

Dorota Napiórkowska-Pawlak, Robert Pawlak, Barbara Malinowska

Rola receptorów glutamatergicznych NMDA w działaniu alkoholu etylowego na ośrodkowy układ nerwowy

Samodzielny Publiczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Choroszczy
Zakład Farmakodynamiki Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Alkohol etylowy hamuje aktywność receptorów glutamatergicznych NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym. Działanie to odpowiada za niektóre ośrodkowe efekty pojedynczych dawek etanolu, takie jak na przykład: działanie amnestyczne, przeciwdrgawkowe czy neuroprotekcyjne. Długotrwała intoksykacja etanolowa wywołuje wzrost gęstości receptorów NMDA w mózgu. Po odstawieniu alkoholu ujawnia się nadmierna aktywność układu glutamatergicznego, leżąca u podłoża drgawek i uszkodzenia neuronów podczas zespołu abstynencyjnego. Ponadto hamowanie aktywności receptorów NMDA może wzmacniać działanie etanolu.

Summary

Ethanol inhibits the function of the glutamate NMDA receptors in the central nervous system. This action contributes to some of the acute central effects of ethanol, for example: amnestic, anticonvulsant or neuroprotective activity. Chronic ethanol exposure results in up-regulation of the NMDA receptors. Overactivity of the glutamatergic neurotransmission after cessation of chronic alcohol treatment is implicated in the occurrence of seizures and neuronal damage during ethanol withdrawal. Moreover, NMDA receptors may be involved in reinforcing properties of ethanol.

Wstęp

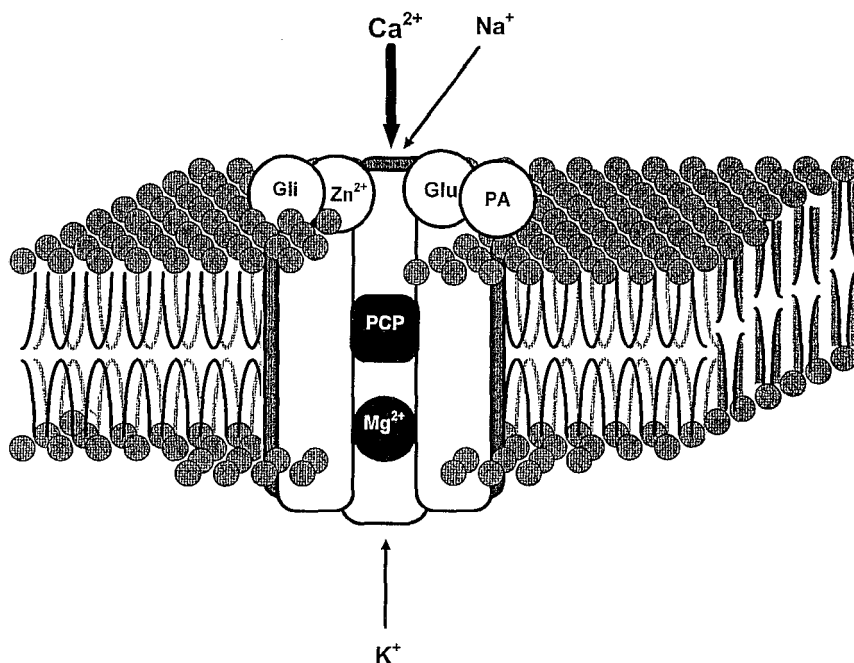
Mimo ogromnych postępów wiedzy na temat mechanizmu działania alkoholu etylowego na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), problem ten nadal pozostawia wiele znaków zapytania. Alkohol etylowy nie ma jednoznacznego powinowactwa receptorowego. Do niedawna jego działania ośrodkowe wiązano jedynie z niespecyficznym wpływem na błonę komórkową, obejmującym dezorganizację jej struktury, zmianę składu i rozmieszczenia lipidów, modyfikację funkcji białek błonowych oraz bezpośrednio oddziaływanie na białka G. Teoria ta, choć może tłumaczyć działanie dużych dawek etanolu, nie wyjaśnia jednak w pełni efektów pojawiających się już przy niskich jego stężeniach, takich jak ataksja, czy działanie wzmacniające leżące u podstaw uzależnienia psychicznego.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na działanie niskich stężeń etanolu (rzędu 10–100 mM) na szereg receptorów jonotropowych. Pobudzenie tego typu receptorów prowadzi do otwarcia kanału jonowego zlokalizowanego w obrębie ich makrocząsteczki, a w konsekwencji – do przepływu jonów między zewnętrznym a wewnętrznym środowiskiem komórki. Wpływem na takie receptory jonotropowe jak: GABA_A, serotoninerгіczne 5-HT₃, cholinergiczne typu N, receptory dla aminokwasów pobudzających czy kanały wapniowe typu L, próbuje się wyjaśnić wiele behawioralnych efektów ekspozycji na alkohol etylowy. Spośród kilku znanych typów receptorów dla aminokwasów pobudzających najbardziej wrażliwe na działanie etanolu są receptory NMDA (Lovinger i wsp. 1989).

