

Varför vissa återfaller i alkoholberoende

Relation finns till en genvariant i dopaminsystemet och till psykologi

JAN BALLDIN, docent, fd överläkare, beroendekliniken SU Mölndal; institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien

ULF BERGGREN, docent, överläkare, psykiatriska kliniken, Kungälv's sjukhus; institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien

KRISTINA BERGLUND, fil dr, universitetslektor, psykologiska institutionen

CLAUDIA FAHLKE, professor, leg psykolog, psykologiska institutionen; samtliga Göteborgs universitet
claudia.fahlke@psy.gu.se

I den här artikeln sammanfattar vi andra forskares fynd och våra egna studier rörande genen för dopamin D2-receptorn (DRD2) och psykologiska funktioner i relation till återfall i alkoholberoende.

Det är väl känt att alkoholism är associerad med för tidig död, framför allt bland män [1] och äldre personer [1-3]. I dagsläget finns begränsad kunskap om vilka individuella faktorer som predisponerar för den ökade dödligheten. Det finns självklara faktorer, såsom toxiska effekter av alkoholintag med åtföljande somatiska komplikationer. En individuell faktor som skulle kunna vara av betydelse är DRD2 och i synnerhet den sk Taq1A-polymorfin som är lokaliserad i en närliggande region till DRD2-genen. Denna polymorfi ger upphov till tre genotyper: A1/A1, A1/A2 och A2/A2. Det är vanligt att man slår samman genotyp A1/A1 med genotyp A1/A2, som då benämns A1+ och som betecknar individer som är bärare av A1-allelen. Drygt 30 procent av befolkningen är bärare av A1-allelen, och bland alkoholberoende är siffran ca 40 procent [4]. Förekomst av A1-allelen är sannolikt förenad med färre dopamin D2-receptorer och därmed sannolikt försvagad dopaminfunktion i hjärnan [5, 6].

A1-allelens bidrag till svårare alkoholberoende

Vi har nyligen funnit att inom gruppen avlidna alkoholberoende patienter fanns en större andel som var bärare av A1-allelen än i en grupp med ännu levande alkoholberoende patienter och en grupp med icke-alkoholberoende personer [7]. Den undersökta gruppen (n = 366) bestod av patienter från psykiatrisk slutenvård med diagnostiserat alkoholberoende och med hög grad av samsjuklighet beträffande såväl somatiska (70 procent) som psykiatriska tillstånd (50 procent).

Vidare har vi i en tidigare studie funnit att personer med alkoholberoende, som är bärare av A1-allelen, behandlades dubbelt så ofta inom sjukvården för somatiska komplikationer som icke-bärare av denna allel [4]. Alkoholberoende personer som är bärare av A1-allelen uppvisar även i andra studier oftare förekomst av somatiska sjukdomar som konsekvens av sitt alkoholintag [5, 8, 9]. Sammanfattningsvis verkar således alkoholberoende patienter som är bärare av A1-allelen ha en svårare form av alkoholberoende med allvarliga somatiska



Figur 1. Det finns studier som visar att A1-allelen för dopamin D2-receptorn har samband med faktorer inom respektive gul ruta i figuren. Dessa faktorer anses för närvarande vara oberoende av varandra. De streckade pilarna illustrerar möjliga relationer till resultaten från de olika studierna [11, 20; 12; 4; 7].

och/eller psykiatriska komplikationer, vilket kraftigt ökar risken för förtidig död.

A1-allelen är associerad med återfall

En möjlig hypotes är att bärare av A1-allelen börjar använda alkohol tidigare och konsumerar större mängder alkohol vid varje konsumtionstillfälle än icke-bärare [10, 11]. Bärare av A1-allelen skulle även kunna tänkas ha mer frekventa återfall i alkoholkonsumtion.

