

De biologiska mekanismerna bakom beroende av alkohol

Läkemedel mot alkoholberoende har introducerats och registrerats i Sverige. Flera är troligtvis på väg. En väsentlig anledning till detta är den kraftigt ökade kunskapen om alkoholens verkningsmekanismer i centrala nervsystemet. De nya kunskaperna har också gett oss insikt i mekanismer bakom rus, toleransökning, sensitisering, abstinens och interaktion med psyko-farmaka.

De speciella och unika komponenter, som gäller sjuklig prioritering av alkoholanvändning för att uppnå rus och stark längtan efter alkohol, som kännetecknar alkoholisten har hittills inte i alla avseenden kunnat förklaras av den neurobiologiska forskningen, eftersom djurmodeller inte reproducerar alla dessa symtom [1]. Däremot har toleransökning och abstinenssymtom kunnat belysas ur alla möjliga tänkbara synvinklar, och toleransökning och abstinenssymtom är ju två mycket viktiga kriterier i diagnosen alkoholberoende, såväl i DSM IV som i ICD-10.

I DSM IV är toleransökning kriterium nr 1 och abstinenssymtom kriterium nr 2a. ICD-10 lägger större tyngd på förändringar och prioritering i beteende genom att definiera alkoholberoende som »en grupp kognitiva och psykologiska fenomen som utvecklas efter återkommande alkoholanvändning och som i typiska fall innefattar en stark längtan efter alkohol, svårigheter att kontrollera intaget, fortsatt användning av alkohol trots skadliga effekter, prioritering av alkoholanvändning högre än andra aktiviteter och förpliktelser, ökad tolerans och ibland fysiska abstinenssymtom». Det föreligger dock cirka 95

procents överensstämmelse mellan de båda diagnosinstrumenten (Tabell I), och minst två tredjedelar av dem som får diagnosen alkoholberoende har toleransökning och/eller abstinenssymtom.

Generellt angrepp och anpassningsmekanismer

Det finns inga »alkoholreceptorer», och i motsats till många narkotiska preparat så söker sig inte alkoholen till speciella strukturer, bansystem, återupptagsproteiner eller utvalda receptorer för hjärnans signalsubstanter. En del strukturer och receptorer kan vara mera alkoholkänsliga än andra, men i princip kan man hävda att alkohol angriper alla celler och molekyler utan åtskillnad.

Alkoholmolekylen är både fett- och vattenlös, och har effekt på såväl cellmembranernas lipider som på de proteiner som utgör komponenter av cellmembranet. Man har kunnat visa att effekten av alkohol på cytoplasma-membranet är asymmetrisk på så sätt att insidan blir uppluckrad medan utsidan stabiliseras [2]. Membraner som isoleras från rättstammar som är speciellt känsliga för alkohol blir mera påverkade av alkohol än membran från alkoholkänsliga djur [3, 4]. Alkohol kan troligtvis också binda till speciella hydrofoba fickor i vissa receptorproteiner [5]. Frågan om huruvida alkohol utövar sin effekt genom att först påverka membranlipider och sedan indirekt proteinerna eller utövar en direkt effekt på proteinerna har utförligt diskuterats av Wood och Schroeder [6], som drar slutsatsen att båda fenomenen förekommer, vilket understryker den allmänna uppfattningen att alkohol är en osedvanligt »dirty drug».

Nästan alla förändringar som orsakas av akut alkoholtillförsel kommer mer eller mindre snabbt att motarbetas av CNS genom anpassningsmekanismer (adaptation). Hittills känner man bara till adaptationsmekanismer på molekylär eller cellulär nivå, men man kan naturligtvis inte utesluta att det förekommer omdisposition i de stora neurofysiologiska bansystemens aktivitet för att motverka rus effekter.

Akut tolerans utvecklas redan på ett par timmar, och så snabbt att en person

Tabell I. Diagnostiska kriterier för alkoholberoende. I ICD-10 sammanförs de två sista symtomen till en grupp. För diagnosen alkoholberoende krävs att tre symtom av sex i ICD-10 eller tre symtom av sju i DSM IV är uppfyllda.

	ICD-10	DSM IV
Tolerans	X	X
Abstinenssymtom	X	X
Alkoholbegär, »sug»	X	X
Kontrollförlust	X	X
Fortsatt konsumtion trots skador	X	X
Andra saker försummas		X
Mycket tid för festande	X	X

kan känna sig nykter på en promilleni-vå som initialt gjorde vederbörande ordentligt berusad. Detta fenomen har länge varit en gåta, men nyligen presenterades hållpunkter för att en fosforylering av NMDA-receptorn (se nedan) är karakteristisk för akut tolerans [7].

