



UPPSALA
UNIVERSITET

Alkoholism

Alkoholens påverkan på hjärnan



Matilda Björk

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Alkoholism är ett stort samhällsproblem som idag finns i större delen av världen. Alkohol är en lättproducerad berusningsdrog som ger euforiska och sövande effekter som varierar i styrka och beror på konsumtionens storlek. Den har dessutom, som de flesta droger, beroendeframkallande effekter och kan ge stora skador på både nervsystemet och andra vitala organ.

Sedan man på allvar började forska om beroende och alkoholism har flera viktiga upptäckter gjorts. Limbiska systemet och hjärnans belöningssystem har undersökts och många processer har förklarats. En av de mest betydande signaleringsvägarna går från ventrala tegmentala arean (VTA) till nucleus accumbens (NAC) och andra frontala hjärnstrukturer. Den här signaleringen är beroende av neurotransmittorn dopamin. Den dopaminerga signaleringen i hjärnan är en av nyckelprocesserna då man vill förstå bakgrunden till alkoholism och alkoholberoende. Främst för att dopamin är inblandad i både limbiska systemet och känslan av belöning, och därför har en viktig roll vid alla typer av beroende, men även för alkoholens speciella förmåga att interagera med de dopaminerga neuronerna och öka dopaminutsläppen. Även neurotransmittorer som serotonin, GABA, glutamat, olika opioidreceptorer och neuropeptiden NPY påverkas av alkohol och bidrar på olika sätt till att vissa personer utvecklar alkoholism.

Det tar relativt lång tid att utveckla alkoholism och forskare har funnit flera genetiska kopplingar till varför vissa individer löper större risk att utveckla ett alkoholberoende. Dels kan det bero på att personer har brister i sina belöningssystem som gör att de upplever en större känsla av belöning vid alkoholkonsumtion. Det finns även genpolymorfismer som ger olika effektiva alkoholnedbrytande enzym och därför påverkar upplevelsen av alkoholens rus. Troligtvis kan man dock inte skylla allt på en enda gen. Det handlar förmodligen om en rad gener som tillsammans påverkar mottagligheten för alkoholberoende. Dessutom påverkar miljön mycket och trots att man bär "risk-allelerna" behöver det inte alls innebära att man blir alkoholist om man växer upp i en miljö som reducerar de riskerna.

Något botemedel finns inte, även om det finns många bra behandlingsprogram. De främsta farmakologiska medlen används för att minska de ofta farliga abstinenssymptomen som uppstår då systemen i hjärnan vant sig vid ständig närvaro av alkohol. Det finns även preparat för att minska begäret eller suget efter alkohol, dessa fungerar för vissa men åsikterna är delade om huruvida de ger en effekt eller ej. Disulfiram är kanske mest känt som antabus och är en gammal klassiker vid behandlingen av alkoholism. Det framkallar mycket obehagliga biverkningar om personen som behandlas konsumerar alkohol. Det krävs dock att patienterna verkligen tar tablettarna och att behandlingen fungerar beror ofta till mycket stor del på den beroendes vilja och motivation att ta sig ur sitt beroende.

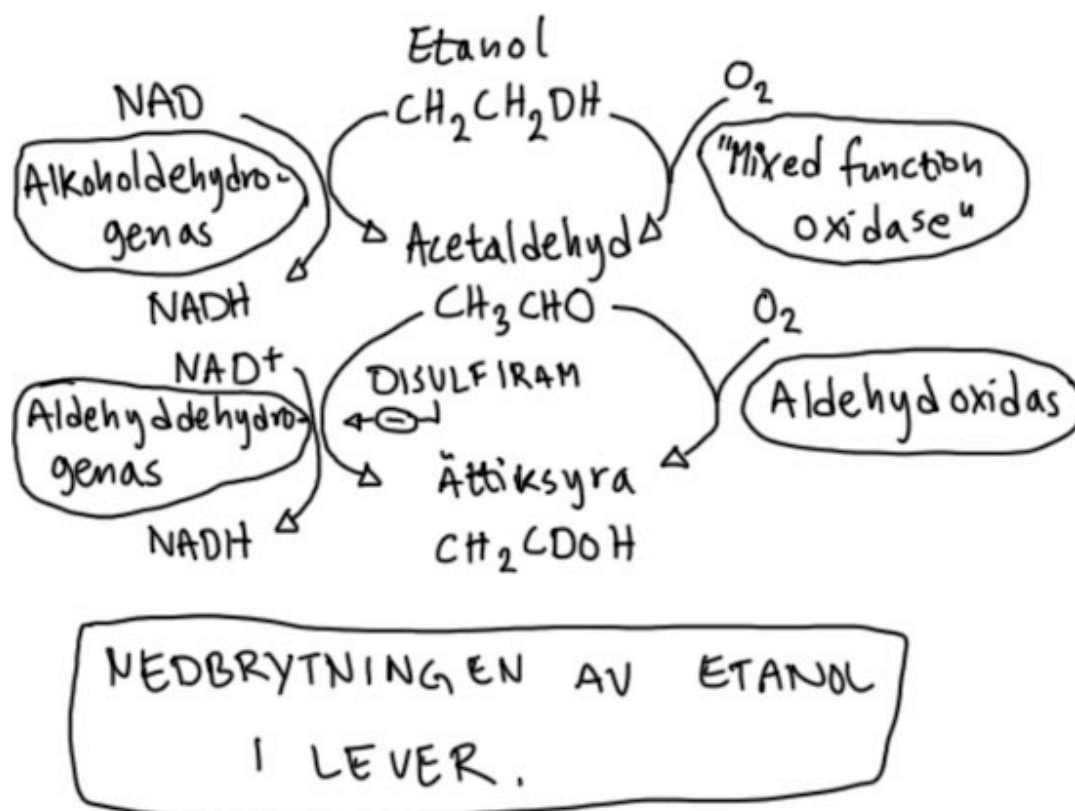
Inledning

Alkoholism är ett stort samhällsproblem världen över. Det är inte svårt att förstå varför när man studerar alkoholens egenskaper närmare. Det är en psykoaktiv drog som ger euforiska och avslappnande effekter (Nagoshi & Wilson, 1989). Den är relativt lätt att framställa etanol och den produceras naturligt av olika jästsvampar vid metabolism av socker (Söderpalm, 2011). Kombinationen av hur lätt den är att producera och den behagligt berusande effekten den har på människan har gjort

alkoholen till en drog med stor betydelse i många kulturer under mycket lång tid. Arkeologer har funnit bevis på att drycken framställdes i vissa delar av Kina så tidigt som 9000 f.Kr. (McGovern et al. 2004).

De flesta människor, globalt sett, dricker inte alkohol trots att konsumtionen är utbredd över världen. Två tredjedelar av alla kvinnor och nästan hälften av alla män i världen drack inte någon alkohol alls under år 2005 enligt en undersökning från världshälsoorganisationen WHO. Den lägsta alkoholkonsumtionen har Asien och Nord Afrika medan Europa och Nord Amerika är bland dem som konsumerar mest. Problemet är, enligt WHO, att de som faktiskt dricker gör det i alldeles för stor grad (Garwood, 2011).

Alkohol som tas upp i människokroppen bryts ned främst i levern (Figur 1). Främst CO_2 och H_2O bildas då etanol metaboliseras i kroppen (Benzel & Wild, 1994).



Figur 1. Nedbrytningen av alkohol i levern. Den största delen av den alkohol som bryts ned i kroppen går igenom följande degraderingar: Etanol degraderas till acetaldehyd som sedan bryts ned vidare och bildar ättikssyra (Omritad efter Söderpalm, 2011).

