vaken är patienten?

- Sänkt vakenhetsgrad?
- Somnolent (extremt trött men kontaktbar)?
- Sederad (drogpåverkad)?

- FLuktuerande?

KLARHET - är medveten och delaktig är patienten?

- Klar?
- Drömmande?
- Rådvill (osäker)?

ORIENTERING - vet patienten...

- Vad klockan är?
- Sitt personnummer?
- Vart hen är?

KONCENTRATIONSFÖRMÅGA - är patienten kapabel att föra ett samtal?

- Röd tråd?

- Hålla sig till ämnet eller hoppar runt mellan olika?
- Uppmärksam?

MOTORIK - hur är personens kroppsspråk?

- Tonus (slapp eller spänd)?
- Motorisk aktivitet (tremor, plockig, mimik)?
- Laddad/agiterad?

TAL - hur talar patienten?

- Taltempo (hämmat eller forcerat)?
- Som förväntat (en upprörd kan tendera att prata snabbare)?
- Svarslatens?

KONTAKT

FORMELL KONTAKT - förmåga att kunna föra ett normalt samtal och svara adekvat på frågor

- Kommer i tid?
- Svarar på frågor?
- Sitter kvar på stolen?
- Ögonkontakt, god eller bristfällig?
- Distanslös? Vet patienten vad som är "lämpligt". Respekterar patienten turtagning?

- Stämmer känslorna överens med orden? En patient som säger sig vara glad, men samtidigt sitter och gråter → nedsatt emotionell kontakt
- Ömsesidig tillit eller misstro till varandra?
- Kan ha nedsatt emotionell kontakt om patient är distanslös och det är svårt att få till ett samtal.
- Litar du på det patienten säger?
 - Svårt vid vanföreställningar, då patienten upplever saker som inte händer. Kan patienten dock förmedla vad denne → god emotionell kontakt

EMOTIONELL KONTAKT - förmåga att kunna förmedla den känsla som beskrivs

STÄMNINGSLÄGE

GRUNDSTÄMNING - stabilt stämningssläge över timmar/dagar, vilket kan vara svårt att bedöma under den korta tid besöket pågår

- Förhöjd, om P är exalterad, euforisk eller forcerad. Mani är det klaraste exemplet på förhöjd grundstämning
- Sänkt, om P är nere eller slapp. Depression är det klaraste exemplet på sänkt grundstämning
- Normal

- Skrattar respektive gråter patienten på lämpliga ställen i samtalet?
- Snabbt skiftande affekter, glad → ledsen på kort tid?

AVLEDBARHET - kan patienten variera stämningssläget och avledas från grundstämningen?

- Kan personen skina upp vid positiva samtalsämnen?
- Viktigt för att bedöma graden av depression. Kan man avleda från de negativa känslorna?

AFFEKTER - patientens förmåga att uttrycka känslor

TANKEVERKSAMHET

TANKEFÖRLOPP

OBSERVATIONER

- Har patienten en röd tråd eller tvärtom desorganiserat tal?
- Tankestopp
- Fastnar man i samma ämne (vanligt hos personer med ångest)?

PATIENTENS BERÄTTELSE

- Subjektivt snabba/långsamma tankar (patientens egna uppfattning)?
- Tanketrängsel - flera olika tankar förekommer i medvetandet samtidigt
- Tankedetraktion - upplevelsen att tankar tas ifrån en, vanligt vid schizofreni → "SÄPO har raderat mina minnen"
- Tankepåsättning - ens tankar kommer som ett tvång utifrån, symtom vid schizofreni
- Tankeutbredning - upplevelse av att alla andra hör vad en själv tänker

TANKEINNEHÅLL

Ett tankeinhåll kan vara präglad av bland annat dominerande affekt (ex. depressivt färgat), av tvångstankar eller misstänksamhet. Tankeinhåll kan även vara icke verklighets-/realitetsförankrad, vilket då kallas för **vanföreställningar**. Ex i journal → patienten ter sig påverkad av syn & rösthallucinationer → stirriga ögon, flackar med blick, "lyssnar åt fel håll", ej orienterad.

Vanföreställningar kan vara primära och sekundära:

- **Primära vanföreställningar** - kännetecknas av att de uppstår utan att andra personer kan förstå bakgrunden till förvillelserna. En person kan ha vanföreställningen att den är förföljd av en liga som trakasserar personen på olika subtila sätt.
- **Sekundära vanföreställningar** - är lättare att förstå för andra personer. Den drabbade personen kan ha hörselhallucinationer med hotfulla röster, vilket medför att personen känner sig förföljd.

Vanföreställningar kan även vara:

- **Bisarra** - fullständigt oantaglig, såsom att utomjordingar bestigit vår planet
- **Icke-bisarra** - personen tror att denne är under konstant polisövervakning
- **Stämningkongruent** - vanföreställning är innehållsmässigt förenlig med antingen ett depressions- eller maniskt tillstånd. Exempelvis att en deprimerad person tror att programledaren på TV verkligen ogillar den som tittar eller att en person i ett maniskt tillstånd kan tro att den är en mäktig gud.
- **Persekutoriska** → upplever sig vara förföljda
- **Paranoida** → överdrivet misstänksam

OBS! Viktigt när det gäller vanföreställningar att bedöma varje patient med respekt för dennes kulturella/religiösa övertygelse.

PERCEPTION

Nedanstående begrepp är svåra att särskilja på, och brukar i de flesta fall klumpas ihop till "hallucinationer". Flera typer av droger kan utlösa hallucinationer, men viktigt att även ha somatiska sjukdomar i åtanke.



- **Hallucinationer** - upplevelse från en sinnesmodalitet utan att denna triggats av yttre stimuli. Exempelvis så hör patienten röster ingen annan hör, eller ser monster där inget annat finns.
- **Illusion** - feltolkning av stimuli som triggar någon sinnesmodalitet. Exempelvis kan dessa patienter se monster där det egentligen hänger en pappershållare.

ATTITYD

Attityd tillför inte den obligatoriska "checklistan" vid psykisk status, men kan vara värt att tänka på ändå för att skapa sig en förståelse kring huruvida patienten är med på banan eller inte.

- Förstår patienten själv att denne är sjuk?
- Hur motiverad är patienten till en potentiell behandling?

SUICID OCH SUICIDRISKBEDÖMNING

Att prata om döden och självmord är svårt, men ändå så viktigt och ingår ALLTID i psykisk status. Till höger ses en bild på fraser som kan vara bra att använda vid jobbiga och svåra samtal om suicid.

Suicidtrappan är ett klassiskt hjälpmedel som används för att få klarhet i hur långt i tankeprocessen en patient kommit. Den börjar med "framtidsplaner", såsom vad P ska göra i sommar eller nästa vecka, för att senare övergå i döds-/självordstankar. De sista punkterna berör huruvida P planerat, förberett och till sist har till avsikt att ta sitt liv.

- ...hur är det med livslusten?
- ...hur tänker du kring framtiden?
- ...du berättar att du mår väldigt dåligt och jag ser på dig att du inte mår bra, kan det finnas stunder när du känner att du inte orkar längre?
- ...du nämnde att du har tankar på att ta ditt liv, kan du berätta mer för mig hur de tankarna går?
- ...du sa att du hade planerat att ta tabletter men gjorde det inte. Vad var det som höll dig tillbaka, vad får dig att fortsätta kämpa?

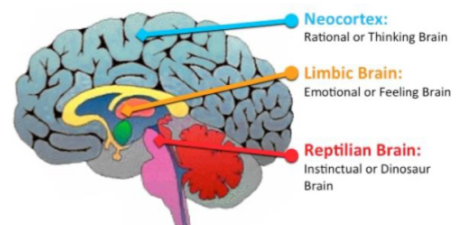
HETT TIPS! Läs igenom de fem fallexemplen kring psykisk status, för ökad förståelse kring hur man formulerar sig.

PSYKISK STATUS

NÄR OCH VARFÖR PSYKISK STATUS?

När patienten söker med psykiatriska symtom eller andra symtom, men du misstänker att patientens psykiska hälsa starkt inverkar och påverkar handläggning och behandling. Detta görs alltid inom psykiatri, ofta på vårdcentralen och inte sällan på andra ställen som ex somatiska akuten. I många fall kan det vara svårt att läsa av en annan persons känslor, och därför är det viktigaste att **våga fråga** → **du kommer aldrig sätta "dumma tankar eller ideer" i någons huvud (rule 101)**

Våra hjärnor består av en treenighet; neocortex, limbiska hjärnan samt reptilhjärna. Alla dessa nivåer talar olika typer av språk, vilket är viktigt att förstå för att i sin tur kunna förstå våra medmänniskor. Förnuftshjärnan (neocortex) kan påverka, men inte helt kontrollera känslorhjärnan (limbiska). En person med ångest inför en tenta kommer aldrig kunna hjälpas av att höra det rationella, "det är ju bara en tenta". För att hantera känslor krävs känslor-strategier.



PSYKIATRISK DIAGNOSTIK

Vid psykiatrisk diagnostik är **Longitudinal Expert All Data (LEAD)** golden standard. LEAD bygger på att systematiskt väga samman flera informationskällor, såsom anamnes, observationer, status (psykiatrisk och somatiskt), symtomskattningsskalor, diagnostiska intervjuinstrument, utveckling över tid samt intervjuer med närstående.

På detta sätt kan läkaren (1) med större säkerhet ställa rätt diagnos samt (2) minimera risken att bakomliggande orsaker och samsjuklighet missas..

DIAGNOSTISKA INTERVJUINSTRUMENT

Till de diagnostiska intervjuinstrumenten hör MINI och SCID-1, vilka endast fungerar som ett **beslutsstöd** för att säkerställa diagnostiken samt skilja ut olika diagnosalternativ.

M.I.N.I. är ett strukturerat intervjuverktyg där patienten endast svarar ja eller nej kring frågor rörande olika syndrom, vilka alla kan uttryckas som ångest (vad patienten upplever och söker för). Om M.I.N.I. används inom primärvården som ett komplement till en integrerad del i det patientcentrerade samtalet kan den symtombaserade diagnostiken förbättras. Därmed skulle fler patienter kunna få en bättre anpassad behandling → minskat lidande och bättre användning av resurser.

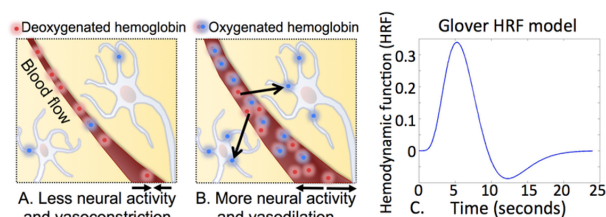
fMRI

Funktionell magnetresonanstomografi är en metod som mäter den hemodynamiska responsen vid en neurologisk aktivitet.

METOD

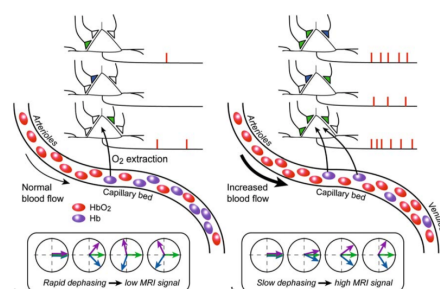
HEMODYNAMISK RESPONS

När nervceller är inaktiva befinner sig halterna av syresatt hemoglobin (oxyhemoglobin) och icke-syresatt hemoglobin (deoxyhemoglobin) på ungefär samma nivå. När de aktiveras kommer de att öka sin förbrukning av syre, varpå lokala responsen blir att öka blodflödet till dessa regioner → halten av oxyhemoglobin ökar. Det ökade blodflödet gör att området i fråga tillförs mer syre än vad nervcellerna kan använda sig av, vilket för tillfället ger en generell ökning av syrehalten i området. Blodflödet gör det möjligt att kartlägga hjärnans aktivitet med några sekunders intervall.



MAGNETISKA EGENSKAPER

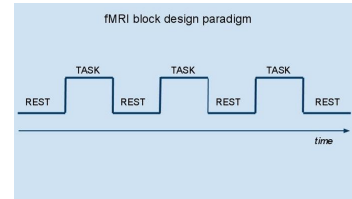
Förändringarna av syrehalten i blodet modifierar blodets magnetiska egenskaper. Deoxyhemoglobinet agerar **dämpande** på magnetsignalen, vilket gör att MR-signalen blir starkare och starkare allteftersom det dämpande deoxyhemoglobinet ersätts av oxyhemoglobin. Denna ökning kartläggs sedan för att skapa en bild av det aktiva området i hjärnan.



- **BOLD** - står för blood-oxygen-level dependent

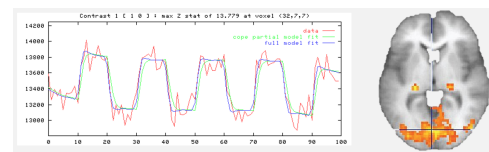
ANVÄNDNINGSMÖJLIGHETER

Med hjälp av fMRI kan forskare se hur hjärnan arbetar medan en försöksperson exempelvis utför en uppgift. På så vis kan forskarna kartlägga hur en specifik aktivitet representeras fysiologiskt i hjärnan, samt vid vilken tidpunkt aktivitet uppstår. Processer som minneskodning, språkliga- och visuella processer kan skådas i realtid med hjälp av fMRI. **OBS!** Uppgiften som försökspersonen ombeds utföra behöver göras om och om igen, aktiviteten kan mätas i impulser.



ANALYS

Den förändring som ses genom BOLD (vågiga kurvan) jämförs med volymetriska bildelement (s.k. voxel, 2x2 mm). Desto bättre de stämmer överens, desto mer aktivitet. Kan även studera korrelationer mellan olika delar i hjärnan, om särskilda delar alltid är aktiva tillsammans exempelvis.



VAD KAN MAN LÄRA SIG?

Hjärnan fungerar som en hierarkisk struktur, där det finns två dominanta processer som styr och med **salience** som switch mellan dem:

- **Centrala exekutiva nätverk** - ansvarigt för lösande av uppgifter och beslutsfattande, fungerar som "det yttre sinnet."
- **Default mode** - aktivt under passiv vila och dagdrömmande, vilket vanligtvis innebär att tänka på andra, tänka på sig själv, minnas det förflutna och föreställa sig framtiden snarare än uppgiften som utförs.

MOTIVATION OCH MÅLINRIKTAT BETEENDE

VARFÖR SKA VÅRDEN BRY SIG OM DETTA?

Vården är bra på att kunna upptäcka komplexa sjukdomar och behandla dem på plats, men när patienten istället återgår till hemmet vilar istället framtiden helt och hållet i patientens egna händer. Hit hör bland annat:

- Följa sin behandling, och i och med detta ta mediciner, med ev obehagliga biverkningar - *Compliance*
- Äta annorlunda, alltså mat som kanske inte smakar lika gott men är bättre
- Ökad fysisk aktivitet, vilket resulterar i ökad ansträngning i vardagen
- Välja hälsosamma belöningar framför droger, och på så vis skjuta upp lyckan

Genom att förstå motivation och målinriktat beteende, kan vården preventivt hjälpa patienten att fortsätta med sin behandling istället för att skicka hem dem och utgå från att de kommer göra det.

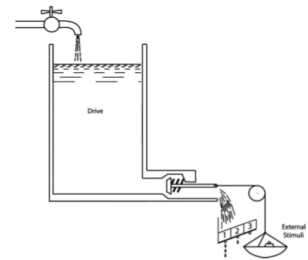
MOTIVATION HOS MÄNNISKAN

Människan som organism har genetiskt inte ändrats på lång tid, medan prioriteringar samt vardagliga förändringar händer jämt och ständigt. Detta har tvingat oss att utveckla en förmåga att kunna rikta vår energi mot det som i stunden är viktigast. Exempelvis att en hungrig person prioriterar att äta, precis som en trött

personen prioriterar att vila. Hade vi levt ett liv där var dag var den andra lik, så hade tydliga instinkter varit energimässigt fördelaktigt. Våra liv ser inte ut så, och i en föränderlig miljö krävs mer **flexibilitet**.

MOTIVATION - EN TEORETISK MODELL

Den första modellen som beskrev motivation jämförde det hela med en hydraulisk apparat. Ett beteende hos en person kräver drivkraft (energi), och primärt så ökar en persons drivkraft (likt vattnet i tanken, se bild till höger). När externa stimuli inkommer, såsom förhöjda hormonnivåer eller sinnesintryck, utlöses ett beteende från personen → handling mot målet (ett målinriktat beteende). Desto mer drivkraft som finns lagrad, desto mer motivation kan en person få för att göra något.



Riktigt så lätt som ovan beskrivet är det dock inte, utan för att komma så nära dagens sanningen behöver motivation delas upp i två komponenter:

- **Appetitiva fasen (incentive motivation)** - incitamentet att sträva/jobba mot målet → vi VILL någonting. Under denna fas anstränger sig individen så länge det eftertraktade stimulit är frånvarande. Exempelvis är det under denna fas som en hungrig person gör av med energi för att gå till ICA och handla mat, då denna person VILL äta.

Vår målinriktade flexibilitet är livsviktig på så vis att den, i takt med att omgivningen förändras, drar igång appetitiva faser vars mål är riktade mot olika **“hedonic rewards”**.

- **Konsumerande fasen (hedonic reward)** - när det eftertraktade stimulit är mottaget släpper den konsumerande reaktionen, varefter det drivande beteendet upphör och efterföljs av ett tillstånd av tillfredsställelse. Under denna fasen NJUTER vi av det vi eftersträvat → värdet av hedonic reward är likställt med hur mycket vi njuter av det. Exempelvis är detta när vi slutligen börjar äta den mat vi tidigare varit och handlat. Stimulit hunger försvinner, varpå vårt drivande beteende att handla samt laga mat upphör och allt resulterar i att personen tillfredsställd sitter och NJUTER av sin mat.

Vårt att känna till är även att den **fysiologiska drivkraften interagerar med motivationen**, på så vis att värdet av den konsumerande fasen (den vi drivs emot) är modulerat av det fysiologiska tillståndet → kolhydratrik mat smakar bättre när man är hungrig, precis som salt aldrig smakat godare än efter ett hårt träningspass. Detta fenomen är kallat **alliesthesia**.

DEN FELAKTIGA BILDEN BAKOM BEROENDE

Skulle en person sträva mot en hedonic reward, som sedan visar sig inte vara så bra som denne förväntade sig lär sig hjärnan av misstaget och kommer i framtiden inte att drivas mot samma mål. I en enkel värld borde detta leda till att människan successivt endast strävar mot saker som denne mår bra av... men tyvärr är ju så inte fallet.

Människor gör vardagligen saker som är helt meningslösa, och ibland även skadliga. Vissa fortsätter till och med att göra saker trots att dem inte njuter av de och **beroende** är i dagsläget den bästa förklaringen till dessa beteenden, men fenomenet bakom beroendebeteenden är bredare. En första tanke många får är att missbrukare använder droger för att bli höga, men det är **FEL!**

Allt eftersom beroendet utvecklas, blir personerna i fråga mindre och mindre höga (till följd av tolerans) samtidigt som de börjar ta mer och mer skada av sitt missbruk. Trots detta, blir jakten på droger allt starkare under tiden beroende utvecklas. Hur är detta rimligt, om det är hedonic reward som driver motivation?

STYRKAN AV CUES

Svaret på den världsomvändande frågan ovan är att miljömässiga signaler (kallade "cues"), som associeras med en belöning, i sig själva blir eftertraktade. I dessa fall handlar det om en **konditionerad motivation**. Cues blir associerade med dess belöningsvärde, vilket förändrar den neurala representationen och får en cue att både fånga uppmärksamhet och upplevas som ett eftertraktat stimuli. Personen får således allt lättare att trigga igång den **appetitiva fasen**, då denna förknippar cue med en förväntad belöning.

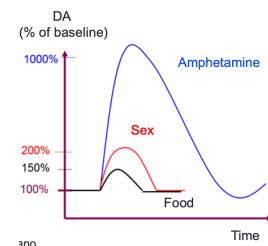


På bilden till höger ses en back med öl, vilket får en hel del av oss att bli sugen på att ta en. Detta beror dels på att vi tycker öl är gott, men även att vi associerar "att ta en öl" med bra erfarenheter såsom sammanhang där man är omgiven av kompisar.

MOTIVATION PÅ NEUROBIOLOGISK BASIS

Det första experimentet som påvisade hjärnans belöningssystem var ett där råttor gång på gång återvände till den plats där de fick stimulering, där varje **stimulering var belönande**. Råttorna började således att jobba för att nå den specifika platsen för stimulering, vilket fick stimuleringen att vara motiverande. Elektroden, i vilken stimuleringen kom, var placerad i det **mesolimbiska systemet** → **dopaminfrisättning**.

Testet kom att kallas för **intrakraniell självstimulering**, där det tydligt har visats hos både människor och djur att det ligger i vår natur att vara villig att jobba för att erhålla den beroendeframkallande substansen dopamin. Både genom naturlig belöning (god mat eller sex) eller genom droger, där droger just är beroendeframkallande på grund av att de är mer potenta än vardagligt stimuli (se bild). En människa med möjlighet att ge sig själv dopamin genom att trycka på en knapp kommer att trycka på knappen.



DOPAMINERGA KRETSAR

Motivation är en **benägenhet att röra sig i någon bestämd riktning**, där motivation medieras av den limbiska (ventrala) kretsen från **ventrala tegmentum** till **nucleus accumbens**. Själva motoriken att utföra det en person är motiverad av att göra medieras istället av den **kortikokortikala (dorsala) kretsen** från **substantia nigra till striatum**.

Båda kretsarna är beroende av dopamin, och vid förstörelse av dopaminsystemet har det visat sig att motivationen försvinner till 50%. Den **appetitiva fasen** försvinner, medan den **konsumerande fasen** består. Detta innebär att drivkraften att gå och handla/laga mat försvinner, men blir man matad kan personen fortfarande uppleva njutning.

BELÖNING

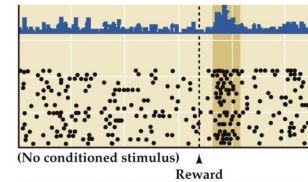
"Ett beteende som fick dig erhålla belöning igår, behöver inte göra det imorgon. Vår förmåga att kunna lära samt lära om när det kommer till belöningar är centralt för vår överlevnad"

ETT EXPERIMENT

I ett berömt experiment studerade Schultz apor som utrustats med elektroder i mellanjärnan. Elektroderna registrerade basalaktiviteten hos en grupp nervceller, samt förändringar i denna aktivitet vid olika händelser som inträffade efterhand som aporna lärde sig att en viss signal förutspådde belöning, i form av druvjuice.

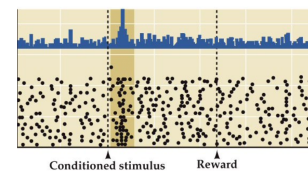
EN ICKE-LÄRD HJÄRNA

En oväntad belöning kommer att få dopaminerga celler i VTA att öka deras fyrningsfrekvens, vilket i apornas fall hade varit om de från ingenstans fick ett glas med druvjuice. DA-cellerna ökar, i detta fall, deras frekvens i den stund då aporna mottager glaset med druvjuice.



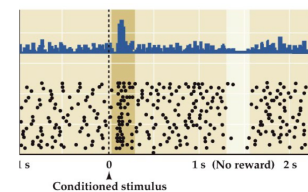
EN LÄRD HJÄRNA: CUE EFTERFÖLJS AV BELÖNING

Efter att aporna lärt sig att en viss signal, en cue, åtföljs av belöning ökar aktiviteten i DA-neuronen redan vid signalen, istället för när själva belöningen mottas. Om belöningen sedan är "as good as expected" bibehålls basalaktiviteten i DA-neuronen, vilket innebär att fyrningen förblir oförändrad (se bild).



EN LÄRD HJÄRNA: CUE EFTERFÖLJS INTE AV BELÖNING

Skulle belöningen, vid ett senare tillfälle, sedan utelämnas efter sin cue uppstår det som kallas för "**reward prediction error**" (förväntningen var högre än belöningen). DA-neuronen ökar sin aktivitet som vanligt vid cue, men får supprimerad aktivitet då belöningen uteblir → "worse than expected", vilket får aporna i stunden att må sämre.



Sammantaget kan följande slutsats dras:

- **Om utgången är bättre än förväntat** → DA-neuronen ökar sin fyrningsfrekvens vid belöning
 - Utfall A → ingen frisättning tidigare om inlärd cue inte finns
 - Utfall B → frisättning vid cue då man förväntar sig 100kr, men istället får man 1000 → därmed en ökad belöning
- **Om utgången är som förväntat** → ingen förändring i fyrningsfrekvens vid belöning (men högre vid cue)
- **Om utgången är sämre än förväntat** → minskad fyrning från DA-neuronen belöning (men högre vid cue)

ASSOCIATIV INLÄRNING

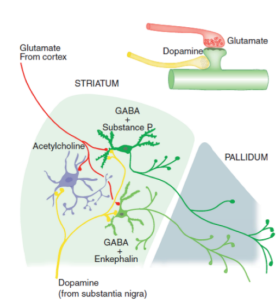
Skulle denna händelse fortsätta i framtiden, att cue inte efterföljs av belöning, kommer **reward prediction error** vara en lärosignal för aporna, vars DA-neuron med tiden lär sig att inte öka deras fyrningsfrekvens vid cue → slutar associera en cue med belöning.

Dopamin är på så vis är en viktig inlärningssignal, då det associerar/binder samman värdet av en belöning (**hedonic impact**) med det nödvändiga arbetet (**incentive motivation**). Med andra ord handlar dopamin inte om lyckan av belöningen, utan om lyckan efter **strävan** av belöningen → ger ökad fyrning under den **appetitiva fasen**, istället för under den **konsumerande fasen**.

Case: Alfred tycker egentligen inte om att gå till tandläkaren. Redan i väntrummet finns en lukt han tycker ger obehagliga associationer/minnen och hörs ljud av tandläkarborren så känns det ännu värre, redan innan han kommit in på undersökningsrummet. Detta fenomen är en typ av fear conditioning, som även kan kallas för betingad aversion (motvilja), och centralt för detta är amygdala. Fear conditioning är en **enkel form** av associativ inlärning.

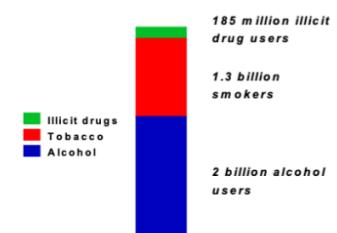
INLÄRNING PÅ CELLULÄR NIVÅ

Det är dopamin och glutamat, som via samtidiga konvergerande signaler, tillsammans skapar inlärning. DA från VTA ger en motiverande signal och glutamat från cortex, hippocampus och amygdala ger signaler om kontext. När dessa två signaler **sammanfaller** förstärks synapser, varpå vi skapar oss en LTP. Vi lär oss att associera en kontext (en lampa lyser) med belöning (apan får druvjuice), genom att fyrningen av glutamat och dopamin sker samtidigt i samma synapser. Detta leder till inlärning, och får oss att sträva efter att göra en kontext igen. Skulle kontexten framöver sedan inte sammanfalla med belöningen, kommer glutamat och dopamin inte sammanfalla lika ofta → LTD



BEROENDE

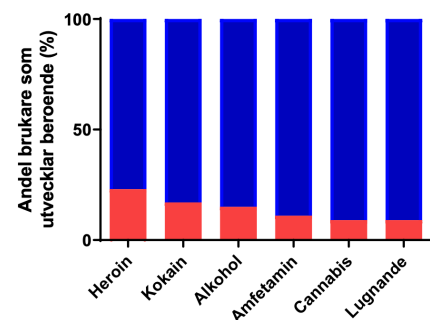
Användningen av psykoaktiva substanser står idag för 9% av den globala sjukdomsburden. Ur ett **populationsperspektiv** är alkohol betydligt värre än narkotikapreparat. Det är fler som brukar, och leder på så vis även till att fler människor mister sitt liv på grund av alkoholen. När det kommer till det **individuella perspektivet** dock så är mortalitetsrisken 3x så hög vid bruk av intravenöst narkotika kontra alkohol.



Trots ovanstående, samt med vetskap om de negativa konsekvenserna, fortsätter ändå en viss andel att brukar vissa substanser. Hur kommer detta sig, och varför utvecklar inte alla ett beroende?

VEM BLIR BEROENDE?

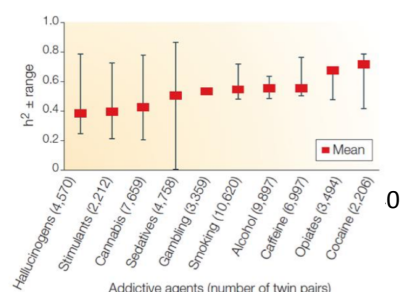
80-90% av den vuxna befolkningen dricker alkohol, och majoriteten av dessa gör den med kontroll. Det finns dock en stor minoritet, oavsett substans, av sårbara individer som fortsätter. I bilden till höger ses en uppskattad andel av regelbundna användare av olika substanser som utvecklar ett beroende, och det häpnadsväckande för många är att **ENDAST ¼ av alla regelbundna droganvändare utvecklar ett beroende.**



Viktigt att ha koll på inför vårt framtida yrke är att **INGEN** är immun mot ett beroende, men att det finns vissa sårbara människor som lättare fastnar. I den äldre generationen samt inom stor del av dagens vård (tyvärr) dominerar tankesättet om att personer som utvecklar ett beroende har en "karaktärsdefekt", att dessa människor helt enkelt bara är dåliga människor som tar dåliga beslut...

ÄRFTLIG SÅRBARHET

Heritabilitet är andelen varians, som orsakas av genetiska faktorer, av en specifik egenskap i populationen. Detta beräknas med **Falconers formel**,



vilket är en matematisk formel som används i tvillingstudier för att uppskatta det relativa bidraget från genetik, kontra miljö till variation i en viss egenskap → egenskapens heritabilitet. Skillnaden baseras utifrån tvillingkorrelationer. Detta är inte helt lätt att förstå, men heritabiliteten för beroendesjukdomar är mellan 40-70% beroende på drog → summa summarum, **genetik spelar stor roll**.

MILJÖFAKTORER

Miljöfaktorer har också en viktig roll i patogenesen av beroende, men det står för en klart mindre komponent av risken i jämförelse med genetik. Av alla miljöfaktorer är det i huvudsak de, så kallade, "non-shared environments" (faktorer som tvillingar INTE delar) som har störst påverkan på beroendutvecklingen. Hit hör bland annat stress samt tidiga livstrauman. Trots att miljöfaktorer har mindre påverkan än genetik är de allra viktigast när det kommer till preventiv behandling, då miljöfaktorer är modifierbara riskfaktorer till skillnad från genetiken.