Kronisk tolerans har utvecklats hos alkoholister och kräver missbruk under lång tid (dagar, månader, år). Från patofysiologisk synpunkt är begreppet dåligt definierat; det föreligger stora inter-individuella skillnader, och framför allt är det inte kroniskt utan kan försvinna efter viss tids nykterhet. All forskning på cellodlingar och experimentdjur talar för att akut och kronisk tolerans är adaptiva molekylära förändringar i CNS. Abstinenssymtom förklaras av hyperexcitabilitet i CNS och uppstår när alkoholkonsumtionen plötsligt minskas eller upphör. Orsaken är den adaptation i CNS som inte längre behövs för att motverka alkoholeffekterna.

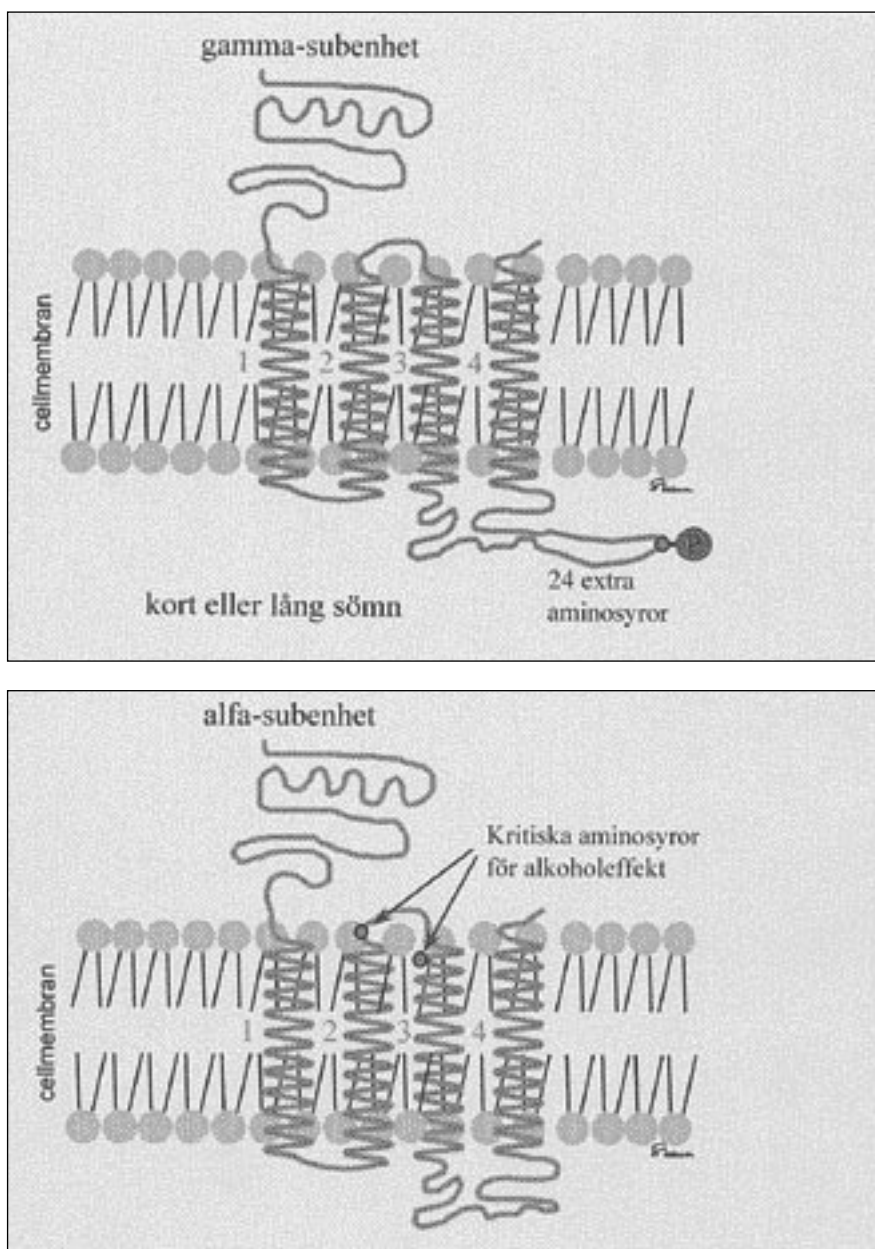
Dopamin och hjärnans belöningssystem

Liksom andra euforiserande rusmedel utövar alkohol en förstärkande effekt på mesolimbiska dopaminbanor och ger ökad frisättning av dopamin i nucleus accumbens [8], som blir påtagligt förminskad under abstinens [9]. Men alkohol skiljer sig på en viktig punkt från andra beroendeframkallande medel. Medan de flesta beroendemedlen, framför allt centralstimulantia, har en kraftfull effekt på dopaminsystemet

Författare

CHRISTER ALLING

professor, överläkare, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för medicinsk neurokemi, Universitetssjukhuset i Lund.