Alkoholen har många skadliga effekter på både organ och nervsystem. En långvarig överkonsumtion av alkohol kan ge en rad skador varav flera ej går att helt återhämta sig från. Det är vida känt att en stor och långvarig alkoholkonsumtion bland annat kan leda till så kallad fettlever. Något många inte vet är att det också sker efter endast en kväll av ordentligt berusningsdrickande, man får då en typ av fettlever morgonen efter. Den typen av akut fettlever går dock tillbaka om det inte förekommer någon

fortsatt tillförsel av alkohol till systemet (Benzel & Wild, 1994). Alkoholmolekylen interaktion med olika organ och system i människokroppen är väldigt varierad. Det finns fortfarande mekanismer som inte kartlagts och på grund av den diversa interaktionen är svåra att studera (Hertz, 1997).

Vissa människor har lättare att bli beroende i jämförelse med andra, något som studerats i både djur och människor. När en eventuell genetisk faktor till detta började undersökas fann forskare ett flertal möjliga genetiska kopplingar till alkoholism (Comings & Blum, 2000). Ett exempel är de gener som kodar för enzym viktiga i alkoholens nedbrytningsprocesser. Man har funnit att olika alleler av dessa ger upphov till skillnad i effektivitet hos enzymen, något som har visat sig ha en betydande roll i utvecklandet av ett alkoholberoende (Söderpalm, 2011).

Syftet med den här uppsatsen är att undersöka några av effekterna etanol har på människokroppen. Vad händer i hjärnan och belöningssystemet där? Vilka neurotransmittorer och receptorer är inblandade? Då alkoholism är ett stort samhällsproblem är det även av intresse att undersöka hur alkoholen kan påverka belöningssystemet så att vissa personer utvecklar ett beroende och varför vissa lättare blir beroende medan andra kan dricka utan att bli alkoholister.

Hjärnans belöningssystem och beroende

Ett beroende är en störning i hjärnan som kan karaktäriseras av ett ständigt sökande och användande av drogen trots allvarliga negativa konsekvenser för den missbrukande personen. The American Psychiatric Association skiljer på missbruk och beroende av en substans men påpekar också att många drogmissbruk leder till ett fullständigt beroende. Ett så kallat substansberoende kan delas in i två delar: fysiskt beroende och psykiskt beroende, där fysiskt beroende är det fysiologiska "behovet" för drogen och psykiskt beroende istället karaktäriseras av "begäret" den beroende känner för drogen (American Psychiatric Association, 2002).

På 50-talet utfördes ett experiment som kom att revolutionera förståelsen för det limbiska systemets betydelse för utvecklandet av ett beroende och leda till ökad vidare forskning inom området. Elektroder opererades in i specifika delar av det limbiska systemet hos 15 råttor. Elektrodena kopplades sedan så att råttorna själva kunde kontrollera stimuleringen. Det visade sig att råttorna stimulerade sig så länge de kunde, de slutade även bry sig om att äta, sova och visade heller inget intresse för andra råttor (Milner & Olds, 1954).

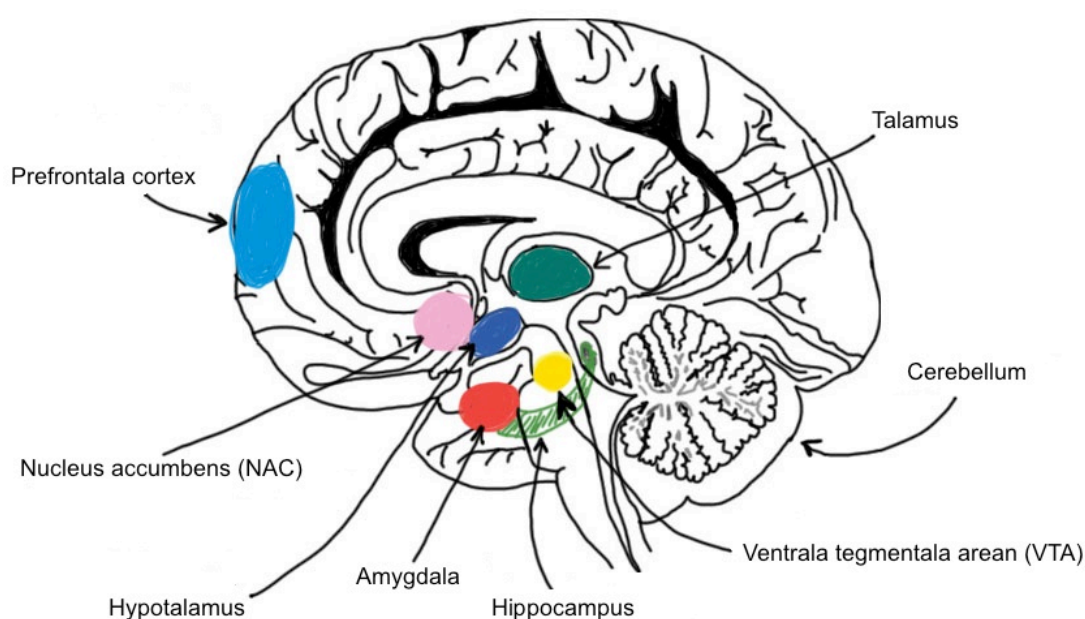
Limbiska systemet och beroende

Det limbiska systemet är en grupp av hjärnstrukturer vars mest centrala uppgift är att reglera och styra emotionellt beteende. Det är en evolutionärt sett gammal struktur som utvecklades långt före andra strukturer som exempelvis hjärnbarken. Det har dessutom en central roll i utvecklandet av ett alkoholberoende och långvarig alkoholkonsumtion leder till både fysiologiska och psykiska förändringar hos den drabbade. (Snyder, 1999).

Bearbetning av känslor i det limbiska systemet kan signalera om möjlig uppkomst eller närvaro av belöning och bestraffning. Med andra ord får det oss att modifiera vårt beteende och handlingar efter vad vi tror vi kan få ut av dem. Det limbiska

systemets funktion gör det möjligt att aktivera motorprogram vars syfte är att uppnå dessa belöningar och undvika bestraffning (Purves *et al.* 2012).

En av de viktigaste delarna av det limbiska systemet när man pratar om beroende, är det så kallade mesolimbiska dopaminsystemet. Det består av ventrala tegmentala arean (VTA), ett område rikt på dopaminerga neuroner som skickar sina axoner vidare till limbiska strukturer i förhjärnan, speciellt till nucleus accumbens (NAC) (se figur 2). Den här signaleringsvägen mellan VTA och NAC är den mest centrala i hjärnans belöningssystem och den påverkas av alla typer av droger. Drogerna aktiverar den dopaminerga signaleringen i det här systemet och startar den inledande känslan av välbefinnande, den så kallade "kicken". Flera droger påverkar även den endogena opioidsystemen inom VTA-NAC-kretsen (Nestler, 2005).



Figur 2. De delar av det limbiska systemet som är extra känsliga för alkoholens effekter.

Dopaminerga neuroner med cellkroppar i VTA signalerar, via sina axoner, till olika delar av limbiska systemet. Dessa dopaminmedierade signaler går främst till NAC, CeA (centrala nucleus av amygdala) och luktknölen (olfactory tubercle) (Snyder, 1999). Nucleus accumbens är också en viktig del av limbiska systemet då den tar emot information från amygdala, hippocampus och frontal cortex och skickar den vidare till exempelvis extrapyramidala motor systemet (Koob & Volkow, 2010).

Berusningsdrickande, CeA och CRF

Berusningsdrickande definieras av National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) som ett tungt episodiskt drickande som påverkar en persons alkoholnivåer i blodet ca. 0,08 gram per procent ($\text{gram} \cdot \text{dL}^{-1}$) eller högre. Det jämförs ofta med att konsumera ungefär 5 drinkar på kort tid, men beror till stor del på kroppsstorlek och vikt och är mycket individuellt (Gilpin *et al.* 2012).

Ofrivillig berusningskonsumtion av alkohol under adolescens hade en aversiv effekt. Dessa drack nämligen mindre alkohol som vuxna. Men själv-administrerat

berusningsdrickande under unga år gav istället långvariga förändringar på både neuroner och beteende. Det gav även en signifikant ökning i alkoholkonsumtionen hos vuxna råttor, både alkoholist-råttor och ickeberoende (Gilpin *et al.* 2012).

