

# Alkohol och beroende

FRÅN RISKFAKTORER TILL BEHANDLING

RESULTAT FRÅN ETT  
FORSKNINGSPROGRAM

**AFA Försäkring** ger ekonomiskt stöd vid sjukdom, arbetsbrist, dödsfall och arbetsskada. Vi administrerar avtalsförsäkringar, bestämda i kollektivavtal mellan arbetsmarknadens parter. Vi förvaltar cirka 200 miljarder kronor och har drygt tre miljoner försäkrade i privat näringsliv, kommuner och landsting. En viktig del av verksamheten är också att stödja forskning och projekt som aktivt syftar till att förbättra arbetsmiljön. AFA Försäkring ägs av Svenskt Näringsliv, LO och PTK.

### **Fakta om AFA Försäkrings forskningsstöd**

År 2008 satsade AFA Försäkring cirka 150 miljoner kronor på forskning, utveckling och kunskapsförmedling. AFA Försäkring stöder FoU-projekt som syftar till att förebygga ohälsa och arbetsskador både inom den privata och offentliga sektorn. Vi ger också stöd för medicinsk forskning samt utveckling av behandlings- och rehabiliteringsmetoder. AFA Försäkring har under åren byggt upp en stor skadedatabas med information om arbetsolyckor och -sjukdomar bland sina försäkrade. Omvärldsanalyser och databasen är den primära utgångspunkten när man beslutar vilka projekt som ska få stöd. Det är ägarna och uppdragsgivarna, dvs arbetsmarknadens parter som tillsammans beslutar hur anslagen ska fördelas. Mer information om forskningsstödet finns på [www.afaforsakring.se/foustod](http://www.afaforsakring.se/foustod)

**DE SENASTE DECENNIERNA** har alkoholdrickandet ökat dramatiskt i Sverige. Bakom ökningen ligger nya alkoholvanor och en nästan obegränsad tillgång till alkohol till ett lågt pris. Den ökade alkoholkonsumtionen har i sin tur inneburit en ökning av alkoholrelaterad ohälsa.

Missbruk av alkohol är en orsak till både sjukdom och förtida död. AFA Försäkring betalar ut sammanlagt 12 miljarder kronor per år i ersättning för sjukfrånvaro, arbetsskador och dödsfall. Det finns undersökningar som uppskattat alkoholens skadeverkningar till minst 10 procent av det totala antalet ersatta skador. Det innebär en kostnad på 1,2 miljarder för AFA Försäkring. Detta är en viktig anledning till att vi valt att satsa på medicinsk alkoholforskning. Ett annat skäl är de försämringar i livskvalitet och välbefinnande som alkoholmissbruk ger upphov till, inte bara hos missbrukaren, utan även hos familj och andra närstående samt arbetskamrater.

AFA Försäkring har med den här satsningen inte bara bidragit till ny kunskap om orsaker till och behandling av alkoholmissbruk. Satsningen har också lagt grunden till en högkvalitativ medicinsk alkoholforskning. Det är nu statens ansvar att den medicinska alkoholforskningen får resurser för att utvecklas vidare. Detta är en förutsättning för att det stora samhällsproblem som alkoholmissbruk utgör kan hanteras i framtiden.



Foto: Michael Steinberg

*Maj-Charlotte Wallin*  
VD för AFA Försäkring

## Innehåll

|                                                     |   |
|-----------------------------------------------------|---|
| Framgångsrik satsning på alkoholforskning . . . . . | 5 |
|-----------------------------------------------------|---|

### RISKFAKTORER

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| Otrygg uppväxt ökar drickandet . . . . .            | 7  |
| Genvariant ger ökad känslighet för miljön . . . . . | 11 |
| Studenter gav snabba svar via mobilen . . . . .     | 15 |

### ALKOHOLSKADOR

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| Giftiga ämnen skadar fostret . . . . . | 19 |
| Så försämrar alkohol minnet . . . . .  | 22 |

### BEHANDLING

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| Stort behov av nya mediciner . . . . .  | 25 |
| Alkoholens belöningssymfoni . . . . .   | 29 |
| Viktig nervkrets för beroende . . . . . | 32 |
| Oväntad upptäckt väcker hopp . . . . .  | 36 |



# Framgångsrik satsning på alkoholforskning

Ökad kunskap om riskfaktorer, nya rön om hur alkoholskador uppstår och flera läkemedel i klinisk prövning. Det är några resultat av en unik satsning på alkoholforskning där forskarna delat på 50 miljoner kronor under en femårsperiod.

Alkohol är ett av de största hälsoproblemen bland människor i arbetsför ålder. Enligt WHO är alkoholmissbruk den tredje vanligaste orsaken till sjukdom och för tidig död i industrivärlden.

Men det är inte bara missbrukaren som far illa. Även partner, barn och andra anhöriga till missbrukaren drabbas. Och för samhället innebär alkoholmissbruk enorma kostnader i form av tidig pension och sjukfrånvaro. Kostnaderna uppskattas till mellan 30 och 150 miljarder kronor per år.

På sikt riskerar kostnaderna att bli ännu större. Under det senaste decenniet har alkoholkonsumtionen ökat till historiskt höga nivåer. Bakom ökningen ligger bland annat förändrade alkoholvanor och nya generösare regler för införsel av alkohol.

## Långsiktig forskning

Det här är bakgrunden till AFA Försäkrings satsning på biomedicinsk alkoholforskning. Programmet kom till vid en tidpunkt när de statliga satsningarna på alkoholforskning minskat under flera år. Koordinator för programmet har varit Lars Terenius, professor emeritus i experimentell beroendeforskning vid Karolinska institutet.

– När vi drog upp riktlinjerna för programmet sa vi oss att det skulle vara en substantiell summa pengar som fördelades över fem år. Det är viktigt att skapa bra förutsättningar för långsiktig forskning.

## Kreativa år

En annan förutsättning för satsningen var att den skulle ske i form av ett nätverk där projektmedlemmar träffades regelbundet.

– Vi har haft tre möten per år där presentationer, främst av yngre forskare, varvats med gästföreläsare av internationell klass.

”Under det senaste decenniet har alkoholkonsumtionen ökat till historiskt höga nivåer.”

Under den här tiden har vi i stort sett kammat igenom alla de bästa forskarna i världen.

Programmet skulle också stödja yngre forskare på postdoktornivå.

– Det är de mest kreativa åren efter disputationen. Men idag är det sällsynt att yngre forskare får ett forskningsprojekt som löper under längre tid än två år. Därför var ett av målen att skapa långsiktighet så att forskarna skulle hinna ta sig an ett problem.



**Lars Terenius**, koordinator för programmet och professor emeritus i experimentell beroendeforskning vid **Karolinska institutet**.

Lars Terenius menar att de yngre forskarna som skolats in i programmet har haft en gyllene sits.

– De har fått träffa alla andra framstående forskare som håller på med det här i Sverige. Dessutom har det hela tiden kommit hit toppforskare från andra länder.

### Förstå mekanismer

Programmets huvudfokus har legat på basal forskning och att förstå de grundläggande mekanismerna med hjälp av djurförsök. Samtidigt har forskningen en hög grad av verklighetsanknytning, betonar Lars Terenius.

– Minst tre grupper har bedrivit kliniska prövningar och samtidigt gjort råttforskning. Det är sällsynt med en så bred kompetens som finns i de här grupperna.

Forskningsprojekten inom programmet berör ett flertal olika områden. Ett av dem handlar om alkoholens skadeverkningar och hur de uppstår.

Ett annat område är hur faktorer som genetiskt arv, uppväxtmiljö och stress kan öka risken för alkoholberoende. Dessutom har flera projekt studerat grundläggande mekanismer i hjärnan som har betydelse för beroende, studier som på sikt kan leda till nya läkemedel.

Forskningsprogrammet startade i slutet av 2003 sedan ett internationellt vetenskapligt råd valt ut nio olika projekt bland de sökande. Programmet utvärderades efter halva tiden.

– Det fick väldigt goda vitsord, berättar Lars Terenius. Ordföranden i det vetenskapliga rådet, amerikanen Charles O'Brien, menade att det inte bara är Sverige som är att gratulera till den här forskningen. Den har också internationell betydelse.

Lars Terenius är mycket entusiastisk över satsningen som även rönt internationell uppmärksamhet.

– Styrkan i det här programmet är exceptionellt stor. Resultaten kommer att spilla över till andra områden inom psykiatri och också. Satsningen har även skapat en plattform för fortsatt samarbete.

### Ny satsning behövs

Sverige har en lång tradition inom alkoholforskning. Under andra världskriget tillsattes 1944 års nykterhetskommision för att möta dåtidens alkoholproblem. Det ledde bland annat till bygget av Magnus Huss-kliniken på Karolinska universitetssjukhuset i Solna på 1950-talet.

– Det var en jättesatsning där kliniken kopplades till en forskningsavdelning i fyra våningar, berättar Lars Terenius, som rekryterades dit 1989.

Han menar att den satsningen varit förutseende på flera sätt.

– Det visade att man verkligen ville göra något åt situationen när motboken avskaffades.

Nu efterlyser Lars Terenius en liknande klarsyn för att åtgärda dagens problem.

– Ju mer folk dricker kollektivt, desto mer alkoholskador får vi. I det här läget behövs en ny statlig satsning på alkoholforskning. ■





**Ingrid Nylander**, professor i farmaceutisk farmakologi vid **Uppsala universitet**, har studerat obalansen i belöningssystemet hos råttor med en medfödd benägenhet att dricka alkohol.

# Otrygg uppväxt ökar drickandet

En otrygg uppväxtmiljö påverkar hjärnans belöningssystem och ökar risken för att utveckla alkoholism. Det visar studier på råttungar som separerats från sina mammor.

Vad är det som gör att vissa människor blir beroende av alkohol och andra inte? Svaret på den frågan handlar om ett komplext samspel mellan arv och miljö.

För att förstå hur beroende uppstår behövs kunskap om hjärnans belöningssystem. I hjärnan finns kroppsegna signalsubstanser som kallas opioider. Hit räknas bland annat

enkefalin och endorfiner som hämmar smärta och ökar känslan av välbefinnande. De stimulerar hjärnans belöningssystem på samma sätt som morfin och är även viktiga för effekten av alkohol, nikotin, heroin och andra beroendeframkallande medel.

Till den här gruppen hör också signalsubstansen dynorfin som dock har motsatt effekt. Den bromsar belöningssystemet för att hålla det i balans. Om det här systemet råkar i obalans kan det leda till att man utvecklar ett beroende. Det vet man från studier på råttor som har en medfödd preferens för alkohol.

#### Råttor och människor lika

Dagens kunskap om människohjärnans funktion och beroendemekanismer bygger till stor del på försök på råttor.