I en nyligen publicerad studie [12] har vi följaktligen undersökt om A1-allelen är associerad med ökat antal återfall 1,5 år efter avslutad behandling för alkoholism (återfall definierades som all form av alkoholintag, oavsett mängd, efter avslutad tolvstegsbehandling). Resultatet visade att patienter som var bärare av A1-allelen signifikant oftare återföll efter avslutad behandling än icke-bärare (89 jämfört med 53 procent; oddskvot 7,1; effektstorlek 0,4 enligt Cramér's V), vilket får tolkas som ett relativt starkt samband [13]. Den totala återfallsfrekvensen var 66 procent i studien, vilket ligger inom intervallet 65-70 procent som har rapporterats i tidigare studier vid åtminstone sex månaders uppföljning av olika behandlingar för alkoholberoende [14]. Vår studie [12] är den första som visar att det finns en relation mellan A1-allelen och ökad återfallsbenägenhet.

Det bör noteras att återfall efter en behandlingsinsats inte är ovanligt och att risken för att återuppta alkoholanvändning inom en tolv månadersperiod efter avslutad behandling får betecknas som hög [14]. Det är viktigt att inte tolka denna höga återfallsfrekvens som att behandlingen misslyckats. I

SAMMANFATTAT

Vi har visat att återfallsbenägenhet kan vara relaterad till vilken genotyp för dopamin D2-receptorn som en individ är bärare av (A1- eller A1+, där A1+ sannolikt är förenad med färre dopamin D2-receptorer).

Alkoholberoende personer med genotypen A1+ skulle troligtvis dra nytta av en mer riktad psykosocial behandlingsinsats och/eller farmakologisk behandling som stabiliserar den

nedsatta dopamin D2-receptorfunktionen.

Vikten av att förbättra behandlingen för alkoholberoende patienter som är bärare av genotypen A1+ understryks ytterligare av att denna patientgrupp löper kraftigt förhöjd risk att avlida i förtid (tio gånger högre än i normalbefolkningen), men även icke-bärare av denna genotyp har förhöjd risk för förtida död (omkring sju gånger).

stället bör det betonas att alkoholberoende kan betraktas som en kronisk sjukdom. Behandlingssvikt vid andra kroniska sjukdomar, såsom diabetes, högt blodtryck och astma, ligger på ca 50 procent inom ett år efter behandlingsstart [15]. Framtida forskning bör därför koncentrera sig mer på orsakerna till återfall för att kunna stärka och vidareutveckla återfallspreventiva insatser inom missbruks- och beroendevården.

Psykologiska faktorerers betydelse

Våra resultat hittills visar således att alkoholberoende personer som är bärare av A1-allelen löper cirka tio gånger ökad risk att dö i förtid än normalbefolkningen, medan risken för icke-bärare av A1-allelen är cirka sju gånger högre [7]. Sannolikt råder det inget direkt kausalt förhållande mellan A1-allelen och ökad dödlighet. Det är mer troligt att det finns en rad medierande och/eller modererande faktorer som bidrar till att bärare av A1-allelen avlider tidigare.

I dag finns flera möjliga psykologiska förklaringsmodeller som försöker beskriva mekanismerna bakom återfallsbeteende, dvs oförmåga att avstå från alkoholanvändning i olika situationer. Nedsatt kognitiv förmåga och oförmåga att hantera impulskontroll [16], affektiv instabilitet [17], dåligt utvecklade copingstrategier i samband med psykisk stress och negativ självuppfattning [18] kan vara sådana förklaringsmodeller/mekanismer. Återfallsfrekvensen tycks också vara högre hos dem som har en introvert sinnesstämning än hos dem med extrovert sådan [19].