VAD ÄR ETT BEROENDE?

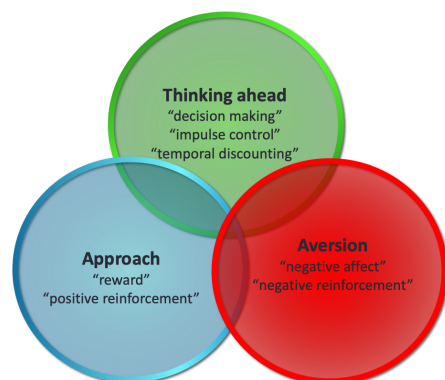
Vad är det som karakteriserar ett beroende? Nedan nämns viktiga nyckelkomponenter!

- **Kontrollförlust** → ex. försökt sluta, men misslyckas → frontala cortex nedregleras
- **Negativa konsekvenser** → beteendet går ut över ex. jobb och relationer. Det har en negativ påverkan på personens hälsa, och försätter denne lättare i riskfyllda situationer (rattfylleri eller slagsmål)
- **Överdrivet begär** → viktigare med substans än att kunna betala nästa hyra → sensitisering av *wanting*.
- **(Fysiska konsekvenser)** → utvecklat abstinenssymtom, vilket dock inte är en nyckelkomponent. Abstinensen försvinner efter ett par dagar, men det gör inte beroendet. Den negativa förstärkningen kan sitta i i flera år.

PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER

Vid utvecklingen av beroende är det flera system i hjärnan som interagerar med varandra, och dessa kan för enkelhetens skull delas upp i tre stycken domäner:

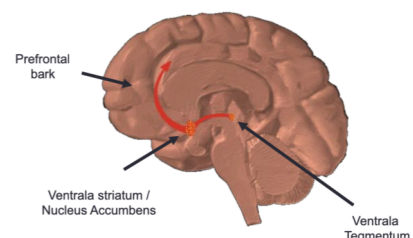
1. **Approach** - det system som motiverar belöningssökande från första början → positiv förstärkning.
2. **Aversion** - baksidan av medaljen, det system som utvecklas för att hålla oss borta från trubbel → negativ förstärkning.
3. **Thinking ahead** - utgörs av frontalloben, som bland annat sköter våra val vi gör utifrån konsekvenstänkande, impuls kontroll samt tidspreferens (mer om detta längre ned).



APPROACH

"Droger kidnappar hjärnans belöningssystem"

Alla beroendeframkallande medel aktiverar, antingen direkt eller indirekt, de mesolimbiska dopaminerga neuronerna. Man kan uttrycka det som att man utvecklar ett orimligt högt motivationsvärde genom potentiering av VTAs signalering till n. Accumbens. För att sätta citatet ovan i kontext är beroendeframkallande medel mer potenta än vardagliga händelser, vilket innebär att dopaminfrisättningen med droger når nivåer som i vardagen inte går att uppnå på annat sätt. Approach drivs av **positiv förstärkning** vilket



går att läsa mer under aversion (står med där för att lättare kunna jämföra det med negativ förstärkning)

Viktigt att känna till är att dopamin inte bara är transmittorsubstans mellan VTA och nucleus accumbens, utan att det även påverkar prefrontalcortex. Prefrontalcortex är den del av hjärnan som ansvarar för den verkställande funktionen: beslutsfattande och problemlösning, minne, omdöme och impulskontroll. Dopamin verkar reglerande på en stor del av dessa funktioner.

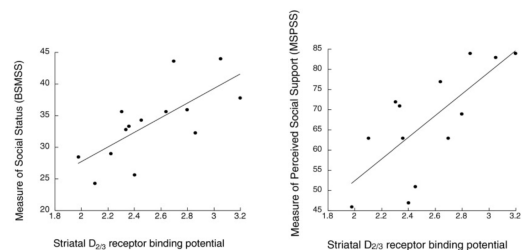
DOPAMIN OCH D2-RECEPTORER

Flera studier har visat att **dopaminfrisättning och subjektiv upplevd eufori korrelerar väl** med varandra, men ändå blir inte alla beroende. För att krångla till det lite har det kunnat påvisats en **individuell variation vad gäller densiteten av D2-receptorer** i hjärnan, vilket kunnat förknippas med euforiupplevelsen av centralstimulantia. Sårbara individer har visat sig ha färre D2-receptorer, vilket gör att dessa upplever mer välbehag vid samma mängd dopamin som en med fler D2-receptorer (vid högre dopaminpåslag än vad som naturligt kan åstadkommas).

Vid studerande av detta hos apor observerades ytterligare en intressant aspekt, i form av **sociala faktorer interaktion med dopaminfunktionen**. Den dominant apan uttryckte fler D2-receptorer än den apan med lägre status i flocken. Apan med lägre status var även, likt förväntat mer intresserad av kokain än den dominant apan. Den dominant apan togs sedan ur sin kontext och sattes i en ny grupp, där den istället sågs som udda → densiteten av D2-receptorer sjönk och den tidigare dominant apan blev mer angelägen att bruka kokain. Samma scenario kan anknytas till mänskliga barn som byter skola, då de hamnar i en ny klass och riskerar att inte "komma in i gruppen".

Vid studerande av sociala faktorer påverkan hos människan observerades samma sak som i apflocken. Folk med **låg socioekonomisk status har lägre densitet av D2-receptorer** och löper på så vis **högre risk för beroendutveckling. OBS!**

Heiligs egna spekulaton: En person med låg D2-densitet är inte så van med att uppleva belöning, vilket gör att en amfetaminkick får den att känna en eufori de inte kunde föreställa sig fanns. En person med hög D2-densitet lever istället en vardag som ofta ger små former av belöning, vilket får en överdriven ökning av dopamin att istället upplevas som obehaglig. Viktigt är dock att INTE likställa framgång med lycka!

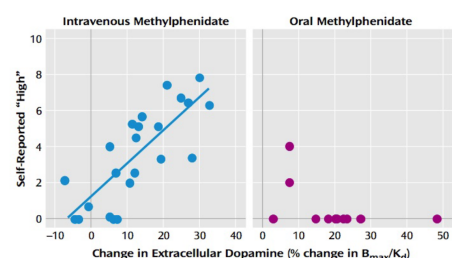


D2-RECEPTORERNAS FUNKTION

D2-receptorer sitter ofta på GABAerga neuron, vilka i VTA bland annat synapsar till dopaminerga neuron. D2-receptorn är Gi kopplad, vilket vid aktivering inhiberar de GABAerga neuronen → ytterligare aktivering av de dopaminerga (bromsar bromsen)

KINETIKENS ROLL I BEROENDE

Godis har högre belöningsvärde än en grov brödlimpa, trots att de innehåller samma mängd socker. Farmakokinetiska egenskaper hos ett ämne spelar stor roll för dess belöningsvärde, där ett högt belöningsvärde (upplevd eufori) korrelerar väl med dopaminfrisättningens hastighet. Desto snabbare ett ämne når hjärnan och aktiverar dopaminfrisättningen, desto intensivare belöningsvärde kommer personen att uppleva. Generellt är när mer fettlösliga ämnen CNS snabbare, vilket är anledningen till att heroin (morfin + metylgrupp) ger en snabbare och högre kick än morfin.



I bilden till höger ses dopaminfrisättning i korrelation till subjektivt upplevd eufori vid administrering av metylfenidat på olika vis. Då den orala administreringen inte leder till upplevd eufori (förutom hos två avvikande individer) används detta flitigt i läkemedel mot ADHD.

KLINISKT DILEMMA

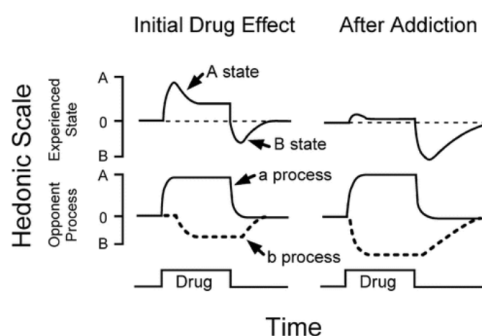
Ovan har det konstaterats att "belönings effekter" är viktiga för beroende, då det leder till **positiv förstärkning** och en motivation/strävan att få återuppleva belöningen igen. Med tiden utvecklas dock tolerans (färre receptorer och fler nedbrytande enzymer) för drogens euforigivande egenskaper, vilket därmed borde minska incitamentet att bruka drogen... men istället så ökar det i takt med att beroendet utvecklas. Detta förklaras med nästkommande domän, aversion.

AVERSION - THE DARK SIDE OF ADDICTION

ALLOSTATISK FÖRÄNDRING AV HJÄRNFUNKTIONEN

De flesta processer i vår kropp är reglerade enligt **opponent process theory**, vilket enkelt sätt kan förklaras som två system som jobbar mot varandra (tänk typ sympatikus kontra parasympatikus). Det ena systemet utgör gasen och det andra bromsen, vilket gör att de hela tiden balanserar ut varandra → homeostas upprätthålls i kroppen.

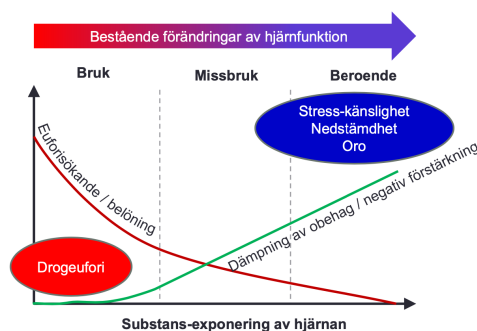
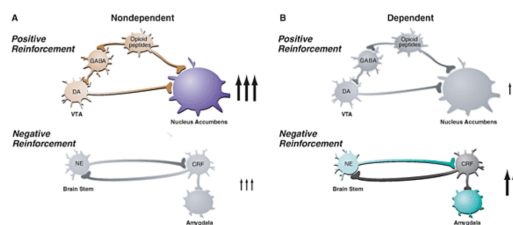
När vi upplever belöning är det process (a) som driver detta, men för att denna upplevelse inte ska braka iväg balanseras denna ut av en motprocess (b). Det som i bilden redovisas som "A state" är den tiden personen i fråga upplever mer eufori än i normala fall, medan "B state" är den tid personen upplever mer obehag. Likt bilden visar kommer alla belöningar (gott med efterrätt) att följas av en liten obehagskänsla (rackarns, är den redan slut), och detta för att vi ska kunna återfå balansen för att senare igen på nytt kunna uppleva en belöning. Detta kallas för **affektiv homeostas**, eller **allostas**.



FRÅN LÄNGTAN ATT UPPNÅ NJUTNING TILL LÄNGTAN ATT KOMMA BORT FRÅN PLÅGA

Vid regelbundet användande av beroendeframkallande substanser kommer dock de två olika processerna att påverkas olika:

- **Den positiva förstärkningen**, som driver **approach** och skapar eufori vid brukandet av drogen, kommer med tiden att utvecklas tolerans mot substansen som används. Detta görs både genom nedreglering av antalet receptorer samt genom uppreglering av nedbrytande enzymer. Detta gör att personen med tiden kommer behöva ta mer och mer drog för att uppleva samma eufori (hedonic impact).
- **Den negativa förstärkningen**, som skapar obehagskänsla, kommer i motsats med tiden att uppregleras till följd av **neuroadaptation**. Detta leder



till att tiden för njutning (A state) successivt förkortas, samtidigt som obehagskänslan (B state) börjar infinna sig under längre och längre tid. Detta får "den tidigare euforin av att ta drogen" att bytas ut mot "fruktansvärda obehagskänslor av att INTE ta drogen". Många av de som söker vården på grund av beroendesjukdomar har inte upplevt eufori på flera år, utan lever miserabla liv utan deras beroendesubstans → viktigt att förstå vid behandling.

På den övre högra bilden ses neuroadaptationerna schematiskt, medan det på den nedre högra bilden istället ses ett ungefärligt händelseförlopp.

OBS! Det som skiljer positiv och negativ förstärkning är anledningen till varför ett beteende ökar.

BRA BEGREPP

Sensitisering och habituering betyder ett **ökat** respektive **minskat** svar på ett stimulus vid upprepad exponering. Vid långvarigt alkoholintag kommer kretsar i hjärnan att "vänja sig" vid närvaron av alkohol och en del alkoholeffekter kommer att habitueras/minska. Detta är en orsak till toleransutveckling. Samtidigt blir alkoholen viktigare och viktigare för personen som dricker, vilket tyder på något man kallar "incentive sensitization" → får ökad "wanting", vill ha mer drog.

THINKING AHEAD - IMPULSIVITET

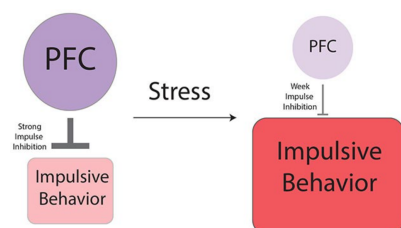
Nedreglering av prefrontala cortex leder till att man ej kan kontrollera nycklar som drivs av belöning/bestraffning

ACTION IMPULSIVITY

Är en ute på stan en solig dag och ser ett gäng kompisar på andra sidan gatan som sitter på ett trevligt fik får vi alla impulsen av att gå dit och sätta oss med dem, men när frontalloben sedan meddelar att klockan endast är 11.00 en tisdag och du har flera patienter kvar för dagen och endast är nere på stan för att göra ett kort ärende är det många som ändå håller sig från att gå dit. Detta kallas för **top-down reglering** och styrs av prefrontalcortex (konsekvenstänk), men vissa personer har sämre förmåga att inhibera beteenderesponser → låg impuls kontroll, vilket är en riskfaktor för beroendeutveckling då dessa blir mer exekutiva (utför grejer).

Exempel på individer med försämrad impuls kontroll är personer som dricker alkohol samt personer med ADHD, då de har en fördröjd mognad av hjärnan där frontalloberna mognar sist. Behandlas dock barn med ADHD tidigt reduceras deras risk för beroende nästan ned till samma nivå som de utan ADHD.

OBS! Oavsett vilket utgångsläge en person har, så kommer stress ALLTID nedsätta kognitiv top-down kontroll.



WAITING IMPULSIVITY

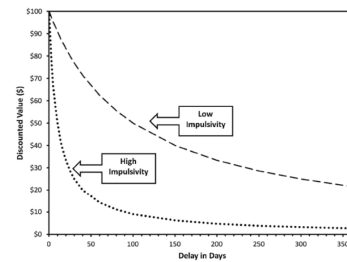
Underdimensionen av impuls kontroll kallas för waiting impulsivity, vilket beskriver en persons förmåga att reagera innan belöning. Det klassiska testet i detta fall kallas för "The Marshmallow Test" och bygger på att man frågar barn huruvida de vill ha en marshmallow nu eller två om 10 min.

- Hos barn under fyra år väntar INGEN 10 min



- Hos barn strax över fyra år ses tilltagande förmåga att kunna vänta för att få belöning, dock stor individuell variation

Detta kan även kopplas till vuxna människor, där människor rent generellt värderar belöningar längre fram som mindre värda än de i stunden. Folk med hög impulsivitet minskar värdet på framtida belöningar snabbare än folk med låg impulsivitet. Vid problematik med hög impulsivitet kan nära belöningar (köpa droger) slå över mer långsiktiga belöningar (kunna betala räkning för hemmet).



ÅTERFALL

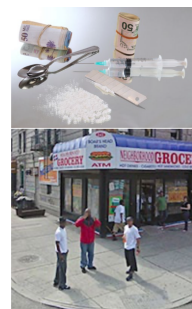
"It's easy to quit drinking. I've done it a thousand times"

Den största utmaningen för all beroendebehandling är **att förhindra återfall**. Frekvensen för återfall med olika beroendemedel är både hög och likartad. Ungefär $\frac{2}{3}$ kommer att ha återfall inom ett år.

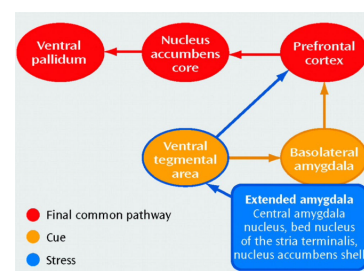
DROGMINNEN

Drogminnen är en kraftfull trigger för både sug och återfall. På föreläsningen togs fyra olika triggers av drogminnen upp:

- Diskreta cues** - ting som förknippas med drogen. Dessa är potenta, men inte lika kraftfulla som de kontextuella.
- Kontextuella cues** - upplever ett sammanhang som förknippas med drogen. Kan exempelvis vara gathörnet där drogen inhandlades med vänner. Bara att vistas där, med dess ljud och doft, är en den mest kraftfulla triggern
- Priming** - när en får i sig en liten dos av drogen → trigger
- Stress** - är en kraftfull trigger, vilket bland annat ses tydligt hos folk med PTSD där ungefär 50% utvecklar beroendesjukdomar. En före detta beroende som utsätts för stress/trauma tenderar att få ett ökat sug efter sin tidigare beroendesubstans → vill komma ner i lugn. **VIKTIG!**



Bilden till höger visar olika ingångsvägar (cues och stress) till den gemensamma vägen, som resulterar i ett sug. De sista stegen i kedjan, ventrala pallidum (basala ganglier) och nucleus accumbens, kommer vid aktivering driva upp motivationen igen att söka efter drog.



CELLULÄR OCH MOLEKYLÄR NIVÅ

Detta är exakt samma sak som betingning, eller inlärning som går igenom under *motivationsbeteenden*. Drogen kommer frisätta dopamin i nucleus accumbens vilket är en signal som visar att det vi upplever är eftersträvänsvärt och viktigt. Samtidigt som detta sker kommer omgivningen signaleras till accumbens (och relaterade områden) via kortikala strukturer genom glutamat. Denna samtida stimulans av dopamin och glutamatet kommer ge upphov till temporal summation (starkare signal i synapsen), varpå det sker en plastisk förändring (LTP).

BEROENDE = HJÄRNSJUKDOM ELLER DÅLIG KARAKTÄR?

I vissa aspekter kan beroende ses som en **hjärnsjukdom**, då det finns betydande genetiska aspekter → droger har i synnerhet starka effekter på hjärnan hos sårbara individer. Farmaka kan hjälpa, och det finns i flera fall tydlig komorbiditet (ex. ADHD) kopplat till beroendeutvecklingen.

Det finns dock ett visst antal särdrag från de flesta klassiska hjärnsjukdomarna. Ett tydligt exempel är att det måste finnas tillgång på substansen samt teoretiskt ett val → kan inte bli beroende av alkohol utan att ha testat. Samtalsterapi kan ha effekt, och ibland sker även spontan tillfrisknande. Ett stort **OBS** är dock att flera av dessa särdrag påträffas exempelvis vid depression och ångestsjukdomar.

BEROENDEMEDEL

Beroendemedel aktiverar mesolimbiskt DA på OLIKA sätt, men slutresultatet är LIKRIKTAT. Man delar upp beroendemedel i 6 huvudgrupper, varvid vi kommer att gå igenom 4 primära (vanligaste i kliniken):

1. **Opiater och opioider** - ex morfin, heroin, kodein, metadon
2. **Sedativa** - Alkohol, bensodiazepiner
3. **Centralstimulantia** - amfetamin, ecstasy (MDMA), khat
4. **Kokain** - crack, kokain.

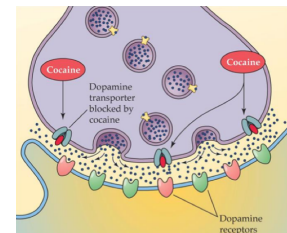
KOKAIN

FARMAKODYNAMIK

Ger blockad av nedanstående monoamintransportörer, vilket gör att kokain ökar den synaptiska transmittorkoncentrationen

- **DAT (dopamin)** → viktigt för eufori. VIKTIGAST för effekten
- (NET → ökar noradrenalin)
- (SERT → ökar serotonin)

För belöningseffekter är den snabba dopaminökningen i **nucleus accumbens** central.



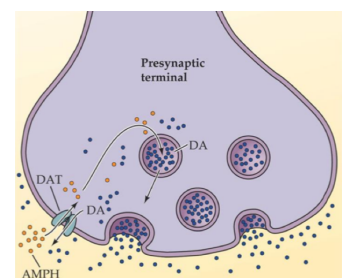
CENTRALSTIMULERANDE - AMFETAMIN OCH AMFETAMINDERIVAT

Amfetamin har jämfört med kokain, vid samma dos och administrationsvis, en högre belöningseffekt. Ännu högre effekt har metamfetamin, vilket beror på att det är **mer fettlösligt** pga en extra metylgrupp → snabbare upptagningskinetik → snabbare och kraftigare effekt.

Ett spännande amfetaminderivat är MDMA, då det är en farmakofoor (liknar både amfetamin och serotonin). Detta leder till att MDMA både har amfetamin- och serotoninliknande effekter. Vid kraftig förhöjning av serotoninkoncentrationen kan detta mediera hallucinerande effekter.

FARMAKODYNAMIK

Amfetamin liknar dopamin och kan då binda till dopamintransportörer då den är strukturellt lik på molekylär nivå. Genom att binda in kan det **blockera DAT**, precis som kokain. Amfetamin har dock ett flertal effekter i vår kropp. Det kan dessutom **inverterar DATs funktion** → dopamin kommer därmed att pumpas in i spalten vilket ökar koncentrationen. Amfetamin **inverterar även VMAT** vilket leder till att katekolaminer transporteras **ut ur vesiklarna igen** → ökat efflux av katekolaminer



i synapsspalten. Allt detta sammantaget gör amfetamin till mer potent än kokain! Vid höga doser av amfetamin inhiberas även **MAO** → ett oxidas inuti mitokondrier som bryter ned monoaminerna till prekursorer.

Både amfetamin och kokain kan utöva sin effekt överallt där det finns DA-neuron, men störst påverkan har de i de mesolimbiska synapserna där neuron från VTA synapsar i nucleus accumbens.

CNS EFFEKTER AV CENTRALSTIMULANTIA

Låg-måttlig dos (tänk 25mg) kan verka ändamålsenligt genom att öka vakenheten (effektivt för stridsflygare som måste vara vakna en lång tid), sänkt aptit, eufori, hög energi, psykomotorisk aktivering, sexuell upphetsning och långvarig erektion. Vid högre doser (flera hundra mg) kan detta istället leda till dysfuri, ångest, irritabilitet, misstänksamhet, psykos och motoriska störningar.

ABSTINENSSYMTOM

För att komma ihåg hur abstinenssymtomen visar sig kan man tänka "de påtända symtomen fast tvärtom". Detta innebär dysfuri, sinnesstämning, utmattning, livliga/obehagliga drömmar, sömnstörningar, psykomotorisk hämning. **OBS!** Abstinens av centralstimulerande substanser uppkommer betydligt mer sällan än av opioider och alkohol.

OPIOIDER

Naturligt förekommande ämnen utvunna från opiumvallmo, där några substanser är morfin samt heroin. Egentligen finns det en skillnad mellan opiat och opioider genom att de sistnämnda enbart är "opiat-liknande". Däremot har man kommit till konsensus om att de båda två kan benämnas som opioider, eftersom de har samma effekt och verkar genom samma mekanism. Till opioider tillhör även de kroppsegna opioiderna (ex. endorfiner), samt konstgjorda (ex. fentanyl).

FARMAKODYNAMIK

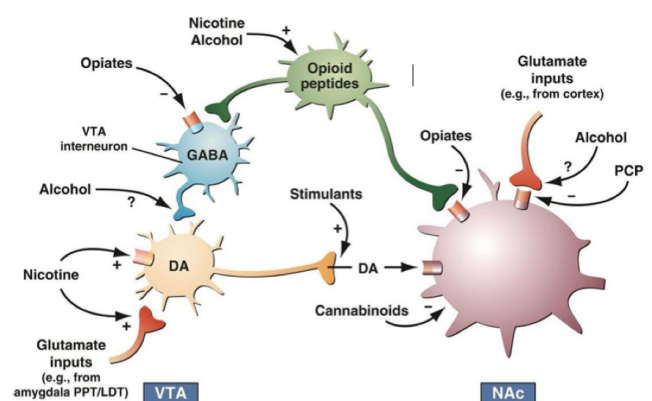
Opioida mekanismer samverkar med det mesolimbiska dopaminsystemet vid uppkomsten av droginducerad eufori. Detta sker framförallt genom stimulering av μ -**opioida receptorer** på **GABA-erga interneuron** i **ventrala tegmentum** vilket leder till en **inhibering av dem**. Detta är ursprunget för dopaminprojektion till ventrala striatum/Nc. Accumbens. Genom att **inhiberar** interneuronen kommer dess **bromsande effekt av dopaminfrisättning utebli**.

Bilden visar även att opiat har en inhiberande effekt direkt på nucleus accumbens. Föreläsaren kunde inte direkt förklara varför, men "inhiberingen" kommer ha samma aktiverande effekt som dopaminet kommer att ha.

OPIOIDRECEPTORER

Det finns tre huvudkategorier av opioida receptorer.

- **μ -receptorer** → exklusivt den viktigaste receptorn vid eufori och beroendeframkallande effekter av opioider



- κ -Receptorer → involverade i lustkänslor som uppkommer vid abstinens. Har smärtlindrande potential
- δ - receptorer → involverade i grundläggande belönings och motivationsmekanismer. Har smärtlindrande potential

CNS-STIMULI OCH ABSTINENS

Vid låg till måttlig dos upplever man en stillsam eufori, smärtlindring, ångestlindring och avslappning. Överdoserar leder till små pupiller, andningsdepression, medvetandesänkning och bradykardi.

- **OBS!** 20% som tar opiater mår enbart dåligt → får som omvända symtom och drabbas snarare av ångest. 60% får enbart en smärtstillande effekt. 20% upplever eufori → ökad benägenhet för beroendutveckling.

Andningsdepression uppkommer då μ -receptorer påträffas i andningscentrum i medulla oblongata. Vid överdos, som orsakar en kraftig aktivering av receptorerna, leder det till en inhibering av andningen.

Vid **abstinens** blir symtomen influensaliknande med dysforisk sinnesstämning, illamående, muskelvärk, diarre, vidgade pupiller, feber och sömnsvårigheter.

SEDATIVA - ALKOHOL

Alkohol är en komplicerad drog utan distinkt molekylär target eller receptor, vilket gör den svårare att förstå än andra droger.

Det **akuta ruset** kan ha mycket skiftande yttringar: psykomotorisk stimulering och euforiupplevelse hos vissa, medan ångestdämpning, sedation och sömn blir resultatet hos andra. Vad som dock gäller för gemene man är att alkohol tenderar att ha en lugnande effekt, genom att **inhibera** glutamat och **potentiera** GABA.

OBS! Långvarigt bruk av alkohol (och/eller andra droger) nedreglerar med tiden aktiviteten i PFC.

FARMAKODYNAMIK

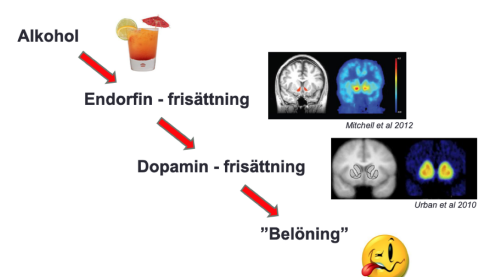
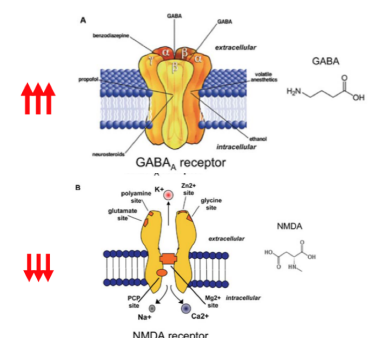
För att börja med det generella skall vi titta på hur alkohol påverkar de modulerande systemen. Det finns ett strukturellt protein bevarat i jonkanaler dithän alkohol kan binda in

1. **Potentiering av GABA-A-receptorer** → Cl^- utsöndras i större mängd och har en dämpande, modulerande effekt.
2. **Inhibering av NMDA-receptorer** → glutamat binder in sämre, och därmed uteblir den exciterande signalen.

Detta leder till en **generellt dämpad aktivitet** i hjärnan.

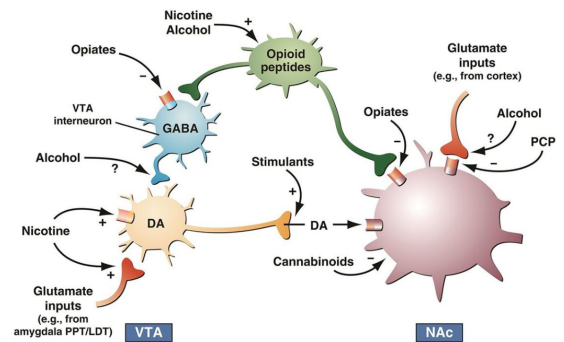
Man kan däremot urskilja några av huvudeffekterna bakom **alkoholens beroendepotential** och hur dessa interagerar med individuella riskfaktorer.

Hos individer med **typ 2 alkoholberoende** → möt Måns 25, ofta i bråk, spontant alkoholsökande, impulsiv och "kick-sökande" → får oftast en psykomotorisk stimulering och en kickartad-eufori. Detta beror på en frisättning av endogena opioida peptider (endorfiner) som resulterar i potentiering av den dopaminerga aktiviteten i nucleus accumbens samt att det bromsar de GABAerga neuron i VTA. Den här typen av beroende baseras ofta på en **positiv förstärkning** genom att öka lustkänslor. Däremot



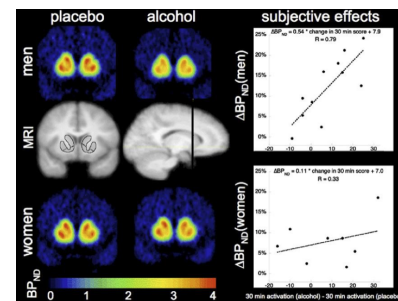
så kommer belönings effekterna, med stigande svårighet av alkoholproblem, att avklinga. Aktiveringen av ventrala striatum kommer att bli starkt nedsatt eller helt borta → toleransutveckling. Den positiva förstärkningen kommer alltså att avta.

Hos de som får en mer sederande effekt av alkohol, **alkoholberoende typ 1** → möt Catrin 50, drabbas av skuld känslor av att hon dricker, som hon gör i ångestlindrande syfte. Detta tycks förstärka de effekter som GABA har → mekanism som lugnar, vilket är samma effekt som bensodiazepiner har. Denna typ av beroende urspringer ur **negativ förstärkning**, där man dricker för att förhindra olustkänslor.



SKILLNAD MELLAN KVINNOR OCH MÄN

Alkoholinducerad stimulering och dopaminfrisättning är begränsade till män, varav jag döpte typ 2 alkoholisten till Måns. Hos män ses nämligen en korrelation mellan den subjektivt upplevda berusning med en dopaminfrisättning. Ofta samsjuklighet med ADHD.



Hos kvinnor ses inte detta, utan de dricker vanligen snarare i ett ångestdämpande syfte, varvid jag döpte typ 1 alkoholisten till Catrin. Här ses ofta en samsjuklighet med ångest och depression.

Självklart finns ett överlapp, men det ju är sen gammalt.

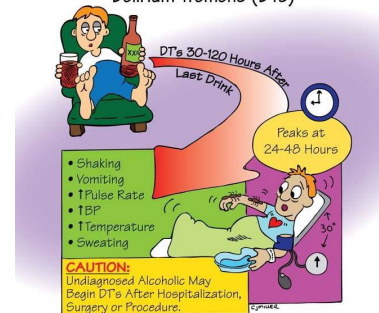
GENETIK

Det har visat sig finnas en betydande sårbarhet för att utveckla ett alkoholberoende. Heritabiliteten, dvs risken som kan hänföras till biologiska arvsfaktorer är omkring 50-60%. Detta innebär att inte heller alla män har en dopaminfrisättning vid alkoholintag.

ABSTINENS

Abstinensen har som gemensam grund en generell ökad retbarhet i centrala nervsystemet → **hyperexcitabilitets syndrom** → en direkt spegelbild av den dämpning av aktivitet som orsakas i närvaro av alkohol. Patienter ses ofta med tremor, svettning, ångest, psykomotorisk orolighet, högt BT och puls etc. Viktigt att komma ihåg är att alkohol, och bensodiazepiner, är de enda drogerna man faktiskt kan dö av abstinens. Detta tillstånd av abstinens kallas **Delirium tremens**. Det är härifrån uttrycket "dille" kommer ifrån → när man säger sig vara beroende av något ex carbonara eller kanelbullar. Om tillståndet förblir obehandlat är dödligheten uppemot 20%.

ALCOHOL WITHDRAWAL DELIRIUM "Delirium Tremens (DTs)"



BEHANDLING AV ABSTINENS

För att behandla delirium tremens eller alkoholabstinens ger man bensodiazepiner i fallande doser som tidigare nämnt har samma effekter som alkohol, genom att potentiära GABA-A-receptorer. Dessa är jonotropa kanaler som är genomsläppliga för kloridjoner vilket leder till hyperpolarisering av cellen.

BEHANDLING AV ALKOHOLBEROENDE

För att behandla en alkoholberoende kan man ge

1. μ -opiatreceptorantagonister som t.ex. **naltrexon**.
2. **Akamprosats**: påverkar balansen mellan glutamat och GABA.
3. **Disulfiram (antabus)**: hämmar acetaldehyddehydrogenas, vilket gör att acetaldehyd ansamlas vid alkoholintag och ger oönskade effekter.

ÖVRIGA DROGER

NIKOTIN

Binder in till nikotinergera kolinerga receptorer (agonister), vilka direktstimulerar dopaminerga neuron

BENZODIAZEPINER/BARBITURATER

Liknande effekt som alkohol, potentierar GABA-A-receptorer

CANNABINOIDER (MARIJUANA)

Binder in till CB1. Dessa droger är rena hallucinogener → ej så beroendeframkallande då de verkar på det serotonerga systemet.

SOCKER, SEX OCH SPEL

Varför blir vi inte beroende av allt som aktiverar belöningssystemet... eller blir vi det?

DROGER

- Ger mycket höga dopaminnivåer
- Snabb dopaminökning
- Alltid bättre än väntat enligt reward prediction error (dock inte subjektivt, i och med toleransutveckling)
- **OBS!** De flesta kan dock hantera även beroendeframkallande droger i rimliga mängder

NATURLIGA BELÖNINGAR

- Aktiverar belöningssystemet på ett naturligt sätt, men egentligen tveksamt om godis och gambling är "naturligt"
- Finns mekanismer för negativ återkoppling (t.ex. mättnad på socker)
- "Att ha sex i 14 dagar är inte evolutionärt gynnsamt" → driven att äta och sova blir starkare

ANALGETIKA OCH ANESTETIKA

Smärta är ett betydande kliniskt problem, och därför viktigt att veta vad man gör åt den då:

- 44-78% av patienter på sjukhus har ont (**akut smärta**)
- Ca. 20% av befolkningen besvärar av påtaglig **kronisk smärta**
- Två av tre patienter med avancerad **cancer** har ont

OPIOIDER

Det finns i världen idag en uppsjö av olika opioider, vilka listas till höger. Tanken är inte att vi ska kunna dessa som ett rinnande vatten, men kan ha varit bra att ha sett namnen. Ett ämne som inte ingår i listan är **heroin** (diacetylmorfin), vilket inte används som läkemedel utan enbart är ett beroendemedel.

Morfin
Kodein
Tramadol
Tapentadol
Hydromorfon
Oxikodon
Buprenorfin
Fentanyl
Ketobemidon
Metadon

Ett viktigt preparat att känna till i opioidsammanhang är **naloxon**, då det är en opioidantagonist och därmed antidoten vid överdosering av opioider.

VAR VERKAR OPIOIDER?

Opioider verkar på dem ställen i kroppen där vi har **endogena opioidreceptorer**, till vilka bland annat endorfiner kan binda. Till de viktigaste lokaliseringarna hör:

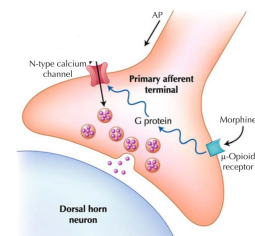
- Hjärnan
- Ryggmärgens bakhorn - viktig vid smärtlindring
- Tarmarna - viktig ur biverkningssynpunkt → förstoppning
- (Perifera nerver) - hittas här, men är inte så viktiga kliniskt

Likt nämnt under *Beroende* finns det tre typer av receptorer opioiderna binder till; **delta**, **kappa** samt **my**. Samtliga tre receptorer är G-proteinkopplade och påverkar intracellulära signalkaskader.

SMÄRTLINDRANDE EFFEKT

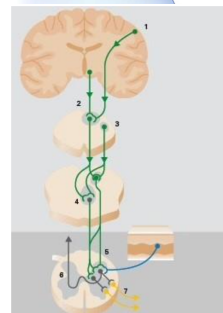
Dorsalhornet

Opioider kan binda både pre- och postsynaptiskt till neuron i dorsalhornet och på så vis hämma nociceptiva signaler på ryggmärgsnivå. På bilden till höger ses en inzoomning på morfins effekt på det presynaptiska neuronet. Via inbindning till my-receptorn kommer intracellulära signaler minska inflödet av kalcium i neuronet, vilket leder till minskad frisättning av glutamat och därigenom även mindre nociception. OBS! My-receptorer hittas även postsynaptiskt.



Periaqueductal Grey (PAG)

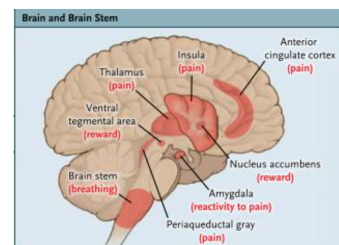
PAG finns lokaliserad i hjärnstammen, mellan tredje och fjärde ventrikeln och är full med opioidreceptorer. När dessa aktiveras av opioider skickas nedåtgående smärthämmande signaler (top-down, nr. 2 i bilden) till ryggmärgen och hämmar nociceptiva signaler från periferin. Dessa system är, likt nämnt under *Smärta bortom akut nociception*, modulerande system som både kan gasa respektive bromsa de nociceptiva signalerna. **OBS!** Via opioidreceptorerna aktiveras dock ALLTID en smärtbroms.



I bilden ses även andra nedåtgående smärtmodulerande banor, där nr. 3 och 4 är noradrenerga respektive serotonerga banor som också har betydelse (dessa har betydelse vid LM som tricykliska och SNRI).

ANDNINGSDEPRESSION

Utöver att hjärnstammen är full av opioidreceptorer, så påträffas dessa även i flera delar av hjärnan (likt bilden till höger visar). Viktigaste effekt, tillsammans med den smärtlindrande, är dock att opioider kan orsaka andningsdepression vid överdosering. Denna funktion hittas också i hjärnstammen, och kan få förödande konsekvenser om det inte upptäcks i tid → använd **Naloxon!**



Värt att känna till är dock att en patient med tiden utvecklar en tolerans mot opioidläkemedel, varpå dosen med tiden behöver höjas. Skulle dock samma höga dos ges till en patient som aldrig stått på opioider tidigare → stor risk för andningsdepression.

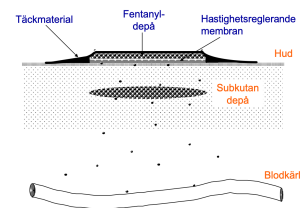
ÖVRIGA STÄLLEN

- **Edinger-Westphal-kärnan** - kan påverka n. oculomotorius → mios
- **Chemoreceptor Trigger Zone i fjärde ventrikelns golv** → illamående
- **Lokala** opioidreceptorer i **tarmen** → förstoppning. 80-90% av patienter som står på opioider utvecklar förstoppning, vilket kan vara bra att veta så även laxantia kan skrivas ut i samma veva. Till skillnad från övriga delar av kroppen utvecklas det i tarmen INGEN tolerans mot opioiderna → symptom kvarstår med tiden.

Det finns dock numera läkemedel, opioidantagonister, som kan administreras oralt för att motverka den opioid-inducerade förstoppningen. Viktigt att känna till är att dessa INTE kommer påverka den smärtlindrande effekten något, då det biotillgänglighet (andel som når systemkretsloppet) är så pass låg.

FENTANYLPLÅSTER

Bilden till höger är en principbild, som visar hur läkemedlet penetrerar subkutant och tar sig in i blodet → har effekt i systemkretsloppet. Alla opioider kan inte ges som plåster, ex. inte morfin. Detta beror på att morfin inte är fettlösligt, till skillnad från fentanyl som är väldigt fettlösligt.

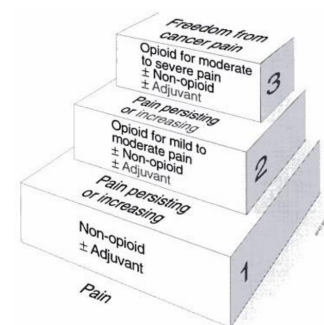


SVAGA OCH STARKA OPIOIDER

Av alla opioider är det två stycken som klassas som "svaga", och det beror på att det **finns en maxdos** vid användning av dessa läkemedel → överskrids maxdosen ger det ingen ytterligare effekt. När det istället gäller "starka" opioider kan dessa höjas mer och mer för att ge ytterligare smärtlindring.

Uppdelningen svaga och starka opioider ses i WHO:s analgetika-trappa, som beskriver i vilken ordning olika läkemedel ska förskrivas vid smärta:

- Steg 1 - Paracetamol och NSAID
- Steg 2 - "Svaga" opioider
- Steg 3 - "Starka" opioider



KODEIN

Kodein är en "svag" opioid, och förskrivs ofta i kombination med paracetamol → **citodon**. Kodein kan ses som en "prodrug", då det vid metabolisering av CYP2D6 övergår till morfin. Viktigt här är att känna till att ca. 7% av befolkningen har en genetisk polymorfism, vilket gör dem till **långsamma metaboliserare**. Detta är viktigt kliniskt att känna till, då dessa individer riskerar att få minskad effekt av kodeinet.

TRAMADOL

Är den andra "svaga" opioiden, som till skillnad från andra opioider har **väldigt låg affinitet** för my-receptorn. Smärtlindringen sker i och med detta framförallt via monoaminerga nedåtgående banor (noradrenalin och serotonin i top-down, nämndes ovan).

OBS! Tramadol metaboliseras till en aktiv metabolit, som har 300 ggr så hög affinitet för my-receptorn än dess modersubstansen → förmågan att metabolisera spelar roll.

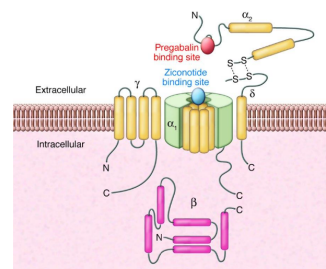
SNRI OCH TRICYKLISKA PÅ SMÄRTINDIKATION

Likt nämnt ovan så är noradrenalin (från locus coeruleus) och serotonin (från Raphe-kärnorna) inblandade i top-down-moduleringen av nociceptiva signaler på ryggmärgsnivå. Det har därigenom visat sig att VISSA antidepressiva läkemedel har analgetisk effekt, och framförallt vid **neuropatisk smärta** → alltså inte vid alla typer av smärttillstånd.

Tricykliska och SNRI har visat sig ha bäst effekt, genom deras återupptagshämning av monoaminerga substanser → förstärkning av endogen smärthämning på spinal nivå. **OBS!** Ingen evidens finns för att SSRI skulle fungera likadant.

MODULERING/BLOCKAD AV SPINALA SPÄNNINGSBEROENDE CA-KANALER

Kalciumkanaler av N-typ är spänningsberoende och finns lokaliserade presynaptiskt. Vid inflöde av kalcium, vilket sker vid närvaro av en aktionspotential, frisätts glutamat. Detta inflöde går dock med läkemedel att påverka, vars substanser däremot inte direkt binder till själva kanalen → påverkar en α_2 -delta-subenhet bredvid kanalen. I bilden till höger ses detta som "Pregabalin".



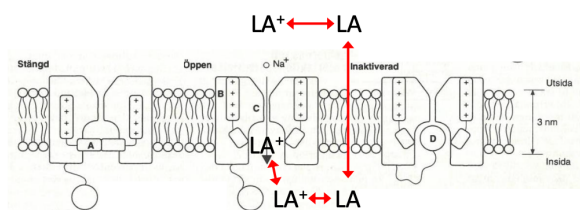
Dessa läkemedel kallas för **antikonvulsiva/antiepileptika**, eller för **gabapentinoider**. Även dessa läkemedel används vid neuropatisk smärta, genom att inhibera fortledning av nociceptiva signaler.

NMDA-RECEPTORER

NMDA-receptorer kan vara bidragande till den centrala sensitiseringen, då de kan "skruva upp" nociceptionen. Genom att blockera NMDA-receptorerna med ketamin, en NMDA-receptorantagonist i låga doser, kan denna sensitisering reverseras.

HUR FUNGERAR LOKALANESTETIKA?

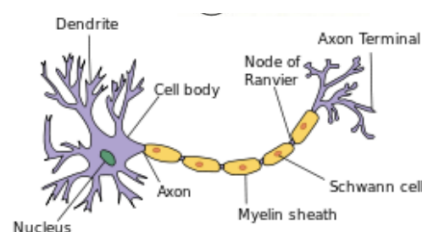
Lokalanestetika (LA) är en positivt laddad molekyl, som i och med detta inte kan passera genom cellmembranet. Dessa står dock i jämvikt med LA i neutral form, vilka istället lätt passerar över cellmembranet och intracellulärt ställer sig i en ny jämvikt med positivt laddat LA (se bild). Det positivt laddade LA kan plugga igen Na^+ -kanalerna från insidan, vilket förhindrar Na^+ från att flöda in → sänker nervcellsaktiviteten.



Om det vid det applicerade området skulle råda sur miljö, som vid en infektion, kommer jämvikten dra mer åt vänster (mer joniserat LA) på grund av högre mängd fria H^+ . Detta gör att en mindre andel passerar cellmembranet, och därigenom ger mindre effekt.

KLINISKT VIKTIGT

LA kommer att blockera Na^+ -kanalerna i noderna, som finns belägna mellan myelinet. För att en nervimpuls dock ej ska kunna fortledas,



behöver 3-5 på varandra följande noder av neuronet inhiberas samtidigt. Detta medför att när en lokalbedövning läggs, så måste denna läggas på en viss area för att den ska kunna ha effekt.

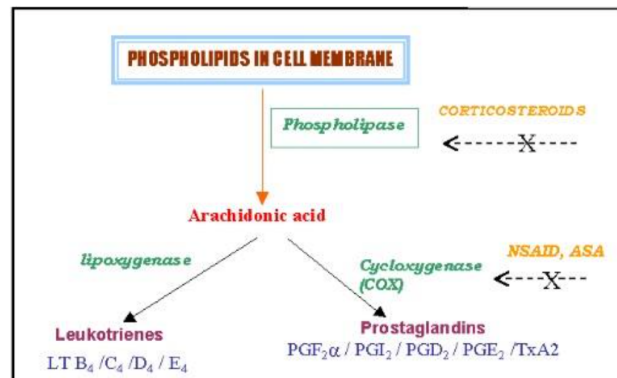
LÄKEMEDEL

Det finns i dagsläget flera fungerande substanser, men en substans som bör kännas igen är **Lidokain** (som förövrigt är en svensk uppfinning). Lokalbedövning har flera användningsområden, men bland annat kirurgi, sy ihop ett sår eller tandläkarbedövning.

NSAID OCH ASA

Gemensamt för NSAID och ASA är att de är COX-hämmare, vilket innebär att de inhiberar enzymet cyklooxygenas som bland annat behövs för att kunna bilda prostaglandiner (PGE₂). Vid minskad mängd prostaglandiner minskar även inflammationen → antiinflammatorisk effekt.

Det speciella med acetylsalicylsyra (ASA), vilket inte gäller övriga NSAID-preparat, är att det orsakar en **irreversibel hämning** av COX. Eftersom trombocyter saknar cellkärna, kan dessa inte kompensera denna hämning med att bilda nytt COX → effekter sitter i till dess att nya trombocyter bildats. **OBS!** ASA används inte som smärtlindrande längre.



För att ha sett namnen på vanligaste NSAID kommer här en lista:

- Naproxen
- Ketoprofen
- Ibuprofen
- Diclofenac
- Coxibs (= "selektiva" COX-2 hämmare)

BIVERKNINGAR

- Prostaglandiner utgör en skyddande faktor i magsäcken → risk för magsår. För att minska denna risk kan det vara en god tanke att sätta in omeprazol i samma veva.
- Tromboxan A₂ behövs för aggregering av trombocyter → risk för blödning

KARDIOVASKULÄR RISK

Eftersom COX 2 endast är inducerat vid inflammation kommer de selektiva COX 2-hämmarna kunna orsaka en ökad risk för kardiovaskulära händelser. Detta då de minskar produktionen av prostaglandiner, och därigenom ökar produktionen av TXA₂. Detta blir lite motsatsen till aspirin (ASA), som tenderar att minska TXA₂ till följd av ökad produktion prostaglandiner. Naproxen kan ses som något mellanting.

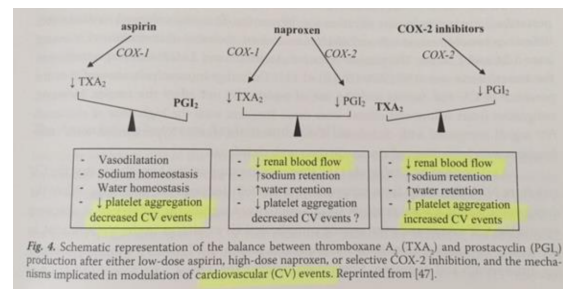


Fig. 4. Schematic representation of the balance between thromboxane A₂ (TXA₂) and prostacyclin (PGI₂) production after either low-dose aspirin, high-dose naproxen, or selective COX-2 inhibition, and the mechanisms implicated in modulation of cardiovascular (CV) events. Reprinted from [47].

PARACETAMOL

Enligt FASS beskrivs paracetamol som en klassisk "perifert" verkande substans som "fångar upp och oskadliggör fria radikaler i skadad vävnad"... men riktigt så enkelt är det inte.

Mekanismen bakom paracetamols effekter är **komplex**, men om den ska förkortas till något så är det (enligt föreläsaren) följande. "Paracetamol kan beskrivas som en partiell COX-2 hämmare med primärt central effekt".

BAKSIDAN AV PARACETAMOL

Paracetamol, vilket är den aktiva substansen i alvedon, kan vid överdosering ge **leverskada**. Normalt metaboliseras paracetamol till en inaktiv glukuronid genom en **konjugeringsreaktion** → kan utsöndras via njurarna, men viktigt att känna till är att det finns en ytterligare metabol nedbrytningsväg för paracetamol. Denna vägen induceras främst vid kontakt med **CYP2E1**, och interaktion skapar den mycket reaktiva metaboliten N-acetyl-p-benzoquinon imine (mest känd som **NAPQI**). Vid bildning av NAPQI binds det snabbt till GSH i hepatocyterna för att både kunna neutraliseras och utsöndras via njurarna.

Vid höga/toxiska doser av paracetamol kommer de enzymer som katalyserar de normala konjugeringsreaktionerna att **mättas** → CYP450-enzymerna kommer hjälpa till med nedbrytningen, vilket dock resulterar i bildandet av NAPQI.

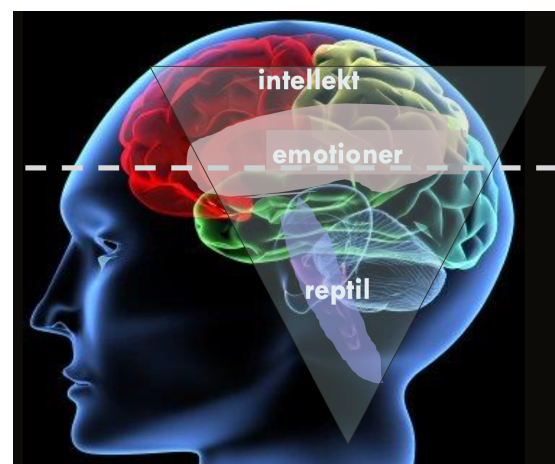
Paracetamoltoxicitet kan även ökas vid **inducering av CYP2E1**, vilket bland annat kan göras av hög konsumtion alkohol. Detta leder till att GSH-förrådet inte räcker till för den enorma mängden NAPQI som produceras → leverskador. Bra att känna till är att leverskador av paracetamol även kan uppstå vid låga och t.o.m. vid terapeutiska doser, om leverns glutationsförråd är lågt (kan förekomma vid svält, dehydrering eller alkoholskada).

N-acetyl-cystein är ett **antidot** mot NAPQI. Denna antidot ökar mängden glutation i levern så att konjugering till en inaktiv metabolit och utsöndring kan ske. Andra antidoter mot paracetamolöverdos inkluderar metionin och cysteamin som båda kan öka konjugeringen av NAPQI på olika sätt.

HÖGRE KOGNITIVA FUNKTIONER

Man kan dela in hjärnan i tre nivåer:

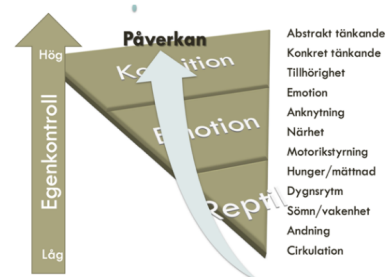
- **Reptilhjärnan:** innefattar medulla oblongata, pons och mesencephalon (hjärnstammen) och sköter omedvetna processer såsom ANS → viktigt för överlevnad.
- **Emotioner:** hanteras av vårt mellersta parti, limbiska systemet, som behandlar emotioner. Emotionerna kan påverka oss medvetet och omedvetet samt påverka andra personer i vår omgivning.
- **Intellekt** är en form av medvetenhet som finns lokaliserad i den översta delen av hjärnan, cortex. Hit hör de kognitiva funktionerna, till vilka alla tankar räknas. Den kognitiva kan vi i stor utsträckning styra själva.



Utifrån dessa tre nivåer kan man se att den högsta nivån, intellektet, består av störst volym och flest antal celler, medan den lägsta nivån är minst till volym men viktigast för de vitala funktionerna i våra liv. Reptilhjärnan styr livsviktiga system som andning och blodcirkulation, och har därför anlagts djupt i hjärnan för att skyddas mot yttre skador. Skulle vi skada delar av storhjärnan så skulle vi kunna tappa vissa funktioner, men vilka INTE ses som livsviktiga.

EGENKONTROLL

Likt tidigare nämnt kommer olika delar av hjärnan att hantera olika funktioner, varvid några nämns i bilden. Utifrån den bilden kan vi utläsa att vår egen kontroll stiger ju högre upp vi kommer. Basala processer, såsom hjärtfrekvens, andning och sömn, styrs av reptilhjärnan → vi har liten eller ingen medveten kontroll över dessa, då de är mer eller mindre obligata.

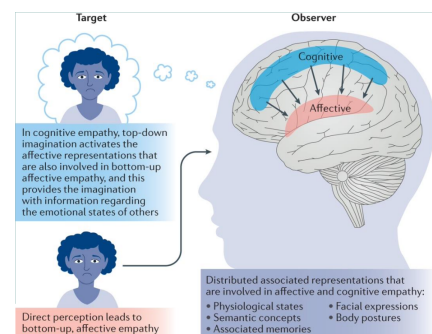


Emotioner ligger någonstans mittemellan intellekt och reptilhjärnan, vilket gör att vi har möjlighet att kontrollera dem till viss del → inte äta fast vi är hungriga. Dock kommer dessa behov så småningom behöva bli tillfredsställda för att inte skapa obalanser, fysiskt som psykiskt. Om detta inte görs kan vår kognitiva funktion hamna i kläm. Detta gäller även de funktioner som räknas till reptilhjärnan → får vi inte luft kommer fullt fokus omedvetet vara på att söka efter syre. **OBS!** De tre olika systemen är seriekopplade med varandra åt båda håll.

EMPATI

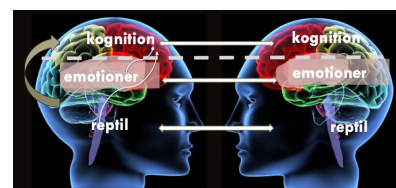
Empati är varje process som uppstår ur det faktum att observatörer förstår andras människors tillstånd. Detta genom att aktivera personliga, neurala och mentala representationer av det tillståndet, inklusive *förmågan att påverkas av och dela det känslomässiga tillståndet*. Hit räknas även att *bedöma orsakerna* till den andres tillstånd, samt förmågan att kunna *identifiera sig med den andre* (sätta sig in i dennes perspektiv). Empati kan delas upp i två stycken

- **Kognitiv empati** - är förmågan vi har att sätta oss in i någon annans perspektiv, att "vara i någon annans kläder" → tolkar personens situation, som sedan skapar känslor enligt top-down. Vissa kallar även kognitiv empati för **mentaliser**.
- **Affektiv empati** - är det som gör att man kan *dela känslorna* hos personen man interagerar med eller observerar. Det är processen som får en att rygga tillbaka av smärta när man hör om någon som fått sina fingrar knäckta i en dörröppning eller när man ser någon få en spruta i armen → en direkt perception (verkligt stimuli) leder till bottom-up.



MENTALISERING

När du **mentaliserar** ser du dig själv utifrån och andra inifrån. Mentalisering handlar i stora drag om förmågan att förstå såväl sina egna som andras tankar, önsknningar, känslor och behov. Detta är en oerhört viktig egenskap för yrkesverksamma personer inom bland annat vården.



FRÅN TANKE TILL HANDLING

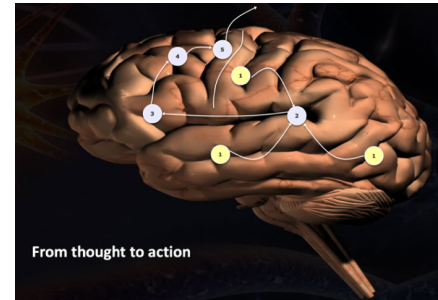
Hjärnan kommer att jobba utifrån sina sensoriska modaliteter:

- Synen i occipitalloben
- Hörseln i temporalloben
- Känslen i primära somatosensoriska cortex, belägen i gyrus postcentralis

1. De primära sensoriska områdena kommer att tolka sina specifika intryck utifrån dess modaliteter, vilket innefattar spannet mellan exempelvis enstaka toner till komplexa fraser i hörselområdet. Detta kallas för **unimodal association**, då ett och samma intryck (i detta fall hörsel) kopplas ihop.
2. De unimodala cortexområdena är relativt små i arean. Detta i paritet mot området som analyserar samtliga sensoriska intryck i parietalloben. Detta område kallas det **bakre multimodala associationscortex** och har till uppgift att tolka dessa intryck och ge oss en förståelse för vad som sker utifrån dem.
3. Därefter skickas informationen vidare till **främre associationscortex** i frontalloben. Här sker först och främst en VÄRDERING om genomförandet av uppgiften kommer att gynna oss, och därefter en analys om HUR uppgiften skall genomföras. Utifrån detta lägger området upp en plan. Skulle det röra sig om en uppgift eller liknande som gjorts tidigare kommer processen att gå fortare (procedurminne/muskelminne lagras i basala ganglier men tätt kopplat till premotorcortex) än om det är något helt nytt, vilket då kräver lite extra tid att tänka.

OBS! Värderingen är viktig för att handlingen ska bli rätt, då en skada i detta område kan leda till att personen i fråga börjar göra saker som går mot normerna!

4. Planeringen och övrig information signaleras därefter vidare till **premotorområdet**, där den mer detaljerade planeringen (kopplad till själva utförandet) görs. I detta område kan det ske en effektivisering av processen om handlingen utförts tidigare och att det därmed redan finns inlärd program för utförandet. Premotorområdet är även förbundet med de **basala ganglierna**, där det i det mest effektiva fallet redan finns färdiga program.
5. Det färdiga programmet skickas sedan vidare till det **primära motorcortex** i gyrus precentralis, varifrån signalerna sedan skickas ut i kroppen och handlingen utförs. Nedan ses en kort sammanfattning kring de fem stegen som gått igenom.

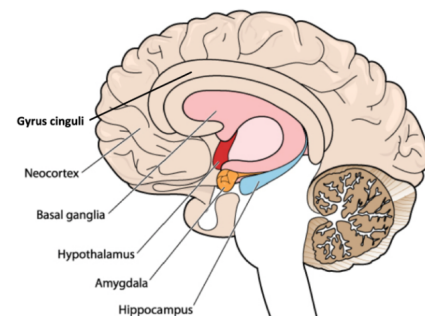


Område	Funktion
1, Primära sensoriska områden	Sammanställer sinnesintryck unimodalt
2, Bakre associations cortex	Multimodalt förstår vi vad som sker
3, Främre associations cortex	Värderar först därefter planeras utförandet
4, Premotorcortex + basala ganglier	Tar fram ett program för utförandet samt reglering
5, Primära motorcortex	Signalerar ut i kroppen vad som ska göras

LIMBISKA SYSTEMET

Ovanstående förlopp beskriver en ideal situation, där vi får jobba i lugn och ro → förutsättning för **fokuserad och riktad hjärnaktivitet**.

Om vi däremot befinner oss i en stressig situation har vi cortexområden runt corpus callosum, gemensamt kallat det **limbiska systemet**, med i bilden då de styr våra emotioner. Limbiska systemet består av **amygdala**, **hippocampus** och **gyrus cinguli**. Dessa strukturer kommer att på en emotionell nivå känna av om situationen känns trygg eller hotfull, och kan därefter påverka frontalloben → ska vi agera på plats eller fly därifrån.



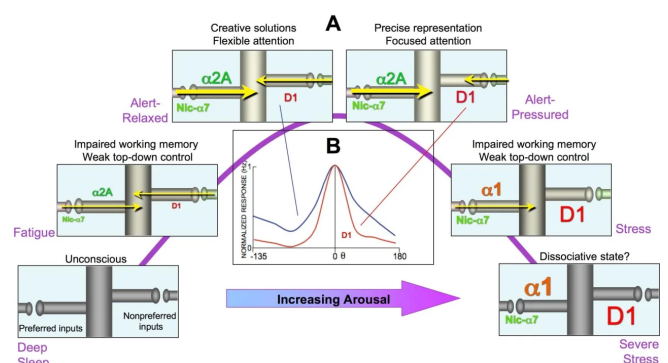
Vid exempelvis hot eller stress kommer det limbiska systemet att påverka det **främre associationsområdets** sätt att analysera uppgiften, då det sänder **inhiberande signaler** som gör det svårare för prefrontalcortex att tänka klart. Ett exempel på när det limbiska systemet stör ut prefrontalcortex är om vi står inför en hel klass och ska svara på frågor. Känslan av att bli granskad orsakar stress hos många, vilket kan få annars enkla frågor att bli svåra. Förutom inhiberande signaler kan det limbiska systemet även förmedla **stimulerande signaler** (via nucleus accumbens), vilket i motsats kan skärpa vårt agerande. Detta är fallet om en belöning ses i slutet av uppgiften (frivilligt ställa sig inför klassen och visa hur "bra" man är).

FOKUS

Fokus innebär att hjärnaktiviteten är riktad, och att inhiberande signaler från amygdala inte påverkar aktiviteten i frontalloben. I bilden till höger ses "uppmärksamhets/fokus-kurvan".

Bilden visar hur fokus kan variera beroende på stimulans av noradrenalin och dopamin. Under *schizofreniavsnittet* behandlade vi området *salience*, vilket innebär en ökad uppmärksamhet och fokus som svar på ett dopaminpåslag.

Vid moderata nivåer av noradrenalin kommer den klassiska neurotransmittorn att binda in till **$\alpha 2$ -A receptorer**, vilket stärker fördelaktiga kopplingar som främjar prefrontala kortex kognitiva funktioner. Dopamin, som utsöndras vid ökad salience, stänger samtidigt ute annan stimuli som stör genom att binda in till D1-receptorn.



- Föreställ dig att du ska ta dig över ett hinder - det är inte direkt farligt, men kräver din fokus. Noradrenalin utsöndras, vilket ökar din kapacitet att fundera på hur du skall ta dig över. Dopamin utsöndras i och med att det är viktigt att du tar dig över, samt stör ut andra intryck såsom att din kompis gnäller på skoskav bakom dig.
 - Behöver du vara **kreativ** i din metod att ta dig över hindret är **låga nivåer dopamin optimalt**, då det tillåter att fler områden i hjärnan aktiveras och hjälper till med problemlösningen.
 - Är hindret ganska **“rakt på sak”**, men kräver **precision** är **högre dopaminnivåer** mer eftertraktat.

Om man däremot får **för höga** nivåer av noradrenalin (såsom vid stress) och dopamin (såsom vid missbruk), som under stressade situationer kommer detta istället att dämpa neuronal fyrning och därmed **minska prefrontala cortex funktion**.

- Vi adderar en björn som jagar dig i kontexten ovan. Är man skiträdd så känns även det lättaste hindret som en pers och sannolikheten att man utför uppgiften på ett effektivt vis eller ens överhuvudtaget minskar.

Detta beror på att noradrenalin istället verkar på **$\alpha 1$ - receptorn** samt att D1 receptorer blir överdrivet aktiverade av dopamin.

KOGNITIV-EMOTIONELL KONTROLL

I bilden till höger ses det limbiska systemet i rött, och cortex i lila/blått. Bild (a) visar det som ovan gått igenom, att emotionella känslor påverkar det kognitiva i frontalloben. Skulle en person gå runt och känna oro behöver denne fundera på hur den oroshärden ska kunna brytas, då desto starkare oron blir desto mer inhiberande effekt på kognitiva funktioner.

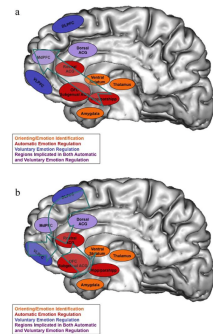
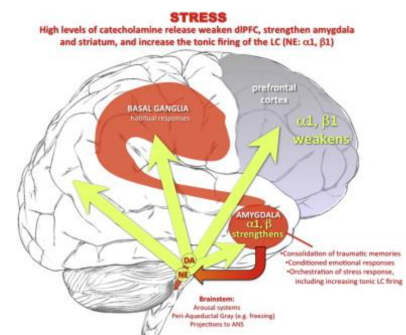


Bild (b) visar att det kognitivt går att påverka emotion, både positivt och negativt. Jan Marcusson trök oerhört mycket på att **kvittens** är det som biter bäst på det limbiska systemet (positivt). Är du orolig för en tenta, gör då en tidigare tenta för att bevisa för dig själv att du kan → minskad oro, och klarare tank. **Negativa kognitiva tankar**, exempelvis som “att jag är värdelös”, kommer i motsats driva på det limbiska systemets inhiberande effekt på frontalloben → svårare att tänka klart. I vissa lägen, då rädslan i amygdala blir ohanterlig (ex. prestationsångest), kan det leda till **frontal kollaps** → kan inte tänka alls (fotbollsspelaren glömmer bort hur hen lägger en straff). Tillståndet beror på att amygdala stimulerar hjärnstammen, som i sin tur utsöndrar en såpass stor mängd noradrenalin att prefrontalcortex inhiberas “totalt” (via $\alpha 1$ och $\beta 1$ → kolla *fokuskurvan*). Den kraftiga utsöndringen av noradrenalin kommer även ha effekter i kroppen, då det leder till hög puls ($\beta 1$) samt spänd muskulatur ($\alpha 1$).

Summa summarum: Stress har negativ inverkan på kognitiva delar av hjärnan. Senare studier har även visat att **långvarig stress skadar neuron** → svårare att fokusera, uppmärksamhetsavbrott och tar längre tid att tänka.

Likt ovan nämnt står amygdala och limbiska systemet i kontakt med reptilhjärnan, vari våra kranialnervskärnor är belägna. En vanlig känsla personer med oro har, är att den hamnar i magen, vars både sensorik och motorik till största del styrs av n. vagus.



THALAMUS ROLL

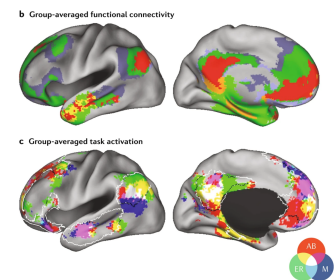
Thalamus reglerar hur olika nätverk i hjärnan kopplas in och ur

Thalamus överför 98 procent av sensorisk information till cortex; syn, smak, beröring och balans. Det enda sinnet som inte passerar genom denna hjärnregion är **lukt**, och till viss del beröring (tänk *amygdala-centered circuit*). De olika sinnesintrycken kommer även att nå amygdala, där amygdala och cortex sedan står i kontakt med varandra → påverkar varandra. Cortex kan både stimulera och inhibera amygdala (en situation kan kognitivt bedömas farlig respektive ofarlig, ex. om en orm är riktig eller i plast), precis som amygdala både kan stimulera och inhibera cortex (belönande eller stressig situation).

VIOLÄGE

Hjärnan kan vilas i vaket tillstånd, och detta gör den när vi inte medvetet riktar våra tankar åt något specifikt håll. Tydliga exempel på när hjärnan vilar i vaket tillstånd är fysisk aktivitet eller drömmer sig in i en annan värld (ex. lyssnar på ljudbok). En exemplifiering kring hur fysisk aktivitet kan åstadkomma vila i vaket tillstånd är en person som efter en löprunda utan musik knappt kan minnas hur denne sprungit. Kroppen gör en sak, men tankarna är någon helt annanstans.

OBS! Datorer och mobiler gör absoluta motsatsen → superaktivering av hjärnan.



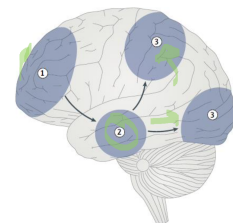
Viktigt att dock känna till är att det jämt och ständigt förekommer aktivitet i cortex, även fast vi inte gör någonting ("vilar") → tar energi. Denna aktivitet är det som förklaras som **default mode**, och kan ses på bild B. När vi sedan utför en uppgift vi ombeds att göra aktiveras respektive inhiberas olika delar av cortex frontalt, temporalt samt parietalt (ses i bild C). I detta läge aktiveras associationsområdena, samtidigt som default mode hämmas → aktiviteten i hjärnan smalnar av, vilket tillåter oss fokusera på den uppgift vi utför.

Tydliga exempel på när default mode, vårt "inre" tänkande, är när vi tänker på:

- egna upplevelser
- andra människor
- framtiden
- moral, om något är rätt eller fel

FANTASI

Fantasi är en närliggande kognitiv funktion till default mode, som styrs och initieras från frontalloben. Detta kräver således att frontalloben är utvecklad (kräver egna erfarenheter), vilket gör det svårare för mindre barn → om en person imiterar en annan person kan det för små barn vara svårt att förstå vem de spelar. Dagens barn "leker" inte lika mycket, utan sitter mer med paddan → mindre fantasi.



Vid initiering från frontalloben plockas händelser och minnen som tidigare lärts in fram, vilket aktiverar intilliggande områden av den specifika händelsen → svag verklig perception (kan vara detaljrik, nästintill som det sker i nuet). Hit räknas bland annat, liksom bilden visar, visuella och somatosensoriska cortex → kan se och känna en händelse.

ARBETSMINNE

Att hålla information i tanken en kort stund utan strukturell omlagring.

När en uppgift detekteras via sensoriska intryck överförs denna information sedan till det bakre associationsområdet i hjärnan. Detta bakre associationsområdet kopplas ihop med det främre associationsområdet, var emellan signalerna bollar fram och tillbaka till dess att personen i fråga utfört uppgiften. Arbetsminnet är således en processor i hjärnan som är mer begränsad än långtidsminnet, då minnet endast kan behålla informationen i några sekunder upp till ett par minuter från dess att det sensoriska intrycket upphört. Arbetsminnet har dock förmåga att använda sig av långtidsminnet och den inlärd informationen för bättre resultat.

- Arbetsminnet blir väldigt lätt stört, vilket gör att en bekymrad sinnesstämning lätt försämrar arbetsminnet. På samma sätt fungerar positiv och negativ inställning till något. Tror du på dig själv kommer du ha lättare för inläring.
- Arbetsminnet kommer även vara en del av inläringen till långtidsminnet.

Händelseförlopp: Ser en matematisk uppgift → synintrycket uppfattas och siffrorna analyseras i syncentrat → tolkar vad som skall göras i bakre associationsområdet → planerar/tänker hur uppgiften ska lösas i främre associationsområdet → signalerar till talområdet Broca's area (belägen frontalt, och mestadels aktiv på vänster sida) som i sin tur planerar hur detta ska uttryckas, för att slutligen kontakta primära motorcortex som ser till att svaret på matteuppgiften sägs högt.

LÅNGTIDSMINNE

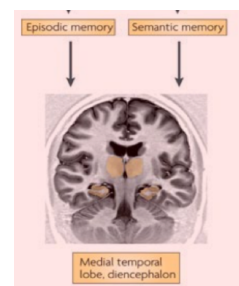
När det gäller långtidsminnet har hjärnan olika system, beroende på om minnet självmant går att plocka fram, dvs **deklarativa minnesuppgifter**, eller om det inte går det, **icke-deklarativa minnen**. Episodiskt, muskelminnet och känslominnet är de viktigaste.

DEKLARATIVA MINNEN

Detta är minnen som går att beskriva och i viss mån förmedla via ord.

EPISODISKT MINNE

När vi är med om en händelse så råder det aktivitet i neocortex. Upplevelsens signaler från de tre olika associationsområdena, **neocortex**, löper in i en struktur i temporalloben som kallas för **hippocampus**. Skulle denna händelse vara av vikt, så kommer dessa signaler att fortsätta vara en biologisk aktivitet (som beskriver när, var och hur). Detta fenomen kallas för **långtidspotentiering (LTP)** och fungerar som sådant att signalen blir självgenererande → signaler i en cirkel i hippocampus.



Dessa signaler, vilka nu kallas för engram, förs sedan tillbaka till neocortex och de olika associationsområdena där de långtidsförvaras, via LTP. Ett engram är en *svagare variant* av den ursprungliga upplevelsen, men vilket pågår i dagar, veckor, månader och till och med år. Långtidsminnet finns således i cortex, men är beroende av hippocampus för prägling. Vissa detaljer av minnena kan även stanna kvar i hippocampus. Ett exempel på episodiskt minne är (taget från tentafråga) "bilden av de klippiga bergen som sitter på Petrus vägg är ett uppförstorat foto av det han tog själv för tio år sedan. Petrus minns fortfarande den dagen i ganska god detalj. Det var en fantastisk höstdag och de såg en björn på avstånd."

SÖMNNEN - AVGÖRANDE FÖR EPISODISKT MINNE

En händelse registreras i HPC och återförs till neocortex som engram. Under sömnen aktiveras skeendet i hippocampus, spelas upp igen, och reaktiverar neocortex så att engrammet manifesteras. Sömnens aktivitetsarean i händelsen reduceras, samtidigt som viktigare delar av den förstärks. Aktiviteten i sömnen

kopplar ihop upplevelsen med tidigare erfarenheter → möjliggör en ökad förståelse. **OBS!** Vid sömnsvårigheter eller alkoholproblematik störs denna funktion.

SEMANTISKT MINNE

Det andra deklarativa minnet kallas för semantiskt minne och innefattar information vi lär oss, men själva inte har upplevt. Denna information lagras i temporallobscortex och är inte alltid kopplad till LTP.

ICKE-DEKLARATIVA MINNEN

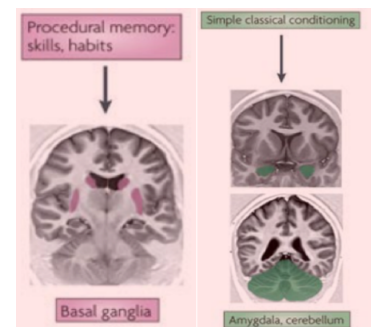
Detta är minnen som är svåra eller omöjliga att förmedla i ord. Det räcker exempelvis inte att prata om att cykla för att man ska lära sig det.

PROCEDURMINNET

Procedurminnet (muskelfminnet) eller våra motoriska färdigheter lagras framförallt i basala ganglierna, men är i ett samspel med premotorcortex.

ASSOCIATIVA MINNEN

Känslor kopplade till olika associationer lagras i amygdala. Rädsla kan upplevas till en viss musik individen tidigare blivit rädd för, antingen medvetet eller omedvetet. Ibland blir vi rädda av något, som vi själva inte kan förstå varför.



PSYKOFARMAKOLOGI

De olika läkemedlen finns inskrivna kopplat till var sjukdom. Men som grundprincip finns 4 huvudgrupper av psykofarmaka

1. Neuroleptika - Antipsykotika
2. Sedativa/Anxiolytika - i höga doser sederande, ångestdämpande i lägre
3. Antidepressiva
4. Psykostimulantia → medel vid ADHD. Effekten är amfetaminliknande och går igenom under beroende.

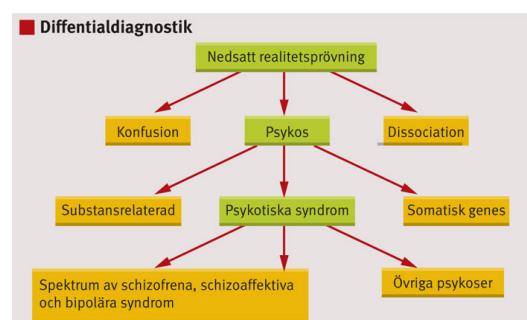
PSYKOSSJUKDOMAR

Psykos är ett *syndrom* som karakteriseras av hallucinationer och vanföreställning ("false beliefs"). Inkluderar generellt symtom som oorganiserat/desorganiserat tal, desorganiserat/oorganiserat beteende och förvrängning av verkligheten.

- **Hallucination** är ett sinnesintryck som uppstår utan motsvarande sinnesretning
- **Vanföreställningar** skiljer sig från hallucinationer, där omgivningen tillskrivs ytterligare → ett intryck får en extraordinär betydelse → personen *jag ser* (hallucination) *förföljer mig* (vanföreställning).

Därmed kan psykos anses vara en **samling symtom**; en persons mentala kapacitet, affektiva respons och kapacitet att känna igen verkligheten samt att kommunicera och relatera till andra = **nedsatt**.

Psykos kan vara en del i många sjukdomstillstånd, där dess psykotiska symtom definierar de olika diagnoserna. Det mest



kända är schizofreni, men även drogutlösta psykosor, depression, bipolär sjukdom, dissociativ sjukdom, PTSD och OCD finns i repertoaren. Viktigast för oss är dock **schizofreni**.

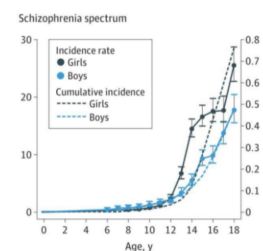
SCHIZOFRENI

Schizofreni är per definition en störning som varat i 6 månader eller längre och inkluderar iallafall en månad av villfarelse/inbillning (delusion), hallucinationer, desorganiserat tal, grovt desorganiserat eller katatoniskt beteende eller negativa symtom.

PREVALENS

Schizofreni har en livstidsprevalens på 0.5% av befolkningen och uppkommer oftast före 30 års ålder. Många personer med schizofreni försöker ta sitt liv och personer med schizofreni är starkt överrepresenterade i självmordsstatistiken. Den förväntade levnadslängden för personer med schizofreni är betydligt lägre än den för befolkningen i stort, delvis på grund av suicid, men även till följd av kardiovaskulär sjuklighet. Den kardiovaskulära sjukligheten beror i sin tur delvis till följd av genetiska- och livsstilsfaktorer (rökning, ohälsosam kost, för lite rörelse), men även till följd av de antipsykotiska läkemedlen själva.

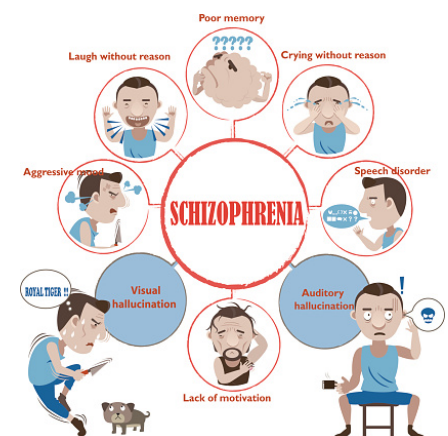
Det finns en andra riskperiod för kvinnor, vid omkring 45-50 års ålder. Vad gäller väldigt tidigt uppträdande schizofreni så syns en stegring vid 12-16 års ålder. Detta talar för att könshormoner har en effekt.



SYMPTOM

Schizofreni, som betyder delat psyke på grekiska, kan delas in i positiva, negativa, kognitiva samt även affektiva symtom (tas upp i tentasvar men mer som parentes). Schizofreni är en psykosjukdom där symptomfria perioder är ovanligt, medan för bipolärt affektivt syndrom finns eutyma perioder (vare sig förhöjd eller sänkt).

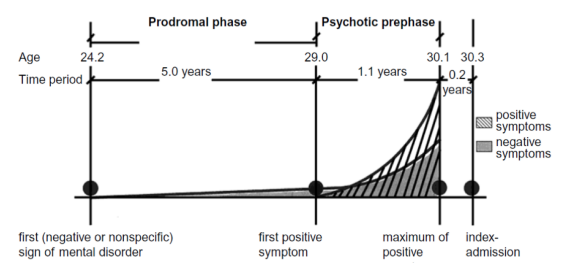
- **Positiva symtom** utgörs av hallucinationer och vanföreställningar → en "funktion" tillkommer. Kan behandlas med antipsykotiska läkemedel. Positiva symtom är välkända för att vara dramatiska och är ofta orsaken till att en patient kommer i kontakt med sjukvård eller med polis.
- **Negativa symtom** innebär en reduktion av normala funktioner och associeras med låg social förmåga.
 - Anhedoni - oförmåga till lust och tillfredsställelse
 - Avolition - viljelöshet
- **Kognitiva symtom** innebär begränsade exekutiva funktioner → kontrollera kognitiva processer och planeringsförmågan.
- **(Affektiva symtom)** - Ibland räknas även affektiva symtom, vilket innebär att en person plötsligt blir nedstämd eller euforisk (förändrat humör)



De tre översta är en modell som oftast används vid long-term patienter, medan modellen som inkluderar fyra samtliga punkter är mer applicerbar vid akuta psykosor.

DIAGNOS

För att ställa diagnos skall man grundligt gå igenom journaler, ta anamnes från patient samt höra med anhöriga om värdefull



information. Detta tros ge en bättre bild än enbart status och observation på avdelning. Strukturerad diagnostik krävs, ex LEAD (som inkluderar MINI). Viktigt att fråga anhöriga om andra i familjen lider av någon psykisk sjukdom, då schizofreni har en stark genetisk komponent.

- Prodromalfasen innebär en slags inkubationstid då **ospecifika (negativa) symtom** manifesteras. Dessa symtom kan lätt förbises av familjemedlemmar, då de liknar de symtom som ses hos en stressad individ.

PROGNOS

Positive	Negative
Female	Bad adaptation before onset
Availability of social support	Cognitive deficits
Active way of dealing with disorder	Passive / avoidance

PSYKISK STATUS OCH STATUS VID PSYKOS/SCHIZOFRENI

Vilka statusfynd är kopplade till tankeprocess och tankeinhåll som man kan vänta sig att se hos en patient med akut psykos (fokus punkt 3-4 nedan)? Samt hur ser en typisk psykisk status ut?

Han verkar nervös och orolig och beskriver att han har haft konstiga känslor inuti sitt huvud och även sin kropp (prodromalfasen). Han säger att det känns ovanligt och fel, men han har svårt att förklara vad det är. Han tittar sig omkring och mot dörren, som om han kände ångest.

- Bisart utseende
- Bristande orientering
- Tankestörningar
 - Neologism - skapar nya ord
 - Fun fact: Träffat en patient som skrev ett helt nytt språk, vi pratade tusentals sidor som skulle användas vid Jesus återkomst.
 - Tankeblockering → tappar bort sig i meningar
- Psykotiska symtom - hallucinationer och vanföreställningar
- Affektlabilitet
- Inkongruens - Beteende som ej överensstämmer med känslor → garvar vid sorg.

ETIOLOGI

DOUBLE HIT TEORIN

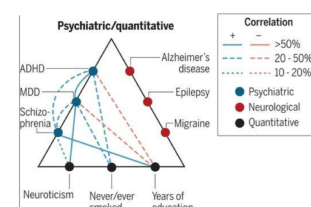
Double hit teorin baseras på att:

1. **First hit - Genetisk predisponering**
2. **Second hit - Miljöfaktorer**

GENETISK PREDISPONERING

Polygenetisk riskfaktor, vilket innebär att det är väldigt många gener inblandade i sjukdomen (över 150 stycken). Exempel på genetiska mutationer är nedanstående, men många har med dopamin att göra:

- COMT
- Dopamin D2 receptorn



- OSV OSV OSV

Det finns också ett stort överlapp mellan schizofreni och andra neurofunktionella sjukdomar, såsom ADHD. Dock inte med varken Alzheimers och epilepsi (se bild).

MILJÖFAKTORER

Miljöfaktorer

- Barnårsadversitet (svårigheter) - VIKTIG!
- Stress och traumatiska händelser
- Drogbbruk
- Etnisk minoritet
- Migration

Födelsesäsong

- Större risk om man är född under sen vinter/tidig vår
- Man kan tro att det kan bero på bristen på solljus (vit D), nutritionella brister, väder, maternell exponering till influensa virus, beteendeförändringar (mindre fysisk aktivitet)

Urban levnad

- Populationsdensitet
- Social isolation
- Deprivation
- Psykosocial stress
- Hög incidens av smittsamma sjukdomar
- Obstetriska komplikationer eller stress under graviditet

- Nutrition
- Föroreningar

Det är även mindre risk att drabbas av schizofreni om man **växer upp nära grönområden**. Detta för att grönområden bidrar till:

- Återhämtande/avslappnande miljö
- Hjälper till att hantera stress
- Tar bort föroreningar och buller
- Fysisk aktivitet
- Social interaktion
- "risky play"

Mild encefalit hypotesen

Det finns en teori om att låga nivåer av neuroinflammation kan bidra till "the second hit".

Infektionella agens är riskfaktorer, additiva effekter av allvarliga interaktioner och autoimmuna tillstånd. Högre nivåer av inflammation i CSF (cerebrospinal fluid) i ca 40% av terapiresistenta fall. Viss framgång i antiinflammatoriska behandlingar

PATOGENES - SCHIZOFRENI SOM NEUROLOGISK SJUKDOM

Än finns det ingen konsensus om vad schizofrenins exakta patologiska mekanismer är, eller vad som orsakar det.

SALIENCE

Innan vi dyker in på mekanismer så behöver vi beröra begreppet **salience**. **Salience är att man uppfattar något i sin omgivning, eller "i sig själv" som viktigt.** Detta kan vara att man uppfattar en orm mitt framför sig som uppmärksamhetskrävande, men inte att himlen är blå. Kopplat till GNM från K4 ser man en ökad salience hos de med IBS, då upplever signaler från magen som är helt naturliga men som andra friska filtrerar bort.

- **Reward prediction error** → ett plötsligt dopaminpåslag utan direkt förklaring gör att förväntningen blir större än belöningen, varpå patienten börjar söka efter alternativ förklaring och utvecklar negativa symtom



Hos schizofrena personer ses en **aberrant salience**, vilket innebär en avvikande salience. Detta kan ses under **prodromalfasen** → slumpmässiga dopaminkickar ger känslan av att saker som händer i stunden är av vikt, men då ingenting viktigt faktiskt händer kan personen i fråga inte förstå varför denne känner som den gör. Då dopaminkickarna fortsätter komma, kommer personen börja leta förklaringar → kan tro att ens kropp är kontrollerad av andra. Detta kan vara ett första tecken på sjukdom.

Detta kommer att återkomma under **dopaminhypotesen**, men även en annan viktig poäng med föreläsningen → **Self-referential thinking and self-other distinction**.

SELF-REFERENTIAL THINKING

Studier visar att schizofrena patienter har reducerad vmPFC aktivitet, vilket både leder till aberrant salience och därmed försämrad self-referential thinking. Friska individer får en stark aktivering i prefrontala barken när de tänker på sig själva, samt en stark deaktivering när de tänker på andra. Denna differens är betydligt mindre hos individer med schizofreni, vilket innebär att de har svårare att särskilja andra från dem själva.

- *Self-referential processing is the cognitive process of relating information, often from the external world, to the self.*

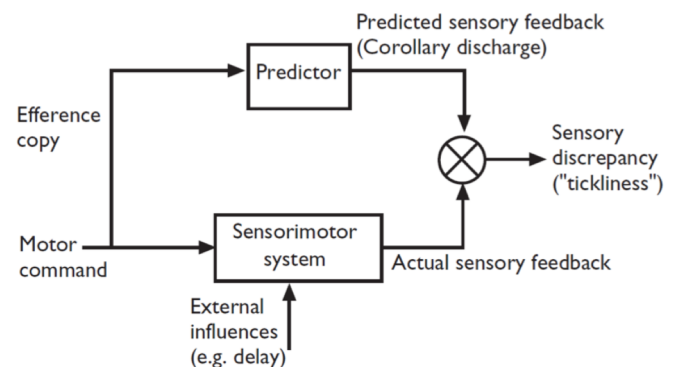
Men vad innebär det då? I korta drag tror schizofrena människor tror att *det måste handla om mig*. Det kan vara personer som sitter och skrattar på bussen, tidningsartiklar eller personer på TV.

EFFERENCE COPY (Mer intressant än viktigt)

Det finns en myt om att personer med schizofreni kan kittla dem själva, vilket baseras på self-other distinction. Studier visar dock att individer med schizofreni känner en kittling orsakad av denne själv jämfört med om en undersökare ger ungefär samma stimuli. Om en frisk däremot får kittla sig själv för att sedan bli det av en undersökare kan de tydligt differentiera mellan dem!

Detta kan kopplas till idén av en **effeference copy**. I samband med att vi vill göra något så kommer vi dels skicka instruktioner kring vad vi vill göra (efferent information), och få information tillbaka kring hur det gick. Samtidigt som detta sker så kommer det skickas en efferent kopia, som tolkas och resulterar i en förväntan på hur det kommer att kännas.

Detta är anledningen till varför vi inte kan kittla oss själva; eftersom vi redan har skapat en förväntan kring vad våra rörelser skall resultera i. Hos schizofrena individer så kanske inte efference copy fungerar som det skall.



THE DOPAMIN HYPOTHESIS

Dopaminhypotesen säger att det finns en:

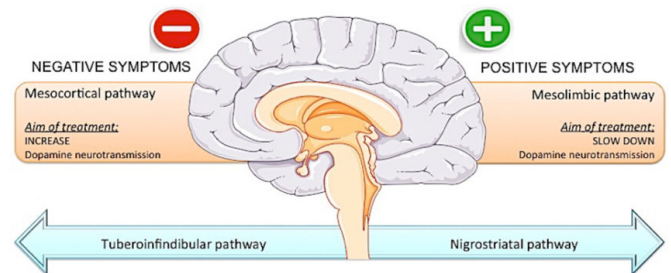
- Dopaminhyperaktivitet i basala ganglierna (mesolimbiska) - kopplat till positiva symtom
- Dopaminhypoaktivitet i prefrontal cortex (mesokortikala) - kopplat till kognitiva och negativa symtom

Denna teori upptäcktes av misstag när man började använda antipsykotiska som hämmar D2-receptorer. Detta gör att man kan dra slutsatsen att det finns en ökad dopaminerg aktivitet i det mesolimbiska systemet eftersom

läkemedlet enbart behandlade de positiva symtomen. Positiva symtom går att provocera fram genom att ge dopaminagonister som exempelvis amfetamin och kokain.

Men hur bildas de positiva symtomen till att börja med? I den friska människan frisätts dopamin i samband med att en upplevelse indikerar att ha betydelse/relevans. Vid hyperaktivitet i det mesolimbiska systemet sker dessa toppar av dopamin utan orsak, vilket kallas **aberrant salience som vi tidigare diskuterat**. Om sådana upplevelser uppträder flera gånger, försöker man hitta en förklaring till detta – och det kan bli till en vanföreställning som att man har ett datorchip i huvudet. Sen fortsätter man använda den nya modellen av världen, som är vanföreställningen, för att förklara alla nya upplevelser.

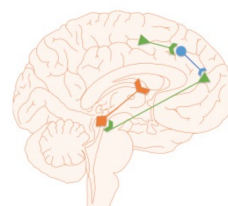
Dessutom ser man en **hypoaktivitet av dopamin i cortex**. Detta leder till ett försämrat arbetsminne, försämrad funktion av vmPFC som vi diskuterade under self-referential thinking. Rent krasst leder det till dem negativa symtomen.



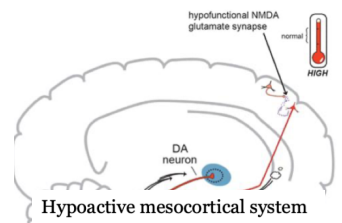
UTVECKLING AV DOPAMINHYPOTHESEN (INTERAKTION AV GLUTAMAT)

Men hur kan man ha en hyperaktivitet av dopamin i det mesolimbiska, men en hypoaktivitet i det mesokortikala systemet? Vid schizofreni har det observerats att det finnas en underfunktion av **glutaminerga banorna som utgår från cortex**. Detta leder således till:

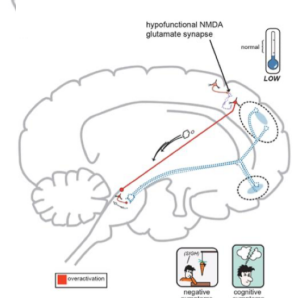
1. Hypofunktionella glutamaterga neuron i cortex kan inte längre stimulera det inhibitoriska GABA neuronet i cortex. Därmed sker ingen hämning av det andra glutamaterga neuron, som löper från cortex till VTA → överdriven aktivering (hyperaktivitet) av dopaminerga neuron i VTA → hög koncentration dopamin i de basala ganglierna = hyperaktivt mesolimbiskt system
2. På samma sätt som ovan beskrivet kommer de hypofunktionella glutamaterga neuronerna i cortex ej kunna aktivera de GABAerga neuronerna i cortex → överdriven aktivering av den andra glutamaterga neuron, som löper från cortex till VTA. I VTA sker sedan en överdriven aktivering av GABA-erga neuron → överdriven inhibering (hypoaktivering) av dopaminerga neuron, som löper från VTA till cortex → hypoaktivt mesokortikalt system



Hyperactive mesolimbic system



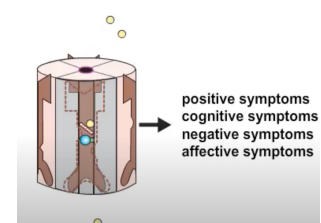
Hypoactive mesocortical system



Således ger en underfunktion av glutaminerga banor en påverkan i VTA, som leder till både över- och underproduktion av dopamin.

NMDA HYPOTHESEN - GLUTAMAT

Som förklaring till varför de glutamaterga banorna inte fungerar som de ska, har ett nytt tillägg till dopaminhypotesen nyligen funnits. Detta har än så länge inte kommit på tentor, då det fortfarande är väldigt nytt men det kan vara bra att ha ett humm.



NMDA receptorn kommer att vara hypofunktionell på grund av abnormaliteter under utvecklingen av glutamaterga NMDA synapser.

TERAPEUTISKT DILEMMA

Hur ska man öka dopamin i den mesokortikala dopaminerga banan och samtidigt minska den dopaminerga aktiviteten i den mesolimbiska dopaminerga banan? Om man ökar dopamin i den mesokortikala dopaminbanan kan man **förbättra/minska negativa och kognitiva symtom** vid schizofreni, men samtidigt kommer ett överskott på dopamin i den mesolimbiska dopaminerga banan att ytterligare öka aktiviteten i denna bana vilket skulle **försämra/förstärka de positiva symtomen** vid schizofreni.

NEUROLEPTIKA - ANTIPSYKOTISKA

“Tre” varianter av läkemedlen finns för närvarande, egentligen är det bara två men vissa påstår att det finns tre för att de verkar lite annorlunda. Läs nedan.. Gemensamt för alla är att effekten innebär en **D2-antagonist**.

Första generationen (typiska)

Verkar antagonistiskt på D2-receptorer → ökar aktiviteten i de GABAerga neuron, som i sin tur hämmar de dopaminerga neuronerna i mesolimbiska systemet ännu mer. Resultatet blir minskade positiva symtom men bristfällig effekt på negativa symtom.

Första generationens antipsykotika har i regel mer motoriska biverkningar av extrapyramidal karaktär (typ synonymt med parkinsonism) som:

- Antikolinerga effekter → muntorrhet och förstoppning
- Parkinsonism → Stelhet, kugghjulsgång, stel mimik etc)
- Akatisi → myrkrypningar
- Dystoni → allt från nackspärr till sprättbågeställning
- Tardiva dyskinesier → 30% av alla långtidsbehandlade patienter drabbas av kvarstående irreversibla ofrivilliga rörelser ex grimaser, smackande, ögonblinkningar.

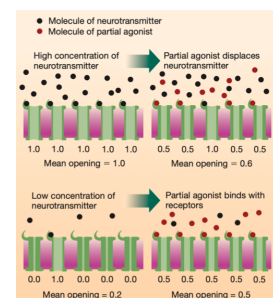
Första generationens antipsykotika används idag ofta i det akuta skedet. En spruta **haloperidol** i bakdelen gör sitt så att säga.

Andra generationen (atypiska)

Verkar också antagonistiskt på D2-receptorer, men med mindre affinitet och ockupans. De utöver dock även en blockad av 5HT_{2A}, vilket minskar risken för extrapyramidala biverkningar (parkinsonism - kugghjulsgång, stel mimik etc). Dessa läkemedel har istället biverkningar som leder till viktuppgång och metabolt syndrom. Här har vi ett exempel preparat som kallas **Olanzapin**. Verkningsmekanismen förblir väsentligen oklar.

“**Tredje generationen**” - Är egentligen samma sak som andra generationen men med en lite modifikation. De kan verka i dubbla naturer → vid höga nivåer dopamin verkar de antagonistiskt, medan i ett tyst dopaminsystem verkar de agonistiskt. Denna verkningsmekanism (partiell agonist) är väldigt tillfredsställande med tanke på att vi har en hyperaktivitet av dopamin i det mesolimbiska systemet och en hypoaktivitet i cortex. Dessvärre verkar det inte stämma riktigt så väl MEN uppenbarligen fungerar läkemedlet.

Ett exempel på “tredje generationens antipsykotika” är **aripiprazol**.



OBS! Mängden DA i striatum relaterar till psykosymtom och dess behandlingsrespons:

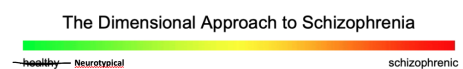
- Höjs mängden av dopamin (ex. med hjälp av amfetamin) kommer neurotypiska patienter också kunna utveckla psykos.
- Patienter med högt dopamin svarar bättre på behandling med antipsykotika

BIVERKNINGAR

Laktation - dopaminblockad leder till att den toniska dopaminutsöndringen i den tuberoinfundibulära banan uteblir. Dopamin har i normal fysiologi till uppgift att bromsa utsöndringen av prolaktin. När bromsen bromsas kommer istället prolaktinnivåerna öka vilket leder till biverkningar som laktation (galaktorre) och sexuella biverkningar. Kvinnor kan dessutom få menstruationsstörningar.

DELUSION-PRONENESS AND THE CONTINUUM THEORY

Det man måste komma ihåg är att delusions och aberrant salience kan uttrycka sig på ett spektrum. De flesta kan uppleva reward prediction errors med plötslig salience utan förklaring, men det behöver inte alltid progrediera till en schizofreni. Vart på skalan en person placeras in beror på svar utifrån någon enkät.



KULTURELL ASPEKT

När man undersöker en patient som uttrycker sig ha delusions, måste man alltid sätta det i en kulturell kontext. Olika religioner och kulturer kan höra röster och se det som en fundamental del av verkligheten. Man måste alltså sätta hallucinationerna i kontext till vem det är som upplever dem, vilken kultur de kommer ifrån och om de medför en funktionsnedsättning.

TAKE-HOME MESSAGES

1. **Hyperaktivt mesolimbiskt system (nedsatt salience)** - avvikande framträdande attribut - positiv symptom
2. **Hypoaktivt mesokortikalt system** - negativa och kognitiva symptom - blir fel i värderingen på "vad man ska tro på"
3. **Reducerad "self-other-differentiation"** - kan ej skilja på vad som är jag och vad som är någon annan
 - a. Kliniskt exempel: 70 årig kvinna övertygad om att hon är gravid för hon känner rörelser i magen. Förmodligen enbart orsakat av gas.
4. **Ökad självrefererande tänk** - allting handlar om mig

LPT - LAGEN OM PSYKIATRISK TVÅNGSVÅRD

Lagen om psykiatrisk tvångsvård (LPT) reglerar psykiatrisk vård som är förenad med tvångsomhändertagande. Tvångsvården skall syfta till att sätta patienten i stånd att frivilligt medverka till nödvändig vård, och ta emot det stöd som denne behöver. Tvångsåtgärderna måste stå i proportion till syftet bakom dem.

Vårdintyg får endast utfärdas i direkt anslutning till undersökning enligt 4§ LPT. Läkarelegitimation krävs för att skriva intyget, med vissa undantag. Beslut om intagning får inte grundas på ett vårdintyg som är äldre än fyra dagar, och inom 24 timmar från patientens ankomst till vårdinrättning skall frågan om vård enligt LPT ha prövats. Inom 24 timmar skall chefsöverläkare eller delegerad vid enheten fatta beslut om intagning, och under denna tid så kan patienten kvarhållas mot sin vilja.

UTVECKLING OCH UTVECKLINGSRELATERADE PSYKIATRISKA STÖRNINGAR

PSYKISK HÄLSA OCH OHÄLSA

Psykisk hälsa är ett tillstånd av mentalt välbefinnande där varje individ kan förverkliga de egna möjligheterna, klara av vanliga påfrestningar, kan arbeta produktivt och kan bidra till det samhälle hon eller han lever i.

Psykisk ohälsa används som ett sammanfattande begrepp för både mindre och allvarliga psykiska problem och mer allvarliga symtom som uppfyller kriterierna för psykiatrisk diagnos.



Välbefinnande

Psykiatriska besvär

Psykiatriska tillstånd

Viktig distinktion är dock att man kan ha psykiatriska besvär utan att ha ett psykiatriskt tillstånd → ex. om man inte uppfyller alla kriterier. Även de som anses ha ett välbefinnande kan uppleva symtom från tid till tid.

- **Psykiatriska besvär** → uppfyller ej kriterier, kort duration, ingen funktionsnedsättning, ofta stressrelaterat
- **Psykiatriska tillstånd** → tröskelvärden uppfyllda (symtomen måste ha en viss allvarlighetsgrad), funktionsnedsättning eller lidande.

NORMER

Normer är som bekant oskrivna regler som säger hur vi förväntas vara och bete oss i olika sammanhang för att anses vara **normala**. Normer kan dock observeras från olika perspektiv

- **Statistisk norm** → ex längd och viktutveckling som ska förhålla sig inom vissa områden för att klassas som normalt.
- **Åldersrelaterad norm** → Om en två åring tappar fattningen för att hon inte får godis anses det som normalt, men om en 10 åring gjort samma utspel hade man nog rynkat på ögonbrynen.
- **Kulturell norm** → olika länder ställer olika krav. Detta återspeglar också att det som anses normalt eller inte kan förändras över tid.

VARNINGSFLAGGOR

När ett barn upplevs som svårt, har långvarig problematik och ofta i olika sammanhang. Även belastande psykosocialmiljö, trauma eller dylikt är varningsflaggor att hålla utkik efter.

ESSENCE - KEY SLIDE

ESSENCE står för **Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations**, och är en screeningverktyg för att identifiera olika typer av problem hos yngre barn. Dessa avvikande beteenden kan indikera problem i utvecklingen. Att kunna ge exempel på några av nedan är bra inför tentamen, samt hur utvecklingen av dem ska ske i normalfallet (återkommer nedan).



Dygnsrytm, sömn



Motorik



Perception, sensorik



Språk, kommunikation



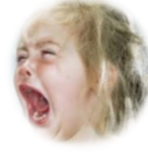
Aktivitet, impulsivitet, uppmärksamhet, koncentration



Inlärning och minne



Social interaktion, ömsesidighet



Beteende- och känsloreglering



Generell utveckling

Varför är detta viktigt? (tentafråga)

1. Tidig markör för psykisk ohälsa → många får symtom innan 5 års ålder
 - a. Tidig upptäckt ger möjlighet till rehabilitering eller prevention. Begreppet myntades just för att interventioner skulle kunna påbörjas, utan att en egentlig diagnos ännu kunnat bli satt.
2. 10% av barn lider av utvecklingsproblem
 - a. Stor risk för misslyckande i skolan, anpassningssvårigheter, drogbruk, mobbning, kriminalitet, antisocial livsstil.

Competency Domain Rating	Emotional	Social-Relational	Language-Social Communication	Cognitive	Movement & Physical
Exceeds developmental expectations					
Functions at age-appropriate level					
Competencies are inconsistently present or emerging					
Not meeting developmental expectations (delay or deviance)					

ZERO TO THREE, 2016, p. 160

OBS! Flickor missas ofta eftersom dess problematik ofta inte är lika utåtagerande → de är ofta mindre aggressiva, mindre motoriskt oroliga, bättre på att maskera symtom samt uttrycker bättre sociala och språkliga färdigheter. Deras problem drabbar dem själva mer än vad omgivningen drabbas av dem.

NYCKELBUDSKAP ENLIGT GILLBERG HIMSELF

- Tidiga symptom på utvecklingsneurologisk problematik är **ofta ospecifik**
- Försening i **kommunikation eller språk** vid 2,5 års ålder finns hos 70% av dem som senare får en utvecklingsrelaterad diagnos
- Tidig **emotionell dysreglering** är väldigt vanligt hos barn som senare får en autism- eller ADHD-diagnos. Vid emotionell dysreglering kan barnet exempelvis ofta bli upprört, ha svårt att sätta ord på känslor eller ha svårigheter med att lugna ned sig när de blir upprörda.

PSYKIATRISKA DIAGNOSER FÖR BARN

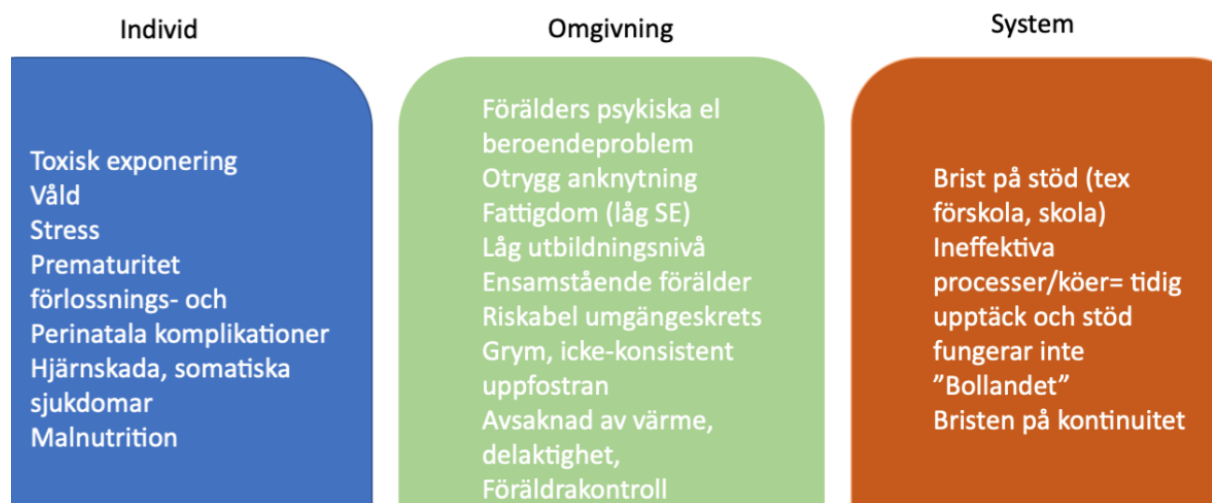
På ett övergripande vis kan man dela upp psykiatriska diagnoser utifrån en åldersanpassad bedömning.

- **Neurodevelopmental disorders - vanligast mellan 0-5 år**
 - Sensory processing disorders
 - Anxiety
 - OCD
 - Sleep, eat and cry disorders
 - Trauma
- **Utvecklingsrelaterade funktionsavvikelser - barndiagnoser fram till tonåren**
 - Intellectuell funktionsnedsättning
 - Autism
 - ADHD

- Inlärningssvårigheter
- Motoriska störningar
- Kommunikationsstörningar
- **Huvudgrupper - från tonåren till vuxen ålder**
 - Missbruk
 - Psykos
 - Bipolär sjukdom osv osv osv

RISKFAKTORER - ARV OCH MILJÖ

Arv och miljö samverkar och har en additiv effekt, och nedan stolpas en rad av riskfaktorer upp. Många personer tenderar att ha flera av nedanstående. Utöver det ser man även att individens sårbarhet avgör vilken effekt miljön får → en genetiskt sårbar individ "tål inte" lika påfrestande miljöfaktorer. Det har även visat sig att arvet tenderar att påverka vilken miljö en person söker upp.



AXLAR VID DIAGNOSTISERING

För att ställa en grundlig diagnos krävs det att man går igenom följande **fem axlar** (dock görs detta sällan kliniskt, tyvärr):

Axis I - klinisk diagnos (ex. autism)

Axis II - Relationell kontext. Man tittar på hur barnet har det hemma i nära relationer och omhändertagande

Axis III - Fysiska hälsan. Somatiska tillstånd kan påverka det psykiska

Axis IV - Psykosociala stressorer. Tittar på problem i familjen, social omgivning, brottsoffer, trauman, flykt

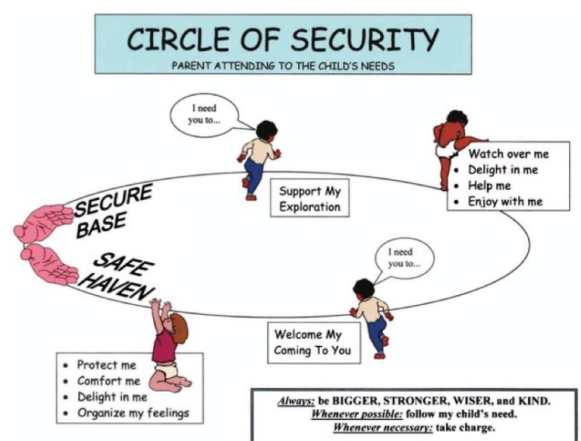
Axis V - Utvecklingsrelaterade färdigheter. Hur långt har man kommit i sin socioemotionella utveckling.

ANKNYTNING

Det nyfödda barnet är förprogrammerat till att knyta an till människor för att få omvårdnad, för dess skydd och överlevnad. Anknytningen utvecklas i olika faser:

1. Icke-preferens → en liten bebis kan tröstas av den som är i närheten (vem som helst)
2. Preferens till omvårdnadspersoner

Om ett barn över 1 års åldern söker närhet med främlingar kan det tyda på dålig anknytning till nuvarande eller tidigare



vårdnadshavare. Anknytningen är bas för en normal utveckling. Det ger en tillit till att man kan lära av andra människor samt mentalisering, vilket är viktigt för social inlärning.

TEMPERAMENT

Temperament är en medfödd biologisk egenskap som är tydlig redan under spädbarnstiden. Temperament beskriver en persons initiala reaktion till en ny situation och hur en person fungerar. Temperamentet påverkar utvecklingen på flera vis, exempelvis är det viktigt för barnets samspel med omgivningen samt för att kunna reglera känslor. Det finns dock en risk för onda cirklar. Ett högt temperament är även en riskfaktor för beteendeproblem.



UTVECKLING AV FÄRDIGHETER

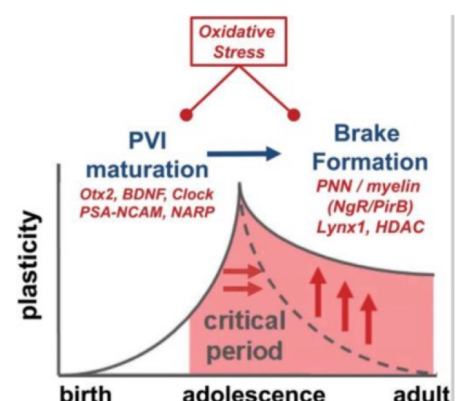
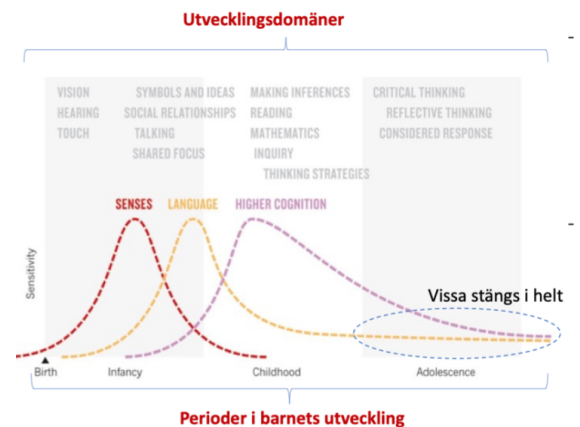
KRITISKA OCH KÄNSLIGA PERIODER

En kritisk period är en begränsad tid i en individs tidiga utveckling under vilken betingelserna för inlärning bör inträffa för att utvecklingen ska fortsätta. Exempel på detta är små barn som ser väldigt dåligt, och för att den skall utvecklas normalt måste de bli utsatta för ljus vid födseln för att ögonen skall mogna.

En känslig period är en tidsperiod då en individ har lättast att lära sig vissa färdigheter. En period av maximal sensitivitet, vilket är viktigt bland annat i språkutvecklingen.

Både kritiska och känsliga perioder styrs biologiskt. Man kan se det som att plasticiteten ökar under de känsliga/kritiska perioderna, varvid vi har en gas när den ska öka samt en broms när utvecklingen skall stanna av. Nedanstående punkter är hypotetiska (och väldigt otydliga):

- **Gasen** → **GABA-erga interneuron (parvalbumin)**
 - Mognar i olika tid i olika delar av hjärnan, vilket är grunden för sekventiell timing av kritiska perioder
 - Interneuronen har höga metabola krav → känsliga för oxidativ stress → risk att utvecklingsplasticiteten förlängs och obalans uppstår
- **Broms**
 - Fysisk → perineuronal net (PNN) extracellulära matrixstrukturer som är ansvariga för synaptisk stabilisering i vuxenhjärnan, myelin
 - Funktionella → nedreglering av neruomodulatoriska kretsar (ex serotonin), vilket inhiberar ytterligare strukturella förändringar



Kontentan! Obalans i excitation/inhibition kan leda till feltiming i kritiska eller känsliga perioder så utvecklingen av struktur och funktion påverkas, vilket i sin tur kan ge upphov till utvecklingsstörningar.

STÖRNINGAR ÅTERSPEGLAS I:

Hjärnans struktur

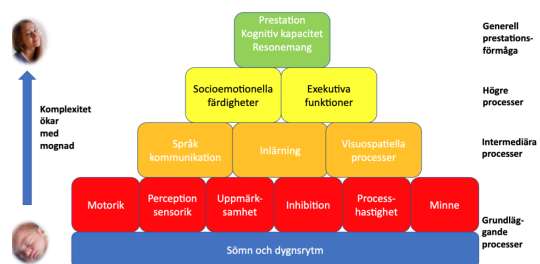
- Genetiska fel/epigenetik → mental retardation, stress/trauma
- Toxiska exponeringar under fostertiden → fetal alcohol syndrome = inlärningssvårigheter, motoriska svårigheter, ADHD
- Cellsdefekter → autism
- Mognadsdefekter → hjärnan mognar normalt bakifrån och fram, och vid påverkan på denna mognad kan individen drabbas av svårigheter att planera samt fatta beslut.

Hjärnans funktion eller integration

- Avvikelser i hjärnans funktion
 - Neurotransmission → psykos (glutamat, dopamin)
 - Banornas funktion och integration → ADHD (utbredd omognad)
- Avvikelser i integration → struktur, funktioner, kognitiv-emotionell, psykologisk mognad

FÄRDIGHETSUTVECKLING OCH PROBLEM RELATERAT TILL DETTA

Komplexiteten i utvecklingen ökar med mognad/ålder. Bilden symboliserar en tidslinje för hur det neurotypiskt ska utvecklas. Nedan ska vi gå igenom några av dem, samt problem som kan uppstå relaterat till dem.



UPPMÄRKSAMHET, INHIBITION, PROCESSHASTIGHET (RÖD)

Uppmärksamhet kan delas in i 4 delar (tentafråga)

1. **Selektiv uppmärksamhet**
2. **Fokuserad uppmärksamhet**
 - a. Båda ovan syftar till fokus på information som faktiskt är relevant.
3. **Bibehållen uppmärksamhet**
 - a. Viktigt vid långvariga prestationer
4. **Delad uppmärksamhet (joint attention)** - medveten uppmärksamhet som är viktigt när två personer kan fokusera på samma sak, tillsammans → bristande vid autism

Vilka mekanismer är involverade i regleringen? 5 stycken nervkretsar framförallt som nämnts i tentor. Som bas regleras uppmärksamheten genom graden av **vakenhet (1)**. Därefter kan det regleras med **bottom-up (2)**, där inre eller yttre stimuli kräver din uppmärksamhet → hög smäll eller smärta. **(3) Top-down** styrning är istället mekanismer som gör att du själv kan välja att koncentrera dig på något → studera. **(4) Motivation** är en viktig komponent för att öka fokuseringsförmågan → du vill klara tentan. **(5) Noradrenalin och dopamin transmission** → koncentrerar du dig inte nu kommer något obehagligt att hända.

Hur utvecklas uppmärksamheten? Ett litet barn kan enbart vara uppmärksam korta stunder, men med åldern blir det hela mer komplext. När man är 2-3 år kan man flytta fokus för uppmärksamhet om en vuxen assisterar (en vårdnadshavare pekar på något). Från 3-4 års ålder kan man styra mer själv var man skall lägga fokus. Därefter utvecklas förmågan att vara koncentrerad längre stunder samt på olika saker.

Inhibition är den kognitiva förmågan att inhibera impulser att engagera sig i mer adaptivt, målinriktad aktivitet.

Processhastighet är hur snabbt en individ kan lösa ett problem, från dess att denne mottagit informationen tills dess att denne ger respons på det.

OBS! Störningar i ovanstående tre färdigheter kan främst ses hos personer med ADHD.

MINNE (RÖD)

Minnet kan delas upp i två → läs mer under *Högre kognitiva funktioner*:

1. Korttidsminne

- a. **Sensoriskt minne** → framförallt visuellt och auditivt där info försvinner väldigt fort
- b. **Arbetsminne** → lagrar sensorisk input under 30 sekunder och har en begränsad processkapacitet. Arbetsminnet är väldigt individuellt och varierande. Centralt vid nyinläring. Stört vid ADHD, akut ångest och schizofreni.

2. Långtidsminne

- a. **Deklarativt minne** → Alltid en medveten process och kräver förmågan att uttrycka saker verbalt. Stört vid autism.
 - i. Episodminne → händelser i tid och plats. Stört vid depression
 - ii. Semantiska minnet (faktaminnet) → generell kunskap
- b. **Icke-deklarativt minne** → går inte att "sätta ord på" och kräver inte medvetenhet om inläringen
 - i. Procedurminne/muskelminne → lagras i basal ganglier, men kopplat till premotorcortex
 - ii. Associativ/känslominne → rädsla för något.

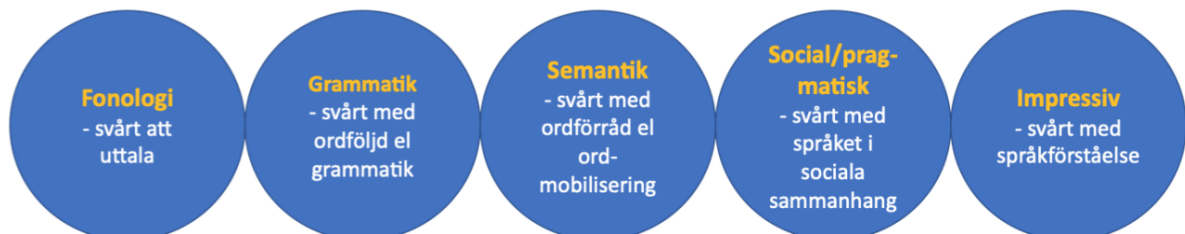
Perioden mellan 0-3 år brukar benämnas barndomsamnesi → dvs att en vuxen person inte kan minnas något från den perioden. Från tre års ålder, och vidare upp till tolv kan ett flertal minnas delar (minnesfragment) men ej så detaljerade minnen och har svårt med koherenta sammanhang (vad som hänger ihop med vad).

Bebis: kan komma ihåg tex musik och bekant röst, känner igen nyanser (tex arg röst, sättet) från sena graviditetstiden
Slutet av 1:a året: begynnande långtidsminne, minnen varar ett par dagar
2:a året: minnen varar ett par månader
ca 4 år: spatiala uppfattningen och tidsuppfattningen utvecklas
Skolåldern: förmågan att generalisera – lättare att lägga saker i minnet

OBS! Ytterligare störningar är **PTSD**, där personen i motsatts har svårt att bli av med minnen, och **sömnproblematik**, där personen har allmänt svårt att minnas och lära nytt.

SPRÅK OCH KOMMUNIKATION (ORANGE)

Vi går vidare till intermediära processer där de grundläggande skall integreras till mer komplexa funktioner. Till dessa mer komplexa färdigheterna hör bland annat språk, där språk både definieras som språklig och icke-språklig kommunikation. Språk kan dessutom delas in i **expressivt språk** (förmågan att kunna tala) samt **receptivt språk** (förmågan att kunna förstå det talade språket).



Barnet lär sig vissa delar av språket redan under fosterstadiet. En kritisk period är under första året då språkets syntax (satslära) lärs in. Språket utvecklas alltså väldigt mycket redan under de första åren.

Störningar kan ta form som:

- **Språkstörning**

Gråt
3-4 mån joller
6-7 mån vokaler, sedan konsonanter
9 mån jollerramsor med upprepningar "ta-ta-ta"
10-12 mån första ord (lampa, mamma, pappa)
1-2 år successivt växande ordförråd och flera ord efter varandra
2-3 år små meningar
3-4 år kortare satser, jag
4-5 år rent tal och fullständiga satser
5-6 år bemästrar språk bra, kan berätta
6-11 år ca 10 000 ord, förstår dubbelmeningar, utveckling av förmågan att diskutera
12-18 år ca 40 000 ord, finjustering av grammatiken

- Expressivt språk
- Receptivt språk
- Begränsat ordförråd
- **Social kommunikationsstörning**
 - Språklig och icke-språklig kommunikation
- **Stamning**

Språkliga svårigheter leder ofta till andra svårigheter, t ex aggression, ångest, depression, inlärnings- och koncentrationssvårigheter. Att kunna bemästra språket är väsentligt för att kunna benämna och förmedla tankar, önskemål och känslor → spelar stor roll i psykets utveckling.

INLÄRNING

Inläring innebär att genom övning och erfarenhet av nya reaktionsmönster, vanor, färdigheter förvärva kunskap eller modifiera befintligt kunnande. Detta kan innefatta kunskap, attityder, synsätt och värderingar.

Det finns många sätt att dela in inläringen, men några är:

- **Non-associative learning tex habituering** → "vänjer sig" vid ett stimuli.
 - Ex. Du bor nära en flygplats så lär du dig att inte uppmärksamma ljudet, men kommer en gäst kommer de fråga hur du kan leva med det höga bullret.
- **Associative learning** → tex conditioning/betingning
 - Togs upp under ångest
 - Ex. Om någon sätter sin hand på en varm spis och skadar sig, kommer de att lära sig att associera varma spisar med smärta, och därmed betingade/conditioned att inte sätta sin hand på spisen .
- **Lek**

kognitiva stadier inkl inläring (Jean Piaget)

- sensomotorisk stadium (0-2år)

- Funktioner styrs inte av språk eller tänkande
- Här och nu, observationer leder till förståelse att saker existerar även om man inte direkt ser dem

Och att händelserna följer varandra

- Börjar förstå att man kan påverka saker
- Lekarna konkreta och funktionella

- preoperationella stadiet (2-6 år)

- Lär sig använda språk och att representera föremål med bilder och ord
- Har svårt att förstå andras perspektiv
- Klassificerar saker med hjälp av bara en egenskap

- Det *konkret* operationella stadiet (6-12) år

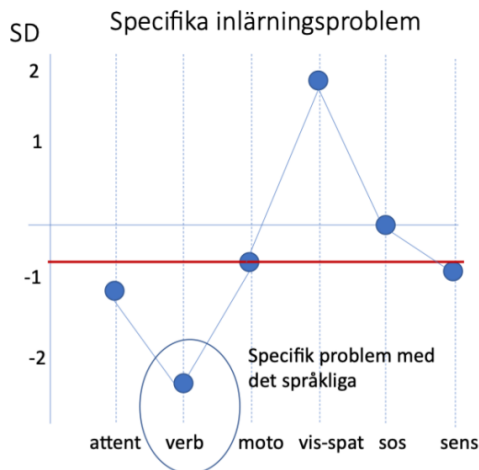
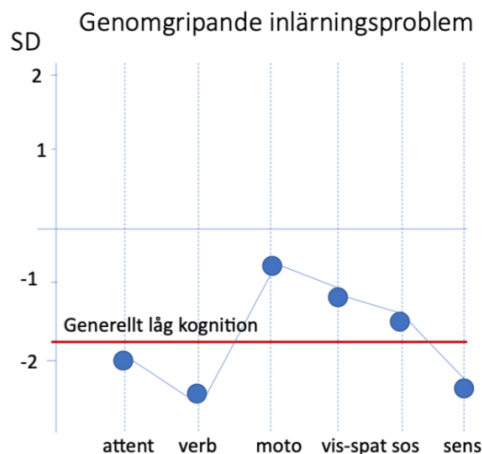
- Kan tänka mer logiskt om olika saker och händelser
- Klassificerar föremål efter flera egenskaper samtidigt och kan ordna dem i serier efter en enda dimension

- Det *abstrakt/formellt* operationella stadiet (12 år-)

- Kan tänka logiskt om abstrakta saker och påståenden och testa hypoteser systematiskt
- Blir intresserad av det hypotetiska, framtiden och ideologiska problem

Störningar med psykiatrisk relevans:

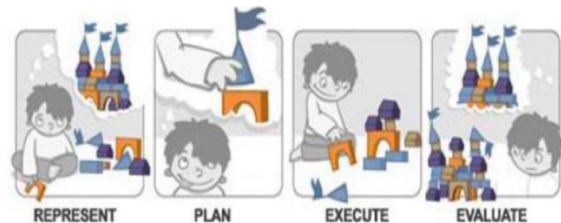
1. Intellektuell funktionsnedsättning
2. Specifika inläringssvårigheter
 - a. Dyslexi
 - b. Dyskalkyli
 - c. Nonverbal learning disability → svårt att uttrycka sig icke-verbalt, tolka ansiktsuttryck, kroppsspråk etc.
3. Allmänna störningar kan leda till → Stresskänslighet, beteendeproblem, ångest, depression, sociala problem, dåligt självförtroende, självständighetsutveckling försenas.



Bilden symboliserar avvikande värde från genomsnittligt IQ. Det man ser att de med genomgripande inlärningsbesvär hamnar lägre jämfört med de med ett specifikt inlärningsproblem.

EXEKUTIVA FUNKTIONER (GUL)

Exekutiva funktioner (EF) syftar till att något genomförs, men inkluderar även planeringen av handlingen. De exekutiva funktionerna kräver en medvetenhet och målstyrd hantering av problem och uppgifter.

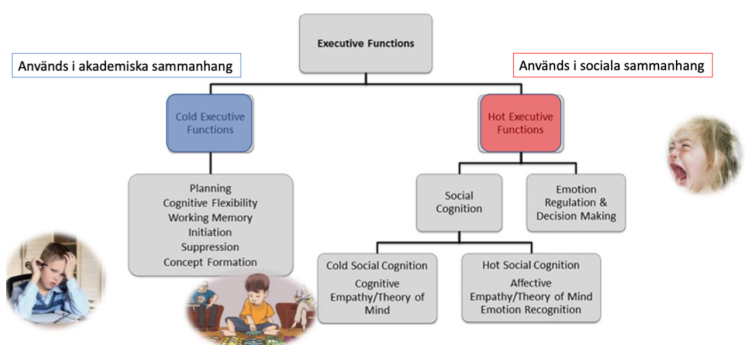


Exekutiva funktioner kan delas upp i **cold and hot EF**.

Cold EF innebär enbart en kognitiv bearbetning av information för planering, arbetsminnet och initiering. Man kan säga att **cold EF** är det som nyttjas i akademiska sammanhang. **Hot EF** däremot handlar om att processa information kopplat till emotion, motivation och belöning. Detta kan i sin tur delas in i **social kognition och emotionsreglering/beslutstagande**.

Social kognition kan därefter delas upp i ytterligare två delar. Social kognition fokuserar på den roll som kognitiva processer spelar i sociala interaktioner.

1. **Cold social kognition** → Påverkas inte av emotioner. Ex. Du hälsar på personer trots att du inte tycker om dem.
2. **Hot social kognition** → Social kognition som påverkas av emotioner. Reaktionerna är ofta automatiska och biased (inte rationella)



Cold EF utvecklas normalt genom en progressiv trend genom hela utvecklingen, men är som snabbast under tonåren. Här börjar planeringsförmågan, arbetsminnet, uppmärksamhetskontrollen och kognitiv flexibilitet ta fart. Viktigt att komma ihåg är att cold EF bygger på grundläggande och intermediära processer, och det är säkerligen därför vissa personer med "ouppmärksam" ADHD börjar få det jobbigt i tonåren. Uppmärksamheten är även viktigt i sociala sammanhang, där högstadieläroarna börjar förstå "vibbarna", medan en person med ADHD inte uppmärksammar detta lika lätt (syftar mer till den sociala kognitionen → hot EF)

INTEGRATION (GRÖN)

Nu har vi gått igenom en rad olika förmågor, men för att uppnå en individs maximala prestationsförmåga krävs integration av dem. Funktionell mognad, som det även kallas, innebär integration och koordinering av olika nätverk:

1. **Salience network** - detektion och filtrering av känslomässiga, autonoma och interoceptiva stimuli
2. **Central executive network** - exekutiva funktioner, arbetsminne, regel-baserad problemlösning och beslutsfattande
3. **Default mode network** - mindwandering, självreflekktion, social kognition, deaktivering vid stimulus-triggande kognitiva uppgifter.

OBS! Samspel mellan nätverken behövs för utförandet av kognitivt krävande uppgifter.

MOGNAD

Psykologisk mognad innebär en balans mellan kognitiv och emotionell mognad. Detta lägger grunden till ens personlighet, som enligt **Big five teorin** innebär:

1. **Öppenhet** - beskriver behovet av sökande, upplevelser och tolerans för, samt utforskandet av, det okända.
2. **Samvetsgrannhet** - beskriver självdisciplin, plikttrogenhet och målmedvetenhet - att planera vs att vara spontan.
3. **Extraversion** - beskriver energi, positiva känslor, självsäkerhet och en tendens att söka stimulans och andras sällskap.
4. **Tillmötesgående/vänlighet** - beskriver egenskaper när det gäller tankar, känslor och agerande
5. **Neuroticism** - beskriver känslomässig stabilitet vs instabilitet.

Erik H Eriksson har en teori som kallas *Jag och min omgivning*, som syftar till att beskriva hur personlig utveckling sker. Han menar att personlighetsutveckling sker utifrån ett trappstegsmönster, där alla går igenom X antal kriser med önskvärda eller icke-önskvärda effekter.

- Ex ung vuxen → kris uppstår i form av man känner sig förvirrad när det kommer till intimitet och isolation → fördelaktig effekt blir att man utvecklar möjlighet till commitment och kärlek till andra människor → mindre önskvärd effekt kan istället bli att man inte kan forma tillgivna relationer.

KLARA LIVETS PÅFRESTNINGAR

FÖRSVARSMEKANISMER

Icke-medvetna psykiska försvarsmekanismer hjälper människan att skydda sig för konflikter, problem och hot mm. Det finns olika former av försvarsmekanismer:

- **Primitiva**
 - **Verklighetsförvrängande** → att man ger sig själv eller andra överdrivet negativa/positiva egenskaper
 - **Förnekande** → strutsbeteende, ex. låtsas om att konflikt ej ägt rum
- **Omogna** - förvränger verkligheten mellan en själv och andra
 - **Projektion** → Barnet slår huvudet i bordet och bli arg på bordet.
 - **Fantasi** → Ett barn upplever att livet är för svårt och att föräldrarna inte motsvarar förväntningarna, kan fly in i dagdrömmari
- **Neurotiska** - riktar sig till individen själv

- **Affektisolering** - Individens gör känslorna efter ett sexuellt övergrepp oåtkomliga medan de kognitiva delarna är kvar, den kan med synbart lugn beskriva övergreppet i detalj
- **Intellektualisering** - Vid intellektualisering betraktar personen det hotande på ett rationellt och akademiskt vis, utan att blanda in de egna känslorna → kan prata om ens dödliga sjukdom rent faktamässigt.
- **Bortträngning** - Individens försöker tränga bort obehag från medvetandet genom minnesbortträngning. Resultatet kan bli att ångesten finns kvar medan individens inte längre vet varför hen känner ångest.

● **Mogna**

- **Sublimering** - innebär att omvandla driftsimpulser, såväl sexuella som aggressiva, till något annat beteende, som till exempel att ägna sig åt hjälpverksamhet, träning eller något liknande
- **Altruism** - hjälpa andra utan att önska något i gengäld.
- **Humor** - Skrattet gör att vi upplever en tillfällig frigörelse från ångesten och fruktan. Det är mycket ångestdämpande att kunna skratta i trängda lägen.

COPING OCH RESILIENS - KASAM

Coping är förmågan till livshantering. Genom medvetna och konstruktiva sätt kan man bibehålla psykiska balansen i situationer som innehåller hotande eller skrämmande element. Detta kan göras genom metoder som humor (psykisk), sociala (samtal med kompis), fysisk (idrott).

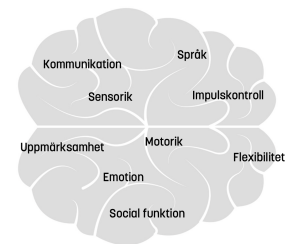
Resiliens är förmågan att bemästra livets utmaningar. Ordet är lite missvisande då det inte innebär att man är "icke-sårbar". Resiliens syftar på en process med positiv anpassning vid exponering till svårigheter eller trauma som hänger på egenskaper som optimism, self-efficacy, självreflektion, socialt sammanhang samt kognitiv och känslomässig plasticitet.

KASAM är ytterligare ett bra begrepp att komma ihåg som syftar till att stärka sin förmåga att hantera livet

1. Begriplighet - skapa sig en förståelse om vad som sker
2. Hanterbarhet - strategier för att möta situationer konstruktivt
3. Mening - kan se händelser i ett större sammanhang och inte göra dem till en för stor sak.

UTVECKLINGSNEUROLOGISKA SYNDROM

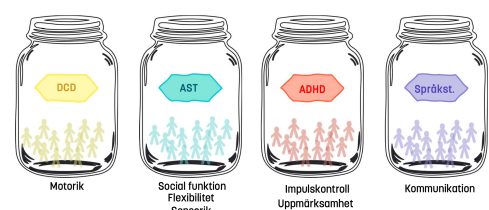
Till utvecklingsneurologiska syndrom, vilka även kan kallas för neuropsykiatriska syndrom, hör de **tillstånd som påverkar hjärnans utveckling**. Detta kan påverka många olika delar av hjärnan, vilka redovisas på bilden till höger. Vanliga utvecklingsneurologiska syndrom är autism, ADHD, dyslexi, DCD (motorikstörningar) och språkstörningar.



De utvecklingsneurologiska syndromen kännetecknas av symptom eller tecken under de första levnadsåren. Skulle en person istället utveckla liknande symptom senare i livet, i vuxen ålder, kallas tillståndet något annat. Syndromen i sig behöver inte vara allvarliga, men utan rätt och tidigt insatta interventioner kan det få jobbiga konsekvenser för den drabbade individen senare i livet.

FRÅN SYMPTOM TILL DIAGNOS

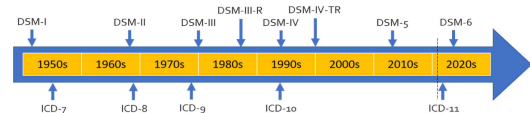
Rätt diagnos hjälper till att matcha person med rätt intervention, samt för att få ekonomisk stöttning från ex. försäkringskassan krävs en satt diagnos. Det kluriga med diagnossättningen är dock



att många syndrom överlappar varandra, samt att det är vanligt att ha flera utvecklingsneurologiska syndrom. Till en början kan det även vara svårt att särskilja personer med typisk utveckling från de med atypisk utveckling. Det finns ännu inget bra objektiva sätt att kategorisera dessa individer.

DIAGNOSKRITERIER

I dagsläget finns det två diagnosmanualer, kallade DSM-5 och ICD-10. DSM-5 är amerikanskt och beskriver enbart diagnoskriterierna för mentala sjukdomar, medan ICD-10 är framtaget av WHO och innefattar samtliga kännbara diagnoser.



När du använder DSM-5 som diagnosmanual kommer du att stöta på A- respektive B-kriterium. A-kriterium kan ses som de mest framträdande symtomen, vanligen ett fåtal där större delen av dessa behöver vara uppfyllda för att diagnosen ska övervägas. B-kriterium är ofta mer ospecifika symtom, men där en viss del oftast också behöver vara uppfyllda för att diagnos ska kunna ställas.

AUTISM

I dagsläget talar man om **autismspektrumtillstånd**, då man tror det finns många olika typer av autism men att det ännu inte går att särskilja dem från varandra. Tidigare har undergrupper försökt skapas, typ som Aspergers syndrom, men vilket man gått ifrån och lagt allt under autism.

Prevalens (barn 5 till 14 år)	I världen 0,5% och i Sverige 1%
Könsfördelning	Vanligare hos pojkar (3:1)
Diagnosålder	Tidigast 2-3 år
Påverkade funktioner (symptom)	Social interaktion/kommunikation + kognitiv rigiditet (svårt att vara flexibel)

SAMSPEL MELLAN ARV OCH MILJÖ

Autism är till stor del genetiskt (minst till 70%), men polygent nedärvt. Det finns dock en del sällsynta genetiska syndrom, vilka tenderar att medföra stor funktionsnedsättning (somatiska också). Vissa av dessa syndrom, såsom **fragile-X syndrom**, kan upptäckas genom yttre kännetecken (stigmata). Vid just fragile-X tenderar dessa barn att ha en lite spetsigare haka.

Utöver den genetiska komponenten har även vissa miljöfaktorer visat sig ha påverkan, och kan i många fall vara det som får "bägaren att rinna över". En intressant aspekt, som visat sig medföra betydligt högre risk att utveckla autism, är skada på cerebellum vid födseln. Cerebellum behövs för normal social och kognitiv utveckling, och vid autism så utvecklas denna ofta annorlunda → saknar en stor andel purkinjefibrer i förhållande till neurotypiska. **OBS!** På samma sätt cerebellum hjälper oss att hålla balansen, hjälper den oss med att hålla rätt avstånd till personen vi pratar med samt skratta när det är socialt accepterat.

DIAGNOSKRITERIER (DSM-5)

Nedanstående är inget vi ska kunna utantill, men kan vara bra att ha läst igenom dessa. Efter att en eventuell autism-diagnos ställts specificeras även dess svårighetsgrad → hur mycket stöd som behövs.

- A. Varaktiga brister i förmågan till **social kommunikation och social interaktion** i ett flertal olika sammanhang (3 av 3 nedan behövs)
 - a. Bristande förmåga till social ömsesidighet (delar inte med sig av tankar till föräldrar)
 - b. Bristande förmåga till icke-verbalt kommunikativt beteende vid sociala interaktioner (kroppsspråket)
 - c. Bristande förmåga att utveckla, bevara och förstå relationer (svårt att få eller behålla vänner)
- B. **Begränsade, repetitiva mönster** i beteende, intressen eller aktiviteter (2 av 4 nedan behövs)
 - a. Stereotypa eller repetitiva motoriska rörelser, stereotyp eller repetitivt tal eller bruk av föremål
 - b. Oflexibel fixering vid rutiner eller ritualiserade mönster
 - c. Starkt begränsade, fixerade intressen som är abnorma i intensitet eller fokusering
 - d. Hyper- eller hypoaktiv vid sensorisk stimulering, eller säregt intresse för sensoriska aspekter av omgivningen
- C. Symptomen måste gar förelagt under den **tidiga utvecklingsperioden** men behöver inte vara tydligt märkbara förrän förväntningarna på social förmåga ligger bortom den faktiska, begränsade förmågan; senare i livet kan symptomen vara maskerade via inlärd strategier.
- D. Symptomen orsakar **kliniskt signifikant nedsättning** av den nuvarande funktionsförmågan socialt, i arbete eller inom andra viktiga funktionsområden.
- E. Dessa störningar **förklaras inte bättre** med intellektuell funktionsnedsättning eller globalt försenad psykisk utveckling.

Ofta vill de även att man tar upp begreppet **“nedsatt central coherence”** när man beskriver bilden vid autism. Detta innebär att man ser världen fragmentellt, men det man ser och upplever är väldigt skarpt. Kan te sig som en oflexibel fixering.

ADHD

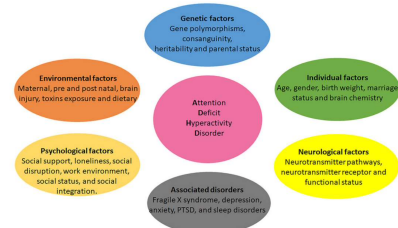
Om du tyckte världen i dagsläget vet lite om autism, så vet världen ännu mindre om ADHD. Det vi vet är att det finns tre olika typer; huvudsakligen ouppmärksam (1), huvudsakligen hyperaktiv-impulsiv (2) samt en kombination (1+2).

Prevalens (barn 5 till 14 år)	I världen 2,8% och i Sverige 3,1%
Könsfördelning	Vanligare hos pojkar (3:1)
Diagnosålder	Tidigast 4-6 år → när kraven överstiger förmågan (ofta senare hos tjejer än pojkar)
Påverkade funktioner (symptom)	Uppmärksamhet och/eller exekutiv inhibition (hyperaktivitet/impulsivitet)

SAMPEL MELLAN ARV OCH MILJÖ

ADHD är likt autism polygenetiskt, där flera olika gener har påverkan.

Likt bilden till höger visar är det många faktorer som spelar in, och enligt föreläsaren var take home message "det är komplicerat".



DIAGNOSKRITERIER (DSM-5)

- A. Ett varaktigt mönster av **bristande uppmärksamhet** och/eller **hyperaktivitet-impulsivitet** som inverkar negativt på funktionsförmåga eller utveckling, vilket visar sig i (1) och/eller (2):
1. **Ouppmärksamhet:** Minst sex av symtomen (på nedre vänstra bilden) har förelegat i minst 6 månader till en grad som är oförenlig med utvecklingsnivå.
 2. **Hyperaktivitet och impulsivitet:** Minst sex av symtomen (på nedre högra bilden) har förelegat i minst 6 månader till en grad som är oförenlig med utvecklingsnivå.
- B. Ett flertal symptom på ouppmärksamhet eller hyperaktivitet-impulsivitet förelåg **före 12 års ålder** (när kraven överstiger förmågan)
- C. Ett flertal symptom på ouppmärksamhet eller hyperaktivitet föreligger inom minst två olika områden (t.ex. i hemmet, i skolan eller på arbetet; i samvaron med vänner eller närstående; vid andra aktiviteter).
- D. Det finns klara belägg för att symptomen stör eller försämrar kvaliteten i funktionsförmågan socialt, i studier eller i arbete.
- E. Symtomen förekommer inte enbart i samband med schizofreni eller någon annan psykosjukdom och förklaras inte bättre med någon annan form av psykisk ohälsa.

Ouppmärksamhet

1. Är ofta ouppmärksam på detaljer eller gör slarv i skolarbete, arbetslivet eller andra aktiviteter (t ex förbiser eller missar helt detaljer, slarvigt genomförda arbetsuppgifter).
2. Har ofta svårt att bibehålla uppmärksamheten inför uppgifter eller lekar (t ex har svårt att bibehålla fokus under lektioner, samtal eller under längre stunder av läsning).
3. Verkar sällan lyssna på direkt taltal (t ex ter sig frånvarande även utan någon uppenbar källa till distraktion).
4. Följer sällan givna instruktioner och misslyckas med att genomföra skolarbete, hemsysslor eller arbetsuppgifter (t ex påbörjar uppgifter, men tappar genast fokus och låter sig lätt distraheras).
5. Har ofta svårt att organisera sina uppgifter och aktiviteter (t ex har svårt att klara av uppgifter i flera led; har svårt att hålla ordning på utensilier, redskap och tillhörigheter; arbetar rörigt och oorganiserat; har svårt att tidsplanera; kan inte hålla tidsramar).
6. Undviker ofta, ogillar eller är ovillig att utföra uppgifter som kräver mental uthållighet (t ex skolarbete eller läxor; för äldre tonåringar och vuxna: t ex sammanställa rapporter, fylla i formulär, läsa längre artiklar).
7. Tappar ofta bort saker som är nödvändiga för uppgifter eller aktiviteter (skolmateriel, pennor, böcker, verktyg, planböcker, nycklar, anteckningar, glasögon, mobiltelefoner).
8. Är ofta lätt distraherad av yttre stimuli (för äldre tonåringar och vuxna kan det inkludera ovidkommande tankar).
9. Är ofta glömsk i det dagliga livet (t ex göra hemsysslor, gå ärenden; för äldre tonåringar och vuxna: t ex följa upp telefonmeddelanden, betala räkningar, komma till avtalade möten).

Hyperaktivitet/impulsivitet

1. Har ofta svårt att vara stilla med händer eller fötter eller kan inte sitta still på stolen.
2. Lämnar ofta sin plats i situationer då man förväntas sitta kvar en längre stund (t ex lämnar sin plats i klassrummet, på kontoret eller andra arbetsplatser, eller i andra situationer där det krävs att man sitter kvar).
3. Springer ofta omkring, klänger eller klättrar i situationer där det inte kan anses lämpligt. (Obs: hos ungdomar eller vuxna kan det vara begränsat till en känsla av rastlöshet.)
4. Klarar sällan av att leka eller förströ sig lugnt och stilla.
5. Är ofta "på språng", agerar "på högvarv" (t ex är oförmögen eller obehövlig med att vara stilla en längre stund vid exempelvis restaurangbesök eller på möten; kan uppfattas av omgivningen som rastlös eller ha ett sådant tempo att andra har svårt att hänga med).
6. Pratar ofta överdrivet mycket.
7. Kastar ofta ur sig svar på frågor innan frågeställaren är färdig (t ex fyller i och avslutar andras meningar; oförmögen att vänta på sin tur i ett samtal).
8. Har ofta svårt att vänta på sin tur (t ex när man står i kö).
9. Avbryter eller inkräktar ofta på andra (t ex kastar sig in i andras samtal, lekar eller aktiviteter; använder andras saker utan att be om lov eller få tillåtelse; för ungdomar och vuxna: t ex inkräktar i eller tar över andras aktiviteter).

OBS! ADHD = attention deficit hyperactivity disorder och **ADD** = attention deficit disorder → ADD är ADHD utan hyperaktiviteten. Vid ADD ligger fokus på uppmärksamhetsstörningen.

BEHANDLING

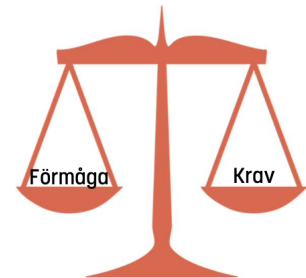
Förstahandsläkemedel vid ADHD är amfetamin och amfetaminderivat.

HJÄRNANS UTVECKLING

“Vad som anses normalt beror på utvecklingsstadium”

0-2 år - Under de första levnadsåren utvecklas neurotypiskt:

- **Joint attention (delad uppmärksamhet)** - Barnet kan tillsammans med en annan person fokusera på samma sak. Kan titta dit en förälder pekar, eller själv peka så att en förälder ser.
- **Känslospeglig/imitation** - Ler du mot ett barn kommer hen göra det samma tillbaka
- **Tidig kommunikation** - Ljud och läten som sedan övergår till mer förståeliga ord



4-6 år - Detta utvecklas något senare än ovanstående:

- **Bibehållen uppmärksamhet**

Utvecklas långsammare - fortsätter långt upp i tonåren

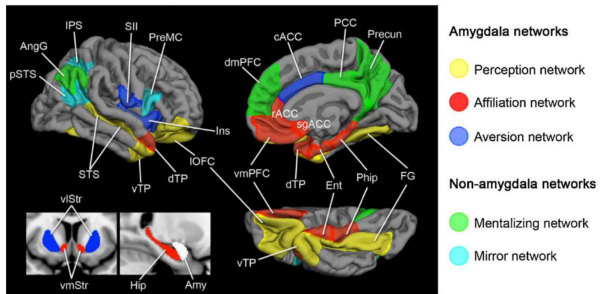
- **Exekutiv funktion** - handlar om att tänka ut, planera och utföra en handling.
- **Mentalisering**

SOCIAL FUNKTION - FLERA SAMVERKANDE NÄTVERK

Det är lätt att tänka att det är en del av hjärnan som är dysfunktionell vid utvecklingsneurologiska syndrom, men i själva verket är det **flera kretsar som interagerar** med varandra → därav svårt att finna gemensamma faktorer även vid hjärnundersökning. När det talas om social funktion är nedanstående nätverk extra viktiga:

Amygdalanätverk

- **Perception** - förmågan att kunna läsa av vart någon annan tittar, vad någon annan fokuserar på och en annans känslor → bygger på att blicken söks mot ansikten
- **Affiliation** - förmågan att dras till människor
- **Aversion** - förmågan att undvika människor



Icke-amygdalanätverk

- **Mentalisering** - grundar sig i default mode
- **Spegling** - hjärnan skapar en egen modell över vad en annan person håller på att göra

AUTISM

RÖDA FLAGGOR FÖR AUTISM

Hos bebisar som senare får autismdiagnos finns tidiga avvikelser i **social perception**. Neurotypiska bebisars fokus drar mot ansikten och röster (genetiskt betingat, då bebisen inte klarar sig utan sin föräldrar), medan detta tydligt avviker hos autistiska barn. I och med att den sociala perceptionen fallerar, blir det svårt med **joint attention** och känslospegling då deras fokus generellt sett är någon annanstans. Detta gör det även i framtiden svårare att vidareutveckla dessa förmågor till **mentalisering**.

Neurotypiskt börjar barn vid runt 7-8 månader bland annat att reagera på sitt namn och kunna följa instruktioner (kolla på mamma), medan autistiska barn verkar vara i en annan värld → många föräldrar tror till en början att det rör sig om hörselsvårigheter.

”Theory of mind” utvecklas under de första fem levnadsåren. Det är förmågan att förstå att andra personer har tankar, behov och föreställningar samt att dessa mentala tillstånd påverkar ens egna och andras beteenden. Det är viktigt att förstå att ens egna mentala tillstånd kan skiljas från andra trots att vi befinner oss i samma situation; Kan testas med Sally-Ann testet (false belief-test). Vid autismspektrumstörning är inte theory of mind fullt utvecklat, vilket leder till bland annat interpersonella svårigheter.

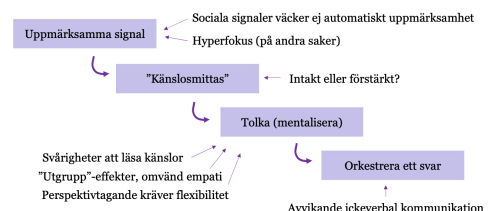
NÄR ÖVERSTIGER KRAVEN FÖRMÅGAN?

I vissa fall är det tydligt som barn (ex. ingen ögonkontakt), men i vissa fall kan det visa sig långt senare. Hos vissa individer debuterar detta i tonåren/puberteten, då de sociala kraven blir för stora för att kompensera för. Desto längre tid det tar innan en diagnos kan ställas, desto större är risken för psykiatrisk samsjuklighet.

HÖGRE KOGNITIVA FUNKTIONER I AUTISM

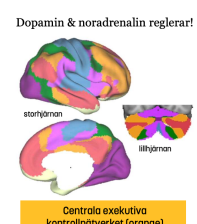
Mentalisering och perspektivtagande utvecklas neurotypiskt gradvis från 3-8 års ålder. Detta genom stegen:

1. **Uppmärksamma signal** - bygger på social perception, att uppfatta att det finns ett ansikte som uttrycker något.
 - a. Väcker inte sociala signaler naturligt
uppmärksamheten är det svårt att lära sig tolka dem
 - b. Kan bero på **hypofokus**, vilket innebär att barnet är fullt fokuserat på andra saker
2. **”Känslomittas”** - affektiv empati innebär förmågan att kunna smittas av andras känslor → bli glad när du ser någon annan vara glad
 - a. Många personer med autism får ofta höra att ”de inte har några känslor”, men sanning är att denna förmåga visat sig vara intakt och i vissa fall även förstärkt. Det autistiska personer dock har är att de har svårare att läsa in, tolka och prata om känslor.
3. **Tolka (mentalisera)** - kunna tolka en annan persons känsla, genom att väga in flera aspekter. Den glada personen i punkt 2, är den glad av glädje eller sarkasm?
 - a. Autistiska personer har ofta svårt att läsa icke-autistiska personers känslor, men de har lättare att läsa andra autistiska personers känslor i jämförelse med icke-autistiska. Autistiska personer är dock en minoritet i samhället, vilket gör dem till en ”utgrupp” (de avvikande).
4. **Orkestrera ett svar** - förmågan att kunna uttrycka att en förstått en annan persons känslor, ofta genom kroppsspråk.
 - a. Avvikande icke-verbal kommunikation är ett av kännetecknena för autistiska personer.



EXEKUTIVA FUNKTIONER

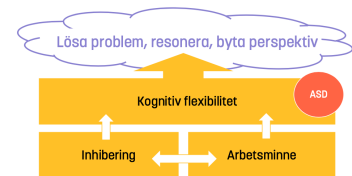
Likt bilden till höger visar, grundar sig exekutiva funktioner (tänka ut, planera och utföra en handling) på **inhibering** av impulser samt **arbetsminne**. Det centrala exekutiva kontrollnätverket i **orange** regleras av noradrenalin och dopamin, enligt volume transmission.



Central koherens är en kognitiv stil där man i normaltillståndet kan samla in en mängd information från omvärlden och få en koherent (sammanhängande) meningsfull helhet. Stark central koherens gör att helheten prioriteras på bekostnad av detaljer, medan vid svag central koherens missas helheten (ser inte skogen för alla träden). Personer med autismspektrumstörning har svag central koherens, vilket gör att omvärlden blir fragmenterad och svår att förstå.

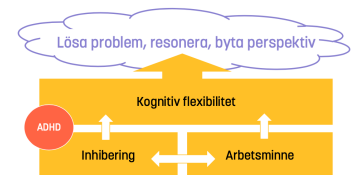
AUTISM

Hos autistiska personer utvecklas den kognitiva flexibiliteten långsammare, i förhållande till annat i hjärnan → i situationer som en annan går utifrån sin instinkt, behöver personer med autism lägga mycket tid och ork på att själva tänka ut hur de ska bete sig (kommer upp med sina egna strategier som är socialt accepterade). Dessa personer kan därför igenkännas genom hypofokus, då de har svårt att flexibelt byta fokus.



ADHD

Fokuserad uppmärksamhet kan ses runt 4-års ålder, men hos en person med ADHD kan detta ta långt mycket längre tid → rör sig om en blandad nedsättning av inhibering och kognitiv flexibilitet. Har en person dålig inhibering av impulser, kommer denne ha svårt med uppmärksamhet (ett av grundkriterierna för ADHD).



Det finns även särskilda delar av hjärnan observerats vara mer aktiva vid uppmärksamhet, vilket är de gröna och rosa delarna (i övre bilden). De **gröna delarna** jobbar aktivt för att kunna bibehålla fokus (→ fungerar sämre vid ADHD) och det **rosa delarna** har i uppgift att snabbt kunna byta fokus om något händer (→ tror detta är ur balans).

SAMMANFATTANDE BILD

Trots allt ovan skrivet tenderar dem att förhålla sig på vissa saker som inte tas upp under föreläsningen för fem öre... Nedan följer en bild, där det kan vara bra att memorera några av begreppen i varje ruta:

	Autism	ADHD
Onset av problem	>6 mån	>4 år
Kliniska symptom/svårigheter	Social interaktion och kommunikation, begränsat/repetitivt beteende	Ouppmärksamhet, hyperaktivitet, impulsivitet
Gener	Monogena syndrom, polygenetisk Kandidatgener: synaps, neurit utväxt, cell migration, neural/glia proliferation, neurogenes	Polygenetisk Kandidatgener: DA och 5-HT, jonkanaler, neurotransmission, adhesion
Hjärnans utveckling	Övertillväxt under första åren Obs! Retts syndrom mikrocefali	Försenad mognad Microcefali (?)
Neurobiologiska mekanismer	Överskott av neuroner, lokal hyperkonnektivitet synapspruningsdefekt, mikrogliadefekt	Konnektivitets problem Synapsfunktionsstörningar
Nervkretsar	Frontal cortex Superior temporal sulcus Fusiform gyrus Spegelneuroner Arterior cingulate cortex Caudate nucleus mm	Frontoparietala kretsar Fronto-striatoparietala kretsar Mesolimbiska kretsar Default mode network Central executive network
Neurokognitiva svårigheter	Exekutiva funktioner inkl ToM Central koherens	Ouppmärksamhet Exekutiva funktioner inkl känsloreglering Belöning
Neurotransmittorer	Bla Glutamat, GABA, nervtillväxtfaktorer	Bla Dopamin, noradrenalin
Könsrelaterade skillnader	Pojkar:flickor 4:1 8-14:1 (Asperger) 2:1 (IQ<70), 1.3:1 (IQ<50) Flickor maskerar lättare svårigheter, sociala färdigheter bättre, mera fantasilekar, mindre repetitivt beteende (handlar oftare människor än saker)	Pojkar:flickor 3:1 5:1-9:1 (kliniken) Flickor mindre hyperaktivitet och impulsivitet, mera internaliserade symptom

EARLY LIFE ADVERSITY

Early life adversity syftar till upplevelser som avviker från den förväntade omgivningen och den behövda adaptationen för ett barn, vilket inkluderar exponering för barnmisshandel, sexuellt våld, neglekt (övergiven) och fattigdom. Dessa upplevelser är vanligt förekommande och är ett stort problem till ohälsa, men som tur är går de att förebygga till stor grad. Svåra livsomständigheter under barndomen brukar benämnas som **adverse childhood experiences (ACE)**.

I agenda 2030 ingår det som ett mål att *“alla stater är skyldiga att förhindra övergrepp, exploatering, trafficking och alla former av våld eller tortyr mot barn”*.

Fysiskt våld

tex att den vuxna slår barnet med eller utan tillhygge, nyper, sparkar, knuffar, kastar, skakar, luggar, river eller biter barnet, trampar eller stampar på barnet eller tvingar in föremål i barnets mun.

Även förgifta, bränna, skälla, riva, försöka dränka barnet eller att kväva barnet.

Psykiskt våld

tex förolämpningar, hot, trakasserier och förföljelse, förlöjligandet, osynliggörandet, obefogad kritik och klagomål, skapa otrygghet, sprida lögnar

Försummelse

tex barnets behov av hälso- och sjukvård eller tandvård inte tillgodoses, medicinsk vård sköts inte (*medicinsk*)
vanvård (*fysisk*)
behov för vägledning, fostran eller utbildningen tillgodoses inte (*utbildning*)
bristande tillsyn
behov för kärlek, uppmärksamhet, bekräftelse och tillhörighet försummas (*emotionell*)
behov för en trygg fysisk miljö tillgodoses inte (*miljömässig*)

Omsorgssvikt -

Sexuella övergrepp

tex beröra barnets privata kroppsdelar, tvinga barnet att ta på eller titta en annan persons könsorgan, samlag, tvinga visa sin egen kropp, titta på pornografi, även tvinga barnet till sexuella handlingar via internet, manipulera barnet via webbkamera penetrera sig själv eller förgripa sig på andra, exploatering i prostitution, pornografi, trafficking

Uppmärksamma bilden, och lägg några på minnet då tentafrågor har kommit där man skall ge exempel på olika typer av våld mot barn.

TRAUMA OCH TRAUMATISERING

Trauma är ett snävare begrepp än ACE och våld. Inom psykologin är man idag återhållsam med användandet av ordet trauma. Våra reaktioner på kriser är vanligtvis övergående. Ett psykologiskt trauma är något som drabbar de som inte återhämtar sig från en dramatisk händelse av egen kraft.

Det som tidigare, något slentrianmässigt, kallats en traumatisk händelse benämns nu som en potentiellt traumatisk händelse eftersom det inte alls är självklart att den som upplevt en upprivande och allvarlig händelse utvecklar ett trauma. Enbart 10-15% som är med om potentiellt traumatiserande händelser utvecklar PTSD med återkommande minnen/mardrömmar/fysiska/psykiska reaktioner och får ett undvikande beteende.

FÖREKOMSTEN AV VÅLD MOT BARN

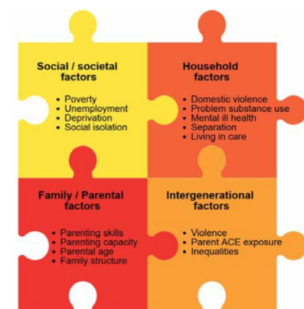
I Sverige var man först med att förbjuda barnaga i världen 1979. Trots detta så utsätts 4/10 svenska barn för någon typ av misshandel inom eller utanför familjen.

- Fysisk misshandel - 24% utsatt någon gång. Vanligast är att en biologisk förälder är förövaren
- Psykisk misshandel - 16% utsatta. Vanligast med förolämpningar från föräldrar.
- Våld mellan föräldrar - vanligast pappas våld mot mamma. 14% upplevt det någon gång.
- Försummelse (omsorgssvikt) - 6% utsatta. Emotionell försummelse vanligast och ffa från pappa.
- Sexuella övergrepp - 26 % utsatta någon gång. 40% av flickor. Vanligast är icke-penetrerande → sexuella tjänster på internet, tafsande eller kyssar mot dess vilja.

Det finns även en stor överlappning mellan olika former av våld. 17% har varit utsatt för minst två former av våld.

RISKGRUPPER

De riskgrupper som identifierades för våld och övergrepp listas i bilden till höger.



BIOLOGICAL EMBEDDING

Biological embedding definieras som när övergående händelser/stimuli/förhållanden ger långvarig påverkan på neuroendokrina och neurologiska system samt immunfunktion genom epigenetiska förändringar.

Tentafrågor som uppkommit kring detta har syftat till att man skall kunna beskriva mekanismer till hur ELA kan påverka kroppen in the long run.

HJÄRNAN

Effekterna på hjärnans struktur och funktion är många, och sammantaget leder de till en ökad risk för nedsatt exekutiv funktion såsom arbetsminnet och kognitiv kontroll, nedsatt emotionsreglering och social funktion.

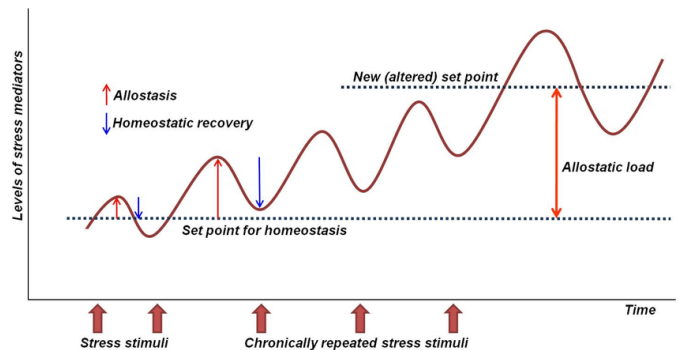
- Minskad volym av prefrontala cortex och hippocampus
- Förändrad mikrostruktur i vit hjärnsubstans, vilket försvårar kommunikationen mellan olika strukturer i hjärnan.

- Avvikande aktivitet i amygdala vid emotionell stimuli
- Avvikande kommunikation mellan amygdala och PFC
- Förändrade nivåer av neurotransmittorer såsom serotonin, dopamin och GABA

NEUROENDOKRIN STRESSRESPONS

Vid ELA har man både sett:

1. **Hyperreaktivitet** av ACTH och kortisol som respons på stress samt en försämrad negativ feedback. Detta beror på en nedreglering av kortisolreceptorer i hippocampus som vanligtvis ger negativ feedback till hypothalamus.
2. **Hypoaktivitet** i HPA-axeln som svar på dämpad stresskänslighet (tänk den flacka låga kortisol kurvan som uppstår vid kronisk stress)



Både hyper och hypoaktivitet representerar både en överdriven **allostatic load** samt att båda förutspår stressrelaterade sjukdomar såsom kardiovaskulära, metabola och psykiatriska sjukdomar

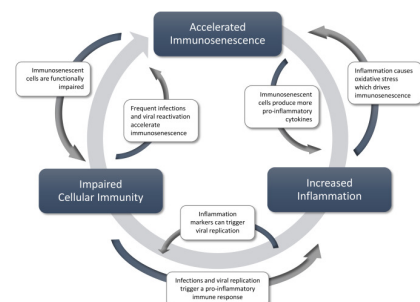
- **Allostatic load** innebär en förändrad/ökad setpoint i HPA-axeln, som orsakats av livshändelser som ökar stress. Allostatic load beror alltså på **toxisk stress**, som till skillnad från **positiv stress** inte är övergående och leder till biological embedding.

AUTONOMA AXELN

I respons till stress kommer amygdalas signalering aktivera sympatisk aktivering via hjärnstammen. Detta leder till en imbalans mellan parasympatikus och sympatikus, vilket precis som neuroendokrina imbalance är kopplat till sjukdomar som korrelerar till ökad allostatic load.

IMMUNFÖRSVARET OCH INFLAMMATION

Det har även påvisats en koppling mellan ELA och systemisk immunosuppression och kronisk inflammation genom ökade inflammatoriska mediatorer (såsom TNF-alfa, CRP och IL-6) samt ökad inflammatorisk reaktivitet. Kroniskt förhöjd kortisolinsöndring orsakar en kortisol resistens, vilket medför en netto minskad antiinflammatorisk effekt. En kroniskt ökad inflammation orsakar en immunosuppression, oxidativ stress och cytotoxicitet → ökad risk för cancer, kardiovaskulära sjukdomar samt försämrad förmåga att läka ut infektionen.



METABOLISM

Försämrad perifer glukoshantering med insulinresistens samt avvikande fettmetabolism, vilket kan ge upphov till dyslipidemi. Även detta kan bidra till metaboliska sjukdomar såsom diabetes typ 2 samt kardiovaskulära sjukdomar.

MIKROBIOTA

Övergående microbiomstörning efter stress hos spädbarn är kopplat till försämrad utveckling av immunförsvaret. Detta kan bidra till inflammation samt immunsuppression.

HUR KAN MAN MOTVERKA DE OLIKA EFFEKTERNA AV ELA?

SOM FÖRÄLDER

- Kärlek, kärlek och mera kärlek så kommer folkvettet av sig självt
- "Circle of security" → repetition *utveckling*
 - *Always be bigger, stronger wiser and kind*
 - *Whenever possible: follow my child's need*
 - *Whenever necessary: take charge*

INOM HÄLSO- OCH SJUKVÅRD

- Uppfatta tidiga signaler på utsatthet eller trauman
 - Vaksamhet
 - Söker kontakt med främmande vuxna - dålig anknytning med vårdnadshavare
 - Stelnar till vid kraftiga ljud - tecken på tidigare traumatisk upplevelse
 - Mardrömmar
 - Dålig emotionell reglering
 - ESSENCE
- Tidiga interventioner och ge det stöd som krävs



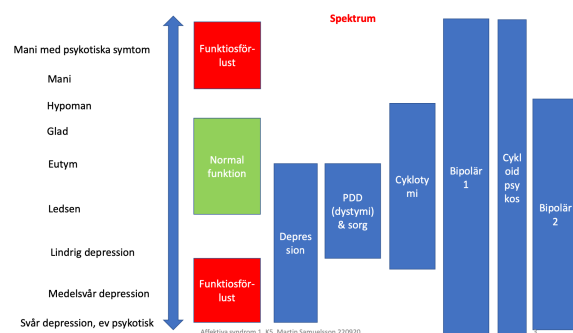
SAMHÄLLSNIVÅ

- Stöd i skolan
- Fritidsaktiviteter
- Viktigt med samarbete mellan förskola/skola med förälder och vården
- Skolpersonal utbildas i att se tidiga tecken

AFFEKTIVA SJUKDOMAR

Affektiva störningar, förstämningssyndrom eller humörsvängningar, är psykiska störningar vars huvudsakliga symtom handlar om förändrade känslor (även kallat affekter) eller stämningslägen. Detta innebär att personen blir oförklarligt nedstämd eller euforisk. Affektiva sjukdomar förekommer på ett spektrum.

Neutralt stämningsläge kallas **eutymi**, och vid **normal funktion** inkluderas även svängningar som glad samt



ledsen = "naturliga känslor". Kännetecknen vid affektivt syndrom är **funktionsförlust**. Nedan nämns olika affektiva syndrom kortfattat, för att under senare rubriker djupdyka mer (de flesta finns medritade i bilden till höger).

PDD (dystymi) - Sänkt grundstämning, men som inte uppnår kriterierna för depression.

Cyklotymi - en störning som kännetecknas av tätt återkommande perioder med snabbt växlande humörförändringar utan att uppnå kriterierna för mani eller depression. Detta är oftast ett förstadium till annan affektiv sjukdom, i synnerhet bipolär sjukdom.

Depression - en ihållande nedstämdhet eller intresseförlust. Depression kan graderas från lindrig till svår, där svår inkluderar psykotiska symtom.

Bipolära sjukdomar - kan delas upp i två former:

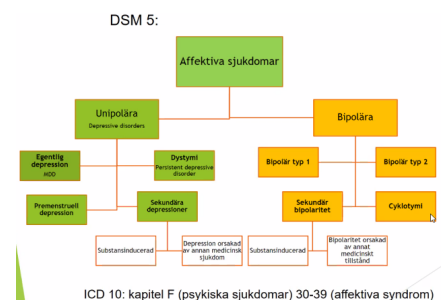
- **Typ 1** inkluderar både mani och depression
- **Typ 2** inkluderar hypomani och depression

Cykloid psykos - mer om detta nedan

UPPDELNING

Affektiva sjukdomar utgör toppen av pyramiden, likt bilden till höger visar. Därefter kan de affektiva sjukdomarna delas upp i **uni- och bipolära sjukdomar**. Till de unipolära sjukdomarna hör depression i olika former, medan de bipolära lite häpnadsväckande utgörs av bipolära sjukdomar.

OBS! Mani och hypomani INTE är diagnoser, utan är delsymtom i sjukdomarna bipolär typ 1 eller typ 2.

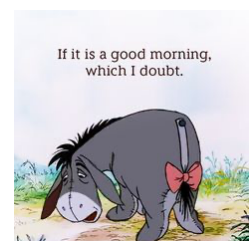


DEPRESSION

För att en depression skall förekomma, så måste fem av följande symtom föreligga under en tvåveckorsperiod inklusive minst ett av de två generalkriterierna: nedstämdhet eller intresseförlust.

Depression innebär antingen (minst en av följande):

- Nedstämdhet under större delen av dagen, så gott som dagligen
- Påtagligt minskat intresse för eller minskad glädje av nästan alla aktiviteter så gott som dagligen.



Observera att nedstämdhet är inte obligatoriskt. Detta skall pågå under minst 2 veckor, samt att minst 2-3 B-symtom är uppfyllda. Till B-symtomen räknas:

- Betydande viktuppgång eller vikttnedgång
- Sömnstörning
- Psykomotorisk agitation
- Svaghetskänsla eller brist på energi
- Känsla av värdelöshet och obefogade skuldkänslor
- Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga
- Återkommande tankar på döden.

MELANKOLISK DEPRESSION

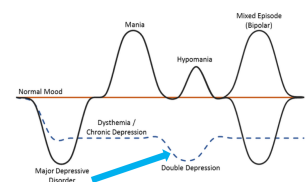
Patienten är deprimerad, men uppfyller dessutom ett av nedanstående A-kriterier:

- Förmågan att känna lust eller glädje i aktiviteter har helt, eller i stort sett helt, försvunnit.
- Reagerar inte vanligtvis på positiva stimuli (känner sig inte ens tillfälligt särskilt mycket bättre om något roligt inträffar).

Dessa patienter uttrycker även många kroppsliga symtom, varpå melankolisk depression enligt ICD klassas som ett somatiskt syndrom. Till B-kriterierna hör klar dygnsvariation, där det är som värst på morgonen. Dessa patienter tar sig oftast inte ur sängen förrän sen eftermiddag. Andra kännetecken kan vara starkt psykomotoriskt hämmade eller agiterade, betydande aptitlöshet eller viktminskning.

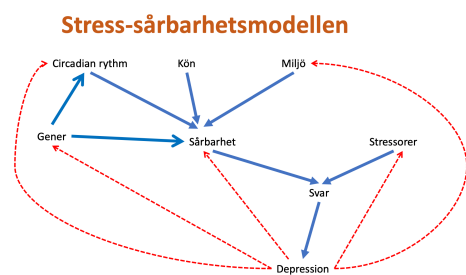
DYSTYMI

Persistent depressive disorder, även kallat dystymi, innebär en lågradig depressivitet under minst 2 år. Dessa patienter behöver inte uppfylla kriterierna för depression, men kan även göra det. Dessa personer riskerar även att drabbas av en **dubbeldepression**, vilket innebär en dystymi med pålagrad depression under en viss tid (se bild till höger).



RISKFaktorER

Stress-sårbarhetsmodellen menar att gener, cirkadisk rytm, kön och miljö alla bidrar till en viss individs sårbarhet för att drabbas av depression. Detta medför att olika sårbara individer "klarar av" olika mängd stressorer, vilket kan leda fram till utveckling av depression eller inte. Likt bilden visar, i form av streckade röda linjer, kan dock de flesta faktorer påverkas → ex. via läkemedel, bättre sömn, minskad stress och förändrad miljö.



DIAGNOSTIK

Diagnoser är kliniska!

Skalor kan användas som stöd, för att följa symtom och djup men det är aldrig dessa som ställer diagnosen. För att bedöma en depressionens svårighetsgrad och djup kan följande riktlinjer användas:

- **Lindrig depression** - symtom utan påtaglig påverkan på funktionsnivå
- **Medelsvår depression** - symtom med påtaglig påverkan på funktionsnivån
- **Svår depression** - symtomen medför en uttalad nedsättning av funktionsförmågan (med eller utan psykotiska symtom)

OBS! En depression kan antingen vara en unipolär sjukdom eller en del i en bipolär sjukdom.

MADRS

Svenska psykologer använder sig gärna av MADRS (Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale), då det är en svensk bland annat som ligger bakom den. MADRS är en skattningsskala, där olika symtom ger olika mycket poäng. I slutet summeras poängen → ger en vägvisning kring vilken av de tre typerna av depression ovan patienten har.

MANI

Mani är motsatsen till depression, med ett A-kriterium som lyder **“ihållande och abnormt förhöjd, expansiv eller irriterad sinnesstämning under en avgränsad period av minst en vecka (eller kortare om sjukhusvård är nödvändig)”**. Observera här att sinnesstämningen inte måste vara förhöjd, då irriterabilitet även det räknas som en påverkan på sinnesstämningen.

Likt tidigare diagnoser har även mani B-kriterium, där minst tre av följande symtom ska vara uppfyllda (fyra om sinnesstämningen anses vara irriterad):

- Förhöjd självkänsla
- Minskat behov av sömn
- Mer pratsam än vanlig eller svårighet att hålla tyst
- Tankeflykt → upplevelse av att tankar följer på varandra så snabbt att det är svårt för uppmärksamheten att hinna med
- Lättdistraherad
- Ökad målinriktad aktivitet (på arbetet, i skolan, socialt eller sexuellt)
- Hänger sig åt lustbetonade aktiviteter (köpgalenskap eller sexuella felsteg)

OBS! Dessa personer är lätta att känna igen, då de anser sig bättre än alla andra och lätt blir irriterade på folk som inte förstår sig hur bra dem är. Dessa patienter kännetecknas även av att de ofta tänker fort, säger halva meningar samt är vårdslösa med relationer och pengar. Detta gör mani till en hemsk sjukdom, då den snabbt förstör sin sociala bas. **OBS 2!** Mani (samt hypomani) tillhör symtombilden för bipolär sjukdom typ 1 respektive typ 2 → inte diagnoser i sig själva. Man kan vara manisk av andra orsaker också.

HYPOMANI

Hypomani har samma symtom som mani, men med lägre intensitet och mindre påverkan på funktionsgrad → tappar inte verklighetsförankringen. Duration > 4 dagar

BIPOLÄRT SPEKTRUM

RISKFAKTORER

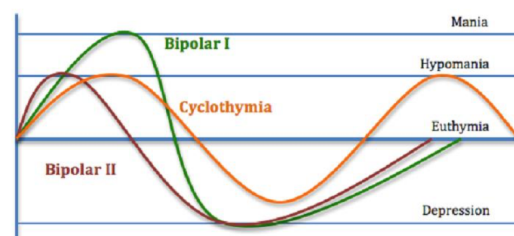
Bipolär sjukdom har en relativt stor ärftlig komponent (trefaldigad). Även hjärnskador (perinatale eller senare) ökar risken. Arv och miljö samverkar, där omvälvande livshändelser ibland kan utlösa bipolär sjukdom i sårbara individer. Livstidsrisken ligger på 2%.

BIPOLÄR AFFEKTIV SJUKDOM

Tillståndet kännetecknas primärt av **episodiska förskjutningar av stämningsläge och aktivitetsnivå**.

Andra funktioner som motivation, kognition och motorik kan dock också vara påverkade. De affektiva episoderna har **varierande duration** och patienterna kan vara väsentligen besvärsfria mellan dessa. De affektiva episoderna utgörs antingen av depression, mani eller en blandning av dessa. De bipolära sjukdomarna kan delas in i undergrupper såsom:

- Bipolär sjukdom typ 1 → innehåller tydliga maniska episoder och depression.
- Bipolär sjukdom typ 2 → de depressiva episoderna är oftare dominerande, samt att patienten “endast” uppnår hypomani.



CYKLOTYMI

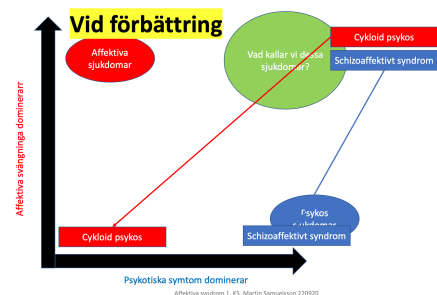
Cyklotymi avser ett lågradigt bipolärt tillstånd där individen har upprepade episoder av hypomani, och utöver det episoder av lättare depressivitet. 15-50% av patienter med cyklotymi utvecklar senare bipolär sjukdom.

CYKLOID PSYKOS

Vid cykloid psykos förekommer en blandad bild med **dramatiska affektiva svängningar** (snabba svängningar mellan mani och depression) och **psykotiska symtom**. Cykloid psykos återkommer i cykler i form av akuta psykoser → cykloid psykos är **ALLTID akutfall**.

En likartad diagnos är schizoaffektivt syndrom, då det hos dessa patienter också förekommer dramatiska affektiva svängningar OCH uttalade psykotiska symtom. Dessa personer kan alltså vara antingen deprimerade eller maniska, men med samtidiga psykotiska symtom. Enda sättet att skilja dessa två åt är vid förbättring (se bild):

- **Cykloid psykos** - förbättras på båda plan (eutymi samt inga psykoser), vilket gör att denna diagnos räknas till de affektiva sjukdomarna
- **Schizoaffektivt syndrom** - vid förbättring (eutymi) finns de psykotiska symtomen kvar, vilket gör att detta klassificeras som en psykossjukdom.



OBS! Det verkar finnas en koppling mellan affektiva sjukdomarna och hormonomställningar, vilket blir särskilt tydligt då ett flertal kvinnor kan drabbas i närtid av deras förlossningar (den tidpunkt då det sker en snabb hormonomställning). Vid undersökning av dessa patienter **MÅSTE** en detaljerad anamnes tas, då en person med tidigare depressiva symtom under en kort period kan vända upp (eutymi) för att bara någon timme senare dyka rakt ner igen.

HUR SÄRSKILJS SCHIZOFRENI OCH CYKLOID PSYKOS (UNDER MANISK PERIOD)?

Schizofreni är en psykossjukdom där symtomfria perioder är **ovanligt**, medan det för cykloid psykos finns eutyma perioder. Journalgenomgång, anamnes av patient och anhöriga ger värdefull information; kanske i större omfattning än status och observation på avdelningen.

Vid diagnostik krävs en strukturerad sådan, ex. via **LEAD**, där en strukturerad intervju (MINI) behöver ingå. Cykloid psykos (en bipolär affektivt sjukdom) behandlas primärt med stämningsstabiliserande medicinering (litium), medan schizoaffektivt syndrom behandlas med antipsykotisk medicinering.

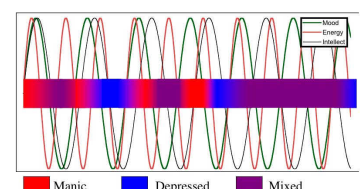
DELSYMTOM

För att förstå hur bipolär sjukdom kan komma till uttryck är det viktigt att känna till de tre delsymtom:

1. **Grundstämning** - teoretisk grund för klassifikation av sjukdom och behandling
2. **Motorisk aktivitet**
3. **Tankeinnehåll**

Diagnos	Grundstämning	Motorisk aktiv	Tankeinnehåll
Depression	sänkt	sänkt	sänkt
Mani	ökad	ökad	ökad

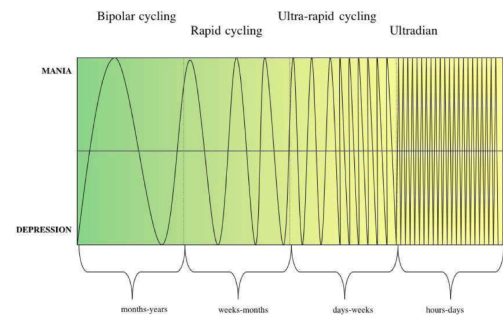
Kraepelin waves (i bilden) symboliserar hur dessa tre delsymtom i alla lägen inte är helt synkrona, utan att det kan förekomma en viss förskjutning som ger upphov till **mixed states** (ett senare förlopp i bipolär sjukdom) → låg grundstämning, men exempelvis förhöjd motorik. Till en början ses tydliga



episoder där samtliga delsymtom är på samma sida "medellinjen", men desto mer frekvent episoderna börjar komma (enligt Kindling hypotesen) desto större blir risken att delsymtomen förekommer på olika sidor av medellinjen. Det innebär alltså att det blir vanligare med mixed state desto fler episoder en patient råkar ut för.

KINDLING HYPOTES

Kindling hypotesen menar att affektiva svängningar brukar komma tätare och tätare desto fler en person har haft → ex. största riskfaktorn för att utveckla depression är om personen har haft en depression tidigare. I och med att episoderna börjar komma tätare och tätare, medför det att perioderna av eutymi även blir kortare och kortare. Med ålder så minskar de besvärsfria perioderna, vilket kallas för **kindling effekt**. Det innebär att det finns högre risk för rapid cykling, vilket innebär att det förekommer fyra eller fler episoder per år. 5-15% har rapid cykling.



Kindling hypotesen ger ingen förklaring till första episoden, utan hypotesen utgår ifrån epilepsi där risken för nytt anfall ökar för varje anfall. Hjärnan blir sensibiliserad på grund av cellskador som ändrar hjärnans system. Anfall blir då lättare utlöst av mindre stimuli och tillsist av inga alls.

ORSAKER BAKOM DEPRESSION

Viktigt att ha i åtanke är att depression ÄR flera olika sjukdomar, där behandlingseffekten av olika läkemedel med stor sannolikhet beror på vilken subtyp av depression en patient har.

Det finns fem intressanta perspektiv på biologin bakom depressiva sjukdomar (hur och varför de uppkommer):

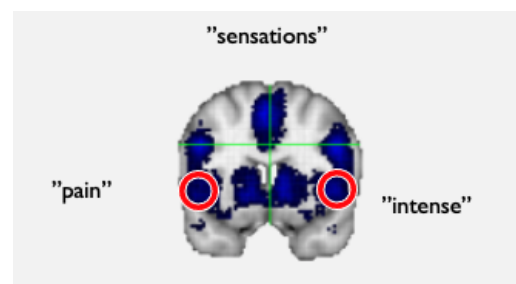
1. Neural aktivitet
2. Monoaminteorin
3. Inflammation
4. Endokrina systemet
5. Neuroplasticitet

NEURAL AKTIVITET

Vid pågående depressionssjukdom har man med central blodflödesmätning (CBF) funnit ökat flöde i amygdala och i orbitala samt mediala prefrontala cortex → områden som normalt aktiveras vid emotionella reaktioner som nedstämdhet och rädsla (negativa känslor). Ökad metabolism i amygdala förefaller vara direkt korrelerad till depressionens svårighetsgrad. Amygdala är central för kontrollen och organisationen av autonoma, neuroendokrina och beteendemässiga uttryck för depressionen. Mediala och orbitala cortex uppgift är troligen att nyansera, avväga och reducera de autonoma och neuroendokrina reaktionerna, i syfte att dämpa och mildra den mer pådrivande aktiviteten i amygdala. Vid depression minskar blodflödet i dorsala anteriora cingulate, områden som normalt aktiveras vid kognitiva uppgifter.

I vila ser vi även en reducerad aktivering av laterala prefrontala cortex vilket är en region som aktiveras normalt vid semantiska processer. Semantiska processer innefattar förståelsen för *meningen* av det vi hanterar.

- Fonologisk fråga → rimmar hund med kund?
- Semantisk fråga → bråkar hundar med katter?



Sammanlagt ger detta: förstärkta emotionella reaktioner, med minskad förmåga att kognitivt bryta dem samt DESSUTOM ge de negativa känslorna en högre mening/betydelse.

MONOAMINHYPOTASEN

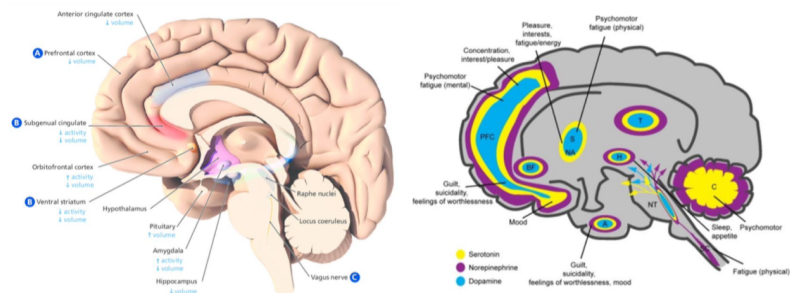
Monoaminhypotesen ligger till grund för läkemedelsbehandling av depression, då nästan alla läkemedel som används mot depression påverkar mängden monoaminer i hjärnan. Att monoaminer har en betydande roll i sjukdomsförloppet har visat sig genom att:

- Monoaminantagonister ger depressiva symtom
- Monoaminagonister minskar depressiva symtom. MAO-hämmare exempelvis ökar, liksom agonisterna, också monoaminnivåer → minskar depressiva symtom.

OBS! När man ombeds förklara monoaminhypotesen, frågar de alltså om ovanstående och inte om den biologiska förklaringen som följer nedan.

STRUKTURELLA FÖRÄNDRINGAR

Volym- och aktivitetsförändringar har kunnat påvisas i deprimerade personers hjärnor, och iögonfallande är att det är många av dem områden moduleras kraftigt av monoaminer. Vilka områden som är påverkade ses i den vänstra bilden, och områden som monoaminer har stor påverkan på visas i den högra.



Förlust som ger depressiva symtom (förlust positiva):

- Dendritätet
- Connektivitet
- Receptortätet
- Monoamintransmittorer
- Hjärnvolym – delvis

Ökning som bidrar till depressiva symtom (ökad negativa):

- Hjärnvolym – delvis
- Receptortätet
- TRYCAT - transmittorer

Bland annat ses en minskad volym i prefrontala cortex och hippocampus, vilket kan vara en förklaring till att de två svåraste symtomen att bli av med efter en depression är koncentrations- och minnessvårigheter.

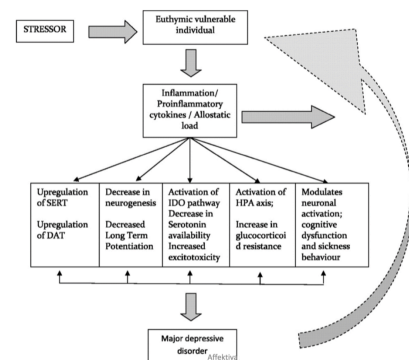
Den förändrade hjärnvolymen och -aktiviteten bidrar till depression på olika sätt (se bild till höger):

- Förlust av "positiva" delar bidrar till depression
- Ökning av "negativa" delar bidrar till depression

INFLAMMATION

En deprimerad person kan uppvisa symtom såsom nedstämdhet, aptitlöshet, ökad smärtskänslighet och minskad rörlighet. En intressant jämförelse här är att dessa symtom även är välkända effekter av proinflammatoriska cytokiner, vilka ger **allmän sjukdomskänsla** → kan det vara så att proinflammatoriska cytokiner har en roll i depression?

Flera studier visar att inflammation (någonstans i kroppen) och läkemedel som påverkar immunsystemet kan utlösa depression. Likt bilden till höger visar så kan stressorer (ex. stress eller infektion) få



sårbara individer att utsöndra proinflammatoriska cytokiner, vilka i sin tur påverkar en rad olika funktioner i kroppen som tillsammans kan leda fram till utveckling av depression:

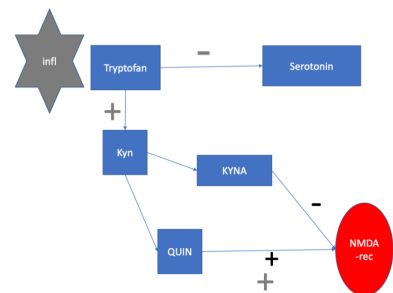
- Uppreglering av SERT och DAT → minskad mängd monoaminer i synapsklyftan
- Minskad neurogenes och LTP
- Aktivering av IDO-pathway → minskad BDNF (mer om detta nedan)
- Ökad aktivitet i HPA-axeln → mer kortisol som minskar BDNF
- Modulerar neural aktivering → kognitiva besvär och allmän sjukdomskänsla

HUR NÅR DE PROINFLAMMATORISKA CYTOKINERNA CNS?

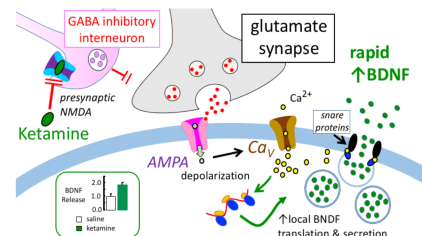
Inflammatoriska ämnen kan binda till (1) perifera nerver, (2) verka i cirkumventrikulära organ (saknar blod-hjärnbarriär), (3) transporteras över endotelet med hjälp av aktiv transport eller (4) aktivera hjärnans endotel som i sin tur skickar signaler in i hjärnan. Recapa *K4 gen*.

IDO-PATHWAY

Tryptofan metaboliseras i normalfallet till både serotonin och till Kyn, där Kyn vidare kan metaboliseras till KYNA och QUIN. De två sistnämnda har i uppgift att reglera aktiviteten, likt gas och broms, i NMDA-receptorer. Vid inflammation uppregleras ett enzym kallat IDO, vilket driver metabolismen mer mot Kyn → mindre serotonin. Kyn metaboliseras sedan vidare till KYNA och QUIN, men där kvoten mellan dessa ses vara i obalans hos deprimerade patienter. QUIN bildas i högre utsträckning, vilket leder till en ökad aktivitet hos NMDA-receptorerna. **OBS!** Tryptofanmetabolismen mot Kyn kan även kallas TRYCAT.



De pågasade NMDA-receptorer ökar aktiviteten i GABAerga neuron, vilka i sin tur minskar aktiviteten i glutamaterga. Detta orsakar minskad depolarisering av de efterföljande neuronerna, minskat kalciuminflöde och därmed även minskad translation av BDNF. BDNF är ett protein som kan ses som vaktmästaren i hjärnan. Dess funktion är både att städa hjärnan från onödiga proteiner samt driva neural plasticitet → håller hjärnan i skick och hjälper den att utvecklas. Bilden visar vad som sker vid behandling med ketamin vilket istället ökar BDNFs translation.



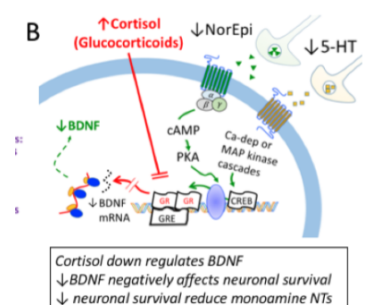
BEHANDLING AV IDO-PATHWAY

Läkemedel innehållandes ketamin har tagits fram för att minska påverkningen av IDO-pathway, då ketamin har egenskapen av att hämma NMDA-receptorer. Blockeras NMDA minskar aktiviteten i de GABAerga neuronerna. Detta leder till ökad aktivitet i de glutamaterga, som leder fram till ökad produktion av BDNF.

ENDOKRINA SYSTEMET

Den kumulativa incidensen av depression ökar dramatiskt vid åldern för puberteten. Detta sammantaget med att depression också peakar vid förlossning indikerar att hormonella förändringar har ett finger med i spelet när det kommer till patofysiologin för depression.

Binjurebarksaktiviteten, mätt genom S-Kortisol, är förändrad vid depression. Det beror på hypersekretion av ACTH som i sin tur reflekterar hyperaktivitet av de hypothalamiska neuroendokrina celler som utsöndrar



CRH (corticotropin releasing hormone). CRH står under toniskt inhibitoriskt inflytande av ett noradrenergiskt system, och då mängden noradrenalin sjunker vid depression ökar utsöndringen av CRH. Organismen förbereder sig till försvar och detta avspeglas i symptom som minskad aptit, minskad sexlust och förhöjd vakenhet.

NEUROPLASTICITET

De flesta som lider av depression får det i skov, vilket innebär att de har perioder av akut depression som sedan följs av perioder där de mår bra och fungerar normalt. Detta indikerar att det finns ett "ebb-och-flod" mönster i sjukdomen. Det i sig indikerar att sjukdomen grundas i en typ av plasticitet.

Långvariga eller upprepade depressioner kan ge upphov till minskad volym av hippocampus och atrofiska förändringar i prefrontala delar av cortex. Vid effektiv behandling kan man dock se att atrofien går att reversera till viss del. Förändringarna kan delvis bero på direkt celldöd av glia-celler och neuron i hippocampus samt nedsatt neurogenes. Glia-celler regenererar relativt snabbt. Skadorna är sannolikt förknippade med höga kortisolnivåer, då det i för stora mängder är neurotoxiskt.

BEHANDLINGSPRINCIPER

Vid behandling av affektiva sjukdomar är målet att behandla fasförskjutningen till eutymi, undvika switch (ex. depression till mani) samt förhindra ny episod.

INTRODUKTION

REMISSION

Remission är mycket viktigt, då de allra flesta deprimerade patienter blir bättre av behandling... men endast ett fåtal går i remission (uppfyller inte kriterier för diagnos). Vid remission är det mindre vanligt med residualsymtom, såsom sänkt grundstämning, självmordsbenägenhet och psykomotorisk förlångsamhet. Dessa är oftast lätta att uppmärksamma, vilket gör att många drar slutsatsen att patienten nått remission. Detta behöver dock inte alltid vara fallet, då patienten fortfarande ex. kan lida av andra mer "otydliga" residualsymtom som sömnstörning, trötthet och koncentrationsstörning → ökad risk för återfall.

Summa summarum → behandla alltid till symtomfrihet, för går inte patienten i remission kommer denne få minskad livskvalitet, nedsatt funktionsnivå samt ökad återfallsrisk.

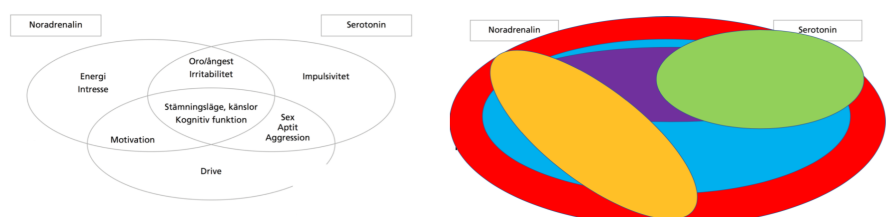
ÅTERFALL

Risken för återfall stiger för varje depression en patient råkar ut för, och desto fler depressioner en patient varit med om... desto längre tid kommer det ta för varje depression att kunna behandlas. Viktigt att poängtera, likt tabellen visar, är dock att 50% aldrig utvecklar en andra depression.

Antal depressioner	5 årsrisk för återfall	Behandlingstid Rekommenderat till 40- åring
1	50%	8-9 mån
2	70%	Ca 2 år
3	90%	5 år eller längre

ANTIDEPRESSIVA

Likt tidigare nämnt ligger monoaminhypotesen bakom standardmedicineringen vid depression, och bilden till höger visar de beteende som är

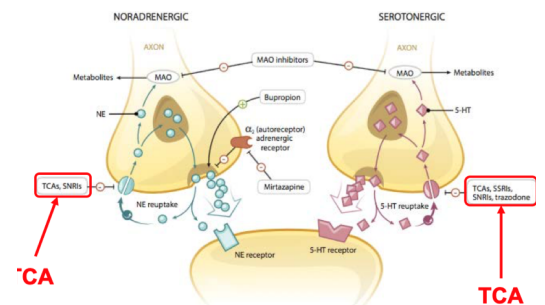


påverkade vid reduktion av respektive monoamin. Viktigt är att komma ihåg att den kliniska effekten av antidepressiva är en funktion av depressionens svårighetsgrad, vilket innebär att ju svårare depressionen är, desto bättre resultat.

OBS! (Koppla till bilden ovan) Oro/ångest påverkas lika mycket som impulsivitet vid reducerade nivåer av serotonin, medan oro/ångest istället kan påverkas dubbelt när även noradrenalin är lågt. Detta medför att stämningsläge, känslor och kognitiv funktion påverkas 3x vid låga nivåer av samtliga 3 monoaminer → depression.

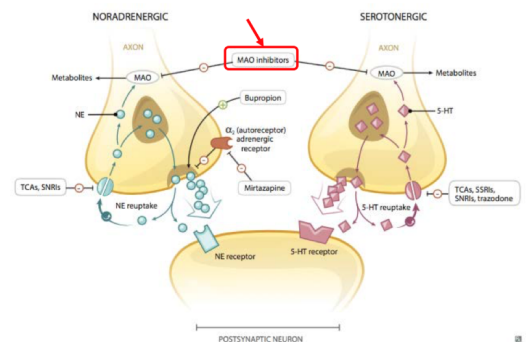
Tricykliska antidepressiva (TCA) - Ökar huvudsakligen serotonin samt noradrenalin, men även dopamin genom att hämma återupptaget från synapsklyftan. Detta gör behandlingen, i form av **Amitriptylin**, till golden standard. Dessvärre är det väldigt toxiskt, vilket ökar risken för överdos i suicidsyfte. Det ger även många biverkningar då det verkar:

- Antikolinergt - muntorrhet
- Antihistaminergt - sedation
- Anti-alfa-adrenergiskt - ortostatisk hypotension



Till en början syntetiserades TCA som ett antihistamin, men blev av "misstag" ett antidepp..

MAO-hämmare - mer selektiva än TCA, vilket gör dessa oerhört bra. Dessa leder till potentiering av såväl NE och 5HT transmission. En nackdel är dock att de ansamlar serotonin, vilket kan resultera i förhöjt blodtryck och därigenom även ökad risk för stroke. Kräver matrestriktioner då det kan leda till hypertensiv kris vid intag av mat med tyramin (som lagrad ost innehåller)



SSRI - selektiva serotoninåterupptagshämmare, vilka än idag är revolutionerande. De ger få biverkningar och patienten kan stå på dessa under en längre tid, dock ger de bara medelgod effekt mot depression → TCA är mycket effektivare.. Något som dock fungerar lika bra som SSRI efter 2-3 veckor är fysisk träning. Problemet är bara att det är svårt att få ut folk. Exempel **Sertralin**

SNRI (samt NaSSA) - återupptagshämmare för serotonin och noradrenalin. Exempel preparat **duloxetin**.

Bupropion - återupptagshämmare för dopamin och noradrenalin

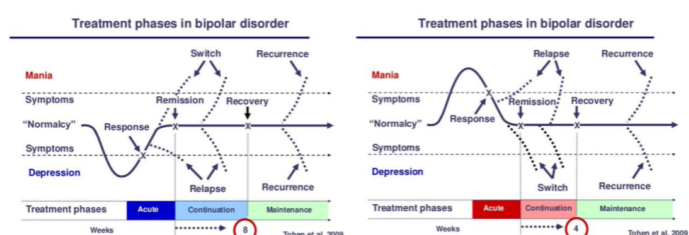
Ketamin (inte med på bilden, men har kommit på tentor) - hämmar NMDA-receptorer

BIPOLÄR SJUKDOM

I bilderna till höger ses de olika faserna som uppkommer under behandling av bipolär sjukdom.

- Respons - respons på en behandling talar man om när patienten visar 50% symtomreduktion
- Remission - inte längre uppfyller kriterier för diagnos
- Switch - fasförskjutning, vilket kan ske om en patient överbehandlas

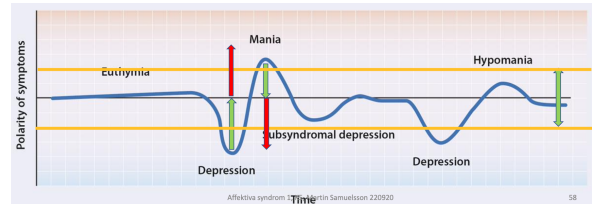
Behandlingen fortsätter tills dessa att sjukdomsfasen är över, vilket är 8 veckor för depression och 4 veckor vid mani →



“recovery”. Därefter ges en förebyggande behandling för att undvika ny episod.

LITIUM

Bipolär sjukdom är den vanligaste orsaken till att medicinering med litiumpreparat (förstahandsval), då det är en **stämningsstabiliserare**. Det används dock även som förstahandsval vid mani, samt ibland även vid unipolär depression. Verkningsmekanismen för litium är inte klarlagd.



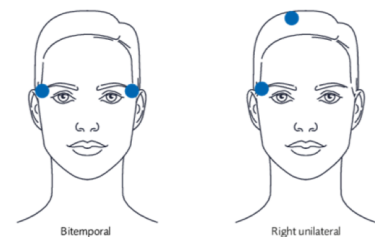
FYSIKALISKA BEHANDLINGSMETODER VID PSYKISKA SJUKDOMAR

Det finns ett flertal fysikaliska behandlingsmetoder vid psykiska sjukdomar, men de viktigaste för oss att hålla koll på är **ECT** och **TMS**.

ECT

Elektrokonvulsiv terapi utlöser ett **grand mal-anfall**, genom att sända in elektriska impulser i hjärnan. Detta görs då patienten går på muskelavslappande och är i narkos (patienten är sövd under proceduren). Ett grand mal-anfall kan liknas med ett **generellt epileptiskt anfall** som avslutar sig självt efter 30-60s → lär hjärnan stänga av krampen genom att öka inhibitoriska vägar. Vid denna typ av behandling måste det finnas en bra balans mellan anestesi och aktiv ström, då patienten måste vara tillräckligt vaken för att kunna stänga av anfaller, men samtidigt tillräckligt sövd för att inte “känna av” anfaller.

Elektrodena placeras antingen temporalt och parietalt (tar en hjärnhalva) eller båda två temporalt (tar båda hjärnhalvor). Ett anfall utlöses genom att korta strömpulser tillförs under ett par sekunder, anpassade för att likna de naturliga strömpulserna som går mellan nervcellerna. Detta anfall behöver, vid behandling av vissa psykiska sjukdomar, utlösas upprepade 2-3 ggr/vecka till dess att tillståndet hävts. **OBS!** Vid vissa svåra tillstånd kan det behövas göras dagligen. Hur kan då ett behandlingsförlopp se ut?



1. **Indexserie** - för att nå full symtomlindring → 2-3 ggr/vecka, i snitt 7 behandlingar totalt
2. **Fortsättningsserie** - för att undvika snabbt återinsjuknande → utglesade behandlingar, som kan vara hålla på i upp till 6 månader efter indexserie.
3. **Underhållsbehandling** - ett fåtal patienter, vilka inte svarar på farmaka, kan få ECT som underhållsbehandling → håller sjukdomen i schack.

LITE DATA

- **74%** av alla som behandlades med ECT (under 2017) blev symtomförbättrade vid behandlingens avslut
- **43%** av alla patienter som behandlades med ECT för depression (under 2017) blev symtomfria vid behandlingens avslut
- **19%** av alla patienter som behandlades med ECT (under 2017) upplevde försämrat minne vid behandlingens avslut

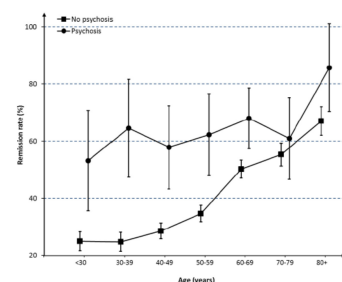
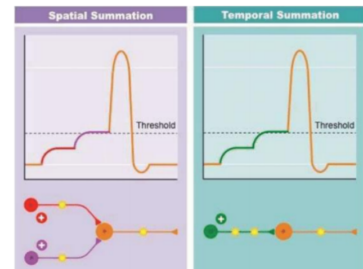


Fig. 1. Remission rate over age and psychosis status.

OBS! Likt bilden till höger visar så fungerar ECT bättre på **äldre patienter** samt på **svårare patienter**.

VAD HÄNDER I HJÄRNAN VID ECT

Pulserna av elektroner, vilka går mellan de två elektroderna, kommer att interagera med nervceller. Då detta sker uppstår det som kallas för **temporal summation**, vilket innebär att elektronerna tillsammans påverkar nervcellens EPSP. Det kommer även ske en **spatial summation**, vilket innebär att flera nerver rekryteras genom depolarisation. De två summationerna tillsammans drar igång flera aktionspotentialer i hjärnan, vilka aktiverar fler och fler neuron tills dess att signalerna når hjärnstammen och initierar synkroniserad fyrning. Detta gör att **kramptröskeln** uppnås → ett grand mal-anfall → hjärnan avslutar anfallet autonomt genom endogena mekanismer.



Vid användning av ECT används begreppet **laddningsdos**, vilket är produkten av **ström (A)** och **tid (s)**.

MULTIMODAL VERKNINGSMEKANISM VID GRAND MAL-ANFALL

- Strukturellt - orsakar celltillväxt, i form av neurogenes, angiogenes samt gliogenes
- Funktionellt - inhiberar överaktiviteten genom ökad GABAerg aktivitet → "GABA gymnastik".
- HPA-axeln - inhibition av neuroendokrin överaktivitet
- Monoaminhypotesen - direkt och upprepad massiv utsöndring av monoaminer och därmed även triggad produktion.

TIPS! Tänk motsats till vad som sker vid depression.

INDIKATIONER DÄR ECT ÄR FÖRSTAHANDSBEHANDLING (EXEMPEL)

- Depressiv episod (recidiverande eller svår med psykos)
- Bipolär sjukdom, svår depression med psykos
- Malignt neuroleptikasyndrom (intagit för mycket läkemedel)

BIVERKNINGAR AV ECT

Generella biverkningar

- Huvudvärk, muskelvärk, illamående (alla tre hänger ihop med narkosen)
- Tandskador
- Fäsförskjutning (bipolär person kan övergå till mani)

Allvarliga somatiska biverkningar

- Subarachnoidalblödning, annan aneurysmruptur, aspiration m.fl - detta beror på att krampanfallet kan orsaka högt blodtryck och takykardi, vilket kan få ett exempelvis redan befintligt aneurysm att spricka. Aspiration kan fås om patienten slarvat med sitt fastande.

Kognitiva biverkningar

- Anterograd och retrograd amnesi

ANTEROGRAAD AMNESI

Anterograd är **mycket vanligt** och kan ses som en **oundviklig biverkan**. Den är dock **övergående**. Vid anterograd amnesi får personen svårigheter med närminnet. Detta beror på bristande kodning, men framförallt

konsolidering (information överförs från korttidsminnet till långtidsminnet), av information → nedsatt förmåga till fördröjd återgivning (ex. svårt att komma ihåg tre ord denna ombuds komma ihåg). Akut påverkas graden av amnesi av:

- Unilateral < bilateral elektrodplacering
- Låg < hög laddningsdos
- Samtidig medicinering
- Intervall (hur tätt ECT ges)

OBS! Även fast denna biverkan är övergående kan det ha stor betydelse för både patient och anhöriga att uppleva akut amnesi.

RETROGRAD AMNESI

Vissa patienter kan uppleva **kvarstående försämrat minne över längre tid än sjukdoms- och behandlingsperioden** samt **kvarstående minnesluckor för andra perioder än sjukdomsskov och behandlingstid**. Det patienterna upplever blir en störd "framplockningsförmåga". Än har dock ingen forskning kunnat påvisa samband mellan ECT och retrograd amnesi.

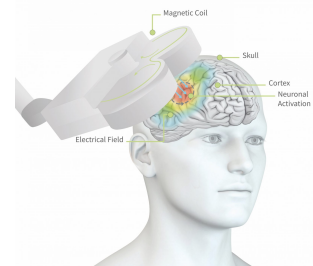


Summa summarum, får man permanenta minnesskador av ECT:

- JA - det som inte kodats och lagrats kan heller inte plockas fram senare → permanenta luckor
- och NEJ - förmågan att koda, lagra och plocka fram minnen återhämtar sig

REPETITIV TRANSKRANIELL MAGNETSTIMULERING (rTMS)

En elektromagnetisk spole som pulsatilt alstrar ett magnetiskt fält appliceras mot huvudet. Det pulsatila magnetfältet skapar strömpulser i de neuron som nås av fältet, och beroende på vilken frekvens som används antas effekten antingen bli aktiverande eller inhiberande. **OBS!** TMS orsakar INTE ett grand mal-anfall, utan här är det själva stimuleringen i sig som ger effekt.

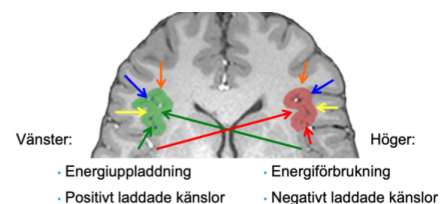


TMS VID DEPRESSION

TMS kan användas som behandlingsform på patienter som ex. inte svarat på annan behandling med antidepressiva läkemedel (terapirefraktär depression), eller vars allvarlighetsgrad inte är så djup att ECT ses som ett självklart förstahandsval. Teorin bakom användandet av TMS är att det vid depression föreligger minskad aktivitet i vänster dorsolaterala prefrontala cortex (dlPFC) samt ökad aktivitet i höger dlPFC → använder högfrekvent stimulering på vänster sida.

LATERALISERINGSTEORIN OM KÄNSLOMÄSSIG REGLERING

Denna teori bygger på att känslor som har med "undandragande beteende" att göra är mer beroende av aktivitet i höger hemisfär, och känslor som har med "närmande" beteende är kopplat till vänster sida. Tänk i detta läge "patologisk lycka" osv. med Broman. Parallellt med denna teori har forskare försökt påvisa att depression kan kopplas till en obalans i aktivitet mellan hemisfärerna, där man tycker sig hitta en ökad aktivitet i höger hemisfär respektive en låg aktivitet i vänster hemisfär vid depression. **OBS!** Finns inte mycket evidens för detta i dagsläget, men det är denna teori behandlingen grundar sig på.



KLINIK

Daglig behandling 5 dagar/veckan, ofta i 4-6 veckor. Dess effekt är dock ytterst oklar, då den är väldigt varierande och det råder hög placeboeffekt. Biverkningar som kan uppkomma är obehag (smärta och muskelryckningar) samt kramp (liten risk).

ANDRA FYSIKALISKA BEHANDLINGSMETODER

Orsakar grand mal-anfall:

- Magnetic seizure therapy (MST)

Själva stimuleringen ger effekt:

- Vagusnervstimulering (VNS)
- Deep brain stimulation (DBS)
- Transcranial direct current stimulation (tDCS)