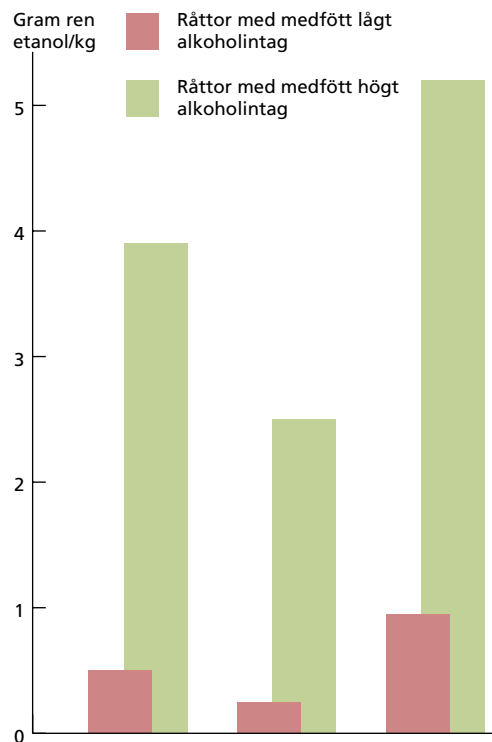
– Råttornas belöningssystem är väldigt likt vårt. De blir beroende av samma saker som vi och de reagerar likadant på droger, säger Ingrid Nylander, professor i farmaceutisk farmakologi vid Uppsala universitet,

”Råttornas belöningssystem är väldigt likt vårt. De blir beroende av samma saker som vi och de reagerar likadant på droger.”

som studerat obalansen i belöningssystemet hos råttor med en medfödd benägenhet att dricka alkohol.

De här studierna fick henne att fundera över en annan fråga. Var det möjligt att den tidiga uppväxtmiljön också kunde påverka djurens belöningssystem och alkoholkonsumtion på ett liknande sätt?

För att undersöka detta jämförde forskarna två grupper av råttor. Den ena gruppen fick växa upp i en trygg miljö där rättungarna

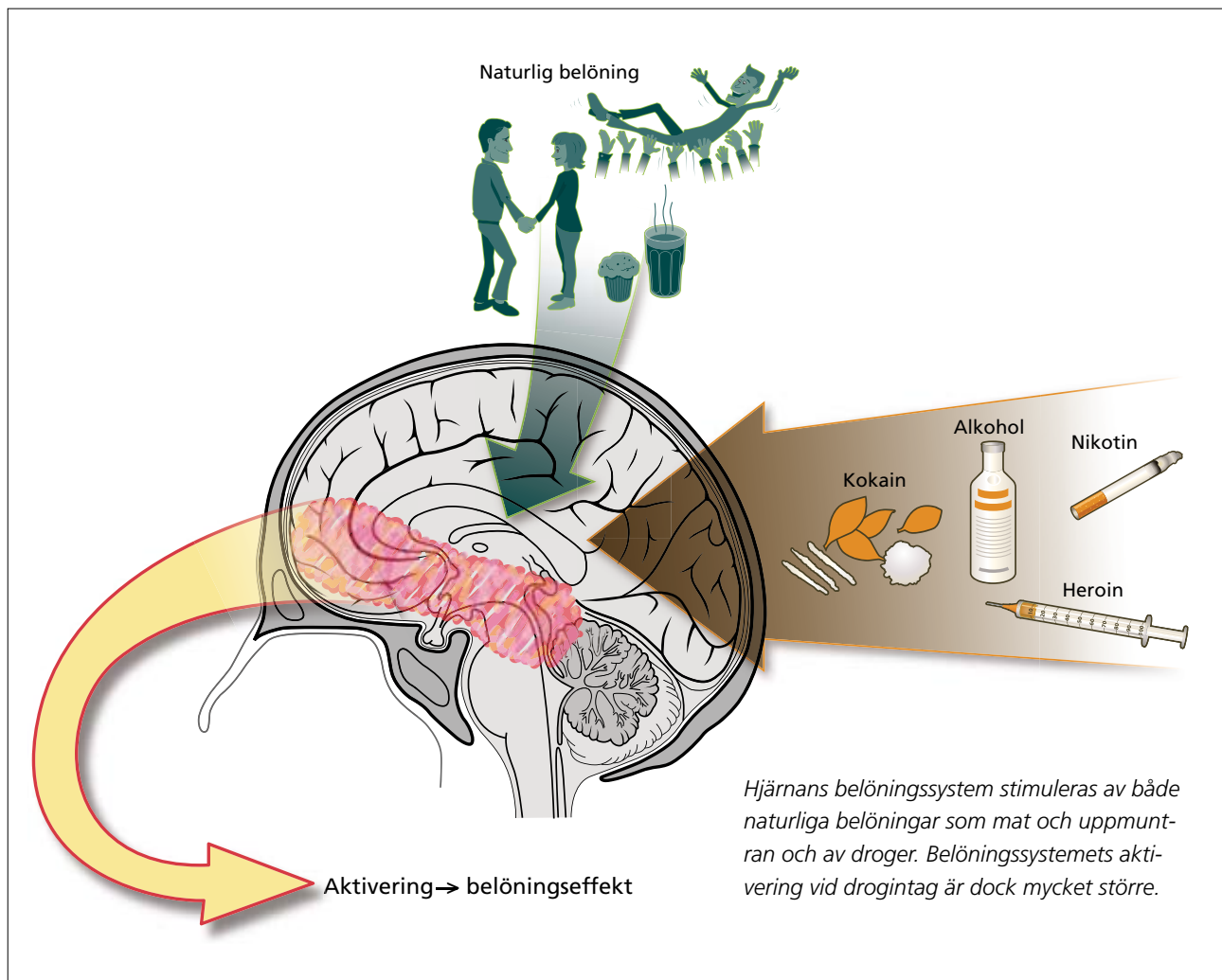


Råttor som växt upp i en trygg miljö (mitten) drack mindre alkohol än rättorna från den otrygga miljön (höger) och rättorna i kontrollgruppen (vänster). Även bland råttor med en medfödd benägenhet att dricka alkohol drack de otrygga rättorna mer. Diagrammet visar alkoholkonsumtionen hos hanråttor.

var skilda från sina mammor under 15 minuter per dygn. Det liknar förhållandena i verkligheten där mamman bara lämnar sin kull under korta stunder för att hämta mat. Den andra gruppen utsattes för en otrygg miljö där rättungarna var skilda från sina mammor under sex timmar per dygn. Den här behandlingen pågick under tre veckor. Rättungarna fick sedan växa upp helt normalt tillsammans med andra råttor under sju veckor.

– När de kom upp i vuxen ålder satte vi in





en extra flaska med alkohol som såg likadan ut som vattenflaskan, berättar Ingrid Nylander.

De första dagarna innehöll flaskan med alkohol en tvåprocentig lösning. Därefter ökade alkoholhalten successivt till fyra, sex och slutligen åtta procent. Råttornas alkoholintag mättes sedan under i genomsnitt två månader. När forskarna analyserade resultaten såg de att alla råttor gillade låga alkoholkoncentrationer. Men bara några fortsatte att dricka av de högre alkoholkoncentrationerna.

– Vi tolkar det som att de har ett sug efter och en benägenhet att dricka alkohol.

### Tydligt samband

Forskarna såg också ett tydligt samband mellan råttornas uppväxtmiljö och deras alkoholkonsumtion.

– Råttorna i den trygga miljön drack mindre än både råttorna i den otrygga miljön och råttorna i kontrollgruppen.

Det var inte alla i den otrygga gruppen

som började dricka. Men andelen var större än i den trygga gruppen. Och de som började dricka, drack också mer.

Forskarna gick sedan vidare och utökade antalet flaskor till fyra. En flaska med vatten och tre med alkoholkoncentrationerna 5, 10 respektive 20 procent. Även den här gången

” Råttorna i den trygga miljön drack mindre än råttorna i den otrygga miljön. ”

blev resultatet detsamma. Råttorna i den trygga gruppen drack mycket mer av de höga koncentrationerna.

Nästa steg blev att titta på de morfinliknande substanserna i hjärnan hos försöksdjuren. Hade dessa substanser också påverkats av miljön som råttorna växt upp i? De neurokemiska studierna visade att så var fallet. Uppväxtmiljön hade satt tydliga spår.

– De otrygga råttorna såg basalt annorlunda ut i det här systemet. De hade låga nivåer av enkefalin och fick en mycket starkare aktivering av sitt opiatsystem. Obalansen påminde om den hos råttorna med en medfödd genetisk obalans.

### Otrygga tog större risker

Forskarna studerade också försöksdjurens beteende i en lådliknande modell med olika rum. Här fanns en öppen yta där råttorna kunde röra sig fritt och ett mörkt, tryggt hörn där djuren kunde vara i fred. Modellen har också en bro med nätgolv som är upplyst underifrån. Den upplevs som ett riskområde av råttorna där till exempel en fågel kan komma och ta dem.

Forskarna filmade hela förloppet och försökte hitta avvikelser från djurens normala beteende.

– Vi såg då att de otrygga råttorna hade ett annat beteende när de gick ut på bron. De tog större risker än vad som är normalt.

Forskarna har även undersökt hur råttor med en medfödd benägenhet att dricka alkohol påverkas av att växa upp i trygga respektive otrygga miljöer. Det visade sig då att de otrygga råttorna drack ännu mer än tidigare. De trygga råttorna började dricka mer så småningom, men det tog längre tid och det fanns något som bromsade den här utvecklingen.

### Miljö spelar stor roll

Hittills har forskarna fokuserat på alkoholkonsumtionen hos vuxna djur som växt upp i olika miljöer. Nu ska de gå vidare och ge etanol till trygga och otrygga råttor redan under ungdomstiden.

– Våra alkoholvanor grundläggs ofta under ungdomsåren. Samtidigt vet vi idag förvånansvärt lite om vad som händer med hjärnan om man dricker alkohol under de här åren.

Ingrid Nylanders forskning pekar på miljöns betydelse för att utveckla ett beroende. Hon ser mycket positivt på resultaten.

– De visar att det inte är hugget i sten hur det ska gå, även om det finns en genetisk grund till alkoholism. Miljön spelar också en stor roll och den kan vi påverka. Vår forskning visar hur viktigt det tidiga omhändertagandet är. ■

# Genvariant ger ökad känslighet för miljön

Människor med en viss genvariant är känsligare för miljön. De är mer beroende av en trygg uppväxt för att undvika alkoholberoende och asocialt beteende. Det avslöjar en studie av 5 000 skolungdomar i Västerås.

Arv och miljö hänger ihop. Det visste redan Aristoteles för 2 500 år sedan. Ändå har debattens vågor länge gått höga om vad som spelar störst roll för mänskligt beteende – arv eller miljö.

Först 2002 fick forskarna bevis för hur sambandet ser ut för missbruk och asocialt beteende. Då publicerades en studie i tidskriften Science som visade att interaktionen mellan arv och miljö innebär en kraftigt förstärkande effekt. Ett plus ett är mer än två.

– De här resultaten hade vi i ryggen när programmet startade. Interaktionen mellan arv och miljö är en aspekt som går igen i alla våra projekt, säger Lars Oreländ, professor emeritus i medicinsk farmakologi vid Uppsala universitet.