Huruvida dessa psykologiska förklaringsmodeller/mekanismer är relaterade till förekomst av A1-allelen, särskilt hos alkoholberoende individer, är dock dåligt undersökt. Framför allt saknas studier avseende ett eventuellt samband mellan A1-allelen och psykologiska förklaringsmodeller/mekanismer i relation till återfallsbenägenhet. En studie av Connor et al [11] har påvisat ett samband mellan förekomst av A1-allelen och »drinking refusal self-efficacy«, ett begrepp som avser en individs tilltro till sin förmåga att avstå från att dricka alkohol. Bärare av A1-allelen tycktes således ha sämre förmåga att avstå från alkohol efter avslutad behandling [11]. Vidare har Young et al [20] visat att bärare av A1-allelen har sämre tilltro till sin förmåga att avstå/motstå alkohol i olika sammanhang, speciellt i sociala situationer (»refusal drinking behaviour«).

Sämre förmåga att lära om hos A1-allelbärare

I det här sammanhanget är det intressant att notera att det finns studier som talar för att bärare av A1-allelen även tycks ha sämre förmåga att »lära om«. Exempelvis har Jocham et al [21] visat att friska försökspersoner i en ominlärningsuppgift (en experimentell situation där försökspersonen ska ersätta en tidigare inlärd respons med en ny i samband med att ett stimulus presenteras) hade svårare att upprätthålla den ominlärd responsen om de var bärare av A1-allelen. De var mer benägna att växla fram och tillbaka mellan den tidigare invanda och den ominlärd responsen och föredrog i större utsträckning den tidigare invanda responsen.

Resultaten från denna studie talar således för att bärare av A1-allelen kan ha större svårigheter att lära om och att upprätthålla ett ominlärt beteende. Det är möjligt att även alkoholberoende personer som är bärare av A1-allelen kan ha svårare att förändra sina alkoholvanor och upprätthålla nykterhet än personer som inte är bärare av denna allel. Högre återfallsfrekvens hos alkoholberoende individer som är bärare av A1-allelen skulle således kunna förklaras av deras sämre förmåga till ominläring [12].

Hypotes om möjliga samband bakom återfall

Det finns således studier [t ex 22] som pekar på att återfall kan förstås i ljuset av olika psykologiska förklaringsmodeller/mekanismer och att dessa i sin tur kan komma till uttryck på oli-

»Vår studie är den första som visar att det finns en relation mellan A1-allelen och ökad återfallsbenägenhet.«

ka sätt beroende på genvariant för DRD2 [11, 20, 21]. I Figur 1 presenteras en hypotetisk modell för hur resultaten från olika studier rörande A1-allelen kan tänkas vara relaterade till varandra.

Behandlingsmöjligheter

Med hänsyn till våra tidigare studier [4, 7, 12] och andras studier [11, 20, 21] är vår hypotes att förekomst av A1-allelen (som är förenad med färre dopamin D2-receptorer och därmed nedsatt funktion i dopaminsystemet) kan avspegla sig i olika psykologiska funktioner, såsom bristande kognitiv funktion med inverkan på målmedvetenhet, ansvarstagande, självtillit och motivation till att ändra beteende och förmåga att lära om. Om så är fallet kan det innebära att alkoholberoende personer som är bärare av A1-allelen troligtvis skulle dra nytta av psykosociala/psykoterapeutiska behandlingsinsatser som är särskild inriktade på att stärka en individs psykologiska resurser i olika situationer i syfte att motverka återfall.

Det är möjligt att bärare av A1-allelen även skulle kunna erbjudas farmakologisk behandling som motverkar den nedsatta DRD2-funktionen. Farmakologisk behandling med dopaminreceptoragonister, såsom bromokriptin och den partiella agonisten aripiprazol, har prövats vid alkoholberoende. Resultaten har varit tvetydiga, men minskat alkoholbegär har möjligen observerats [26, 27].

Vi har funnit endast en studie om behandling med DRD2-agonister för alkoholberoende personer som är bärare av A1-allelen [23]. I denna noterades att behandling med DRD2-agonisten bromokriptin gav minskat alkoholbegär, minskad ångest och ökad benägenhet att fullfölja behandling hos alkoholberoende personer som var bärare av A1-allelen. Således föreligger behov av ytterligare studier innan denna behandling kan rekommenderas. Vikten av att förbättra behandlingen för alkoholberoende patienter som är bärare av A1-allelen understryks av att denna grupp av patienter löper en kraftigt förhöjd risk att avlida i förtid [7].