Figur 1. GABA_A-receptorer och alkohol. Övre bilden: Vissa gammasubenheter har en längre intracellulär loop, och fosforylering av en aminosyra är avgörande för alkoholens sömngivande effekt. Nedre bilden: På alfasubenheter har man kunnat identifiera de två aminosyror som behövs för att alkoholen ska förstärka receptorfunktionen, och de utgör sannolikt komponenter i »bindningsstället» för alkohol på GABA_A-receptorn.

så är alkoholens euforiserande effekter mycket variabla, och långtifrån alla människor erfar denna effekt, vilket sannolikt beror på genetisk skillnad.

I djurexperiment har man till exempel visat att dopaminfrisättningen i nucleus accumbens är kraftig hos råttor som framavlats för att föredra alkohol framför vatten, men ganska blygsam hos genetiskt heterogena djur [10]. Det utvecklas ingen tolerans/adaptation till den alkoholinducerade dopaminfrisättningen [11], och det är därför tänkbart att denna mekanism medverkar i beroendeutvecklingen.

Denna euforiserande effekt medieras genom interaktion mellan opioidsystemen och det mesolimbiska dop-

aminsystemet. En farmakologisk påverkan på denna nivå står därför i centrum för jakten på nya läkemedel som kan bryta alkoholberoende. I djurförsök har flera sådana farmaka visats minska djurens sug efter alkohol och/eller minska deras alkoholkonsumtion. Dopaminreceptorblockad med neuroleptika ger sådana effekter, men är ej användbara i kliniskt bruk på grund av biverkningsrisk (tardiv dyskinesi) och dålig följsamhet. Det sistnämnda beror troligen på att en viss basal dopaminaktivitet behövs i hjärnans belöningssystem, och om den blockeras uppstår glädjelöshet och apati som inte accepteras av patienterna.

Antagonister till enkefaliner och en-

dorfiner är lämpligare kandidater eftersom dessa opioider frisätts i hjärnan vid alkoholrus, påverkar mesolimbiska dopaminbanor och ger eufori [12, 13]. Naltrexon bygger på en sådan princip och används framgångsrikt i USA och en del andra länder, men är ännu ej registrerat för denna indikation i Sverige. Intressant i detta sammanhang är också att naltrexonbehandling fungerar bäst på patienter med ärftlig belastning för alkoholism [14], vilket styrker ovanstående påstående att belöningssystemets betydelse för alkoholberoende har en interindividuell/genetisk variation.

Sensitisering brukar kallas för omvänd tolerans. Hjärnan blir på något sätt överkänslig, och fenomenet är bäst beskrivet och utrett för psykostimulantia (kokain, amfetamin, nikotin). Det uppkommer genom intermittent tillförsel och leder till successivt ökad effekt, och förändringen kvarstår under mycket lång tid. Det kan tyckas orimligt att alkoholberoende som så starkt domineras av toleransutveckling även skulle kunna ha komponenter av dess motsats. Så synes dock vara fallet, och redan 1976 rapporterades att kronisk alkoholtillförsel till råttor gav upphov till beteendesensitisering och ökad känslighet i dopaminreceptorerna i nucleus accumbens, det vill säga i hjärnans belöningssystem [15]. Karakteristiskt för sensitisering är också korssensitisering, det vill säga överkänslighet som uppstått genom användning av ett ämne ger även överkänslighet för ett annat ej tidigare prövat ämne, till exempel amfetamin/alkohol, alkohol/nikotin [16, 17]. Det är väl känt att nästan alla aktiva alkoholister är rökare, men det finns ännu inte några dokumenterade humanstudier som stöder att sensitisering utgör en patofysiologisk mekanism hos alkoholberoende patienter.

GABA-systemet

De inhibitoriska GABA-erga och excitatoriska glutaminerga neuronerna utgör tillsammans cirka 80 procent av hjärnans alla neuron. De kroniska alkoholeffekterna på dessa två neuronslag blir därför kvantitativt viktiga. Akut alkohol förstärker GABA-effekten på GABA_A-receptorerna och ökar kloridjoninflödet, vilket hämmar mottagarnenonet. Denna effekt utgör en stor komponent av alkoholens sederande och ångestdämpande egenskap [18].