## Molekylärbiologiska mekanismer

Lars Oreländ har under hela sin forskarbana intresserat sig för molekylärbiologiska mekanismer för personlighet, alkoholmissbruk, depression och avvikande beteenden av olika slag. Han kom in på området för snart 40 år sedan när han disputerade på en avhandling om enzymet monoaminoxidas, MAO.

Det här enzymet bidrar till nedbrytningen av flera signalsubstanser i hjärnan och är en stark markör för sårbarhet. Hos alkoholister

har Lars Oreländ och hans kolleger funnit en lägre MAO-aktivitet i både hjärna och blodplättar, än hos personer utan alkoholberoende. Flera studier har också visat på ett samband mellan en låg MAO-aktivitet och en impulsiv, sensationssökande personlighetstyp.

Även den uppmärksammade studien i Science fokuserade på MAO. Här visade forskare från Nya Zeeland och USA att de två genvarianterna för MAO ger olika utslag beroende på sociala bakgrundsfaktorer. Bland personer med den korta genvarianten var asocialt beteende fyra gånger vanligare om de vuxit upp i socialt utsatta miljöer. Hos dem som haft en bra uppväxt gav genen däremot inget utslag.

## Studerat skolungdomar

När studien i Science publicerades hade Lars Oreländ redan inlett ett samarbete med Centrum för klinisk forskning i Västerås, som leddes av professor Jerzy Leppert. Samarbetet gav Lars Oreländs forskargrupp möjlighet att studera skolungdomar i Västerås och få tillgång till en omfattande dokumentation av sociala bakgrundsfaktorer.

– Vår avsikt var från början att titta på blodplättarnas MAO-aktivitet i förhållande till ungdomars beteende, berättar han.

Forskarna undersökte inte alla 5 000 individer utan valde ut två grupper av ungdomar som beteendemässigt låg i var sin ände av en socialpsykologisk skala. Den ena gruppen kunde beskrivas som välanpassad och den andra som utagerande.

– Vi ville ha extremerna för att kunna se tydliga skillnader, förklarar Lars Orelund.

”Den genvariant som ger känslighet för miljön hos män, är den som gör kvinnor okänsliga.”

De fann också tydliga samband mellan miljö, MAO-aktivitet och beteende. Ungdomar med en låg MAO-aktivitet och som vuxit upp i en sämre miljö hade mycket oftare ett asocialt beteende än dem som haft goda uppväxtförhållanden.

Materialet från Västerås visade sig också vara mycket värdefullt för att studera betydelsen av olika genvarianter. Även här blev utfallet väldigt tydligt.

– När vi undersökte ungdomars MAO-gen såg vi ännu större skillnader än i studien i Science. Hos pojkar med den korta gen-

varianten var det sex gånger vanligare med ett asocialt beteende bland dem som växt upp i en otrygg miljö än hos dem som växt upp under ordnade och trygga förhållanden. Pojkar med den långa genvarianten verkade däremot vara helt okänsliga för miljön. De hade samma grad av asocialt beteende oberoende av uppväxtmiljö.

Det mest sensationella resultatet i Västeråsstudien var att den genvariant som ger känslighet för miljön hos män, är den som gör kvinnor okänsliga. Och tvärtom (se figur). Vad könsskillnaderna beror på vet forskarna inte idag.

– Det kan hänga samman med att MAO-genen sitter på X-kromosomen som kvinnan har två av medan mannen bara har en, säger Lars Orelund.

För att bekräfta sina fynd har forskarna genomfört en andra omgång av Västeråsstudien där de tittat på hela gruppen.

– Just nu är vi sysselsatta med att beräkna och publicera resultaten. I stort sett har vi lyckats med att bekräfta tidigare resultat, även om skillnaderna inte blir så påtagliga eftersom vi inte bara har med extremgrupperna den här gången.

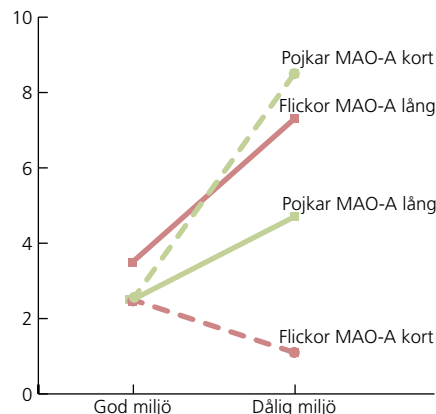
### Ärver känslighet

För närvarande pågår en analys av den tredje omgången ungdomar i Västerås. Men redan nu pekar resultaten på att människan ärver en viss grad av känslighet för miljön. Personer med en viss genvariant är nästan helt okänsliga för miljön medan personer med en annan genvariant är mycket mer känsliga.

Samarbetet med Centrum för klinisk forskning har bland annat resulterat i närmare tio publikationer och en uppmärksamrad avhandling av sociologen Kent Nilsson.

Lars Orelund har, tillsammans med professor Jarmila Hallman, även studerat den här

Risk för alkoholproblem hos pojkar respektive flickor med olika varianter av MAO-A-genen relaterat till uppväxtmiljö.



frågeställningen bland svårt alkoholiserade kvinnor som blivit omhändertagna på LVU-hem. Resultaten från dessa studier bekräftar slutsatserna av Västeråsstudien.

– Den som föds med en viss genvariant är mer utsatt för miljön.

### Följer barns utveckling

Inom ramen för programmet undersöker forskarna också alkoholvanor hos gravida kvinnor och hur dessa vanor påverkar barnet. Forskarna har, i samarbete med barnpsykologen Viveka Sundelin-Wahlsten, kartlagt alkoholvanorna hos alla gravida kvinnor i Uppsala under ett år och undersökt kvinnornas sociala bakgrund. De har också kontrollerat deras alkoholintag med hjälp av blodprov och håranalys.

– Under 2009 föder de här 3 000 kvinnorna barn vars neuropsykiatriska utveckling vi kommer att följa under de närmaste åren. Det handlar till exempel om hur de interagerar med omgivningen och hur fort de lär sig prata.

De skillnader som man eventuellt kommer att upptäcka kan bero på både arv och miljö (alkohol under graviditeten). Därför har forskarna fått tillstånd att göra genanalys på barnen. Det ger möjlighet att utvärdera om skillnaderna beror till övervägande del på arv eller miljö.

Så här långt visar resultaten att elva–tolv procent av de gravida kvinnorna har ett alkoholintag som närmar sig en riskgräns.

– Alkoholbruket ligger på ungefär samma nivå som andra har funnit. Det kritiska blir om vi kan observera några effekter på barnens neuropsykiatriska utveckling av måttligt alkoholbruk. Det vet man inte idag, men många tror att man kan få en subtil påverkan på personligheten som avspeglar sig i beteendet, säger Lars Orelund. ■



**Lars Orelund**, professor emeritus i medicinsk farmakologi vid **Uppsala universitet**, har under hela sin forskarbana intresserat sig för molekylärbiologiska mekanismer för personlighet, alkoholmissbruk, depression och avvikande beteenden av olika slag.







Enkätstudie om stress och alkoholvanor:

# Studenter gav snabba svar via mobilen

Låt studenterna svara på frågor om stress och alkoholvanor via mobilen. Det var tanken bakom en studie där svarsfrekvensen blev nästan 100 procent. Nu kan metoden få fler tillämpningar inom forskning och sjukvård.

Nästan hälften av alla ungdomar börjar studera vid universitet eller högskola. Alkohol spelar ofta en central roll i studentlivet och många grundlägger sina alkoholvanor under studieåren.

– De flesta börjar läsa när de är mellan 18 och 25 år. Det är en tid i livet när man ofta mår ganska dåligt och många former av psykisk ohälsa debuterar under den här perioden, säger Claes Andersson, forskare vid Lunds universitet.

Att börja studera vid universitet är också en stressig period av livet. Man har uppmätt förhöjda stressnivåer hos blivande studenter upp till ett halvår innan de flyttar till studieorten.

## Interventionsprogram

Det finns alltså många faktorer som kan öka risken för alkoholmissbruk under de här åren. För att minska alkoholdrickandet hos studenter utvecklade professor Alan Marlatt vid University of Washington ett interventionsprogram som visat sig vara framgångsrikt. Ju tidigare intervention, desto bättre resultat.

– Vi gjorde en svensk version av den här modellen som vi testat i olika former och som

legat till grund för flera doktorsavhandlingar, berättar Claes Andersson, som nyligen disputerade vid Lunds universitet på den senaste i raden av dessa avhandlingar.

## Flera avhandlingar

En avhandling handlade om intervention i pubmiljöer. Genom att utbilda dem som arbetade på studentpubar i Lund lyckades man sänka promillehalten hos besökarna, som då också upplevde pubmiljön som trevligare. Ett arbete tog upp intervention i studentkorridorer medan en avhandling delvis handlade om intervention hos studenter vars föräldrar har alkoholproblem.

Den fjärde och sista avhandlingen bygger på en interventionsstudie som Claes Andersson varit projektledare för. Studien bestod av en fall- och en kontrollgrupp vid universiteten i Luleå respektive Växjö. Totalt 2 000 studenter följdes under sammanlagt fyra år. Forskarna samlade in data om deras alkoholvanor, stress, ångest, depression och andra variabler via enkäter som skickades ut en gång om året.

– Men enkäter är egentligen ett ganska trubbigt instrument för att studera något

så föränderligt som stress och alkoholvanor. Därför började jag leta efter nya tekniker för att undersöka de här förhållandena.

### Ny teknik från USA

Det var då han kom i kontakt med en teknik som kallas inter voice response, IVR, och som använts i några studier i USA. Claes Andersson tog tekniken till Sverige och anpassade den till svenska förhållanden.

– Vi gjorde en försöksdesign där vi kunde titta på relationen mellan stress och alkohol på daglig basis. Och som i förlängningen skulle kunna leda till bättre intervention.

Till den nya studien bjöds 90 studenter från kontrolluniversitetet i Växjö in. Av dessa hade 30 haft en konstant hög alkoholkonsumtion, 30 hade ökat sin konsumtion och 30 hade en låg alkoholkonsumtion under tiden som interventionsstudien pågick.

” Studenterna var genomgående väldigt positiva till att delta. De tyckte det här var nytt och spännande. ”

– Studenterna var genomgående väldigt positiva till att delta. De tyckte det här var nytt och spännande.

Utrustningen består av en dator med ett telefonkort för fyra linjer. Tre gånger om dagen ringde datorn upp studenternas mobilnummer och ställde 25 frågor. Deltagarna besvarade frågorna genom att använda telefonernas knappsatser.

– I genomsnitt tog det 28 sekunder att svara på de 25 frågorna. Deltagarna lärde sig snabbt frågorna och behövde då inte lyssna sig igenom varje fråga från början till slut.