Vuxna råttor som under adolescensen utövat så kallat berusningsdrickande har ett mindre antal kortikotropinfrisättande faktor (CRF) celler i regionen för centrala amygdala (CeA). Den här regionen är mycket central i regleringen av ångest och alkoholrelaterade beteenden (Gilpin *et al.* 2012).

Det alkoholrelaterade beroendet

Beroende-cykeln med tolerans, beroende och begär kan delvis förklaras av förändringar i genuttryck i neuronerna i hjärnan. Det så kallade cAMP-responsive element binding (CREB) protein är ett protein i hjärnan som reglerar uttrycket av olika gener. Det tros ha en viktig funktion i mekanismerna bakom alkoholism (Asher *et al.* 2001). CREB aktiveras då adenosin A₂ receptorer aktiveras och fosforylerar CREB-proteinet. Studier har visat att en rad gener som har kopplats till alkoholberoende också påverkas av aktiveringen av CREB. Neuropeptid Y (NPY) och corticotropin-releasing factor (CRF) är bara några av ett flertal gener som påverkas av CREB och som alla spelar en viktig roll för både beteende och molekylära förändringar vid utvecklandet av ett alkoholberoende (Moonat *et al.* 2010).

Vid abstinens hos alkoholberoende råttor ökar den elektriska aktiviteten i NAC. Det beror delvis på inhibering av så kallade small-conductance calcium-activated potassium channels (SK) (låg-konduktans kalcium-aktiverade kaliumkanaler). Om man farmakologiskt aktiverar SK-kanalerna vid alkoholabstinensen ökar istället inhiberingen av NAC och bidrar till signifikant reducerat alkoholsökande (Hopf *et al.* 2010).

Något annat som kan ha viss betydelse vid utvecklande av ett alkoholberoende är mekanismer så som DNA metylering, miRNAs och kromatin omformning via histonacetylering. Det beror på att de är viktiga vid reglering av genuttryck dessutom är inblandade i påverkan på den neuronala homeostasen under alkoholexponering. De kan därför vara betydelsefulla vid utvecklandet av alkoholism (Moonat *et al.* 2010).

Alkoholens påverkan på hjärnan

Upprepad stress ger olika stressrespons i olika delar av hjärnan. I hippocampus och prefrontal cortex sker atrofi (celldöd) medan det i amygdala ger ökad tillväxt (McEwen & Chattarji, 2004). Det skulle kunna förklara varför kognitiva funktioner och inhiberingsregleringen i hippocampus försvagas vid kronisk stress, av exempelvis alkohol, medan den stimulerande kontrollen av amygdala förstärks. Amygdala har direkt koppling till hur känslor påverkar beteende och den ökade aktiviteten där kan förklara ett fortsatt drog-sökande beteende och återfall (Kryger & Wilce, 2010).

Neurogenesen i hjärnan påverkas av alkohol, då alkoholen stör bland annat differentieringen och överlevnaden av nybildade neuroner men även migrationen av dessa celler. Studier visar att alkohol effektivt inhiberar förökningen av neurostamceller i råttor som utsatts för långvarig berusningskonsumtion av alkohol (Nixon & Crews, 2002).

Alkoholen har en speciell förmåga att interagera med en rad olika neurotransmittersystem. Den här förmågan beror till stor del på att etanolmolekylen inte har någon "egen" receptor. Den påverkar istället receptorer (oftast ligandstyrda jonkanaler) till flera av kroppens signalsubstanser, till exempel dopamin (D₂) (Philips *et al.* 1998), GABA_A, serotonin (5-HT₃), nACh, Gly, NMDA (Söderpalm, 2011). Därför är det extra intressant att studera reaktionsvägarna i belöningssystemet som är beroende av dopamin (DA), serotonin (5-HT), GABA, beta endorfin och glutamat (Glu). Även reaktionsvägarna för stressrespons, där kortikotropinfrisättande faktor (CRF) och neuropeptid Y (NPY) är essentiella, är viktiga eftersom även de är inblandade i utvecklandet av alkoholberoende (Oscar-Berman & Mainkovic, 2007).

Dopamin

Det mesolimbiska dopaminerga systemet har en central roll i hjärnans belöningssystem och påverkas mycket av alkohol. Det är känt sedan länge att alkoholmolekylen påverkar bland annat utsläpp av dopamin i det här systemet (Weiss *et al.* 1993). För droger som exempelvis kokain, heroin och amfetamin är de molekylära målen som förmedlar en förändrad dopaminaktivitet kända (Johnson & North, 1992), (Giros *et al.* 1996). Till skillnad från dessa är de exakta cellulära och molekylära mekanismerna via vilka etanolen påverkar det mesolimbiska dopaminsystemet inte alls lika tydliga.

Något som är nödvändigt för de förstärkande effekterna av en drog, och därmed viktigt vid utvecklandet av ett beroende, är en ökad aktivitet hos dopaminerga neuroner i ventrala tegmentala arean (VTA) (Johnson & North, 1992). Alkohol påverkar även dopamin i nucleus accumbens (NAC), något som studerats i råttor med olika preferens för alkohol. P-råttor (framavlade för sin alkoholpreferens) föredrar alkohol mer jämfört med N-råttor (normala, s.k. vildtyp). Dessa studier visade ett signifikant samband mellan alkoholintag och en ökning av dopaminhalten i nucleus accumbens. När P-råttorna studerades närmare kunde man även uppmäta en lägre basalnivå av dopamin i det mesolimbiska systemet. Den låga basala nivån kan förklaras av att P-råttor har en 25 % reducerad dopaminhalt i nucleus accumbens, som är en av de faktorer som påverkar alkoholpreferenserna i den linjen av råttor (Weiss *et al.* 1993).

Alkoholens effekt kan delas upp i två typer: Den positiva känslan av eufori som fås av alkoholkonsumtion och den mer negativa påverkan av ångest och depression som uppkommer vid abstinens (Moonat *et al.* 2010). Det mesolimbiska dopaminerga systemets aktivitet reduceras under alkoholabstinens. Vid alkoholabstinens hos råttor, efter långvarig överkonsumtion, förändras dopaminneuronerna (DA-neuroner) i ventrala tegmentala arean (VTA) och nucleus accumbens (NAC).

Avfyrningshastigheten och antalet avfyrningar blir svagare samtidigt som refraktionsperioderna ökar i DA-neuronerna i VTA. Dessutom minskar dopaminutflödet i NAC. De här förändringarna inklusive alkoholberoenderelaterat beteende försvinner då alkohol återintroducerades till försöksdjuren. Det mesolimbiska dopaminerga systemet är inblandat i förstärkningseffekterna av alkohol och den här observerade minskningen av aktivitet i systemet kan förklara en del av alkoholabstinenssymptomen hos människor (exempelvis nedstämdhet och depression) (Diana *et al.* 1993). Det finns flera studier som stöder detta och det har även visats att när de fysiska abstinenssymptomen försvinner efter 12-24 h är det mesolimbiska

dopaminerga systemet fortfarande reducerat, en effekt som dröjer sig kvar i upp till 72 h efter alkoholbehandlingen. Den fördröjningen kan kanske vara en förklaring på varför tillstånd som nedstämdhet och dysfori kan dröja sig kvar långt efter att de kroppsliga symptomen försvunnit (Diana, 1996).

Stimuleringen av beteendet hos både människor och gnagare vid inverkan av låga doser alkohol tros kunna förklaras av effekter på signaleringen hos dopaminerga neuroner i ventrala tegmentala arean (VTA). De dopaminerga neuronerna i VTA signalerar främst vidare till limbiska och cortikala områden i framhjärnan. De förstärkande effekterna hos många droger har starka kopplingar till de här kretsarna i hjärnan. Via VTA och dess dopaminerga neuroner kan bland annat alkohol påverka känslor och kognitiva mekanismer som är viktiga för förstärkning och beroende. Undersökningen stärker hypotesen om att både positiv och negativ förstärkning till följd av alkoholkonsumtion styrs av ett och samma, men inte endast det, system – det mesolimbiska dopaminerga systemet (Gessa, 1985).