GABA_A-receptorernas alkoholkänslighet verkar vara beroende av vilka subenheter som ingår i receptorkomplexet. GABA_A-receptorn är ett pentameriskt membranprotein med olika kombinationer av alfa-, beta-, gamma- och deltasubenheter. Cirka femton subenheter (sex alfa, fyra beta, tre gamma,

en delta) har klonats, och olika splice-varianter identifierats.

En speciell splice-variant av gamma-2 är en nödvändig, om än ej tillräcklig, subenhet för att alkohol skall kunna förstärka receptorfunktionen [19, 20]. Gamma-2 förekommer dels som en kort splice-variant, dels som en lång med 24 extra aminosyror i den ena av de två intracellulära looperna (Figur 1). En av dessa aminosyror måste vara fosforylerad för att receptorn skall vara alkoholkänslig [21].

En speciell sorts möss (short sleep mice) har ett genuttryck som ger upphov till GABA_A-receptorer, vilka är ganska okänsliga för alkohol, medan deras släktingar (long sleep mice) bildar GABA_A-receptorer som är mycket mera känsliga för motsvarande dos alkohol. Det är alltså tänkbart att så små skillnader som en enda aminosyra i en GABA_A-receptorsubenhet kan förklara varför vissa människor blir trötta och sömna redan på små doser alkohol, medan andra upplever sådana symtom först vid mycket höga promillenivåer. Fortsatt forskning på dessa receptorkomplex kommer säkert att avslöja konstitutionella skillnader på genuttrycksnivå som förklarar interindividuella skillnader i risken att utveckla alkoholberoende.

Det innebar också ett stort genombrott för forskningen inom detta område när Mihic och medarbetare [22] kunde visa att ett begränsat område av alfa-1-subenheten bildar ett »bindningsställe» för alkohol (Figur 1). Med avancerade molekylärbiologiska tekniker kunde forskargruppen visa att ett begränsat område om 45 aminosyror var såväl tillräckligt som nödvändigt för alkoholeffekten. Därefter kontrollerades betydelsen av varje aminosyra inom detta område genom att man bytte ut dem successivt. Till slut fann man att endast två aminosyror var kritiska för alkoholeffekten. Båda aminosyrorerna sitter i närheten av cytoplasmamembranets utsida; den ena i det andra och den andra i det tredje transmembrana segmentet av receptorns subenhet. Forskargruppen arbetar nu med att ta fram transgena djur med dessa aminosyror utbytta, och kan sedan i beteendestudier testa nya läkemedel.

I motsats till alkoholens akuta effekter så ger kronisk alkoholtillförsel till försöksdjur upphov till nedsatt GABA_A-receptorkänslighet och minskat kloridjonflöde i hjärnbarken [23]. Denna adaptation av GABA_A-receptorerna bidrar väsentligt till toleransutvecklingen [24, 25]. Eftersom en nedreglering av GABA_A-receptorerna kan vara orsakad av minskat genuttryck för olika subenheter så har intensivt arbete lagts ner på att klargöra dessa förhållan-

den. Hittills talar flera undersökningar för att alfasubenheter har minskat genuttryck efter kronisk alkoholtillförsel [26], vilket resulterar i färre eller defekta GABA_A-receptorer. Konsekvensen blir ett hyperexcitabilitetstillstånd i frånvaro av alkohol och okänslighet för alkoholens sederande effekter. Bensodiazepinerna utövar också sin effekt via GABA_A-receptorerna, och den alkoholberoende patienten blir, genom ovanstående mekanismer, korstolerant för både alkohol och bensodiazepiner.

Glutamatsystemet

Glutamat är hjärnans dominerande excitatoriska signalsubstans och binder sig till glutamatreceptorer, av vilka några är jonkanaler (NMDA- och icke-NMDA-receptorer) och andra är G-proteinkopplade. NMDA- och icke-NMDA-receptorerna är genomsläppliga för natrium- och kalciumjoner. NMDA-receptorerna är mycket känsliga för alkohol, som blockerar receptorfunktionen, vilket får såväl fysiologiska som beteendemässiga konsekvenser. Vid alkoholberoende är NMDA-receptorerna engagerade i ett flertal intressanta fenomen. Minne, »blackouts», krampor och hjärnskador är exempel härpå.

Redan vid låga promillenivåer kan majoriteten av NMDA-receptorer i vissa hjärnområden vara blockerade, med kraftigt minskat kalciuminflöde till cellerna [27]. Nedsatt uppmärksamhet, minskad så kallad sensorisk diskrimination och förlust av normala sociala hämningar anses förklaras genom denna mekanism [28]. Man anser också att NMDA-receptorerna är inblandade i uppkomsten av »blackouts» eftersom alkohol kraftigt försämrar LTP (long-term potentiation) som har så stor betydelse för minnesmekanismerna. Inte bara »blackouts» utan även andra minnesdefekter som är typiska för den alkoholberoende patienten antas vara orsakade av alkoholens blockad av NMDA-receptorer.