Frågorna handlade om stressnivåer, ångest, depression och hur mycket de druckit det

senaste dygnet. Deltagarna fick också läsa in ett svar på frågan vad som varit dagens mest stressfyllda situation och skatta hur stressande den här situationen varit.

Studenterna ombads även ringa upp ett kostnadsfritt 020-nummer när de drack alkohol under veckan. Då frågade datorn hur mycket de druckit under den senaste timmen och om man skulle fortsätta dricka. Om personen svarade ja, ringde datorn upp en timme senare och ställde samma frågor igen.

### Mätte kortisolhalt

Varje morgon och kväll mättes också halten av stresshormonet kortisol. Provtagningen skedde med salivett – ett provrör med en liten bomullstuss som man stoppade i munnen. Den här tekniken har utvecklats av Anna Söderpalm Gård som forskar om stress och alkoholvanor vid Göteborgs universitet. Hon tog också fram ett instrument som användes för att mäta alkoholkonsumtionen.

– Vi presenterade upplägget för henne och hon var mycket intresserad av att delta. Det här är ett exempel på hur man kan skapa samverkan över institutionsgränserna, som ju också var ett av syftena med satsningen, framhåller Claes Andersson.

Studien pågick under en vecka då studenterna blev uppringda tre gånger om dagen. Resultaten jämfördes med en eftermätning där deltagarna fick svara på frågorna på nytt.

Än så länge har forskarna bara hunnit bearbeta svaren från de 15 första individerna. Det gör det svårt att dra några säkra slutsatser av resultatet.

– Det finns ett samband mellan stress och alkoholkonsumtion, men jag måste bearbeta resten av materialet också.

En slutsats av studien är dock att den här tekniken kan användas för att studera relationen mellan stress och alkoholkonsumtion.



© Foto: Jimmy Wahlstedt

**Claes Andersson**, forskare vid **Lunds universitet**, ser stora fördelar med att använda mobilteknik inom hälso- och sjukvården. Han menar att metoden kan ge patienten både trygghet och tillgänglighet.

– Studenterna accepterade tekniken och tyckte det var kul att delta. Svarsfrekvensen var 97 procent vilket är extremt högt. En viktig förklaring är säkert att metoden innebar ett minimalt ingrepp i individens privatliv.

### Stor användbarhet

IVR-tekniken kan få stor användning i framtiden, tror Claes Andersson.

– Vi använder den redan i nya forskningsprojekt men också i klinisk verksamhet, bland annat inom barn- och ungdomspsykiatri.

Claes Andersson ser stora fördelar med att använda den här tekniken inom hälso- och sjukvården. Han menar att den kan ge patienten både trygghet och tillgänglighet.

– Det är en snabb och enkel metod som alla kan använda. Tekniken ersätter kanske

inte behandlingen utan är främst ett komplement till den.

Mobiltekniken kan också vara ett alternativ för grupper som är svåra att nå på andra sätt.

– Det kan till exempel handla om patienter med Aspergers syndrom som har svårt för vanliga samtal eller missbrukare som inte har regelbunden tillgång till internet.

Även behandlarna kan ha glädje av denna teknik.

– De kan använda den i sitt behandlingsarbete och modifiera behandlingen när den inte fungerar, säger Claes Andersson.

Finns det då inga nackdelar med den här tekniken? Jo, frågorna och svaren får inte vara för många eller för långa. ■





# Giftiga ämnen skadar fostret

Länge var det okänt hur fostret skadas av alkohol under graviditeten. Nu har en av mekanismerna bakom alkoholskador avslöjats. När alkohol omsätts i kroppen bildas giftiga ämnen som kan skada fostret.

De senaste decennierna har alkoholkonsumtionen i Sverige ökat kraftigt. Bakom utvecklingen ligger nya dryckesvanor och det faktum att alkohol blivit lättare att få tag på.

– Vi har anammat sydeuropeiska dryckesvanor samtidigt som vi behållit vårt nordiska helgdrickande. Inställningen till alkohol har blivit mer positiv, säger Parri Wentzel, universitetslektor och forskare vid Uppsala universitet.

Attityden till alkohol har förändrats hos båda könen och idag dricker kvinnor nästan lika mycket alkohol som män.

– Det är mycket som talar för att alkoholkonsumtionen bland blivande mammor också har ökat på senare år. Och att kunskapen om alkoholens skadeverkningar minskat hos gemene man och kvinna, säger Ulf Eriksson, professor i histologi vid Uppsala universitet.

Uppskattningsvis 30 procent av mammor dricker alkohol under sin graviditet enligt en svensk studie. En tredjedel av dessa dricker så mycket att fostret kan skadas. Det innebär att vart tionde foster riskerar alkoholskador till följd av mammans drickande.

## Skadar nervsystemet

Alkohol kan resultera i ansiktsskador eller kraftigt hämmad tillväxt. Men i första hand drabbas nervsystemet och barnet kan få svårigheter med koordination, koncentration och temperament. Skadorna kan också leda till låg IQ, så kallad mental retardation.

Alkoholen dödar inte bara nervceller utan påverkar också cellernas organisation och kommunikation. Risken för skador är störst under de första månaderna av graviditeten när de flesta organen anläggs.

– Men bara för att nerverna finns där är



inte allt klart. De ska också lära sig att umgås och den här processen pågår under hela graviditeten, förklarar Ulf Eriksson. Därför är den enda rimliga policyn nolltolerans under hela graviditeten. Det är också vad Socialstyrelsen förordar.

Om fostret utsätts för större mängder alkohol under graviditeten leder det otvetydigt till livslånga skador och handikapp hos barnet. Däremot saknas än så länge bevis för att även mindre mängder alkohol kan skada fostret. En anledning kan vara att många alkoholskador är subtila och svåra att upptäcka. Men allteftersom möjligheterna att mäta nervskador förbättras så minskar de doser som räknas som ofarliga.

– När verktygen förfinas så vidgas också skadepanoramat. Därför kommer vi förmodligen att finna att även mycket små mängder kan skada fostret och få konsekvenser för den vuxna människan. Åtminstone hos personer med sämre genetiska förutsättningar att stå emot alkoholskador, säger Ulf Eriksson.

### Hittat mekanism

De senaste åren har Ulf Eriksson och Parri Wentzel forskat om alkoholskador hos råttfoster. Deras mål har varit att förstå de bakomliggande mekanismerna.

Alkohol kallas ofta för en smutsig drog eftersom den påverkar kroppen på så många olika sätt. En av de saker alkohol gör är att bilda giftiga ämnen, så kallade fria syreradikaler, när den oxideras (omsätts). De här fria radikalerna kan skada viktiga molekyler och vävnader.

– När vi började forska hade vi en idé om att en av orsakerna till fosterskador kunde vara oxidation. Vår tanke var att om man kunde blockera radikalbildningen så skulle man kunna förhindra fosterskador, berättar Ulf Eriksson.

### Färre skador med skydd mot radikaler

För att pröva den här hypotesen studerade forskarna djurmodeller. De jämförde möss som hade ett starkt försvar mot radikaler med möss som hade ett svagt försvar mot radikaler.

– De möss vi studerade saknade ett visst enzym eller hade detta enzym i överskott. Det här enzymet ingår i första försvarslinjen mot radikaler.

Forskarna undersökte också effekten av att ge försöksdjur antioxidanter (vitamin E och folsyra) som har en skyddande effekt mot fria radikaler. I båda fallen blev resultatet detsamma. Djur med ett bättre skydd mot fria

*Alkoholskador hos råttfoster. Fostren har underutvecklad underkropp (vänster), avsaknad av skalltak (mitten) respektive kraftigt deformerande blödning (höger).*



radikaler fick färre fosterskador än kontroll-djur vid samma alkoholkonsumtion.

Forskarna har också studerat en grupp celler som de tror ligger bakom skadorna på till exempel hjärta och nervceller. De kallas neurallistceller och bildar bland annat underkäke och ansiktsskelett, men också de ganglier (grupper av cellkroppar) som sköter om innervationen av det sympatiska och parasympatiska nervsystemet.

– Vi har lyckats isolera de här cellerna och utsätta dem för alkohol. Sedan har vi studerat hur deras genuttryck förändras, berättar Ulf Eriksson.

De kunskaper man får från djurförsök kan inte direkt tillämpas på människa. Möss och råttor har en helt annan ämnesomsättning än människor. De har också ett bättre sätt att ta hand om alkohol. Därför måste man ge dem större mängder av både alkohol och vitamin E.

– Av det skälet går det inte att jämföra rakt av. Men den här mekanismen kan ändå orsaka en del av skademönstret även hos människor. De nya rönen har gett oss en pusselbit.

### Undersöker samband

Hittills bygger deras forskning på djurstudier. Forskarna planerar dock även studier på människor. Närmast i tiden ligger en enkätstudie av mammor till barn med ADHD.

– Vi vill undersöka om det finns ett samband mellan barnens tillstånd och mammornas alkoholkonsumtion under graviditeten, förklarar Parri Wentzel.

Det här var också syftet med en internationell konferens som anordnades i Uppsala med stöd från AFA Försäkring. Vid konferensen medverkade både svenska och amerikanska forskare som studerar alkoholrelaterade fosterskador hos människor.



© Foto: Lisa Kvist Wadman

De senaste åren har **Ulf Eriksson**, professor i histologi, och **Parri Wentzel**, universitetslektor och forskare, **Uppsala universitet**, forskat om alkoholskador hos råttfoster. Deras mål har varit att förstå de bakomliggande mekanismerna.

– Tanken med konferensen var bland annat att ta reda på om det går att genomföra en tvärsnittsstudie med barn från alla samhällsklasser någonstans i Sverige. Vi har satt ihop en expertgrupp som träffas regelbundet och utreder den här frågan, berättar Ulf Eriksson.

Om barns koncentrationssvårigheter kunde kopplas till alkoholdrickande under graviditeten skulle det få stor betydelse, framhåller Parri Wentzel.

– Det skulle göra det lättare att informera människor om riskerna och att sätta press på politikerna. ■

# Så försämrar alkohol minnet

En kronisk, hög alkoholkonsumtion försämrar människans minne och inlärningsförmåga. Nu kan forskare ha funnit mekanismen som ligger bakom kognitiv nedsättning hos alkoholister.

Vid alkoholism är beroende ett av problemen. Ett annat är nedsatt kognitiv förmåga till följd av alkoholkonsumtion.

– Om du går i centrala Uppsala en fredagskväll ser du många ungdomar som dricker sig fulla. Det här beteendet kan med åren leda till alkoholism och indirekt till försämrat minne, inlärningsförmåga och förändrad personlighet. Det inverkar på såväl livskvalitet som yrkesliv och familjerelationer, förklarar Georgy Bakalkin, professor i molekylär beroendeforskning vid Uppsala universitet.

## Patologiska förändringar

En kronisk, hög alkoholkonsumtion påverkar människors sätt att kommunicera och uttrycka sig. Alkoholdrickandet leder till patologiska förändringar i hjärnan och nedsatt kognitiv förmåga hos tio procent av alla storkonsumenter av alkohol. Alkoholrelaterad demens är också den näst vanligaste orsaken till demens hos vuxna.