Genetiska variationer påverkar dopaminsystemet och olika mycket stimulering krävs för en märkbar aktivering av de dopaminerga neuronerna i belöningsystemet. Generna som kodar för en typ av dopaminreceptorer, dopamine D2 receptorerna, har visat sig spela en viktig roll vid beroende och alkoholism. Om en person har brister i den dopaminerga signaleringen i det limbiska systemet kan det leda till ökad motivation att använda droger för att öka nivåerna av dopamin. Alkohol, liksom glukos och heroin, aktiverar och startar neuronal frigöring av dopamin. Undersökningar visar att bärare av dopamin D2 receptorns A1 allel är extra känsliga för drogers påverkan (Kirsch *et al.* 2006, Blum *et al.* 2009). Deras dopaminerga system är känsligare för aktivering och det är en större genetisk risk för substansberoende och missbruk hos bärare av A1 allelen. Forskare har även påvisat en signifikant minskad andel D2 receptorer hos personer som bär på A1 allelen (Noble *et al.* 1991, Jönsson *et al.* 1999). Det har även visats i studier att liknande låga nivåer av D2 receptorn observerats i alkoholister och man har kunna sammankoppla A1 allelen av dopamin D2 receptorn till svår alkoholism (Blum *et al.* 1990). Vissa undersökningar avslöjar även att människor med höga halter av D2 receptorer ej tycker om psykostimulerande droger lika mycket som de med låga halter av D2 receptorer (Volkow *et al.* 1999). Det finns fortfarande mycket kvar att ta reda på gällande den dopaminerga inblandningen i utvecklandet av alkoholism men att dopamin har en central roll är idag helt säkert. De genetiska aspekterna av risken att utveckla ett beroende har också starka kopplingar till just dopamin, något som kan komma att ha en viktig roll i framtida forskning inom området.

Serotonin

Alkoholkonsumtion påverkar inte bara de dopaminerga systemen i hjärnan; även serotoninutsläppen berörs starkt av alkoholen (Yoshimoto, 1991). Studier gjorda på råttor visar att 5-HT₃ receptorerna och serotonin är involverade i utsläpp av dopamin och även en viktig mekanism i etanolens påverkan på dopaminsystemet. Det verkar som att etanol använder sig av serotonin och serotonin-3 receptorerna för att påverka det mesolimbiska dopamin systemet (Camobell *et al.* 1996). Det finns också indikationer på att en serotoninreptorgen (HTR2A) är inblandad i både alkohol- och nikotinberoende, något som kanske kan förklara varför 80-90 % av alla alkoholister också röker (Polina *et al.* 2009).

Många studier har gjorts på alkohoprefererande (P) och ickealkoholprefererande (N) råttor. Bland annat har man undersökt serotonin (5-HT) neuronerna i major ascending raphe nuclei (raphe nuclei är en grupp ”kärnor” i hjärnstammen med hög koncentration av serotonerga nervceller) och andra essentiella områden i hjärnan, genom immunocytochemisk infärgning (en metod att märka nervceller med hjälp av antikroppar). Genom att mäta mängden 5-HT i hjärnstammen kunde de visa att nivåerna av 5-HT var lägre i dorsala raphe nuclei i P-råttorna jämfört med NP-råttorna (Zhou et al. 1994).

Råttorna behandlades även med L-tryptofan och pargylin för att öka serotoninnivåerna i neuronerna i de studerade områdena. I de behandlade grupperna kunde de sedan uppmäta en ökning av 5-HT neuronerna för både P- och N-råttor. Det fanns dock fortfarande en skillnad mellan de som föredrog alkohol och de som inte gjorde det, då P-råttornas dorsala raphe neuronerna till exempel gav svagare signaler (Zhou et al. 1994).

Det förändrade 5-HT systemet i P-råttorna kan förklaras av en rad olika faktorer. Det skulle till exempel kunna bero på: högre metabolisk funktion av MAO (monoamine oxidase) som bryter ned serotonin, problem med transporten av L-tryptofan som är en viktig prekursor till serotonin, dysfunktionella serotoninneuronerna eller kanske bara underutveckling av 5-HT neuronerna (Zhou et al. 1994). Viktigaste slutsatsen man kan dra från de här undersökningarna är dock att 5-HT neurontransmissionen i råttor med alkoholpreferenser är reducerad.

GABA

Gamma-aminobutyric acid (GABA) är en aminosyra som utgör en essentiell inhiberande neurotransmittor i människans nervsystem. Det är idag känt att GABA utgör den inhiberande signalsubstansen i upp emot en tredjedel av hjärnans synapser och den huvudsakliga prekursorerna är glutamat. Av receptorerna i detta system är flera uppbyggda av olika subenheter. GABA_A receptorer kan därför variera mycket mellan olika nervceller och den exakta strukturen för GABA_A receptorn är ännu inte känd (Purves *et al.* 2012). Aktivering av GABA_A receptorer utgör en del av de beteendemässiga effekterna av alkohol, till exempel dåligt koordinerad motorik och seder. GABA_A receptorerna är även inblandade i det mesolimbiska belöningssystemet och kan på så sätt också bidra till att förstärka den positiva upplevelsen av alkohol (Grobin *et al.* 1998).

GABA-A receptorer tros, som sagt, spela en viss roll i alkoholens påverkan på fysiologiska system och beteenden. Studier av subenhetsgenen GABA_A alfa2 visar att den har en betydande roll i de genetiska faktorerna som kan öka risken att utveckla ett alkoholberoende (Soyka *et al.* 2008).

Etanolmolekylen påverkar speciellt GABA_A systemet i nucleus accumbens och amygdala (Hyytiä & Koob, 1995). Långvarig alkoholkonsumtion sänker neuronmetabolismen, i dessa områden drastiskt, vilket leder till att systemet kompenserar för att återuppnå homeostas. De här förändringarna kan förekomma som ändrade kemiska egenskaper hos cellmembranen samt ett ombyte av antalet GABA_A receptorer. När alkoholkoncentrationerna sjunker blir de ”alkoholanpassade” systemen hyperaktiverade vilket orsakar mycket av alkoholismens abstinensbesvär (Benzel & Wild, 1994).

Transporten av glutamat är essentiell för syntesen av GABA och därför spelar glutamattransportproteiner en viktig roll i GABA-signaleringsystemet (Danbolt, 2001). Hur alkoholen kan påverka dessa transportproteiner behandlas mer ingående i avsnittet om glutamat.

Glutamat

Glutamat och dess transportörer är involverade i de allra flesta typer av både normal och onormal hjärnaktivitet (Danbolt, 2001). Glutamat är en av de vanligaste stimulerande neurotransmittorerna i hjärnan och har en kritisk roll i formationen av nya minnen. Alkoholens påverkan på glutamatsystemet kan till exempel förklara de för alkohol typiska minnesluckor som kan uppkomma efter omfattande alkoholkonsumtion (Oscar-Berman & Marinkovic, 2003).

Glutamat och bildandet av minne

Hippocampus är en del av det limbiska systemet som är extremt viktig för bildande av nya minnen, en process där glutamat har en betydande roll. Kronisk alkoholkonsumtion ökar uttrycket av glutamatreceptorer i dessa strukturer och abstinens uppkommer då det inte längre finns någon alkohol i systemet. Abstinensbesvären i det här systemet uppkommer då de alkoholanpassade glutamatreceptorerna blir överaktiva, något som länkats till neurondöd, epilepsilikhnande anfall och stroke (Oscar-Berman & Marinkovic, 2003).