Avslutningsvis bör nämnas att, förutom vår pilotstudie [12], några andra studier [24, 25] har visat att genotypen kan påverka resultatet av psykosocial behandling. Om dessa samband kan verifieras i framtida studier understryker det vikten av att förstå relationen mellan genotyper (genetik) och psykiska processer (psykologi).

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Feuerlein W, Küfner H, Florschütz T. Mortality in alcoholic patients given inpatient treatment. *Addiction*. 1994;89:841-9.

4. Berggren U, Fahlke C, Aronsson E, et al. The TaqI allele is associated with alcohol-dependence although its effect size is small. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:479-85.

6. Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, et al. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol*. 2009;20:1-17.

7. Berggren U, Fahlke C, Berglund KJ, et al. Dopamine D2 receptor genotype is associated with increased mortality at a 10-year follow-up of alcohol-dependent individuals. *Alcohol Alcohol*. 2010;45:1-5.

8. Noble EP, Syndulko K, Fitch RJ, et al. D2 dopamine receptor TaqIA alleles in medically ill alcoholic and non-alcoholic patients. *Alcohol Alcohol*. 1994;29:729-44.

11. Connor JP, Young R, Saunders JB, et al. The A1 allele of the D2 dopamine receptor gene region, alcohol expectancies and drinking refusal self-efficacy are associated with alcohol dependence severity. *Psychiatry Res*. 2008;160:94-105.

12. Dahlgren A, Wargelius HL, Berglund K, et al. Do alcohol-dependent individuals with DRD2 A1 allele have an increased risk of relapse? A pilot study. *Alcohol Alcohol*. 2010 46:509-13.

13. Rea LM, Parker RA. Designing and conducting survey research. San Francisco: Jossey-Bass; 1992.

14. Miller WR, Westerberg VS, Harris RJ, et al. What predicts relapse? Prospective testing of antecedent models. *Addiction*. 1996;91:S155-72.

15. McLellan T, Lewis D, O'Brien C, et al. Drug dependence, a chronic medical illness. Implications for treatment, insurance and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000; 284:1689-95.

16. Smith DE, McCrady BS. Cognitive impairment among alcoholics: impact on drink refusal skill acquisition treatment outcome. *Addict Behav*. 1991;16:265-74.

18. Rychtarik RG, Prue DM, Rapp SR, et al. Self-efficacy, aftercare and relapse in a treatment program for alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1992; 53:435-40.

19. Berglund K, Berggren U, Bokström K, et al. Changes of mental well-being during Minnesota treatment. *Nord J Psychiatry*. 2004;58:383-8.

20. Young RM, Young BR, Lawford GF, et al. Alcohol-related expectancies are associated with the D2 dopamine receptor and GABAA receptor beta3 subunit genes. *Psychiatry Res*. 2004;127:171-83.

21. Jocham G, Klein TA, Neumann J, et al. Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. *J Neurosci*. 2009;29:3695-703.

23. Lawford BR, Young RM, Rowell

■ KLINIK & VETENSKAP **KLINISK ÖVERSIKT**

14. Miller WR, Westerberg VS, Harris RJ, et al. What predicts relapse? Prospective testing of antecedent models. *Addiction*. 1996;91:S155-72.

15. McLellan T, Lewis D, O'Brien C, et al. Drug dependence, a chronic medical illness. Implications for treatment, insurance and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000; 284:1689-95.

16. Smith DE, McCrady BS. Cognitive impairment among alcoholics: impact on drink refusal skill acquisition treatment outcome. *Addict Behav*. 1991;16:265-74.

18. Rychtarik RG, Prue DM, Rapp SR, et al. Self-efficacy, aftercare and relapse in a treatment program for alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1992; 53:435-40.