– Det är därför vi fokuserar på detta, förklarar Georgy Bakalkin.

– Den grundläggande frågeställningen är vilka mekanismer som ligger bakom nedsatt social och kognitiv förmåga till följd av festdrickande eller kronisk alkoholkonsumtion.

För att besvara den här frågan valde

forskarna att studera hjärnor från avlidna alkoholister och kontrollpersoner.

– Den bästa uppsättningen hjärnor för detta ändamål finns i ett australiensiskt forskningsprogram som stöds av National Institutes of Health. Vi kontaktade dem och efter flera månaders förhandlingar fick vi tillgång till de här hjärnorna, berättar Georgy Bakalkin.

Forskarnas mål var att identifiera molekylära förändringar i hjärnan som orsakats av kronisk alkoholkonsumtion. De fokuserade på strukturer i prefrontalcortex (framhjärnan) som är viktiga för minne, inlärning och beslutsfattande. Forskarna analyserade också flera neurokemiska system som styr celldöd, eftersom kronisk alkoholkonsumtion orsakar neural celldöd.

## Undersökte signalsystem

Sedan riktade forskargruppen in sig på det opioida signalsystemet i hjärnan. Det finns flera olika typer av opioida receptorer (mottagarmolekyler). En typ aktiveras av bland annat morfin och en annan av dynorfin som är en signalsubstans i vår hjärna. Medan morfin skapar njutning via en typ av receptorer, så leder en aktivering av dynorfinssystemet (via en annan typ av receptorer) till dysfori och nedstämdhet.

Vid drogberoende aktiveras dynorfin-systemet för lång tid eller för alltid. Det här systemet är ansvarigt för symtom som återfall, alkoholsug, nedstämdhet och depression.

– Vi bestämde oss för att undersöka vad som händer med dynorfinsystemet i hjärnan hos alkoholister och om det här systemet kan påverka kognitionen också.

Flera forskargrupper har tidigare visat att när dynorfin injiceras i hjärnan så påverkas minne och inlärning. Bakalkins grupp har också funnit att mängden dynorfin ökar hos Alzheimerpatienter med minnesförsämringar.

### Ny mekanism

– Nu ville vi se om samma mekanism aktiveras vid alkoholism. Vår hypotes var att regleringen av dynorfinsystemet påverkar minne och inlärning.

Forskarna tog hjärnvävnad från kognitiva strukturer i hjärnan och karakteriserade dynorfinsystemet. De fann då att systemet är uppreglerat (ökad dynorfinaktivitet) i områden som är viktiga för minnet, men inte i andra områden som inte är inblandade i minnesprocessen. Forskargruppen kunde sedan verifiera sina resultat i djurförsök. När försöksdjur fick höga doser alkohol försämrades djurens minne samtidigt som dynorfinsystemet i kognitiva områden uppreglerades.

– Den här upptäckten kan vara en patofysiologisk mekanism vid kognitiv nedsättning hos alkoholister, menar Georgy Bakalkin.

Därefter undersökte forskarna hur substanser, som blockerar dynorfin, påverkar minnet hos djur som behandlats med alkohol. Då såg de ingen försämring av minnet och djuren uppförde sig helt normalt.

– Den här substansen, eller en liknande, kan användas för att utveckla framtida läkemedel mot kognitiv nedsättning hos alkoholister.



© Foto: Lisa Kvist Wadman

En annan substans med läkemedelspotential har upptäckts av Georgy Bakalkins forskarkollega Alexander Kuzmin. Han injicerade substansen (en nociceptin-antagonist) hos råttor som utvecklat en förmåga att ge sig själva alkohol (självadministration). Efter injektionen dämpades djurens alkoholdrickande påtagligt.

– Den här substansen har i olika experiment visat sig vara lika effektiv eller effektivare än läkemedlet Naltrexon. Resultaten har publicerats och substansen har stor potential att bli ett framtida läkemedel för behandling av alkoholister, säger Georgy Bakalkin.

Stödet från AFA Försäkring har haft stor betydelse och inneburit en vitamininjektion för hela forskargruppen, betonar han. Hittills har forskarna publicerat 30 procent av sina observationer. Georgy Bakalkin räknar med att publicera sina egna studier inom de närmaste två-tre åren.

– Vi behöver dock hitta fler finansiärer för att kunna fortsätta studierna.

Större resurser behövs också för att föra hela forskningsfältet framåt och designa läkemedel som kan användas kliniskt, framhåller Georgy Bakalkin.

– I Sverige är alkoholforskningen eftersatt jämfört med många andra forskningsområden. ■

*Alkoholbruk inverkar på såväl livskvalitet som yrkesliv och familjerelationer, förklarar **Georgy Bakalkin**, professor i molekylär beroendeforskning vid **Uppsala universitet**.*







# Stort behov av nya mediciner

Det senaste decenniet har alkoholberoende fått tillgång till två nya läkemedel. När forskarna skulle undersöka verkningsmekanismen hos en av medicinerna blev de nerringda av människor som ville delta i studien.

– Det visar att behovet är enormt stort, säger Johan Franck, adjungerad professor vid Karolinska institutet.

Den moderna psykofarmakologin såg dagens ljus 1951 när de första antidepressiva läkemedlen kom. Mot alkoholberoende fanns länge bara Antabus som främst skapar ett kraftigt obehag och illamående hos den som dricker alkohol trots behandlingen. Det skulle dröja närmare ett halvsekel innan de första riktiga psykofarmakologiska läkemedlen, som påverkar hjärnan och minskar suget, dök upp. Dessa var Campral (akamprosot) som kom 1997 och Naltrexon som introducerades 2001.

## Genombrott i forskningen

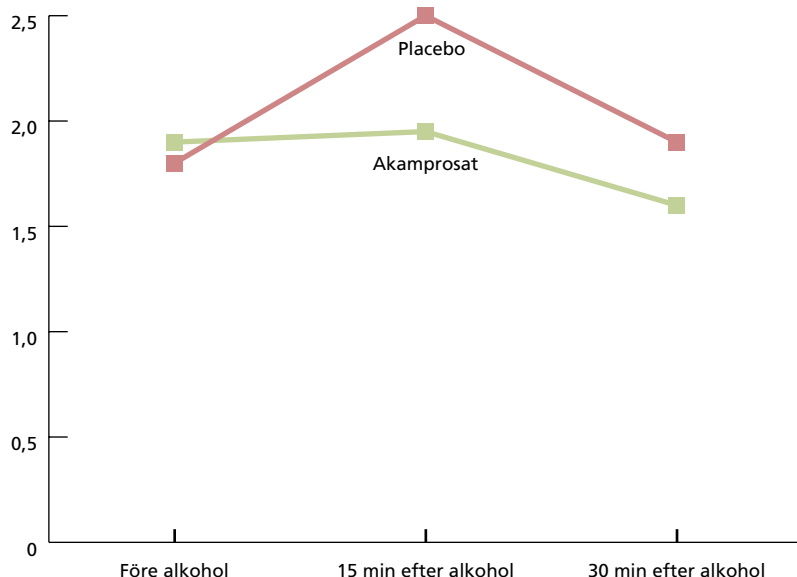
De senaste åren har det dock skett ett genombrott inom forskningen. Just nu pågår kliniska prövningar av flera preparat med

helt andra verkningsmekanismer än dagens läkemedel mot alkoholism.

– Hela området expanderar. Det är positivt på flera sätt. Dels innebär det ökade behandlingsmöjligheter för våra patienter. Dels sätter det ljuset på att det här är en behandlingsbar sjukdom, säger Johan Franck, som under många år även varit verksam som överläkare inom beroendevården i Stockholm.

Tidigare har många alkoholberoende känt att de inte fått den hjälp de velat ha, enligt Johan Franck. Men med läkemedelsbehandling finns ett alternativ som många människor uppskattar.

– Vi vet att det här tillståndet är förenat med en stor risk för återfall. Lite förenklat kan man säga att om man behandlar 100



Figuren visar hur mycket alkoholbegär alkoholberoende patienter upplevde före samt 15 respektive 30 minuter efter att de druckit 15 gram alkohol. Före försöket hade de genomgått tre veckors behandling med antingen akamprosats (Campral) eller placebo. Resultatet visade att enbart de patienter som behandlats med placebo upplevde en ökning i alkoholbegär efter alkoholkonsumtionen. Akamprosats tycks dämpa alkoholens belöningseffekt. Det kan vara en anledning till att patienter som behandlas med akamprosats dricker mindre alkohol – de blir inte lika benägna att fortsätta dricka när de druckit en liten mängd alkohol.

personer i ett år så är 25 alkoholfria ett år efter behandlingens slut. Med läkemedel kan den här siffran höjas från 25 till 35 procent.

Men läkemedel är inget universalmedel som löser alla problem, betonar han.

– Vi har en svartvit bild av att läkemedel ska få bort alla problem. Så är det långt ifrån. Man kan jämföra med folksjukdomar som hjärtsvikt, astma och diabetes, där några få procent blir helt bra, en stor grupp blir bättre och några inte förbättras alls.

Liksom för andra kroniska sjukdomar handlar det om att kombinera läkemedel med livsstilsförändringar och eget ansvar.

– Du måste vilja själv för att behandlingen ska bli framgångsrik.

De två läkemedel som kommit de senaste 10–15 åren verkar på helt olika sätt. Naltrexon blockerar endorfiner (signalsubstanser) i hjärnan genom att ”tejpa över” opiatreceptorerna som är känsliga för denna signalsubstans. På så vis förlorar alkoholen sin euforiska effekt samtidigt som suget efter alkohol dämpas. Den andra medicinen

mot alkoholberoende är akamprosats, vars verkningsmekanismer Johan Franck och hans doktorand Anders Hammarberg, Karolinska institutet, har studerat. När forskarna annonserade i Metro för att få deltagare till denna studie blev de nerringda.

### Stort intresse

– Det var hundratals som ringde och ville delta. De flesta hade inte sökt vård tidigare, men alla hade allvarliga alkoholproblem. Det tyder på att behovet är enormt stort. Många människor är fast i ett destruktivt drickande som de nätt och jämnt kan kontrollera.

De personer som valdes ut till studien fick antingen akamprosats eller placebo. Varken forskarna eller försökspersonerna visste om de fått ett aktivt läkemedel eller bara ett verkningslöst sockerpiller.

Efter tre veckors behandling gick deltagarna igenom ett test där de utsattes för alkoholrelaterade stimuli. De fick se och lukta på alkohol samt se en kort film på 90 sekunder där alkohol framställdes på

ett positivt och lockande sätt. Slutligen fick deltagarna välja sin favoritdryck och smaka den i en standarddos. På så vis fick alla i sig lika mycket etanol trots att de valt alkoholsort själva. Deltagarna utsattes också för neutrala stimuli där alkoholen bytts ut mot mjölk, juice eller saft.