Struktura i funkcja receptorów NMDA

Glutaminian i asparaginian, aminokwasy występujące naturalnie w OUN kręgowców to główne neuroprzekazniki pobudzające komórkę nerwową. Kwas glutaminowy odpowiada za około 75% transmisji pobudzającej w mózgu. Działa on za pośrednictwem połączonych z białkami G receptorów metabotropowych, jak też trzech typów receptorów jonotropowych – AMPA, kainowych i NMDA – których nazwy pochodzą od ich egzogennych, selektywnych agonistów. Te ostatnie, nazwę swą zawdzięczają zdolności wiązania syntetycznego związku zbliżonego budową do glutaminianu i asparaginianu – kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Spośród kilku wymienionych typów receptorów dla aminokwasów pobudzających, właśnie receptor NMDA wzbudza obecnie największe zainteresowanie badaczy.

Jego budowa jest charakterystyczna dla rodziny receptorów jonotropowych (ryc. 1). Jest to więc kompleks podjednostek białkowych penetrujących błonę komórkową dzięki zawartym w ich strukturze regionom hydrofobowym, tworzących w ten sposób kanał przepuszczalny dla jonów. Pobudzenie receptora NMDA prowadzi do napływu jonów wapniowych i sodowych do wnętrza komórki, a uwolnienia jonów potasowych. Receptory te są podwójnie bramkowane, zarówno w sposób zależny od potencjału błony komórkowej, jak i przez ligandy, co zasadniczo różni je od innych receptorów jonotropowych. W warunkach spoczynkowego potencjału błony komórkowej kanał jonowy jest całkowicie blokowany przez znajdujące się w jego wnętrzu jony Mg²⁺. W stanie jej depolaryzacji blokada ta jest zwalniana, co umożliwia pobudzenie receptora. Receptor NMDA posiada w swojej strukturze również szereg miejsc allosterycznych, do których przyłączają się ligandy modulujące jego aktywność. Obok miejsca wiążącego endogennych agonistów i ich kompetycyjnych antagonistów, zawiera on również punkt uchwytu glicyny, która pełni rolę koagonisty, a więc obecność jej jest niezbędna do pełnego pobudzenia receptora. Wewnątrz kanału jonowego zlokalizowane jest miejsce wiążące anestetyk dysocjacyjny fencyklidynę (PCP), które może przyłączać również dizocylinę



Ryc. 1. Schemat receptora NMDA

PCP – miejsce wiązania fencyklidyny; Glu – miejsce wiązania kwasu glutaminowego; Gli – miejsce glicynowe; PA – miejsce poliaminowe; Zn^{2+} – miejsce wiązania jonów cynku; Mg^{2+} – miejsce wiązania jonów magnezu

oraz ketaminę – związki blokujące receptor NMDA w sposób niekompetycyjny. Aktywacja receptora NMDA hamowana jest także przez jony Zn^{2+} mające swój punkt uchwytu wewnątrz kanału jonowego. Allosteryczna modulacja aktywności receptora zachodzi również za pośrednictwem miejsca wiążącego poliaminy, którego antagonistami są między innymi ifenprodyl i eliprodyl (prace pogładowe: Scatton 1993, Doble 1995, Mori i Mishina 1995).