Efter viss tids alkoholexponering uppregleras NMDA-receptorerna, kan ske för att kompensera för blockaden [29, 30]. Under abstinensfasen ger denna förändring upphov till hyperexcitabilitet, med bland annat ökad risk för abstinenskrampor [31]. Dessutom finns klara hållpunkter för ökad glutamatfrisättning under abstinensfas [32]. Glutamatsystemet har av dessa anledningar alltmåra kommit i fokus för patofysiologin under abstinens, tillnyktring och återfallsprevention.

Acamprosat, som framgångsrikt används som »anti-craving»-läkemedel vid alkoholism, verkar på glutamatsystemet. Mer än 4 000 patienter har testats i multicenterstudier med dubbel-

blind-placeboteknik, varvid patienterna fick acamprosat under ett år och därefter kontrollerades under ytterligare ett år. Acamprosatbehandlingen ger mer än dubbelt så hög nykterhet som i kontrollgruppen [33]. Exakt hur acamprosat påverkar glutamatsystemet har varit svårt att utreda, men under 1998 har det kommit flera bra studier som visar att acamprosat verkar som en »partiell ko-agonist» på NMDA-receptorn på så sätt att acamprosat verkar som agonist vid låg glutaminerg aktivitet, men som antagonist vid hög glutaminerg aktivitet, som vid tillnyktring [34-36]. Nyligen har det också visats på friska frivilliga, och med användning av MR-teknik, att acamprosat verkar på fem hjärnregioner i vilka NMDA-receptorer och glutamat är de dominerande signalmolekylerna [37].

Med uppregleringen av NMDA-receptorerna följer också ett ökat kalciuminflöde till cellerna under abstinensfasen och ökad glutaminerg neurotoxicitet [38]. I ett obduktionsmaterial av alkoholister har man också visat på ett ökat antal NMDA-receptorer i hippocampus och vissa andra regioner, jämfört med kontroller [39]. Råttor som under en månad utsatts för dagliga alkoholabstinenser hade större förlust av synapser och celler i hippocampus än kontrolldjur som fått lika stor mängd alkohol, men jämnt fördelat under dygnet [40]. Mycket talar för att den alkoholberoende som har intermittent berusningsdrickande kommer in i en ond cirkel genom att utsätta hjärnan för upprepade NMDA-blockad under rus, som ger minnesförluster för alkoholens biverkningar och upprepade abstinenser då glutaminerga mekanismer ger bestående cellskador.

Även vår handläggning av alkoholabstinens i sjukvården bör i ökad omfattning ta hänsyn till dessa nya rön om glutamatsystemet. En klinisk sedering med bensodiazepiner kan maskera en farlig hyperaktivitet bland hjärnans glutaminerga neuron.

Serotoninsystemet

Studier av hjärnans serotoninmetabolism, hos såväl människor som försöksdjur, har indikerat att dysfunktion av de serotonerga signalmekanismerna har betydelse för alkoholmissbruk och för risken att utveckla alkoholberoende. Detta är också kopplat till vissa personlighetsegenskaper, våldsbegäret och suicidalitet. Nyligen har man visat att avvikelser i genen som kodar för tryptofanhydroxylas är kopplade till alkoholism hos våldsbrottslingar; ett fynd som är särskilt betydelsefullt eftersom detta enzym är hastighetsreglerande för syntes av serotonin [41].

Rhesusapor uppvisar en betydande

interindividuell variation i serotoninomsättningen mätt med PET (positronemissionstomografi), likvorundersökningar och genotypning. Apor med svagt serotoninssystem har dålig impuls-kontroll och ohämmad aggression, blir socialt isolerade och dricker mer alkohol än apor med höga serotoninvärden [42, 43]. Behandlas sådana djur med en serotoninåterupptagshämmare reduceras alkoholkonsumtionen och aggressiviteten avtar [44]. Slutligen skall nämnas att genmanipulerade möss, vilka saknar 5HT_{1B}-receptorn, dricker dubbelt så mycket alkohol som kontrolldjuren, tål alkohol bättre och utvecklar tolerans långsammare [45]. Mycket talar således för att de serotonerga mekanismerna är av betydelse för utveckling av alkoholberoende, och eftersom vi har en arsenal av läkemedel för att påverka dessa system kommer vi kanske i framtiden att lära oss hur de skall användas i olika subpopulationer av alkoholberoende patienter.