Transporten av glutamat via GLAST och GLT-1

De aminosyratransporterande proteinerna GLAST och GLT-1 är viktiga för transporten av glutamat och till exempel bibehållandet av en icke-toxiska extracellulära glutamat koncentrationer (Danbolt, 2001). Studier av basolaterala amygdala hos män med alkoholberoende visade ett signifikant minskat uttryck av transportproteinerna GLAST och GLT-1 och av AMPA glutamat receptorn GluR2 jämfört med normala hjärnor. Det är möjligt att minskningen av dessa protein leder till en ökad mängd och aktivitet av glutamat i basolaterala amygdala. Det kan i sin tur vara en orsak till den ångest, minnespåverkan och neurodegeneration som leder till fortsatt drog-sökande och kroniska återfall (Kryger & Wilce, 2010). För så kallad drog-associerad rekonsolidation, dvs då minnen kopplade till drogen förstärks, krävs att det finns en aktivitet hos NMDA receptorer i basolaterala amygdala. Substanser som verkar på glutamatergisk signalering via NMDA receptorer kan få en nyckelroll i utvecklandet av framtida behandlingar av alkoholism och andra drogberoenden genom att bidra med att blockera rekonsolidation av minne (Milton *et al.* 2008). Kanske kan man i framtiden på det viset mer effektivt minska risken för återfall.

mGluR5, Homer2 och PI3K – glutamatergisk aktivitet i NAC

Även den glutamatergiska signaleringsvägen via mGluR5 (metabotropisk glutamat receptor) och Homer2 (protein viktigt i uppbyggnaden av mGluR5 receptorerna) i NAC påverkas av alkohol. Något som undersökts i studier på möss. Försöksdjuren uppvisade, efter en längre tids alkoholkonsumtion, ökat uttryck av både mGluR5 och Homer2 i NAC och även upp-reglerad aktivitet av PI3K (fosfatidylinositol 3-kinas) (Cozzoli *et al.* 2012). Så kallad ”binge drinking”, eller berusningsdrickande, påverkar också mGluR5–Homer2– PI3K signaleringen i NAC. När möss utsattes för berusningsdrickande, dvs. väldigt mycket alkohol på kort tid, märktes en markant skillnad i NAC. Genutrycket av Homer2a och b proteinerna ökade och även en ökad aktivitet av PI3K kunde mätas (Cozzoli *et al.* 2009).

Dessutom visade det sig att tillsats av en mGluR5-antagonist kallad MPEP och en PI3K-inhibitor båda separat reducerade mössens intag av alkohol (Cozzoli *et al.* 2012). En PI3K-antagonist (LY) ger signifikant reducerad alkoholkonsumtion och Homer2b ”knockdown-möss” uppvisar också minskad alkoholkonsumtion (Cozzoli *et al.* 2009). En mutation i mGluR5genen har även studerats. Den reducerar bindningen av Homerproteinet hos transgena möss och visade i undersökningar en sänkt alkoholkonsumtion. Alkoholkonsumtionen hos dessa transgena möss var 50 % lägre än vildtypen under sessioner av berusningsdrickande. De här resultaten kunde också kopplas till en lägre aktivitet hos PI3K i NAC (Cozzoli *et al.* 2009).

Allt det här pekar på att Homer2, mGluR5 och PI3K är viktiga komponenter i den glutamaterga signaleringen i NAC under påverkan av alkohol. Påverkan på detta system bidrar till storleken på alkoholkonsumtionen hos testade försöksdjur. Och genom att inhibera eller stoppa signaltransduktionen i den här signalkedjan kan alkoholkonsumtionen minska (Cozzoli *et al.* 2012).

Endorfiner och NPY

Endorfiner, även kallade endogena opioider, är peptidhormon som kan fungera som kroppens egna morfin. Berusningskicken av eufori vid konsumtion av alkohol och begäret efter att dricka mer beror på kombinationen av endorfin- och serotoninutsläpp (Oscar-Berman & Marinkovic, 2003). Under djurförsök upptäcktes att behandling med morfin i samband med självadministrerad alkoholkonsumtion påverkar storleken på den konsumtionen. Det avslöjandet gjorde att en möjlig koppling mellan alkohol och hjärnans opioid system började undersökas (Hertz 1997).

Det belöningssystem som påverkas av opioider och opioidreceptorer är framförallt det mesolimbiska dopamin systemet och det är möjligt att etanolmolekylen stimulerar utsläpp av opioidpeptider i VTA och NAC (Hertz 1997). Studier på transgena möss har visat att storleken på utsläpp av β -endorfin från hypothalamus i respons på alkohol, samt hur länge utsläppen pågår, påverkas starkt av genotyp (De Waele *et al.* 1992). Ett tag studerades så kallade tetraisoquinoline alkaloider (THP's och TIQ's), som uppkommer då acetaldehyd och dopamin kondenseras, och deras möjliga inblandning i stimulering av opioidreceptorer. De verkar dock inte ha så stor betydelse, och så snart man upptäckte endogena opioider och att det systemet kunde sammanlänkas med alkoholens beroendeframkallande effekt sjönk intresset för THP och TIQ. Idag ligger forskningens främsta fokus mer på relationen mellan det endogena opioidsystemet och alkohol (Hertz 1997).

NPY (neuropeptid Y) har visat sig ha en påverkan på alkoholkonsumtion. Genom studier av bland annat knock-out möss har man kunnat påvisa att låga eller obefintliga halter av NPY leder till ökad alkoholkonsumtion och att överuttryck av NPY istället gör att de studerade djuren konsumerar mindre alkohol (Moonat *et al.* 2010).

Varför blir inte alla alkoholister? - Genetiken bakom alkoholism

Det som ibland kallas ”alkoholistgenen”, som man år 1990 påstod sig ha funnit, är mer komplext än bara en gen som skiljer ickealkoholister och alkoholister åt. Förmodligen är det som med de flesta andra beteenderelaterade sjukdomar; ett flertal gener är inblandade, alla med små effekter men tillsammans bidrar de till en

signifikant påverkan på beteende och mottaglighet för exempelvis utvecklandet av ett beroende (Comings & Blum, 2000).

Den genetiska bakgrunden till alkoholism är som sagt något tvetydig, det finns dock minst 5 gener som kan associeras till alkoholism. Men det tar, med mänskliga mått mätt, relativt lång tid att utveckla alkoholism. En överkonsumtion i 10-20 år är vad som krävs för att utveckla ett allvarligt missbruk och beroende. De genetiska faktorer som gör att vissa är känsligare och faktiskt fortsätter ett riskfyllt drickande under så många år kan kopplas till en rad olika processer och beteenden. De två viktigaste aspekterna är alkoholens omsättning i kroppen, dvs. hur effektivt alkohol kan tas om hand och brytas ned, samt det subjektiva upplevandet av alkoholens effekter (berusningen) (Söderpalm, 2011).

Mycket av det som utgör ett beroende är kopplat till hjärnans belöningssystem. Individer med funktionella genetiska avvikelser som påverkar detta system kan till exempel behöva mer extrema stimuli än de naturliga belöningar som fås av bland annat mat, fysisk och sexuell aktivitet. Det här är grunden till den så kallade ”belönings-brist hypotesen” (The reward deficiency hypothesis), dvs. att vissa individer är mer mottagliga för drogberoende på grund av ett bristfälligt belöningssystem (Blum *et al.* 1996).

Vissa typer av polymorfism av gener som kodar för olika neurotransmittorreceptorer har kopplats till större risk för utvecklandet av ett substansberoende. Ett exempel är studier gjorda på serotonin 2A receptorgenen som tros påverka mottagligheten för beroende av olika former (Polina *et al.* 2009). Att dopaminreceptorn D2 har en koppling till alkoholism fann man redan på 90-talet. Forskare upptäckte att det fanns en ökad mängd dopamin D2 receptorer i hjärnor hos alkoholister jämfört med ickealkoholister (Blum *et al.* 1990). Idag finns olika teorier om hur D2 receptorerna egentligen påverkar utvecklandet av alkoholism och vissa hävdar att dopamin D2 receptorerna kanske inte är inblandade i själva alkoholberoendets mekanismer utan har en mer betydande roll för hur allvarlig alkoholism man utvecklar. Dopamin D2 receptorerna har dock inte kunnat kopplas till ärftlighet och typ-2 alkoholism, men forskning pågår inom området (Karp, 1992).