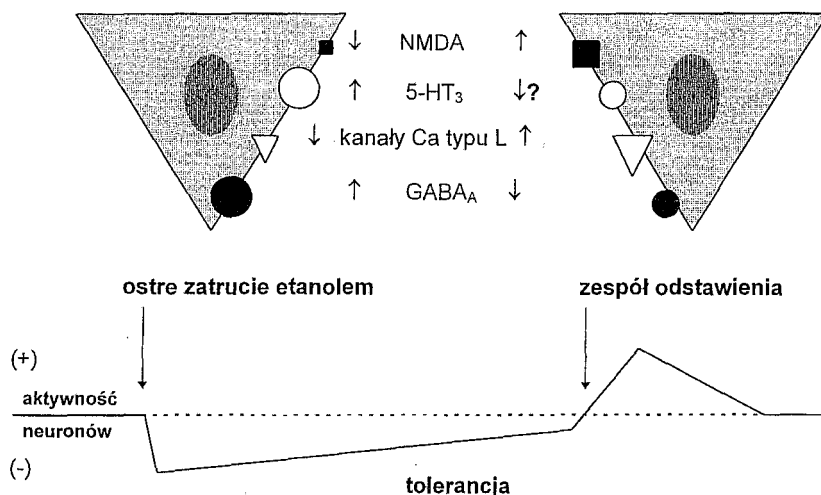
Obecnie sklonowano już podjednostki tworzące receptory NMDA. Wyróżnia się ich dwa główne typy, które w przypadku receptorów szczurzych oznaczono jako NMDAR1 (NR1) i NMDAR2 (NR2). W oparciu o różnice sekwencji aminokwasowej NR2 podzielono następnie na podtypy NR2A, NR2B, NR2C oraz NR2D. Naturalne receptory są prawdopodobnie hetero-oligomerami i składają się z podjednostki NR1 oraz co najmniej jednego typu podjednostki NR2. Wielość możliwych kombinacji strukturalnych decyduje więc o odmiennej charakterystyce receptorów NMDA obecnych w różnych miejscach OUN. Największą ekspresję podjednostek NR2A wykazano w korze mózgowej, hipokampie oraz komórkach ziarnistych mózdzku. Największą gęstością receptorów zawierających podjednostkę NR2B charakteryzuje się kora mózgowa i hipokamp oraz przegroda, skorupa, jądro ogoniaste, wzgórze i opuszka węchowa. Podjednostki NR2C znajdują się głównie w mózdzku, zaś NR2D – jedynie w niewielkich ilościach – w opuszcze węchowej, pniu mózgu i wzgórzu (Mori i Mishina 1995).

Szerokie występowanie receptorów NMDA w OUN, ich szczególne właściwości – podwójne bramkowanie i duża przepuszczalność dla jonów wapniowych – sprawiają, że są one zaangażowane w wiele różnych procesów neurofizjologicznych związanych zwłaszcza z plastycznością neuronów i długotrwałą modyfikacją transmisji synaptycznej, takich jak dojrzewanie komórek nerwowych, uczenie się i pamięć (Mori i Mishina 1995), a także regulacja progu drgawkowego (Dingledine 1986), przewodzenie czucia bólu (Dickenson i wsp. 1997), regulacja napięcia mięśniowego (Turski i wsp. 1985) i wiele innych. Natomiast nadmierna aktywacja receptorów NMDA prowadzi do efektów cytotoksycznych i degeneracji neuronów (Scatton 1993, Doble 1995).