Efter testet fick försökspersonerna skatta hur sugna de blev på alkohol med hjälp av standardiserade skattningsskalor. Dessutom mättes deltagarnas puls, blodtryck, hudtemperatur och svettning i huden.

När man dricker alkohol ökar normalt insöndringen i blodet av hormonet kortisol. När forskarna analyserade resultaten fann de att akamprosot dämpat den här insöndringen.

– Vi kunde visa att kortisoltoppen uteblev till följd av behandlingen med akamprosot. Ett annat resultat av behandlingen var att deltagarna rapporterade mycket mindre merbegär när de fått en drink. Sammantaget har den här studien gett oss ytterligare en pusselbit för läkemedlets verkningsmekanism som tidigare var dåligt känd, konstaterar Johan Franck.

### Ny generation forskare

Johan Franck ser mycket positivt på forskningsprogrammet. Han menar att det bland annat bidragit till en ny generation av forskare som är beredda att ta vid och fortsätta forskningen inom alkoholområdet.

– Den långsiktiga satsningen har gjort det möjligt för fler unga forskare att komma med i den här båten. Min doktorand Anders Hammarberg, som drivit hela det här projektet, är ett exempel på detta.

Programmet har också skapat ett förtroendefullt samarbete mellan alkoholforskare i Sverige.

– Genom att gå samman blev vi en rejäl grupp som kunde interagera på olika sätt.



© Foto: Anders Norderman

**Johan Franck**, adj. professor vid **Karolinska institutet**, har under många år även varit verksam som överläkare inom beroendevården i Stockholm.

I ett litet land som Sverige måste vi samverka för att åstadkomma något.

Ett område där Sverige skulle kunna bli ett föregångsland är kliniska prövningar av mediciner mot alkoholberoende, anser Johan Franck.

– Här finns mycket goda förutsättningar att bedriva riktigt bra klinisk forskning. Vi har en lång och fin tradition av alkoholforskning och en politisk enighet om att bekämpa alkoholism. Det här skulle komma våra patienter till godo. Vården blir bättre genom forskning.

Forskarna arbetar också aktivt för att förverkliga detta mål. Just nu bygger Anders Hammarberg upp ett kliniskt prövningsprogram på Magnus Huss-kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna. ■







# Alkoholens belöningssymfoni

Upptäckten av en aptitstimulerande substans i hjärnan kan på sikt leda till en helt ny behandlingsmetod mot alkoholberoende. När forskarna tog bort substansens inflytande på belöningssystemet försvann också alkoholens belönings effekter.

Alkoholberoende är intimt förknippat med belöningssystemet. Det utvecklades tidigt under evolutionen och återfinns hos såväl fiskar som maskar och bananflugor. Systemets viktigaste funktion är att stimulera inlärning och beteenden som ökar överlevnaden och främjar hälsa. Man vet att mat, dryck och sex ökar aktiviteten i belöningssystemet. Men aktiviteten blir ännu större av droger som alkohol, amfetamin, kokain och morfin.

## Dopamin viktigt

En väldigt viktig signalsubstans för belöningssystemet är dopamin. Det är bara några procent av hjärnans signalsystem som använder sig av dopamin. Ändå har det fundamental betydelse för vår livskvalitet och fortlevnad.

– Det finns ingen demokrati i hjärnan, säger Jörgen Engel, professor emeritus i farmakologi vid Göteborgs universitet.

Vid sidan av sin forskning tar han också emot patienter på Nordhemskliniken, som är

en del av Sahlgrenska universitetssjukhusets beroendeklinik.

– Min målsättning är att hitta läkemedel med vars hjälp man kan förhindra återfall i alkoholberoende. Det är naturligt för mig som läkare.

Som ung forskare hade Jörgen Engel den blivande nobelpristagaren Arvid Carlsson som mentor.

– En av de viktigaste sakerna han lärde mig var att ställa frågan: Vad har det här för klinisk nytta?

Kontakten med Arvid Carlsson gjorde det naturligt för Jörgen Engel att intressera sig för dopaminsystemet, som hans mentor studerat ingående.

– Utgångspunkten för min forskning är hur alkohol kan påverka dopaminsystemet och jämföra det med andra beroendeframkallande droger.

Men många andra signalsubstanser är också involverade vid alkoholberoende. Det

som avgör hur man upplever alkoholens effekter är bland annat hur etanolens kemiska egenskaper påverkar dessa signalsubstanser. Jörgen Engel liknar det hela vid en symfoni- orkester.

– Tänk dig att instrumenten i orkestern utgörs av hjärnans olika signalsubstanser. Varje instrument kan spela melodin men den enda fulländade symfonin upplevs bara när hela orkestern spelar tillsammans. Tänk dig sedan att man bjuder in en gästdirigent i form av alkohol för att dirigera belöningssystemet. Om man ser det på det viset får man en mer multifaktoriell syn på det.

Upplevelsen av belöningssymfonin är också beroende av individuella faktorer som har med genetik, ålder, stress och miljö att göra.

### **Minnets betydelse**

Även minnet är en stark drivkraft vid alkoholberoende. Man minns de positiva effekterna och vill uppleva dem på nytt. Men med åren blir de här systemen tröttare och man upplever inte längre samma effekt av alkoholen. Därför försöker man öka dosen för att uppnå den första positiva upplevelsen igen.

I en studie fick två grupper (alkoholister och vanliga alkoholkonsumenter) i uppgift att skriva ner minnet av sin första fylla. Det visade sig då att alkoholisterna kunde beskriva det här tillfället mycket mer detaljerat än de som bara drack alkohol socialt.

– Det var något som slog an hos dem. En sådan person är mycket mer sårbar och löper större risk att utveckla ett beroende.

Det kommer att dröja innan man kan identifiera de individer som befinner sig i riskzonen. Men ett sätt att minska risken för beroendeutveckling är att se till att uppväxtmiljön är så stimulerande som möjligt, menar Jörgen Engel.

– Om du har den här sårbarheten är miljön extra viktig. Därför är det katastrofalt att man stänger fritidshem. Man ska naturligtvis göra tvärtom.

### **Flera läkemedel på gång**

De senaste åren har forskningen om nya läkemedel mot alkoholberoende tagit fart. Det handlar både om gamla läkemedel med nya tillämpningar och om framtida mediciner som bygger på helt nya behandlingsprinciper. Ett exempel på det förstnämnda är läkemedlet Champix som från början togs fram för att hjälpa människor att sluta röka. Medlet blockerar nikotinreceptorer som normalt aktiveras när man röker.

Jörgen Engel har tillsammans med professor Bo Söderpalm visat att den här medicinen även har en effekt vid alkoholberoende.

– Vi kunde visa att om man blockerar receptorer med kemiska ämnen så försvinner råttans lust att dricka alkohol. Även alkoholens förmåga att öka dopaminaktiviteten försvann. Nu ska läkemedlet prövas i kliniska studier på alkoholister.

Jörgen Engel har forskat mycket om hur alkoholens effekter interagerar med rökningens.

– Vi vet att det finns ett samband rent epidemiologiskt och kliniskt. Omkring 70 till 90 procent av alla alkoholister röker. Om de lyckas sluta dricka kan rökningen göra att de återfaller i alkoholmissbruk. Det finns kliniska bevis för det här neurobiologiska sambandet.

### **Aptitstimulerande substans**

Ett annat av hans forskningsfält rör signalsubstansen ghrelin. Den upptäcktes i slutet av 1990-talet och är den enda kända substansen som stimulerar födointag. Ghrelin har en liknande effekt som alkohol och stimulerar dopaminsystemet.



– Jag började de här studierna i början av 2000-talet när man upptäckte den här aptitstimulerande peptiden. Då tänkte jag att en sådan substans borde interagera med belöningssystemet.

Forskarna fann också att så var fallet. Jörgen Engel lade då fram hypotesen att man borde kunna ta bort alkoholens belönings-effekter på dopaminsystemet genom att blockera ghrelinsystemet.

Hypotesen prövades på två sätt. Dels genom att blockera ghrelinreceptorer med ett kemiskt ämne, en ghrelinantagonist. Dels genom att använda så kallade knock-out-möss som fått en gen för ghrelinreceptorer utslagen. I båda fallen blev resultatet detsamma. Alkoholens belönings-effekter försvann.

### Har tagit patent

– Vi tycker resultaten är väldigt spännande och hoppas att de kan leda till ett nytt läkemedel så småningom. Vi har tagit patent och för diskussioner om hur vi ska gå vidare. Förhoppningsvis blir något stort läkemedels-bolag intresserat av att ta fram en kliniskt användbar medicin.

Under tiden fortsätter Jörgen Engel sitt arbete på Nordhems-kliniken tre dagar i veckan. Han menar att hans neurobiologiska bakgrund hjälper honom i kontakten med patienterna.

– Alla vet att man får dålig lever av alkoholmissbruk, men det man inte riktigt har klart för sig är hur hjärnan påverkas. Jag pratar mycket om det och kan visa hur alkoholskador ser ut på röttor.

### Som en coach

Alkoholbehandlingen vilar på tre ben. Antabus för att få patienterna alkoholfria, återfallspreventiva läkemedel som Campral (akamprosats) eller Naltrexon samt psykoterapi. Jörgen Engel liknar sin läkarroll vid att vara tenniscoach, en syssla som han också har lång erfarenhet av.

– När patienterna kommer till mottagningen efter ett återfall så pratar vi inte så mycket om återfallet. Det handlar framförallt om att försöka vara positiv och blicka framåt. Som coach skäller man ju inte på den som slår ett felaktigt slag, utan visar istället det riktiga slaget. ■

*Det finns ingen demokrati i hjärnan, säger **Jörgen Engel**, professor emeritus i farmakologi vid **Göteborgs universitet**. Vid sidan av sin forskning tar han också emot patienter på **Nordhems-kliniken** vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.*

# Viktig nervkrets för beroende

Forskare har upptäckt en nervkrets i hjärnan som har betydelse för alkoholens belöningseffekt. Just nu pågår kliniska studier av två substanser som manipulerar varsin mottagarmolekyl i denna krets.

Sedan 1970-talet vet man att beroendeframkallande medel aktiverar dopaminsystemet i hjärnan. Att alkohol frisätter dopamin i belöningssystemet hos råttor visades första gången 1986. Men fortfarande visste man inte hur det gick till.

– Det är det som vi försöker ta reda på, säger Bo Söderpalm som är universitetslektor i psykiatri och överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Han menar att det inte bara handlar om att ta bort dopaminsystemets effekt för att få människor att sluta dricka alkohol.

– Om det vore så enkelt skulle man kunna ge dopaminblockerande substanser, neuroleptika, som används som antipsykosmedel. Men då blockeras även den naturliga aktiveringen av belöningssystemet.

Bo Söderpalm ser inte det som en framkomlig väg.

– Det är bättre att hitta alkoholens väg in i systemet och försöka manipulera den, utan att behöva påverka hela systemet.