Andra receptorer

Som anförts inledningsvis påverkar alkohol nästan alla celler och signalöverföringar i hjärnan. Många flersystem och receptorer än de ovan beskrivna har studerats mer eller mindre ingående. Det stora neuropeptidområdet är minst utforskat, med undantag för de för beroendeutvecklingen viktiga opiodsystemen och sambanden mellan abstinensångest och CRF (corticotropin releasing factor) i amygdala.

I allmänhet gäller regeln att akut alkoholeffekt kompenseras till sin motsats under kronisk alkoholkonsumtion. Även måttlig alkoholkonsumtion utan beroendeutveckling ger effekt på en rad signalsystem, vilket nyligen behandlats i en omfattande översiktsartikel med 440 referenser [46], som också försöker korrelera inverkan på specifika system till individens upplevelse av berusning, till kognitiva funktioner, psykomotorik, inlärning, ångestlindring samt olika neuropsykologiska test.

Intracellulära signalvägar

Alkoholberoendet är inte bara ett synapsfenomen eller en ändrad receptorfunktion. Minst lika stor betydelse har de förändringar som kan påvisas i de intracellulära signaltransduktionsvägarna – från receptor till gen. Man föreställer sig att alkoholberoendet på något sätt »växer fast» i det intracellulära maskineriet.

Adenylatcyklaser är enzymer som, stimulerade av G-proteiner, producerar den intracellulära andrabudbäraren cAMP. I de flesta receptor-G-proteinadenylatcyklassystem innebär akut alkoholtillförsel en ökning av mängden

cAMP inne i cellerna [47]. Men vid kronisk alkoholtillförsel och alkoholberoende inträffar motsatsen, och i utvidgad bemärkelse. Man benämner fenomenet »heterolog desensitisering». Det innebär att anpassningen inte bara gäller det receptoradenylatcyklassystem som påverkats akut, utan alla närbelägna adenylatcyklasenzym, oberoende av vilka receptorer de ursprungligen är kopplade till [48, 49]. Härigenom uppstår cellulär tolerans, som betingas av en generell minskning av stimulerande G-proteiner. Denna förändring är väl dokumenterad för nervceller, som har en hög receptortäthet på sin cellyta, men gäller troligtvis även andra celler i kroppen som har receptorer kopplade till adenylatcyklas. Intressant är att man visat på nedsatt adenylatcyklasaktivitet i lymfocyter [50] och i trombocyter [51] hos alkoholister, upptäckter som har möjlighet att utvecklas till biologiska markörer för alkoholberoende.

Fosfolipas C är ett annat enzym som likt adenylatcyklas genererar andrabudbärare efter receptorstimulering. I cellodlingar har det visats att kronisk alkoholtillförsel leder till nedsatt fosfolipas C-aktivitet [52] och reducerade halter av de speciella G-proteiner som kopplar receptorer till fosfolipas C [53]. Denna signaltransduktionsväg genererar två budbärare, diacylglycerol och inositoltrisfosfat, som båda behövs för aktivering av proteinkinas C, som är en grupp isoenzymer som alltmer kommit i fokus för alkoholens kroniska effekter. Mängd och aktivitet av olika isoenzymer av proteinkinas C varierar med anpassningsmekanismer vid alkoholberoende. Selektiv ökning av epsilon- och deltaisoenzymerna är typiskt för kronisk alkoholexponering. Eftersom proteinkinas C fosforylerar en lång rad proteiner, som i sin tur fungerar som transkriptionsfaktorer vid genuttryck, kan sådana förändringar få konsekvenser som leder till kvarstående förändringar i cellfunktionen. Ett väl dokumenterat exempel på hur alkohol utövar långsiktig inverkan på nervceller via proteinkinas C är defekt neuritutväxt [54].

Genuttryck

Långvariga förändringar i nervcellers funktion, som vid alkoholberoende, förutsätter ändrat genuttryck och proteinsyntes. Detta är typiskt för hjärnans plasticitet, och antas också ligga bakom sådana mekanismer som till exempel inlärning. Utöver vad som ovan beskrivits för adaptionsmekanismerna för de akuta alkoholeffekterna på receptorer och signaltransduktion så finns det nu hållpunkter för att alkohol direkt genom intracellulär påverkan förorsakar ändrat genuttryck [55-58]. Med användning av olika molekylärbiologiska

så kallade subtraktionsmetoder kan man demonstrera att mer än 50 gener fördubblas sina uttryck efter några dagars alkoholexponering. Något färre gener halverar sina uttryck. Långt ifrån alla dessa är ännu identifierade. Pro-opiomelanokortin, en glukotransportör (GLUT-1), gliafibrillärt protein, fosducinlikt protein och Hsp 70 (heat shock protein) är exempel på identifierade gener som ökar sitt uttryck.