Framavlade alkoholprefererande råttor (s.k. P-råttor) har använts i flera studier där de oftast jämförs med genetiskt heterogena ”normala” råttor (NP-råttor). Den exakta bakgrunden till vad det är som gör att P-råttorna föredrar alkohol jämfört med normala vildtypsråttor är inte helt kartlagd. Ett antal undersökningar visar dock att P-råttor har fler GABA neuroner i NAC, reducerat antal dopamin D2 receptorer i mesolimbiska områden samt färre serotonin neuroner i hypotalamus (Nowak *et al.* 1998, Rodd *et al.* 2007, Franklin *et al.* 2009, McBride *et al.* 2009).

Alkoholens toxiska effekter

Etanol – struktur och funktion

Etanol är en ganska enkel men energirik molekyl med polära egenskaper som lätt passerar biologiska membran (Söderpalm, 2011). Studier där etanolens påverkan på fosfolipider och fosfolipidlager undersökts visar att etanolmolekylen kan genom att interagera med fosfolipiderna öka ytarean för dessa lager. Den påverkar även

fluiditeten i dessa bilager. Ordningen av kolvätekedjorna i lagren ökar i närvaro av etanol, något som förmodligen beror på etanolmolekylens interaktion med glycerolryggraden. Den interaktionen bidrar också till areaökningen (Barry & Gawrisch, 1994). Hypotesen att det endast skulle vara påverkan på membranens fluiditet som utgör alkoholens toxiska effekter är inte rimlig. Den förklarar inte den mängd olika verkningar alkoholen ger upphov till och dessutom skulle det krävas absurda mängder alkoholmolekyler för att fluiditeten skulle påverkas tillräckligt. Interaktionen med membranen i kombination med interaktionen med olika receptorer är en mer sannolik förklaring (Söderpalm, 2011).

Alkoholens påverkan på glukoneogenesen

Nedbrytningen av alkohol i kroppen påverkar metabolismen av glukos. Under fasta (när en person inte ätit på flera timmar) syntetiserar levern den nödvändiga glukosen genom en process som kallas glukoneogenes. För att den ska kunna fortgå krävs att kvoten $NAD^+/NADH$ är hög. Sker alkoholkonsumtion i samband med fasta så sänks kvoten av $NAD^+/NADH$ kraftigt och hela processen inhiberas. Det kan leda till hypoglykemi (extremt låg blodsockerhalt) och i värsta fall resultera i koma med neurondöd och permanenta hjärnskador som följd (Benzel & Wild, 1994).

Vitaminbrist

Immunitet mot de toxiska effekterna av alkohol, liksom känslighet för thiaminbrist, kan variera mellan människor. De som är extra känsliga för etanolen kan få tillfälliga eller mer permanenta brister i de kognitiva systemen som kan förklaras av att hjärnan krymper. Andra kan vara mer känsliga för bristen på vitamin B i hjärnan och utvecklar ofta olika grader amnesi med förlust av korttidsminne som tydligt symptom. Alkoholister med känslighet för både brist på vitamin B och de toxiska effekterna av etanol får större och mer utbredda skador på hjärnan. Det limbiska systemet skadas mer och en kombination av korttidsminnesförlust och kognitiva problem kan observeras (Oscar-Berman 2000).

Wernicke-Korsakoff's syndrome

Efter år av alkoholmissbruk drabbas många alkoholister av hjärnskador som orsakas av extrem thiaminbrist (B-vitaminbrist), något som kan kallas Wernicke-Korsakoff's syndrom (Benzel & Wild, 1994). Det är ibland svårt att upptäcka och diganostisering görs bäst med hjälp av MRI då man kan studera hjärnvolymen i olika områden (Sullivan & Pfefferbaum, 2009). Wernicke-Korsakoff's syndrom handlar om skador på bland annat det limbiska systemet, talamus och hypotalamus (Oscar-Berman & Marinkovic, 2003). Tiaminbristen i hjärnan ger bilaterala skador på mediala dorsala kärnan i talamus, ett område som är viktigt för bildandet av långtidsminne (Benzel & Wild, 1994). MRI-studier på rättsors hjärnor har visat en signifikant skillnad mellan alkoholberoende och ickeberoende hjärnor med avseende på Wernicke-Korsakoff's syndrom (Sullivan & Pfefferbaum, 2009).

Wernicke's encefalotpati påverkar främst vissa delar i hjärnan, speciellt vårtkropparna (mammillary bodies), den gråa hjärnstrukturen, collicular bodies och talamus. Akut Wernicke's encefalotpati kan leda till att ödem bildas och upplöses vilket orsakar inflammation i den drabbade hjärnvävnaden. Om thiaminbristen som orsakar Wernicke's encefalotpati inte behandlas i tid leder det ofta till utvecklandet av det så kallade Korsakoff's syndrom (Sullivan & Pfefferbaum, 2009).

Behandling av alkoholism

Under de år som passerat sedan Milner och Olds revolutionerade beroendeforskningen med sina självstimulerande råttor har mycket hänt. Det har gjorts stora framsteg i den neurobiologiska forskningen kring beroende och alkoholism. Flera processer och hjärnstrukturer som är kopplade till alkoholmolekylen har förklarats. Men trots att alkoholism är ett stort och mycket kostsamt samhällsproblem i stora delar av världen är, speciellt de farmakologiska, behandlingsformerna begränsade (Morikawa & Harris, 2011).

De allra flesta har hört talas om tolvstegsprogrammet och de stödgrupper som finns för rehabilitering av alkoholister. Det finns många typer av terapier och behandlingshem som kan hjälpa alkoholister att återhämta sig och tillfriskna. Något av det farligaste under själva återhämtningsprocessen är dock abstinenssymptomen (Söderpalm, 2011). Det är, som tidigare nämnts i den här uppsatsen, då de allvarligaste hjärnskadorna kan uppkomma till stor del på grund av överaktivering av neuroner i nervsystemet och hjärnan. Det här avsnittet inriktar sig på de farmakologiska mediciner som kan bidra till ett säkrare och mer hållbart tillfrisknande.

Benzodiazepiner

De flesta farmakologiska medel för att minska de ibland mycket allvarliga abstinensbesvären hos alkoholister är benzodiazepiner eller andra medel som ökar aktiveringen av GABA_A receptorerna. Detta trots att det uppenbarligen är många fler system och receptorer som påverkas av alkohol och alkoholism (Romach & Sellers, 1991). Benzodiazepiner är dock fortfarande en av de bättre medel man har mot de ofta mycket farliga abstinensbesvären som kommer från flera års överkonsumtion av alkohol. De fungerar genom att dämpa de överaktiva neuronerna och på så vis förhindra nervskador och förändringar i hjärnan som kan ge förlängda och återkommande episoder av abstinenssymptom (Littleton, 1998).

Disulfiram

Först 40 år efter att disulfiram började användas utfördes ordentliga studier på funktionen att minska drickande hos alkoholister. Vissa forskare argumenterade då för att disulfiram hade en liten om någon effekt, något som kan bero på hur studierna utfördes. Till exempel var det vanligt att man förlitade sig på att patienterna tog medicinen själva, något som gjorde att behandlingen inte alltid fullföljdes på rätt sätt (Brewer, 1987).

Disulfiram, även kallat antabus, gör att intag av alkohol upplevs som mycket obehagligt. Det ger ungefär samma effekt och symptom som personer med hög alkoholkänslighet uppvisar vid alkoholkonsumtion. Illamående, svettningar, rodnad i ansiktet och huvudvärk är bara några av effekterna då man konsumerar alkohol efter att ha behandlats med disulfiram. Beroende på dosen av alkohol och disulfiram blir symptomen olika allvarliga och kan i värsta fall leda till andningsproblem och hjärtsvikt. Meningen med det här är att de som behandlas med disulfiram helt enkelt inte ska vilja dricka då de vet hur dåligt de kommer må av det. Det finns nackdelar men tillsammans med andra medel har det ändå haft en viktig del i alkoholismbehandlingen under många årtionden och används fortfarande idag (Suh *et al.* 2005).