## Måste göra mer

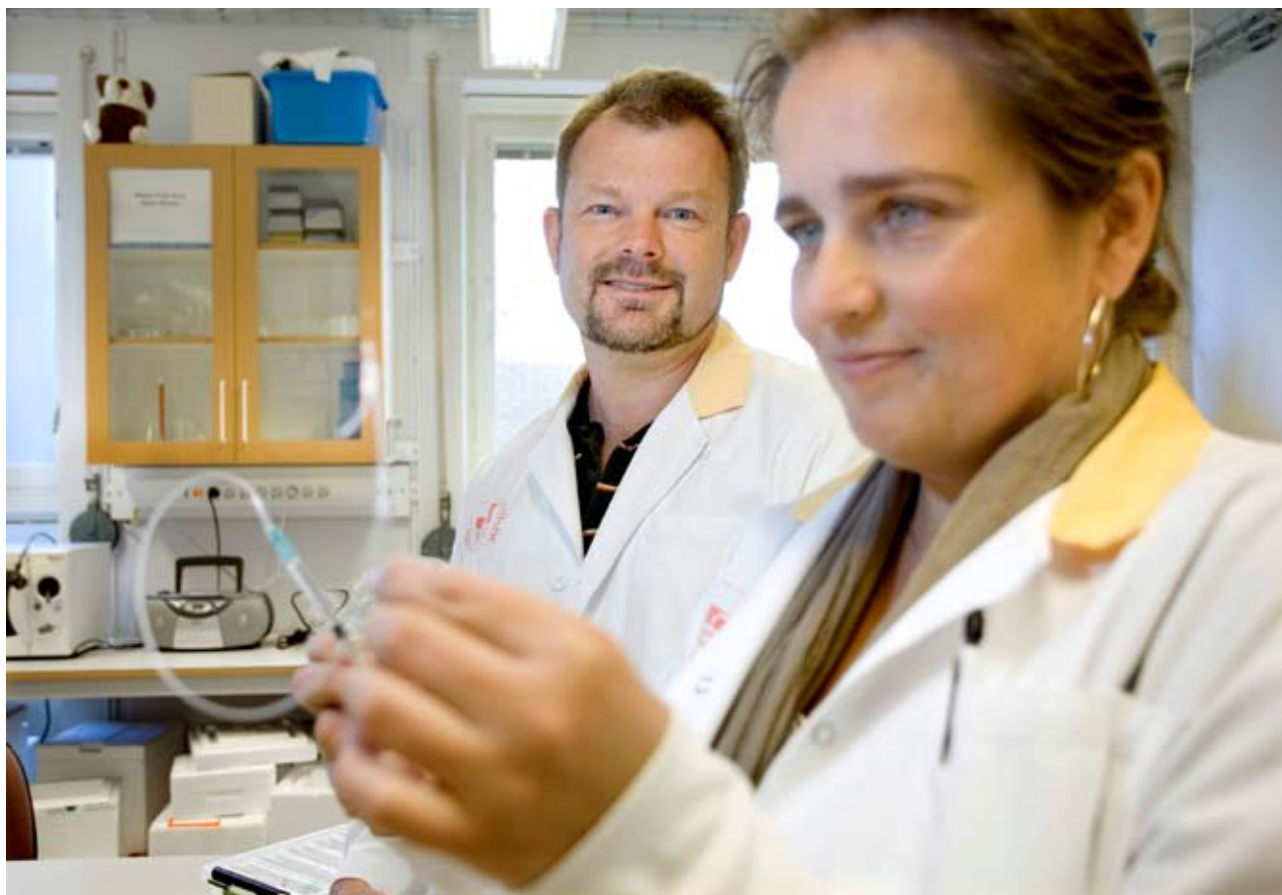
Alkoholen frisätter relativt lite dopamin jämfört med andra droger som amfetamin. Medan amfetamin ökar dopaminfrisättningen med 1 000 procent så är ökningen bara 40 procent för alkohol, något mer än efter födointag.

– Ändå blir man påtagligt upprymd av alkohol. Därför tror vi att alkohol gör något mer i belöningssystemet, resonerar Bo Söderpalm.

Det finns studier som visar att om man tar bort dopaminsystemet hos råttor så fortsätter de ändå att dricka alkohol. Detsamma gäller för heroin.

– Heroin kan direkt påverka den cell som ska ta emot dopaminet. Drogen petar via sina





© Foto: Marie Ullnert

receptorer (mottagarmolekyler) även på dessa celler. Därför kan heroin gå förbi dopaminsystemet och fortsätta verka på samma måltavla som dopaminet skulle ha gjort. Vi misstänker att alkohol gör något liknande.

För att förstå de bakomliggande mekanismerna har forskargruppen siktat in sig på en typ av receptorer i hjärnan som kallas ligandstyrda jonkanaler. De byggs upp av fem proteiner som sitter i en ring i cellmembranet och mitt i ringen går en jonkanal. Till den här familjen av receptorer hör bland annat gaba-, nikotin- och glycinreceptorn.

Alkohol kan direkt aktivera eller blockera dessa receptorer. Det leder i sin tur till frisätt-

ning av signalsubstanser. Frågan var bara vilka ligandstyrda jonkanaler som skulle kunna ha med dopaminfrisättning och alkoholkonsumtion att göra. Bo Söderpalm och hans kolleger valde att först studera nikotinreceptorn.

– Vi lyckades ta bort alkoholens dopaminsvar och manipulera råtternas dricksbeteende genom att blockera den här receptorn. På så vis kunde vi slå fast att nikotinreceptorn är inblandad i råtters alkoholdrickande.

### Betingad frisättning

Forskarna gick vidare med nikotinspåret. De stoppade ner nikotinblockerande substanser lokalt på de här receptorerna i cellkropps-

**Bo Söderpalm**, universitetslektor i psykiatri och överläkare vid **Sahlgrenska universitetssjukhuset** i Göteborg, försöker hitta alkoholens väg in i belöningssystemet. **Mia Ericsson** ingår i forskargruppen.

regionen. Sedan studerade man hur råttorna valde mellan alkohol och vatten. Då såg de en kraftfull effekt. Råttor som i 4–5 månader föredragit alkohol, valde plötsligt vatten istället.

”Vi fick fantastiska resultat. Det blev en väldigt påtaglig alkoholsänkande effekt som dessutom kvarstod så länge vi gav substansen.”

Flera av råttorna gick inte ens fram till alkoholflikan efter behandlingen, utan drack från vattenflaskan direkt.

– Vi spekulerade då i om vi lyckats blockera både den farmakologiska effekten av alkohol och signalen för en betingad frisättning av dopamin.

### Experiment med ljud och ljus

För att ta reda på om det förhöll sig på det viset utformade forskarna ett experiment där råttornas intag av alkohol föregicks av ljud- och ljussignaler.

– När belöningen (alkoholen) togs bort gav signalen en dopaminfrisättning i sig och råttorna arbetade för att få signalen. Den betingade dopaminfrisättningen försvann vid en lokal blockad av nikotinreceptorerna, liksom råttornas sökande efter alkohol, berättar Bo Söderpalm.

Forskarna utgick ifrån att alkoholen i sig stimulerade dessa nikotinreceptorer. Men så var inte fallet. Trots upprepade försök såg de ingen dopaminfrisättning när de gav alkohol lokalt.

– Då tänkte vi att nikotinreceptorerna kanske är indirekt inblandad och att effekten förmedlas med hjälp av en annan receptor i samma krets.

Forskarna prövade därför att blockera glycinreceptorer i ryggmärgen med hjälp

av stryknin. De gav strykninet lokalt uppe i accumbenskärnan (en del av limbiska systemet) tillsammans med alkohol, men också till råttor som fick drogen injicerad eller genom att dricka alkohol.

– I samtliga dessa situationer fick vi en blockad och frisättningen av dopamin försvann helt. Det talar för att glycinssystemet är inblandat.

### Manipulera glycinreceptorer

Redan tidigare hade forskarna visat att man kunde styra råttors dricksbeteende via nikotinreceptorer. Nästa steg blev att se om man kunde påverka dricksbeteendet genom att manipulera glycinreceptorer med stryknin.

– Det kunde vi, konstaterar Bo Söderpalm. Men den mest intressanta effekten fick vi när vi gav signalsubstansen glycin lokalt i accumbenskärnan. Nu tror vi att glycinreceptorer i främre striatum, i analogi med fallet för heroin, gör det möjligt för alkohol att koppla förbi dopaminsystemet. Vi har dock inte visat det ännu.

Glycin är dock svårt att ge till patienter. Det går nämligen inte genom blod-hjärnbarriären i tillräckliga mängder. Ett alternativ är att istället använda en så kallad glycinupptagshämmare (som gör att glycin blir kvar i klyftan mellan de två nervändarna). Av en tillfällighet höll läkemedelsföretaget Organon just då på att ta fram ett nytt läkemedel med samma princip för behandling av schizofreni.

### Schizofrenimedicin mot alkoholism

– Vi frågade om vi fick låna läkemedelssubstansen och pröva den i våra djurmodeller för alkoholism. Företaget gav sitt tillstånd efter att vi skrivit på ett avtal som ger Organon rätten till allt som vi kan tänkas komma på.

Framgångarna lät inte vänta på sig när forskarna testade substansen.

– Vi fick fantastiska resultat. Det blev en väldigt påtaglig alkoholsänkande effekt som dessutom kvarstod så länge vi gav substansen. Som jämförelse är effekten av läkemedlet Campral (akamprosats) bara hälften så stor och försvinner dessutom efter någon vecka.

Nu har Organon patenterat den här möjligheten och Bo Söderpalm och en dåvarande doktorand står som uppfinnare.

– Vi vet inte om det blir någon stor inkomst för oss. Men det är inte så viktigt. Det roliga är att företaget är med på vagnen.

### Kliniska studier

Nyligen startade kliniska studier av glycinupptagshämmaren. Det är en multicenterstudie med 300 patienter i Australien och Europa. Centret i Göteborg är huvudansvarigt för studien i Sverige, där också centret i Stockholm medverkar.

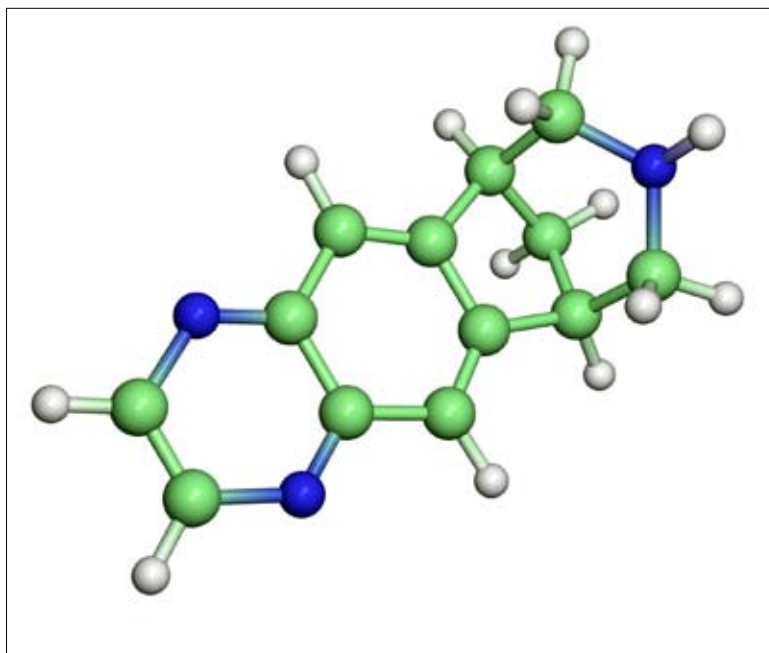
– Det är både spännande och lite skrämmande. Först om två år vet vi om det fungerar och mycket står på spel. Men samtidigt är det ju det här man forskar för.

Parallellt pågår en annan klinisk prövning av läkemedlet Champix. Det är ursprungligen en medicin för rökavvänjning som nu prövas mot alkoholberoende. Läkemedlet verkar via nikotinreceptorer.

– Den här studien kör vi tillsammans med andra partners i AFA Försäkrings forsknings-satsning. Totalt deltar 162 patienter i Göteborg, Malmö och Stockholm i studien.

På sikt är forskarnas mål att skapa ett centrum, gärna tillsammans med andra partners i Sverige, där man kan pröva substanser mot beroende i randomiserade kontrollerade studier. De har redan genomfört sin första kliniska studie för att förstå hela processen.

– Läkemedelsprövning bygger på ett enormt regelverk som kräver stor kompetens.



© Foto: Science Photo Library / IBL

*Datormodell av varenicline som är den aktiva substansen i ett läkemedel mot rökning. Medicinen prövas nu mot alkoholberoende.*

Två av mina medarbetare har gått kurser för att lära sig mer.

Bo Söderpalm ser ljust på framtiden.

– Nu är vi äntligen framme och kan pröva två av våra egna koncept i kliniska studier. Tillsammans med gruppen kring Johan Franck vid Karolinska institutet har vi också börjat planera för nya studier. ■

# Oväntad upptäckt väcker hopp

I en försummad del av hjärnan gjorde forskarna ett oväntat fynd. Upptäckten kan leda till läkemedel med helt andra verkningsmekanismer än dagens mediciner mot alkoholberoende.

Alla kända beroendeframkallande droger och läkemedel ökar transmissionen av signalsubstansen dopamin i hjärnan. Alltifrån alkohol och nikotin till morfin, kokain och heroin.

Forskningen kring dopaminets roll vid alkoholberoende och alkoholism har också varit mycket omfattande. Från djurförsök vet man att dopamin är en mycket viktig transmittör för neurala mekanismer som har med beroende att göra. Med åren har förståelsen av vad dopamin gör ökat. Idag vet man att signalsubstansens roll främst är att initiera, sätta igång, beroendet.

## Andra signalsystem

– Men de flesta personer som ska behandlas har ju redan etablerat ett beroende. Så när det gäller att förstärka beroendet och vid återfall i beroendet verkar andra signalsystem vara viktigare, säger Sven Ove Ögren, adjungerad professor vid Karolinska institutet.

Det är ett av skälen till att Sven Ove Ögren och hans kolleger riktat in sig på andra signalsystem i hjärnan, främst dynorfin- och nociceptinsystemen. Dynorfin och nociceptin är båda signalsubstanser som räknas till det opioida systemet dit också endorfiner och enkefalinier hör. Dynorfinsystemet påverkar

vår sinnesstämning negativt och skapar olustkänslor, medan nociceptinsystemet reglerar smärta och stress.

Ett annat skäl är att ett av få läkemedel som är godkänt för behandling av alkoholism, Naltrexon, verkar via det opioida systemet.

– Naltrexon är ingen hundra procentig lösning, men en subgrupp av patienter minskar sitt alkoholintag och suget efter alkohol dämpas.

Forskarna har riktat in sig på två huvudfrågor. Den ena är vilka neurobiologiska system i hjärnan som är viktiga för beroendeframkallande effekter. Den andra stora frågan är om de mekanismer som förmedlar effekten av alkohol kan relateras till förändringar i hjärnans plasticitet.

## Hjärnan omformas

Hos den som är beroende omformas hjärnan delvis. De här förändringarna kallas neuronal plasticitet och liknar de mekanismer som verkar när vi lär oss saker.

– Det kan låta motsägelsefullt. Men när du lär dig något så sker också ett stort antal subtila molekylära förändringar i vissa delar av hjärnan, precis som vid beroende.

Därför har forskarna inriktat sig på att



studera om de här opioida systemen spelar någon roll för inläring och minnesförmåga. Sven Ove Ögren och hans forskargrupp kunde också tidigt visa att dynorfin- och nociceptin-systemen är viktiga för kognition, minne och inläring.

– De opioida systemen verkar framförallt ha en hämmande roll. När man stimulerar de opioida receptorerna (mottagarmolekyler) hämmar man försöksdjurens förmåga till inläring och att minnas.

### Försämring av minne och inläring

Forskare i Uppsala har senare visat att även alkohol har en liknande effekt.

– När de gav alkohol i höga doser till försöksdjur så ledde det till en kraftig inlärningsförsämring i det hippocampusberoende minnet. Denna försämring har visat sig bero på en ökning av dynorfinaktiviteten i hjärnan. Den här forskningen började hos oss och jag är med på ett arbete som Georgy Bakalkin i Uppsala nyligen har slutfört.

En annan frågeställning är vilka kretslopp i hjärnan som är viktiga för effekten av etanol och läkemedlet Naltrexon. För att ta reda på det har forskarna studerat gener vars uttryck (aktivering) ökar när den neurala aktiviteten



© Foto: Anders Norderman

*När man stimulerar de opioida receptorerna hämmar man försöksdjurens förmåga till inläring och att minnas, säger **Sven Ove Ögren**, adjungerad professor vid **Karolinska institutet**.*

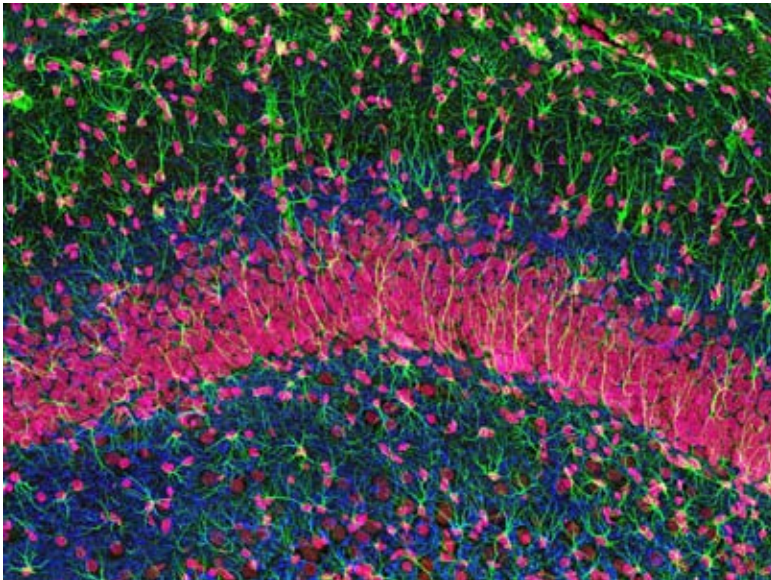
ökar. En av de gener som forskarna tittat på är Zif268.

– Det är en så kallad transkriptionsfaktor som är inblandad i neuronal plasticitet som är viktig för minne och inläring.

### Oväntat resultat

Forskarna gav Naltrexon och alkohol akut (vid ett tillfälle) till råttor och studerade vilka system i hjärnan som aktiverades. Resultatet var mycket oväntat.

– Vi fann inga förändringar att tala om i de dopaminrika systemen. Däremot gjorde vi det i ett annat hjärnområde, amygdala, som tidigare varit ganska försummat i beroendeforskningen.



*Nervceller i hippocampus som är en del av limbiska systemet i hjärnan och spelar en viktig roll för minnet. Alkohol i höga doser leder till en kraftig inlärningsförsämring i det hippocampusberoende minnet.*

Amygdala är ett område i hjärnan som framförallt aktiveras vid ångest och rädsla. Området ger tillvaron ett känsloläge och är också inblandat vid autonoma reaktioner och många mentala sjukdomar.

– Amygdala aktiveras av både alkohol och Naltrexon. När vi gav dem tillsammans såg vi en ökning utöver summaeffekten. Det här är ett väldigt intressant fynd som vi ska undersöka närmare. Internationellt finns det nu ett stort intresse för amygdala när det gäller beroendeframkallande läkemedel.

Sven Ove Ögren menar att upptäckten kan länka effekten av alkohol till ångest.

– I våra djurförsök har vi tidigare sett att alkohol har en kraftigt ångstdämpande effekt som är lika stark som hos Valium.

Djurförsök bygger ofta på singeldoser och bara två–tre dagars behandling. Då hinner de

adaptiva förändringarna i hjärnan aldrig äga rum.

– Det stora problemet med djurexperimentell forskning är att testperioderna ofta är för korta.

Forskarna har därför studerat vad som händer om försöksdjuren utsätts för alkohol under lång tid. I en studie fick råttorna dricka en tioprocentig etanollösning under tre respektive tolv månader.

– Det rörde sig om låga doser som motsvarar socialt drickande, förklarar Sven Ove Ögren.

### **Alkohol under lång tid**

Efter behandlingen fann forskarna förändringar i två delar av hjärnan. Dels i amygdala, där aktiveringen av nociceptin gick ner, och dels i prefrontalcortex, där dynorfinen ökade sin aktivitet. Forskarnas slutsats är att nociceptin- och dynorfinsystemen förändras efter långtidsintag av alkohol.

– Förändringarna i prefrontalcortex är oerhört intressanta. Den här delen av hjärnan har med beslutsfattande att göra och att hålla information online. Dessa funktioner är försämrade hos alkoholister som får svårt att planera och hålla ordning på sina liv.

Flera av forskarnas upptäckter gäller områden i hjärnan som varit försummade.

– Det här har varit väldigt roligt. Nu känns det som att vi kan börja forska på allvar om vi bara kan hitta nya forskningsmedel.

Sven Ove Ögren ser ljus på möjligheterna att ta fram nya läkemedel mot alkoholberoende som är effektivare än dagens. Han menar att vägen dit går via nya behandlingsprinciper som påverkar de opioida systemen på ett mer nyanserat sätt än tidigare läkemedel. Många internationella grupper bedriver också forskning med den här inriktningen. ■





Vi försäkrar för ett bättre arbetsliv

POSTADRESS **AFA Försäkring, 106 27 Stockholm** BESÖKSADRESS **Klara Södra Kyrkogata 18**  
TELEFON **08-696 40 00** FAX **08-696 45 45** INTERNET **[www.afaforsakring.se](http://www.afaforsakring.se)**