19. Berglund K, Berggren U, Bokström K, et al. Changes of mental well-being during Minnesota treatment. *Nord J Psychiatry*. 2004;58:383-8.

20. Young RM, Young BR, Lawford GF, et al. Alcohol-related expectancies are associated with the D2 dopamine receptor and GABAA receptor beta3 subunit genes. *Psychiatry Res*. 2004;127:171-83.

21. Jocham G, Klein TA, Neumann J, et al. Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. *J Neurosci*. 2009;29:3695-703.

23. Lawford BR, Young RM, Rowell

alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1992; 53:435-40.

24. Wojnar M, Brower KJ, Jakubczyk A, et al. Influence of impulsivity, suicidality and serotonin genes on treatment outcomes in alcohol dependence. *Psychiatr Pol*. 2006; 40:985-94.

25. Bauer LO, Covault J, Harel O, et al. Variation in GABRA2 predicts drinking behavior in project MATCH subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:1780-7.

26. Naranjo CA, Dongier M, Bremner KE. Long-acting injectable bromocriptine does not reduce relapse in alcoholics. *Addiction*. 1997; 92:969-78.

27. Martinotti G, DiNicola M, Janiri L. Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33:393-401.

14. Miller WR, Westerberg VS, Harris RJ, et al. What predicts relapse? Prospective testing of antecedent models. *Addiction*. 1996;91:S155-72.

15. McLellan T, Lewis D, O'Brien C, et al. Drug dependence, a chronic medical illness. Implications for treatment, insurance and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000; 284:1689-95.

16. Smith DE, McCrady BS. Cognitive impairment among alcoholics: impact on drink refusal skill acquisition treatment outcome. *Addict Behav*. 1991;16:265-74.

18. Rychtarik RG, Prue DM, Rapp SR, et al. Self-efficacy, aftercare and relapse in a treatment program for alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1992; 53:435-40.

19. Berglund K, Berggren U, Bokström K, et al. Changes of mental well-being during Minnesota treatment. *Nord J Psychiatry*. 2004;58:383-8.

20. Young RM, Young BR, Lawford GF, et al. Alcohol-related expectancies are associated with the D2 dopamine receptor and GABAA receptor beta3 subunit genes. *Psychiatry Res*. 2004;127:171-83.

21. Jocham G, Klein TA, Neumann J, et al. Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. *J Neurosci*. 2009;29:3695-703.

23. Lawford BR, Young RM, Rowell

alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1992; 53:435-40.

24. Wojnar M, Brower KJ, Jakubczyk A, et al. Influence of impulsivity, suicidality and serotonin genes on treatment outcomes in alcohol dependence. *Psychiatr Pol*. 2006; 40:985-94.

25. Bauer LO, Covault J, Harel O, et al. Variation in GABRA2 predicts drinking behavior in project MATCH subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:1780-7.

26. Naranjo CA, Dongier M, Bremner KE. Long-acting injectable bromocriptine does not reduce relapse in alcoholics. *Addiction*. 1997; 92:969-78.

27. Martinotti G, DiNicola M, Janiri L. Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33:393-401.

LÄS MER Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning Läkartidningen.se

” När vi hade hunnit halva ronden ungefär så klev det in fyra poliser i skinnjackor på avdelningen. De pratade först med min chef, som sa att det var några poliser som sökte mig. ’Jaha’, sa jag. Jag förstod ingenting.”

NU KOMMER BOKEN OM ASTRID LINDGREN-FALLET

3 ml Om ett blodprov och ett åtal

Av Läkartidningens reporter Sara Gunnarsdotter

Köp och läs om rättsprocessen som skakade om läkarsverige!

Beställ på Läkartidningen.se under ”Böcker och särtryck”.
Pris: 240 kronor för medlemmar i Läkarförbundet. Övriga 285 kronor.

Läkartidningen
FÖRLAG AB

22 LÄKARTIDNINGEN NR 1–2 2013 VOLYM 110

LÄKARTIDNINGEN NR 1–2 2013 VOLYM 110 23