Naltrexone

En annan av de farmakologiska medel som används vid tillfrisknande från alkoholism är naltrexone. Naltrexone är en opioidantagonist som fungerar genom att blocka effekterna av opioider, men då den även visat sig reducera alkoholkonsumtion används den även för att behandla alkoholism (Lobmaier *et al.* 2010). I bland annat USA används det vid rehabilitering för att minska begäret hos patienten. Det finns studier som visar att naltrexonebehandling förlängt tiden innan återfall uppstått och när patienterna fått återfall har de druckit mindre än de som inte behandlats med naltrexon (Schuckit, 2009). Effektern är dock relativt små och andra studier visar att placebobehandlade dricker lika lite/mycket som naltrexonbehandlade patienter. Då det dock inte finns några direkta nackdelar med att kombinera exempelvis naltrexon och disulfiram används det ändå. Och som sagt i en del fall har man kunnat visa på en effekt av även naltrexon.

Diskussion

Människohjärnan är ett komplext och otroligt fascinerande organ. Den reglerar och styr processer som påverkar allt från basala kroppsliga funktioner till avancerade tankemönster och känslor. Detta gör den även mycket sårbar, då minsta lilla förändring kan få mycket allvarliga konsekvenser. Det limbiska systemet är en gammal struktur som styr det mesta gällande våra känslor och hur vi upplever dem. Tillsammans med hjärnans belöningssystem utgör det ett av de kanske viktigaste målen för alkoholen vid utvecklandet av ett alkoholberoende.

Alkoholism är en sjukdom och trots att den tar relativt lång tid att utveckla, är det oerhört svårt att tillfriskna då man väl blivit beroende. Idag vet man redan en hel del om de olika system av neurotransmittorer som påverkas av alkoholmolekylen och bidrar till beroendeutveckling. Dopamin är en av de kanske viktigaste substanserna i det här avseendet, men även signalsubstanser som serotonin, GABA, glutamat, neuropeptid Y och endorfiner spelar en betydande roll.

Både gener och miljö avgör hur stor risken är för en person att bli alkoholist. En del gener inverkar på nedbrytningsprocessen medan andra kan kopplas till processer i hjärnan och belöningssystemet. Något som är viktigt att lyfta fram är att det ofta är en kombination av miljö och gener som tillslut gör att någon blir alkoholberoende.

Den behandling som idag finns för alkoholister som vill ta sig ur sitt missbruk är, trots de stora framstegen inom neurobiologin, mer eller mindre densamma som för 50 år sedan. Det har tillkommit några nya farmakologiska preparat som kan minska en del av abstinensbesvären, men för många av dessa är resultaten tvetydiga och största delen av behandlingen för alkoholism är baserad på olika typer av terapi och individens egna motivation att sluta dricka.

Det är egentligen, enligt min mening, ganska otroligt att alkoholister kan rehabiliteras och ta sig ut ur sitt beroende. Med tanke på hur behandlingen ser ut idag och hur mycket de beroende och deras anhöriga behöver göra för att den drabbade ska tillfriskna är det minst sagt imponerande när någon klarar av att övergå till ett nyktert liv. Behandlingen med disulfiram är trots allt ganska hemsk, och jag förstår om det i många studier varit svårt att få de behandlade att faktiskt ta sin medicin. Då den enda effekten av disulfiram, eller antabus, är ett extremt obehagligt tillstånd så fort den behandlade personen dricker så handlar det om en slags skrämseltaktik eller

betingning. Personen ska alltså vara för rädd för att dricka och på så sätt sluta med det. Om det här varit det bästa sättet att "bota" alkoholism hade det gjorts för längesedan. Problemet är att det handlar om så mycket mer än att bara sluta dricka.

Dels så drabbas de allra flesta av en rad olika abstinensbesvär. De kan också variera i styrka och ibland vara oerhört farliga och i flera fall finns risk för omfattande hjärnskador. Alltså kan det vara först när någon slutar dricka som de allvarligaste skadorna på hjärnan uppstår, för att inte tala om det obehag många känner vid alkoholrelaterad abstinens.

Något av det viktigaste man bör förstå om man ska kunna "bota" eller underlätta tillfrisknandet för alkoholister är att det verkligen är en sjukdom. Det är ett beroende som är både fysiskt och psykiskt och många får återfall under sin kamp för att hålla sig nyktra. För det är en kamp på många sätt, inte bara för att hjärnans belöningssystem anpassats till alkohol och utan den framkallar depression eller ångest, utan även för att det i en så stor del av vårt samhälle är socialt accepterat att dricka. I många fall är det snarare de som inte dricker som är de ovanliga. Kanske kommer det alltid vara så då vi trots allt bara är däggdjur med hjärnor som skickar belönings signaler i respons på konsumtion av denna ganska enkla alkoholmolekyl.

Tack

Stort tack till min handledare Olof Tottmar för all hjälp, bra tips och intressant litteratur. Jag vill även tacka Kagendo Kubai, Katja Södergren och Henrik Hallgren som, genom sin återkoppling, kommit med konstruktiv kritik och bra kommentarer. Ett tack också till mina lärare Monika Schmitz, Anna Brunberg och Katariina Kiviniemi Birgersson som alla varit ett stöd under arbetets gång.

Referenser

- Asher O, Cunningham TD, Yao L, Gordon AS, Diamond I. 2001. Ethanol Stimulates cAMP-Responsive Element (CRE)-Mediated Transcription via CRE-Binding Protein and cAMP-Dependent Protein Kinase. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **301**: 66-70.
- American Psychiatric Association. 2004. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4:e uppl. American Psychiatric Publishing Inc. Washington D.C.
- Benzel EC, Wild GC. 1994. *Essentials of Neurochemistry*. Jones and Bartlett Publishers, Boston.
- Bernier PJ, Bédard A, Vinet J, Lévesque M, Parent A. 2002. Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proceedings of the national academy of sciences*. **99**: 11464-11469.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. 1990. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Journal of the American Medical Association* **263**: 2055-2060.
- Blum K, Cull JG, Braverman ER, Comings DE. 1996. Reward deficiency syndrome. *American scientist*. **84**: 132-145.
- Blum K, Chen TJ, Downs BW, Bowirrat A, Waite RL, Braverman ER, Madigan M, Oscar-Berman M, DiNubile N, Stice E, Giordano J, Morse S, Gold M. 2009. Neurogenetics of dopaminergic receptor supersensitivity in activation of brain reward circuitry and relapse: proposing "deprivation-amplification relapse therapy" (DART). *Postgraduate Medicine*. **121**:176-96.