Ytterligare en grupp gener som ökar sitt uttryck är de som kodar för skyddsproteiner (molekylära förklädesproteiner) och som har till uppgift att styra proteintransporten intracellulärt så att framför allt membranproteinerna hamnar på rätt plats [59].

En annan klass av gener benämns »immediate early genes», till exempel fos- och jun-gener, aktiveras snabbt av allehanda stimuli och kräver inte någon nysyntes av transkriptionsfaktorer. Det har länge varit känt att dessa geners uttryck ökar vid alkoholabstinens och vid abstinenskramper [60]. Nu har det också visats att några av dessa »immediate early genes», junD och c-jun, ökar sitt konstitutiva genuttryck efter kronisk alkoholtillförsel i cellodlingssystem där inget annat stimuli än alkohol förekommer [61]. De proteiner som bildas (Jun) bildar dimerer, kallade »activating protein-1 (AP-1)», som i sig fungerar som transkriptionsfaktorer för flera intressanta målgener, bland annat tyrosinhydroxylas. Alkohol kan således utan medverkan av signalsubstanter inducera ett nytt genuttryck i nervceller genom ett slags dominoeffekt.

KO och OX

Slutligen skall omnämnas ett par studier som nyligen publicerats och blivit mycket uppmärksammade både internationellt och i svenska massmedier. De hör egentligen hemma inom området genetisk predisposition för alkoholberoende, men de använda teknikerna kommer säkert att tillämpas för att fördjupa förståelsen för vad som ovan redovisats.

KO har blivit ett slanguttryck för djur som frångått en gen med så kallad knockout-teknik. OX är beteckningen för »over-expressors», det vill säga djur som tillförts extra uppsättningar av normala gener. En japansk forskargrupp, under ledning av Hiroaki Niki, har framställt möss som saknar genen för Fyn-tyrosinkinas (Fyn-kinas). Mössen blev överkänsliga för alkohol och förblev berusade under mycket längre tid än kontrolldjuren [62]. Fyn-kinaset kom i fokus för fem år sedan då Eric Kandells grupp i USA visade att enzymet behövdes för inlärning och minne. Fyn-KO-mössen saknar förmågan till akut tolerans genom att deras NMDA-

receptorer inte kan fosforyleras på normalt sätt av Fyn-kinas.

Det andra exemplet gäller NPY (neuropeptid Y), en 36 aminosyror lång peptid med stor utbredning i hjärnan. Möss som föredrar alkohol framför vatten skiljer sig från kontrolldjur inom en speciell region på kromosom 4. Här finns bland annat genen som kodar för prekursor till NPY. Med denna bakgrundsinformation konstruerades NPY-KO och NPY-OX [63]. Forskarna fann att möss som saknade NPY-genen (NPY-KO) drack dubbelt så mycket alkohol som kontrolldjur, föredrog alkohol framför vatten så att 70 procent av deras vätskeintag kom från alkoholf flaskan, blev mindre sederade av en akut dos alkohol jämfört med kontrollerna och nyktrade till snabbare. De möss som fått extra gener för NPY-prekursor (NPY-OX) bildade fem gånger högre halt NPY i kortext, amygdala och hippocampus. NPY-OX-mössen drack mindre alkohol än kontrolldjur och var mycket mera känsliga för en akut dos alkohol än kontrolldjur. Denna eleganta bipolära manipulering har blivit föremål för en läsvärd minireview i tidskriften *Cell* med den vitsiga rubriken »Y do we drink?» [64].

Dessa två exempel demonstrerar en kraftfull molekylärbiologisk teknik som för närvarande exploateras för många av de fenomen som beskrivits tidigare i denna artikel. Varje funktion och varje protein som är påverkligt av alkohol är potentiellt intressant att utreda med KO och OX, och sådana djur är redan på gång för vissa isoenzymer av proteinkinasa C, serotoninreceptorer och subenheter av GABA-receptorn.

Från mus till människa

Alkoholmissbruk och alkoholberoende hör till våra stora folksjukdomar, men jämfört med de andra sjukdomsgrupperna så kan de patofysiologiska mekanismerna relativt lätt utforskas genom att försöksmodeller exponeras för alkohol. Stor varsamhet är dock nödvändig vid överföring av djurdata till patienter, vilket kanske framför allt gäller knockout-djuren. Sammanfattningsvis finns det dock följande »sanningar» i dagens forskningsfront:

