

Hög alkoholkoncentration i blodet hos råttor gav massiv neuronal apoptos

■ Fetalt alkoholsyndrom (FAS) och fetalt alkoholrelaterade effekter (FAE) är med all säkerhet även i Sverige underdiagnostiserade tillstånd [1]. Förekomsten av FAS i en normalpopulation varierar mellan 1–2/1 000, men i socialt och ekonomiskt utsatta grupper är prevalensen för barn (0–18 år) med FAS och FAE så när 20/1 000. Som påpekas i artikeln finns det fortfarande få vetenskapliga rapporter om när under graviditeten skadorna sker, och vilken mekanism som kan förklara den varierande skadebilden.

Barn som intrauterint exponerats för alkohol i betydande mängder uppvisar kliniska symtom som dålig tillväxtpotential, mikrocefali, strukturella avvikelser av medellinjestrukturer och varierande grad av neuropsykiatriska symtom i en glidande skala. Den mänskliga hjärnan genomgår en accelererande tillväxt framförallt som ett resultat av synaptogenes från och med graviditetsvecka 20, en utveckling som fortsätter under de första levnadsåren. Programmerad celldöd (apoptos) är en del av normal neuronal utveckling i centrala nervsystemet under fosterstadiet, men selektionen av vilka neuron som under normala förhållanden genomgår tidig apoptos är inte klarlagd. Retarderad skalltillväxt med utveckling av mikrocefali med generell hypoplasia och varierande grad av atrofi av olika delar av hjärnan är väl kända fenomen vid fullt utvecklat FAS.

I två artiklar i Science [2, 3] beskriver Ikonomidou och medarbetare en modell för förståelsen av hur alkohol kan leda till en patologisk förlust av neuron framför allt under perioden för synaptogenesen och ställer detta i relation till den kliniska bilden vid FAS. Neuronen i den mänskliga hjärnan uttrycker N-metyl-D-aspartat(NMDA)-glutamatreceptorer som når sin numeriska och sensitiva kulmen runt graviditetsvecka 20–22, vilket således sammanfaller med den cerebrala tillväxtpurten. Utebliven stimulation av dessa receptorer resulterar i neuronal apoptos. En rad toxiska substanser som t ex fencyclidin (PCP) och ketamin har i tidigare undersökningar visat sig blockera NMDA-receptorerna. Dizocilpin (MK801) som efter experimentell asfyxi i djurförsök använts för att skydda hjärnan mot effekten av excitatoriska aminosyror, däribland glutamat och aspartat, uppvisar samma effekt.

I de serier av djurförsök som rapporteras av Ikonomidou och medarbetare demonstreras först att etanol har förmågan att blockera NMDA-receptorerna lika effektivt som PCP och MK801. Efter att ha visat detta utvidgades försöken med att etanol gavs intraperitonealt med olika doseringsintervall och injektionshastighet till en vecka gamla Sprague-Dawley-råttor. Försöksdjurens ålder bedömdes som utvecklingsmässigt

jämställd med åldern på ett foster under tredje trimestern. Fysiologisk koksalt gavs till kontrollerna. Olika sektioner av hjärnvävnaden undersöktes 24 timmar efter den sist givna dosen med såväl ljusmikroskop med specialfärgning som med elektronmikroskopi. Den mikroskopiska neurodegenerationen jämfördes med upprepade mätningar av alkoholkoncentrationen i blod. Densiteten av neurodegeneration hos kontrollerna varierade mellan 0,1 och 1 procent jämfört med 5–30 procent hos de råttor vars NMDA-receptorer blockerats med etanol. Etanolkoncentration >180mg/dl under minst 4 timmar var miniminivån för att detektera neurodegeneration.

Genom att selektivt blockera NMDA-glutamatreceptorer med alkohol under perioden för hjärnans tillväxtpurt kunde man således påvisa en massiv degeneration av neuron. Detta antyder att den excitatoriska aminosyran glutamat, via NMDA-receptorer, är inbegripen i regleringen av nervcellernas överlevnad och utveckling under denna period.

I dessa studier kunde man inte visa att det degenerativa svaret var relaterat till den totala givna alkoholmängden utan till hastigheten av administrationen och hur lång tid koncentrationen av alkohol i blod låg över den minimivå som resulterade i cellförändringar (180–200 mg/dl). Ju längre koncentrationen bibehölls över detta värde desto mer uttalad var degenerationen.

Författarnas slutsatser är att många neuron i den mänskliga hjärnan genomgår stadier under utvecklingen då de är kritiskt beroende av glutamatstimulation via NMDA-receptorer, och att frånvaron av sådan stimulation aktiverar programmerad celldöd. Olika cellförband i olika delar av hjärnan förefaller också ha olika känslighet för utebliven stimulation under olika perioder av ontogenesen vilket kan förklara den heterogena skadebilden vid FAS. Författarna poängterar vikten av att hålla i minnet att inte bara etanol fungerar som NMDA-receptorantagonist. Ett antal droger, lugnande, sedativa och antiepileptiska preparat samt vissa anestesimedel, som används även inom pediatrik och obstetrisk praxis, har liknande effekt på NMDA-receptorerna.

Referenser

1. Strömblad K. Fetalt alkoholsyndrom – onödigt lidande som inte blivit ovanligare. Läkartidningen 2000; 97: 5108–10
2. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Science 1999; 283(5398): 70–4.
3. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science 2000; 287: 1056–60.