- Campbell AD, Kohl RR, McBride WJ. 1996. Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated somatodendritic dopamine release. *Alcohol*. **13**: 569-574.
- Comings DE, Blum K. 2000. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in brain research*. **126**: 325-341.
- Cozzoli DK, Courson J, Caruana AL, Miller BW, Greentree DI, Thomsson AB, Wroten MG, Zhang P-W, Xiao B, Hu J-H, Klugmann M, Metten P, Worley PF, Crabbe JC, Szumlinski KK. 2012. Nucleus accumbens mGluR5-associated signaling regulates binge alcohol drinking under drinking-in-the-dark procedures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol*: 1-11.
- Cozzoli DK, Goulding SP, Zhang PW, Xiao B, Hu J-H, Ary AW, Obara I, Rahn A, Abou-Ziab H, Tyrrel B, Marini C, Yoneyama N, Metten P, Snelling C, Dehoff MH, Crabbe JC, Finn DA, Klugmann M, Worley PF, Szumlinski KK. 2009. Binge Drinking Upregulates Accumbens mGluR5–Homer2–PI3K Signaling: Functional Implications for Alcoholism. *The Journal of Neuroscience*. **29**: 8655-8668.
- Danbolt NC. 2001. Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology*. **65**: 1-105.
- De Waele J-P, Papachristou DN, Gianoulakis C. 1992. The alcohol-prederring C57BL/6 mice present an enhanced sensitivity of the hypothalamic β -endorphin system to ethanol than the alcohol-avoiding DBA/2 mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **261**: 788-794.
- Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa G, Rossetti ZL. 1993. Profound decrement syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **90**: 7966-7969.
- Diana M, Pistis M, Muntoni A, Gessa G. 1996. Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence. *Neuroscience*. **71**: 411-415.
- Floyd DW, Jung K-Y, McCool BA. 2003. Chronic ethanol ingestion facilitates *N*-methyl-D-aspartate receptor function and expression in rat lateral/basolateral amygdala neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **329**: 1020-1029.
- Franklin KM, Engleman EA, Ingraham CM, McClaren JA, Keith CM, McBride WJ, Murphy JM. 2009. A single, moderate ethanol exposure alters extracellular dopamine levels and dopamine D receptor function in the nucleus accumbens of wistar rats. *Alcohol Clinical Experimental Research*. **33**: 1721-30.
- Garwood P. 2011. Action needed to reduce health impact of harmful alcohol use. WWW-dokument 2011-02-11: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/alcohol_20110211/en/index.html. Hämtad 2012-04-02.
- Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G. 1985. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research*. **348**: 201-203.
- Gilpin NW, Karanikas CA, Richardson HN. 2012. Adolescent binge drinking leads to changes in alcohol drinking, anxiety and amygdalar corticotropin releasing factor cells in adulthood in male rats. *Public Library of Science*. **7**: e31466.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. **379**: 606-612.
- Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. 1998. The role of GABA_A receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology*. **139**: 2-19.

- Hertz A. 1997. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*. **129**: 99-111.
- Hopf FW, Bowers MS, Chang S-J, Chen BT, Martin M, Seif T, Cho SL, Tye K, Bonci A. 2010. Reduced nucleus accumbens SK channel activity enhances alcohol seeking during abstinence. *Neuron*. **65**: 682-694.
- Hyytiä P, Koob G. 1995. GABA_A receptor antagonism in the extended amygdala decreases ethanol self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*. **283**: 151-159.
- Johnson SW, North RA. 1992. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *The Journal of Neuroscience*. **12**: 483-488.
- Karp RW. 1992. D2 or not D2? Alcoholism: Clinical and Experimental Research. **16**: 786-787.
- Kirsch R, Reuter M, Mier D, Lonsdorf T, Stark R, Gallhofer B, Vaitl D, Henning J. 2006. Imaging gene-substance interactions: the effect of the DRD2 TaqIA polymorphism and the dopamine agonist bromocriptine on the brain activation during the anticipation of reward. *Neuroscience Letters*. **405**: 196-201.
- Koob F, Volkow N. 2010. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*. **35**: 217-238.
- Kryger R, Wilce PA. 2010. The effects of alcoholism on the human basolateral amygdala. *Neuroscience*. **167**: 361-371.
- Littleton J. 1998. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health & Research World*. **22**: 13-24.
- Lobmaier PP, Kunoe N, Gossop M, Waal H. 2010. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. **17**: 629-636.
- Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. 1999. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*. **4**: 290-6.
- McBride WJ, Schultz JA, Kimpel MW, McClintick JN, Wang M, You J, Rodd ZA. 2009. Differential effects of ethanol in the nucleus accumbens shell of alcohol-preferring (P), alcohol-non-preferring (NP) and Wistar rats: a proteomics study. *Pharmacological Biochemical Behavior*. **92**: 304-13.
- McEwen BS, Chattarji S. 2004. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *European Neuropsychopharmacology*. **14**: 497-502.
- McGovern PE, Mirzoian A, Hall GR. 2009. Ancient egyptian herbal wines. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*. **106**: 7361-7366.
- McGovern PE, Zhang J, Tang J, Zhang Z, Hall GR, Moreau RA, Nuñez A, Butrym ED, Richards MP, Wang C, Cheng G, Zhao Z, Wang C. 2004. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*. **101**: 17593-17598.
- Milner P, Olds J. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. **47**: 419-427.
- Milton AL, Lee JLC, Butler VJ, Gardner R, Everitt BJ. 2008. Intra-amygdala and systematic antagonism of NMDA receptors prevents the reconsolidation of drug-associated memory and impairs subsequently both novel and previously acquired drug-seeking behaviours. *Journal of Neuroscience*. **28**: 8230-8237.

- Moonat S, Starkman BG, Sakharkar A, Pandey SC. 2010. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences*. **67**: 73-88.
- Morikawa H, Harris RA. 2011. Small K channels: big target for treating alcoholism? *Biological Psychiatry*. **69**: 614-615.
- Nagoshi CT, Wilson JR. 1989. Long-term repeatability of human alcohol metabolism, sensitivity and acute tolerance. *Journal of Studies on Alcohol*. **50**: 162–169.
- Nestler EJ. 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*. **8**: 1445-1449.
- NIAAA. 2004. NIAAA Council approves definition of binge drinking. *National Institutes of Health NIAAA Newsletter* ed. Bethesda: National Institutes of Health.
- Nixon K, Crews FT. 2002. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*. **83**: 1087-1093.
- Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. 1991. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry*. **48**: 648-54.
- Nowak KL, McBride WJ, Lumeng L, Li TK, Murphy JM. 1998. Blocking GABA(A) receptors in the anterior ventral tegmental area attenuates ethanol intake of the alcohol-preferring P rat. *Psychopharmacology*. **139**: 108-116.
- Oscar-Berman M. 2000. Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monograph*. **34**: 437-471.
- Oscar-Berman M, Marinkovic K. 2003. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Research and Health*. **27**: 125-33.
- Oscar-Berman M, Marinkovic K. 2007. Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology*. **17**: 239-257.
- Philips TJ, Brown KJ, Burkhart-Kasch S, Wenger CD, Kelly MA, Rubinstein M, Grandy DK, Low MJ. 1998. Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D₂ receptors. *Nature Neuroscience*. **1**: 610-615.
- Polina ER, Contini V, Hutz MH, Dotto Bau CH. 2009. The serotonin 2A receptor gene in alcohol dependence and tobacco smoking. *Drug and Alcohol Dependence*. **101**: 128-131.
- Romach MK, Sellers EM. 1991. Management of the alcohol withdrawal syndrome. *Annual Review of Medicine*. **42**: 323-340.
- Roxo MR, Franceschini PR, Zubarán C, Kleber FD, Sander JW. 2011. The limbic system conception and its historical evolution. *Scientific World Journal*. **11**: 2428-2441.
- Schuckit MA. 2009. Alcohol-use disorders. *The Lancet*. **373**: 492-501.
- Snyder, SH. 1999. *Drugs and the brain. 2:a uppl.* Scientific American Books, England.
- Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B. 2008. GABA-A2 receptor subunit gene (GABARA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *Journal of Psychiatric Research*. **42**: 184-191.
- Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. 2005. Status of disulfiram: a half century later. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. **26**: 290-302.
- Sullivan EV, Pfefferbaum A. 2009. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol & Alcoholism*. **44**: 155-165.
- Söderpalm B. 2011. Alkohol. I: Franck J, Nylander I (red.). *Beroendemedicin*, ss. 103-111. Studentlitteratur AB, Polen.

- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N. 1999. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *American Journal of Psychiatry*. **156**: 1440-3.
- Weiss F, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. 1993. Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **267**: 250-258.
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li T-K. 1991. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol*. **9**: 17-22.
- Zhou FC, Pu CF, Murphy J, Lumeng L, Li TK. 1994. Serotonergic neurons in the alcohol preferring rats. *Alcohol*. **11**: 397-403.