- olika individer reagerar olika på alkohol på grund av små skillnader i receptorstrukturer;
- berusningsdrickande är farligare än jämn konsumtion;
- beroendet växer fast genom förändrat genuttryck som troligen är reversibelt;
- vissa signalsystem är speciellt känsliga för alkohol, och rusets, toleransens och beroendets olika komponenter har korrelerat i specifika receptorer;
- abstinensen och dess behandling

bör ägnas större uppmärksamhet på grund av risk för cellskador;

- med dagens läkemedel kan ångest (GABA/bensodiazepiner), dysfori och aggressivitet (serotonin/SSRI) samt alkoholsug (NMDA/acamprosat) behandlas;

- med morgondagens läkemedel kommer vi troligen att åtgärda mera specifika symtom inom väldefinierade subpopulationer, genom till exempel euforiblockad (opioidsystem/naltrexon), stresshantering (CRF-kortisol-system) och hinder för toleransutveckling (antisens mot alkoholens målgener).

Referenser

1. Fadda F, Rosetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 385-431.
2. Wood WG, Schroeder F. Membrane exofacial and cytofacial leaflets: A new approach to understanding how ethanol alters brain membranes. In: Watson RR, ed. *Alcohol and Neurobiology: Receptors, membranes and channels*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992: 161-84.
3. Chandler LJ, Harris RA, Crews FT. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Sciences* 1998; 19: 493-5.
4. Engel J, Liljequist S. The effect of long-term ethanol treatment on the sensitivity of the dopamine receptors in nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 1976; 49: 253-7.
5. Diamond I, Gordon AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol Rev* 1997; 77: 1-20.
6. Harris RA, Proctor WR, McQuilkin SJ, Klein RL, Mascia MP, Whatley V et al. Ethanol increases GABA_A responses in cells stably transfected with receptor subunits. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 226-32.
7. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA_A and glycine receptors. *Nature* 1997; 389: 385-9.
8. Mhatre MC, Pena G, Sieghart W, Ticku MK. Antibodies specific for GABA_A receptor alpha subunits reveal that chronic alcohol treatment down-regulates alpha-subunit expression in rat brain regions. *J Neurochem* 1993; 61: 1620-5.
9. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989; 243: 1721-4.
10. Trevisan L, Fitzgerald LW, Brose N, Gasic GP, Heineman SF, Duman RS et al. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 1994; 62: 1635-8.
11. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglansberger W. Relaps prevention by acamprosat. Results from a placebo-controlled study on dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 673-80.
12. Lundqvist C, Volk B, Knoth R, Alling C. Long-term effects of intermittent versus continuous ethanol exposure on hippocampal synapses of the rat. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 242-9.
13. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicide

dality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 595-602.

14. Higley J, Hasert M, Soumi S, Linnoila M. The serotonin reuptake inhibitor sertraline reduces excessive alcohol consumption in nonhuman primates: effect of stress. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 431-43.
15. Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hoffman H et al. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 998-1040.
16. Hoffman PL, Tabakoff B. Ethanol and guanine receptor binding proteins: A selective interaction. *FASEB J* 1990; 4: 2612-22.
17. Diamond I, Wrubel B, Estrin W, Gordon A. Basal adenosine receptor-stimulated levels of cAMP are reduced in lymphocytes from alcoholic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1413-6.
18. Miles MF, Wilke N, Elliot M, Tanner W, Shah S. Ethanol-responsive genes in neuronal cells include the 78-kilodalton glucose-regulated protein (GRP 78) and 94-kilodalton glucose-regulated (GRP 94) molecular chaperones. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 873-9.
19. Miyakawa T, Yagi T, Kitazawa H, Yasuda M, Kawai N, Tsuboi K et al. Fyn-Kinase as a determinant of ethanol sensitivity: Relation to NMDA-receptor function. *Science* 1997; 278: 698-701.
20. Thiele TE, Marsh DJ, Marie LS, Bernstein IL, Palmiter RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998; 396: 366-9.

Summary

The biological mechanisms underlying alcohol dependence

Christer Alling

Läkartidningen 1999; 96: 3248-52.

Recent advances in neuroscience have enabled alcohol dependence to be investigated at cellular and molecular levels. Alcohol exerts biological effects by interacting with cell membranes and receptors, and modifies the function of proteins which regulate signal transduction, intracellular pathways, and gene expression. Adaptation to the acute effects of alcohol constitutes a major determinant of the development of increased tolerance, withdrawal syndrome and dependence. Important targets for alcohol include transmitter-regulated ion channels, receptors coupled to guanosine triphosphate-binding proteins, second messengers, and gene transcription factors. Studies of rodents bred for alcohol sensitivity or resistance have uncovered molecules of importance for the development of alcohol dependence, and certain ethanol-sensitive genes have been identified.

Correspondence: Professor Christer Alling, Dept of Laboratory Medicine, Lund University, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden.