



Alkohol:

Nevrobiologi og farmakologi

Akutte tilstander og helseproblemer ved langvarig bruk

Svein Skjøtskift

Overlege, Avd.for rusmedisin
Haukeland universitetssjukehus



Nevrobiologi

- Gi en generell nevrobiologisk modell for avhengighet
- Alkoholens avhengighetsskapende mekanisme og potensial
- Hvorfor oppstår toleranse og abstinens?
- Spiller genetisk sårbarhet noen rolle?

Alkoholens effekt i hjernen

- Toxisk effekt på hjerneceller
- Øker blodtrykk, kan forårsake blødning
- Virker inn på viktige reseptorbaner – endrer persepsjon, kognisjon og atferd
- Kan forårsake utvikling av avhengighet

Reseptoreffekt NMDA-reseptoren

- Glutamat har en stimulerende effekt på NMDA – reseptoren.
 - Alkohol gjør denne reseptoren mindre mottakelig for glutamat. Reduserer glutamats stimulerende effekt.
 - Negativ allosterisk modulasjon
 - Dempende effekt, sedasjon
 - Reduserer hukommelse

Reseptoreffekt GABA-reseptoren

- GABA (hemmende effekt)
 - Positiv allosterisk modulasjon
 - Gjør reseptoren mer mottakelig for GABA, høyere aktivitet
 - Forsterker dempende effekt
 - Ligner barbiturateffekt som har krysstoleranse med alkohol

Toleranse

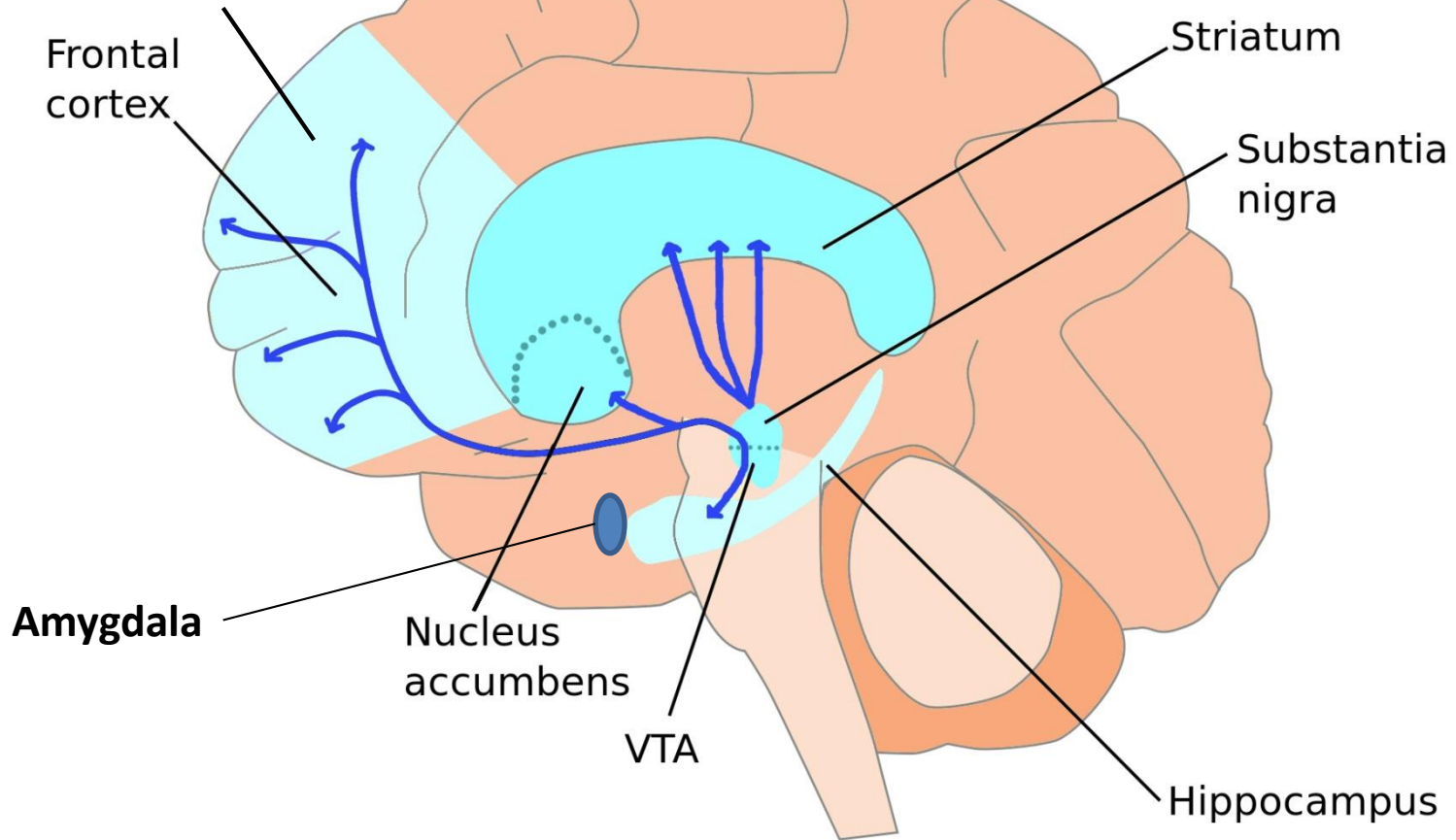
- Oppregulering av NMDA-reseptorer
- Nedregulering av GABA-reseptorer
- Fører til mindre sedasjon ved langvarig bruk
- Stimulering av nedbrytende enzymer, kortere halveringstid

Abstinens

- Når alkoholinntaket reduseres eller stopper etter langvarig bruk av store mengder:
 - NMDA-systemet er oppregulert og fyrer for fullt
 - GABA-systemet er nedregulert og klarer ikke å dempe i tilstrekkelig grad
 - Resultat - en kraftig og langvarig aktivering

Dopaminerge baner i hjernen

Prefrontal cortex



Alkoholavhengighet

– en neurobiologisk modell

Belønningssystemet i hjernen

- VTA (ventrale tegmentale område, sentralt for innlæring)
- Septum (lystsenteret)
- Nucleus accumbens (lyst, positive emosjoner)
- Amygdala (emosjonell hukommelse)
- Prefrontal cortex (langtids planlegging, hemmer impulser, selvkontroll)

Alkoholavhengighet

– en neurobiologisk modell

- Liking vs. Wanting
 - Overstimulering av belønningssystemet resulterer i en svekket og etter hvert utslukket lystrespons
 - Forsterket assosiasjon mellom alkoholrelaterte impulser (cues) og drikkeatferd
 - Svekket selvkontroll fra prefrontal cortex, alkohol hemmer hemmende nervebaner
 - Til å begynne med i en avhengighetsprosess dominerer lysten (liking), etter hvert overtar «begjæret» (wanting/craving)

Alkoholavhengighet

– en neurobiologisk modell

- Genetikk
 - Det finnes ikke ett alkoholavhengighetsgen, men mange ulike gen bidrar
 - Det er sannsynlig at genetisk betinget økt risiko for avhengighet til én type rusmiddel også betyr økt risiko for avhengighet til andre rusmidler
 - 50-70% av alkoholavhengighet kan forklares genetisk sårbarhet, men miljøfaktorer som tilgjengelighet og kultur bidrar alltid
 - Ulike biologiske prosesser kan styres av genene, bl.a dopaminrespons og alkoholforbrenning (Asian glow)

Alkoholavhengighet

- Medikamenter som blokkerer nucleus accumbens-reseptorer reduserer også alkoholinntak hos avhengige dyr (naltrexon)
- Økt aktivitet i dopamin-nevroner i VTA gjennom at alkohol aktiverer disinhibisjonsmekanismer
- Alkohol er sannsynligvis ikke like avhengighetsskapende som andre stoffer som heroin, kokain eller nikotin

Farmakologiske effekter av alkohol

- Akutte
 - Redusert balanseevne: Fall og skader
 - Redusert vurderingsevne: Trafikkulykker, vold
 - Redusert selvkontroll: Seksuelle overgrep
 - Økt aggressivitet: Vold
 - Akutt alkoholforgiftning: Sterk sedasjon, respirasjonsstans
 - Interaksjoner med psykofarmaka: Generelt økt sedativ effekt, men også andre reaksjoner
 - Interaksjoner med legemidler brukt i somatikken: Et stort antall endrede effekter og bivirkninger

Farmakologiske effekter av alkohol

- Kroniske
 - Magetarm-systemet – gastritt, ulcus
 - Endokrine organer – pancreatitt, hepatitt
 - Hjerte-kar systemet – myocarditt
 - Kreft – mamma-cancer, oesophagus-cancer
 - Ernæringssvikt, ofte høyt kaloriinntak, men redusert inntak av vitaminer og proteiner
 - Hjerneskade (toxisk eller gjennom tiaminmangel)
 - Effekt på immunsystemet, også ved akutte inntak
 - Psykiske forstyrrelser: Nedstemthet, angst, psykose



**FOR MEGET ALKOHOL
SÆTTER SINE SPOR**

MAX
AD GANGEN

