

Neurokemiska förändringar möjlig orsak till multiberoende

En måttlighetskonsument av alkohol riskerar att bli alkoholberoende om hjärnans belöningssystem utvecklar en överkänslighet för nikotin. Det uppstår en sk kors sensibilisering.

– Vi börjar nu få en neurobiologisk förklaring till det här fenomenet, som man tidigare uppmärksammat i epidemiologiska studier, säger professor Jörgen Engel vid Göteborgs universitet.

Ett amfetaminberoende kan även leda till en ökat sug efter morfin och kokain. Motsvarande kors sensibilisering finns mellan t ex nikotin och alkohol. Och ju tidigare drogdebut, desto större är risken för ett beroende av andra droger som vuxen.

Det menar en forskargrupp på avdelningen för farmakologi vid Göteborgs universitet, som under ledning av professor Jörgen Engel länge studerat vilka transmittorsystem som är involverade i utvecklingen av drogberoende.

– Gemensamt för de flesta droger är deras påverkan på det mesokortikolimbiska dopaminsystemet, säger Jörgen Engel.

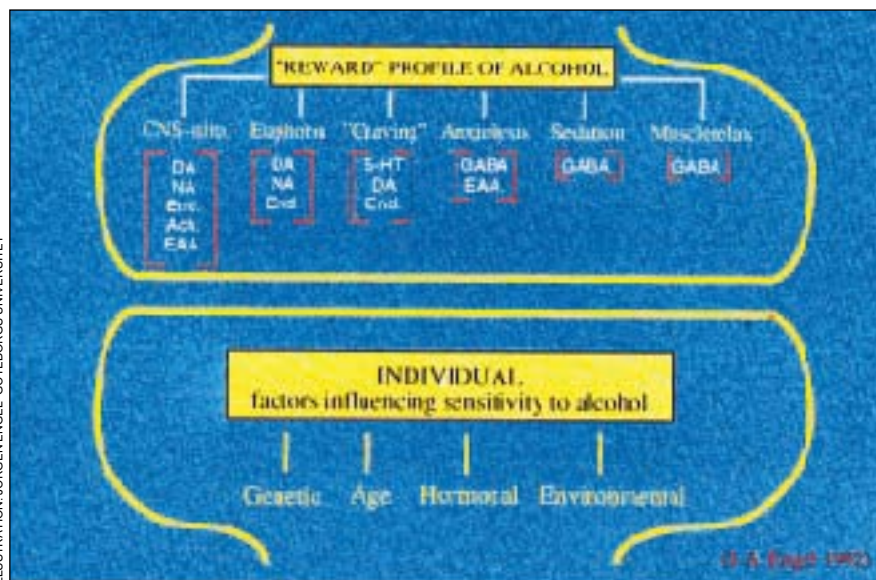
Analys med mikrodialys

Droger behöver inte ens tillföras för att dopaminnivån i ett överkänsligt belöningssystem ska öka. Det räcker med en förväntan – en medvetenhet om att drogen snart blir tillgänglig – för att sätta dopaminsystemet i beredskap. Detta har visats med hjälp av mikrodialys in vivo, i djurförsök i USA.

Mikrodialys in vivo används även av forskargruppen i Göteborg. Den innebär att djurmodellen (råtta) får en prob inopererad i den del av hjärnan där man vill mäta halten av olika signalsubstanter och deras metaboliter.



Peter Örn
medicinsk nyhetsredaktör
Tel 08-790 34 61
Fax 08-14 57 04
E-post peter.orn@lakartidningen.se



Djuret kan under dessa analyser röra sig fritt i buren. På så sätt kopplas beteendemönstret till de kemiska mätresultaten.

En mer komplex påverkan av alkohol

Göteborgsgruppen studerar framför allt nikotinet och alkoholens effekter på neurotransmittorsystemen, främst det mesokortikolimbiska dopaminsystemet som utgår från mitthjärnan med förbindelser till bland annat ventrala striatum i den limbiska framhjärnan.

– En del droger, som amfetamin och kokain, påverkar dopaminsystemet direkt. Andra påverkar systemet indirekt genom opioidsystemen som är hopkopplade med dopaminsystemet. Till dessa droger hör heroin och morfin.

– Alkohol däremot gör det genom såväl GABA-systemet som genom det opioiderga, serotonerga och nikotineriga systemet, dvs på ett betydligt mer komplext sätt än de övriga drogerna, säger Jörgen Engel.

För att få tydliga belegg för att drogen är kopplad till dopaminsystemet manipuleras halterna av dopamin, under det att droger administreras till hjärnan.

Bland annat används farmaka, dopaminreceptorantagonister, eller neuro-

Alkohol påverkar en mängd olika signalsubstanter i hjärnans belöningssystem. (DA=dopamin, NA=noradrenalin, End=endorfiner, Ach=acetylkolin, EAA=excitatoriska aminosyror, 5-HT=serotonin, GABA= γ -aminosmörsyra).

toxiner som i olika utsträckning förstör dopaminsystemet.

– Med hjälp av en självadministreringsmodell får vi även en uppfattning om det neurobiologiska underlaget för alkoholens positivt förstärkande egenskaper.

Efter ett par tre veckors intag av alkohol är det ganska utkristalliserat vilken typ av råtta det handlar om. Knappt 10 procent blir storkonsumenter, dvs väljer 6-procentig alkohol för att täcka 60–70 procent av det dagliga vätskebehovet.

Cirka 20 procent dricker relativt lite (20 procent av det dagliga vätskebehovet).

De övriga dricker 6-procentig alkohol till 20–60 procent av det dagliga vätskebehovet och betecknas som måttlighetskonsumenter.

– En doktorand hos oss, Mia Ericson, kunde nyligen visa att frisättning av dopamin ökar i perfusatet hos en högkonsumerande råtta som självadministrerar, i den del av hjärnan som motsvaras av ventrala striatum hos människa, säger Jörgen Engel.

Sensibilisering, eller omvänd tolerans, uppträder vid upprepade, intermitterande tillförelse av en drog och kan leda till att beroendet blir så starkt att exempelvis en råtta, som törstar eller svälter, ändå väljer alkohol före föda eller vatten i ett självadministrerande system.

Ombyggnad av belöningsystemet

Mycket talar för att det sker någon sorts ombyggnad av belöningsystemen då sensibilisering utvecklas, menar Jörgen Engel, en stegvis ombyggnad som blir mer eller mindre permanent.

– Många av drogerna påverkar olika transkriptionsfaktorer, och därmed genuttrycken för olika proteiner. Via de transkriptiva egenskaperna på genomnivå kan därför en ombyggnad av belöningsystemen ske, säger Jörgen Engel.

– Det går att se förändringar på såväl presynaptisk som postsynaptisk nivå. Det är tydligast på den postsynaptiska nivån där det tycks vara så att signaltransmissionsapparatens känslighet ökar – det gäller allt från själva receptorproteinet till förmedlingen av nervimpulsen.

Forskargruppen i Göteborg har även visat att känsligheten för en drog kan öka, om djurmodellen sensibiliseras för en helt annan drog.

– Om en råtta, som i preferensmodellen normalt väljer alkohol i måttliga mängder, under en veckas tid får stora mängder nikotin via injektion, så förändras rattans behov av alkohol kraftigt. Från att ha varit en medelkonsument blir rattan alkoholberoende, säger Jörgen Engel.

Dessa resultat ingår i forskaren Ola Blomqvists doktorsavhandling (resultaten publicerade i *Europ J Pharmacol* 1996; 314: 257-67).

Nikotinet sensibiliserar samma belöningsystem i hjärnan som alkoholen. Det skulle kunna förklara varför 80–90 procent av alkoholisterna också är storökare.

– Individens ålder vid debuten för drogbruket kan ha betydelse för detta korsberoende, så tillvida att t ex tidig rökdebut kan leda till ökad risk för utveckling av alkoholism.

Jörgen Engel misstänker att även delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) i cannabis kan ge upphov till korsensibilisering, och Göteborgsgruppen ska därför inleda försök med THC på djurmodeller.

En italiensk grupp har med mikrodialys in vivo redan visat att THC ökar frisättningen av dopamin i det mesokortikolimbiska dopaminsystemet (*Science* 1997; 276: 2048-50).

– Vi vill studera om sensibilisering för THC kan leda till korsensibilise-

ring för andra, tyngre droger som heroin och kokain, säger Jörgen Engel.

Stress en riskfaktor

Även stresshormoner kan, åtminstone i djurexperimentella studier, leda till att en individ utvecklar sensibilisering – och korsensibilisering – för olika droger. Förbehandlas djurmodeller med stora doser stresshormoner så ökar sannolikheten för att djuret börjar självadministrera exempelvis amfetamin eller kokain.

En stressig miljö skulle därför kunna vara en faktor för utveckling av drogmissbruk, menar Jörgen Engel.

– Stresshormonernas betydelse har bland annat visats genom att sensibiliseringen minskar om man blockerar kortikosteroidernas receptorer med farmaka, eller om man opererar bort binjurarna. Då får man ingen induktion av sensibiliseringen.

– Det flesta studier rörande stresshormonernas betydelse är gjorda med avseende på sensibilisering för amfetamin och kokain, men vi har själva gjort studier som visar att det även fungerar på det sättet när det gäller nikotinsensibilisering, säger Jörgen Engel.

Vilka mekanismer på molekylär nivå som åstadkommer den här korsensibiliseringen mellan stresshormoner och överkänslighet för droger vet man inte.

– Vi vet dock att dessa hormoner har transkriptiva effekter på genomnivå och bland molekylärbiologerna bedrivs det mycket forskning kring dessa mekanismer.

Men stress är ingen generell riskfaktor. Det finns ju individer som fungerar bäst under stress.

– Vi måste därför lära oss mer om vad det är hos stresshormonerna som ger upphov till sensibilisering. En teori är att känsligheten är genetiskt betingad.

Överkänslig för omgivningsstimuli

Sensibiliseringen kan även gälla för omgivningsstimuli, som i vissa fall »retar» det redan överkänsliga belöningsystemet.

– Det kan t ex gälla en alkoholist som under lång tid avhållit sig från alkohol, men råkar passera t ex en pub, en miljö som individen associerar till en plats där han eller hon brukade ha mycket trevligt som missbrukare. Det återuppväcker ett sug efter alkohol och innebär en ökad risk för återfall, säger Jörgen Engel.

– Överkänslighet för omgivningsstimuli har även visats i djurexperimentella studier.

Återfallsmekanismen är den kanske viktigaste komponenten i drogbero-

det, menar Jörgen Engel. Suget efter drogen kan bestå under mycket lång tid efter det att bruket har upphört.

En råtta, med en normal livstid på cirka fyra år, väljer efter ett år utan drogintag i större utsträckning än andra råttor att självadministrera en drog om den tidigare hunnit utveckla ett överkänsligt belöningsystem.

– Det talar för någon sorts permanent ombyggnad av belöningsystemet. Ur behandlingssynpunkt är det därför viktigt att öka kunskapen om vilka förändringar som sker på det molekylära planet och vad som kan göras för att tillbakabilda förändringarna, säger Jörgen Engel.

– Terapeutiskt är det förmodligen lättare att komma åt sensibiliseringens expression än dess induktion.

Det finns dock exempel på personer som efter ett långt drogberoende tycks återgå till ett normalt stadium, dvs det som gällde innan sensibiliseringen. En viktig fråga är därför vilka andra transmittorsystem som kan vara involverade i fenomenet med sensibilisering.

– Kanske finns det system som kan reversera de transkriptiva förändringar som inträffat. En teori är att det har med hjärnans inlärningssystem att göra, och utifrån den teorin studerar vi på cellnivå bland annat de glutamatexcitatoriska aminosyresystemen. Dessa har i experimentella försök visat sig kunna påverka sensibiliseringens expression, säger Jörgen Engel.

Det finns studier som antyder att sensibilisering för en drog även kan bidra till uppkomsten av psykiska sjukdomar. En undersökning av kokainmissbrukare visade att 50 procent utvecklade paranoidea psykosor (*Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 77-82).

En kontroversiell teori

Teorin om sensibiliseringsfenomenet är dock inte helt okontroversiell. Det finns forskare som menar att fenomenet helt enkelt inte existerar, utan att det som beskrivs som en beteendesensibilisering snarare är resultatet av en ökad tolerans till en drogs sedativa effekt.

Är då de neurokemiska fynd som forskarna gör i djurmodeller överförbara till människa, när det rör sig om ett område – drogberoende – som till stor del förmodligen styrs av miljöfaktorer?

– Det finns idag flera farmakologiska preparat vid behandling av alkoholism, som är direkta resultat av forskning på djurmodellens transmittorsystem, säger Jörgen Engel.

I Jörgen Engels forskargrupp ingår docent Bo Söderpalm, med dr Ola Blomqvist samt doktoranderna Mia Ericson och Peter Olausson.

Peter Örn