Receptory NMDA a etanol

Etanol blokując receptory pobudzające neuron, takie jak NMDA, kainowe, czy kanały wapniowe typu L, przy jednoczesnej aktywacji receptorów GABAA i 5-HT₃, zmniejsza aktywność komórek nerwowych (prace pogładowe: Samson i Harris 1992, Hoffman 1995a, Hoffman i Tabakoff 1996, Lovinger 1997). Efekt ten jest najbardziej wyraźny po zastosowaniu pojedynczej dawki alkoholu etylowego (ryc. 2). Właściwości antagonistyczne etanolu w stosunku do receptorów NMDA potwierdzono ponad wszelką wątpliwość w badaniach w warunkach *in vitro* oraz *ex vivo* (Lovinger 1997). Wykazano między innymi, że w hodowlach komórek ziarnistych mózdzku szczura etanol hamuje napływ jonów wapniowych i produkcję cGMP wywołane inkubacją z NMDA (Hoffman 1995a). Blokuje również, stymulowane za pomocą NMDA, uwalnianie neuroprzekazników w skrawkach mózgu szczura (Fink i Göthert 1996), a także wywołane pobudzeniem tego receptora prądy jonowe w komórkach hipokampa myszy (Lovinger i wsp. 1989). Działanie antagonistyczne etanolu w stosunku do receptorów NMDA ma charakter niekompetycyjny, jednak miejsce wiążące etanol w obrębie receptora nie jest znane (Lovinger 1997). Antagonizm ten występuje już przy poziomach, jakie notuje się we krwi w czasie zwykłych spotkań towarzyskich. Objawom intoksykacji alkoholowej u ludzi, narastającej w zakresie stężeń 20–250 mg% etanolu we krwi (opóźnienie czasu reakcji, pogłębiające się zaburzenia koordynacji ruchów, upośledzenie sprawności umysłowej), odpowiada równoległe nasilenie się blokady receptorów NMDA (Lovinger i wsp. 1989). Objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego (sedacja, stupor i następnie śpiączka) pojawiające się wraz z dalszym wzrostem poziomu etanolu są już wynikiem blokowania receptorów AMPA i kainowych, jak też nieswoistym działaniem alkoholu podobnym do środków ogólnie znieczulających (Lovinger i wsp. 1989).

Podczas przewlekłej ekspozycji na alkohol etylowy obserwuje się – podobnie jak w przypadku chronicznego stosowania wielu innych agonistów bądź antagonistów – adaptacyjne zmiany receptorowe w postaci ich regulacji „w górę” lub „w dół”. Równoważą one, przynajmniej częściowo, hamujący



Ryc. 2. Zmiany aktywności niektórych receptorów jonotropowych i kanałów wapniowych typu L oraz wypadkowa aktywność neuronów w przebiegu ostrej intoksykacji etanolowej i zespołu abstynencyjnego

wpływ etanolu na aktywność neuronów. Okres ten odpowiada fazie tolerancji (ryc. 2). Wzrost liczby i wrażliwości receptorów NMDA wskutek przewlekłego podawania alkoholu etylowego (ryc. 2) opisano zarówno *in vitro* (Follesa i Ticku 1996), jak i *in vivo* w mózgu myszy (Grant i wsp. 1990) i szczurów (Sanna i wsp. 1993) otrzymujących chronicznie płynną dietę etanolową. Wzrost gęstości receptorów NMDA stwierdzono także w badaniach pośmiertnych w skrawkach mózgowi izolowanych od alkoholików (Hoffman 1995a). Regulacja „w górę” receptorów NMDA oraz kanałów wapniowych typu L, jak też odwrotne zmiany w zakresie receptorów GABA_A prowadzą do wytwarzania się stanu potencjalnej przewagi transmisji pobudzającej nad hamującą w OUN, równoważonej obecnością etanolu. Jej konsekwencje z całą mocą ujawniają się podczas odstawienia alkoholu etylowego, przyjmując postać zespołu abstynencyjnego (ryc. 2).

Etanol posiada największe powinowactwo do receptorów NMDA zawierających w swojej makrocząsteczce podjednostkę NR2B (Lovinger 1995, Fink i Göthert 1996), a więc również do struktur mózgowia o największej gęstości tak zbudowanych receptorów (patrz: rozdział pt. Struktura i funkcja receptorów NMDA). Ostatnio wykazano, że alkohol podawany przewlekle wpływa na podjednostki NR2B na poziomie transkrypcyjnym, zaś na NR1 na poziomie potranskrypcyjnym (Kumari i Ticku 1998). Działa zatem na genetyczne mechanizmy związane z ekspresją receptorów NMDA.

Ekspresja podjednostek budujących receptory NMDA ulega zmianie wraz z dojrzewaniem komórek OUN. U szczurów w okresie prenatalnym występują jedynie receptory zawierające podjednostkę NR2B oraz – w małej ilości – NR2D. Po urodzeniu podjednostki NR2A i NR2B występują już

w jednakowej gęstości (Mori i Mishina 1995). Towarzyszy temu szereg zmian czynnościowych receptorów NMDA, między innymi spadek ich wrażliwości na etanol (Lovinger 1995). Wartym odnotowania jest fakt, że antagonistą miejsca poliaminowego – ifenprodyl wykazuje podobną do etanolu wybiórczość w stosunku do receptorów zawierających podjednostkę NR2B (Lovinger 1995, Fink i Göthert 1996).

Amnestyczne działanie alkoholu etylowego

Alkohol etylowy wywiera efekt amnestyczny zarówno u ludzi, jak i u zwierząt (Bond 1979, Glenn i wsp. 1988). U podłoża takiego działania może leżeć między innymi blokowanie receptorów NMDA, jako że odgrywają one kluczową rolę w formowaniu pamięci na poziomie neuronalnym. Zmiany zachodzące w synapsach w czasie uczenia się, leżące u podstaw zapamiętywania i przechowywania informacji w mózgu – tzw. długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. long-term potentiation, LTP) – związane są ściśle z aktywacją receptorów NMDA (Danysz i wsp. 1995, Mori i Mishina 1995).

Dane doświadczalne potwierdzają korzystny wpływ na proces zapamiętywania związków nasilających przekaznictwo glutamatergiczne i działanie amnestyczne antagonistów receptorów NMDA (Danysz i wsp. 1995). Zarówno antagoniści kompetyjni, jak i niekompetyjni antagoniści miejsca fenicyklidynowego (Parada-Turska i Turski 1990) czy glicynowego (Danysz i Wróblewski 1989) zaburzają – podobnie jak etanol – procesy uczenia się w modelach doświadczalnych u myszy i szczurów. Właściwości amnestycznych nie wykazują natomiast antagoniści miejsca poliaminowego (Perrault i wsp. 1990, Patat i wsp. 1994). Co ciekawe, właśnie związek należący do tej grupy antagonistów NMDA – ifenprodyl istotnie osłabia działanie amnestyczne alkoholu etylowego w teście unikania biernego u myszy (Buczko i wsp. 1998).

Alkohol etylowy a drgawki

Wiele danych wskazuje na istotną rolę stanu aktywności układu glutamatergicznego w tworzeniu wyładowań padaczkowych w komórkach OUN. Pobudzenie receptorów NMDA wiąże się z obniżeniem progu drgawkowego. Iniekcje aminokwasów pobudzających – glutaminianu lub asparaginianu do struktur korowych lub podkorowych mózgu – wywołują konwulsje u zwierząt doświadczalnych (Chapman i Meldrum 1993). Podawanie NMDA jest także jedną z eksperymentalnych metod wywoływania drgawek (Kulkarni i wsp. 1990). U ludzi cierpiących na padaczkę stwierdzano podwyższone stężenie glutaminianu w surowicy, a także wzrost gęstości receptorów NMDA w korze otaczającej ognisko padaczkowe. Ponadto opisano zwiększone stężenie glutaminianu w przestrzeni pozakomórkowej towarzyszące występowaniu drgawek

zarówno u pacjentów z napadami ogniskowymi, jak i u zwierząt z doświadczalnie wywołanym ogniskiem padaczkowym (Chapman i Meldrum 1993).

Zahamowanie transmisji glutamatergicznej wiąże się natomiast z efektem przeciwdrgawkowym. Antagoniści receptorów NMDA, działający w obrębie różnych miejsc allosterycznych tego receptora, wywierają takie działanie w wielu modelach eksperymentalnych epilepsji (hamują drgawki wywołane bodźcami świetlnymi, dźwiękowymi, stymulacją elektryczną, czy indukowane chemicznie za pomocą NMDA, antagonistów receptora GABA i wielu innych środków drgawkotwórczych) (Chapman i Meldrum 1993).

Podobnie etanol podany jednorazowo wykazuje właściwości przeciwdrgawkowe. Hamuje prokonwulsyjne działanie NMDA (Kulkarni i wsp. 1990, Danysz i wsp. 1992), kwasu kainowego i pikrotoksyny (Kulkarni i wsp. 1990) u szczurów. Zaobserwowano także, że efekty przeciwdrgawkowe etanolu i innego antagonisty NMDA – dizocyliny sumują się (Kulkarni i wsp. 1990).

Z odmienną sytuacją mamy do czynienia w przypadku przewlekłej ekspozycji na alkohol etylowy. W chwili jego nagłego odstawienia, gdy poziom etanolu we krwi i w mózgu gwałtownie spada, ujawnia się zwiększona aktywność układu glutamatergicznego (Whittington i wsp. 1995), co prawdopodobnie leży u podłoża napadów drgawkowych pojawiających się w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego (Grant i wsp. 1990). Przemawiają za tym badania z użyciem kwasu N-metylo-D-asparaginowego, który w stężeniach obojętnych dla zwierząt kontrolnych powoduje nasilenie drgawek u myszy (Grant i wsp. 1990) i szczurów (Sanna i wsp. 1993) z zespołem odstawienia. Stwierdzono ponadto, że u myszy z genetyczną podatnością na występowanie drgawek w alkoholowym zespole abstynencyjnym (ang. Withdrawal Seizure Prone), jeszcze przed ekspozycją na etanol, istnieje w mózgu większa ilość receptorów NMDA (miejsc wiążących dizocylinę) niż u zwierząt opornych (ang. Withdrawal Seizure Resistant) i różnica ta powiększa się wskutek chronicznego podawania alkoholu etylowego (Hoffman 1995a). Co więcej, wykazano, że maksymalne nasilenie drgawek w przebiegu zespołu odstawienia u myszy koreluje w czasie ze zwiększeniem się miejsc wiążących dizocylinę (Gulya i wsp. 1991, Hoffman i Tabakoff 1996). Zwiększoną wrażliwość na drgawkotwórcze działanie NMDA, podobnie dobrze skorelowaną w czasie ze wzrostem liczby miejsc wiążących dizocylinę, wykazują po odstawieniu alkoholu uzależnione szczury (Sanna i wsp. 1993). Wiązanie dizocyliny obniża się wraz ze spadkiem nasilenia drgawek i w chwili, gdy osiąga poziom kontrolny nie obserwuje się już objawów abstynencyjnych (Gulya i wsp. 1991, Sanna i wsp. 1993).

Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje ponadto na udział receptorów NMDA w mechanizmach komórkowych związanych ze zjawiskiem roznieciania drgawek (ang. „kindling”) (Mody i Heinemann 1987). Polega ono na tym, że wielokrotnie powtarzany elektryczny lub chemiczny bodziec podprogowy powoduje w końcu obniżenie progu drgawkowego i zwiększoną podatność na występowanie drgawek prowokowanych chemicznie bądź elektrycznie. Powtarzające się stany nadpobudliwości komórek nerwowych w czasie kolejnych zespołów

odstawienia działają jako „bodziec rozniecający”. Dochodzi wówczas do wzrostu wrażliwości na bodźce drgawkotwórcze i powstania tolerancji na przeciw-drgawkowe działanie pojedynczych dawek etanolu (Kokka i wsp. 1993). Tym tłumaczy się fakt, że zarówno u zwierząt laboratoryjnych, jak i u ludzi każdy następny zespół abstynencyjny przybiera coraz cięższy obraz kliniczny (Brown i wsp. 1988, Lovinger 1993, Becker i wsp. 1997).

Na podstawie przytoczonych wyżej danych można oczekiwać, że zahamowanie nadmiernej transmisji glutamatergicznej w alkoholowym zespole abstynencyjnym mogłoby przynieść korzystny efekt terapeutyczny. I rzeczywiście, CGP 39551 (kompetycyjny antagonist receptorów NMDA) zmniejsza nadpobudliwość neuronów izolowanych od zwierząt z zespołem odstawienia (Ripley i Little 1995). Przeciwdrgawkowe działanie wielu antagonistów receptorów NMDA (między innymi: CGP 39551, CPP, dizocyliny, L-701324, ifenprodylu, eliprodylu) w zespole odstawienia wykazano również *in vivo* u myszy i szczurów (Grant i wsp. 1990, Liljequist 1991, Riaz i Faingold 1994, Kotlinska i Liljequist 1996, Buczko i wsp. 1998).

Alkohol etylowy a organiczne uszkodzenia OUN

Blokowanie receptorów NMDA odpowiada za działanie neuroprotektcyjne, które obserwuje się po podaniu pojedynczej dawki etanolu (Takadera i wsp. 1990, Chandler i wsp. 1993b). Receptory NMDA wyróżniają się tym, że ich zbyt silna aktywacja powoduje nieodwracalne uszkodzenie neuronów poprzez przeładowanie wapniem z następczym uaktywnieniem enzymów proteolitycznych, uwolnieniem toksycznych ilości tlenu azotu i wolnych rodników (Scatton 1993, Olney 1994, Doble 1995, Mori i Mishina 1995). Zjawisko to zostało nazwane ekscytotoksycznością glutaminianu. Przed tym niebezpiecznym efektem chroni komórkę wspomniana już, zależna od potencjału błony komórkowej, blokada receptorów NMDA przez jony magnezu. Jednakże w wielu stanach patologicznych OUN (udar niedokrwienny, urazy, przewlekłe choroby neurodegeneracyjne, hipoglikemia, padaczka) kwas glutaminowy uwalniany w nadmiarze znosi tę fizjologiczną blokadę, co prowadzi do uszkodzenia tkanki mózgowej (Scatton 1993, Doble 1995). Efekt taki można uzyskać doświadczalnie podając zwierzętom kwas glutaminowy, a także *in vitro* – inkubując fragmenty tkanki mózgowej z glutaminianem lub NMDA. Wykazano, iż w tym ostatnim modelu etanol, podobnie jak inni antagoniści receptora NMDA, hamuje uszkodzenie neuronów (Chandler i wsp. 1993a). Ponadto antagoniści receptora NMDA zmniejszają uszkodzenie mózgu związane ze stanem padaczkowym, hipoglikemią, hipoksją, urazem mechanicznym, niedoborem tiaminy, w modelu zwierzęcym choroby Parkinsona oraz udaru niedokrwiennego (Langlais i Zhang 1993, Olney 1994, Doble 1995). Okazało się jednak, że większość z nich wywiera niepożądane działania psychotropowe. Co więcej, badania na zwierzętach wykazały, że substancje te mające, jak się spodziewano, chronić komórki OUN,

same – zwłaszcza podawane chronicznie – wywołują trwałe uszkodzenia neuronów (Olney 1994). Przeszkodę w ich zastosowaniu klinicznym stanowi też wspomniany wcześniej efekt amnestyczny, pobudzenie motoryczne czy ataksja. Duże nadzieje pokłada się w antagonistach miejsca poliaminowego (ifenprodyl, eliprodyl) o nieco innym profilu psychofarmakologicznym (Perrault i wsp. 1990), pozbawionych tych niekorzystnych działań (Duval i wsp. 1992, Patat i wsp. 1994, Buczek i wsp. 1998).

W odróżnieniu od jednorazowego podania, etanol przyjmowany przewlekłe – podobnie jak większość antagonistów receptorów NMDA – jest neurotoksyną. Zmiany degeneracyjne OUN obserwowane w przebiegu choroby alkoholowej przyjmują postać zaniku kory okolicy czołowo-skroniowej, zaniku mózdzku, ciała suteczkowatych i wzgórza (zespół Wernicke-Korsakowa), rzadziej zaś zaniku ciała modzelowatego (zespół Marchiafavy-Bignamiego) czy mielinozy środkowej mostu. Przewlekła intoksykacja etanolowa, poprzez wzrost liczby punktów uchwytu dla glutaminianu, uwrażliwia neurony na jego działanie (Chandler i wsp. 1993b, Iorio i wsp. 1993, Lovinger 1993). Nadaktywność receptorów NMDA podczas kolejnych epizodów zespołu odstawienia, prowadząc do ekscytotoksycznej śmierci komórek nerwowych, jest istotnym mechanizmem odpowiedzialnym za organiczne uszkodzenia mózgu związane z nadużywaniem alkoholu (Lovinger 1993). Co więcej, powtarzające się zespoły abstynencyjne prowadzą – na drodze kindlingu – nie tylko do nasilania się drgawek, ale także narastania zmian degeneracyjnych w OUN (Hoffman 1995b) i deficytów poznawczych (Bond 1979, Glenn i wsp. 1988).

Szczególną postacią alkoholowego uszkodzenia OUN jest zespół Wernicke-Korsakowa, którego głównym czynnikiem patogenetycznym jest niedobór tiaminy. Alkohol zaburza wchłanianie tej witaminy w przewodzie pokarmowym, a także – poprzez bezpośredni wpływ na przemiany enzymatyczne w OUN – obniża stężenie jej aktywnej formy (Butterworth 1995). U zwierząt z deficytem tiaminy, w strukturach szczególnie wrażliwych na jej niedobór (wzgórze, podwzgórze, ciała suteczkowate) stwierdzono zwiększone stężenie pozakomórkowego glutaminianu (Langlais i Zhang 1993). Jego ekscytotoksyczne działanie może być jednym z mechanizmów prowadzących do uszkodzenia tych regionów i rozwoju zespołu Wernicke-Korsakowa (Butterworth 1995). Hipotezę taką może potwierdzać fakt zmniejszania utraty komórek wzgórza po zastosowaniu dizocylpiny w modelu zwierzęcym tego schorzenia (Langlais i Zhang 1993, Lovinger 1993).

Tolerancja w przebiegu uzależnienia od alkoholu etylowego

Udział przekąźnictwa glutamatergicznego w procesach neuroadaptacyjnych odpowiedzialnych za rozwój tolerancji w przebiegu zależności alkoholowej nie jest dostatecznie poznany. Są jednak pewne dowody na związek receptorów NMDA z rozwojem tego zjawiska, nie tylko w uzależnieniu od alkoholu, lecz

także od morfiny i diazepamu (Hoffman 1995a). W przypadku, gdy z podawaniem danej substancji kojarzone są określone bodźce z otoczenia, kluczową rolę w rozwoju tolerancji na jej działanie odgrywa warunkowanie, czyli uczenie się. Biorąc pod uwagę fakt, że aktywacja receptorów NMDA odgrywa znaczącą rolę w procesach pamięciowych można przypuszczać, że właśnie nasilenie transmisji glutamatergicznej bierze udział w powstawaniu tej formy tolerancji. I rzeczywiście, wiele danych doświadczalnych potwierdza hamujący wpływ antagonistów receptorów NMDA na rozwój tolerancji na niektóre działania etanolu u gryzoni, na przykład na jego efekt hipnotyczny (Hoffman 1995a, Karcz-Kubicha i Liljequist 1995). Z drugiej strony nie wykazano odwrotnego efektu związków stymulujących przekąźnictwo glutamatergiczne, w tym NMDA, które z kolei, ułatwiając procesy uczenia się miałyby nasilać rozwój tolerancji (Karcz-Kubicha i Liljequist 1995). Udział receptorów NMDA w powstawaniu zjawiska tolerancji jest więc niejasny i wymaga dalszych badań.

Uzależnienie psychiczne od alkoholu etylowego

Układ aminokwasów pobudzających odgrywa prawdopodobnie pewną rolę w działaniu wzmacniającym etanolu, odpowiedzialnym za rozwój uzależnienia psychicznego. System glutamatergiczny wywiera toniczny, hamujący wpływ na neurony dopaminergiczne (Hoffman i Tabakoff 1996). Etanol, hamując receptory NMDA, nasila uwalnianie dopaminy (Samson i Harris 1992) w układzie mezolimbicznym, szczególnie w obszarze tzw. brzuszego prążkowie (nucleus accumbens). Zwiększenie aktywności neuronów dopaminergicznych w tych strukturach, będących podłożem anatomicznym układu nagrody w mózgu, jest wspólną cechą wielu substancji uzależniających.

W alkoholowym zespole abstynencyjnym wzrasta toniczne hamujące oddziaływanie pobudzonego układu glutamatergicznego na neurony dopaminergiczne. Prowadzi to do znacznego spadku transmisji dopaminergicznej z następowym podwyższeniem progu układu nagrody. Leży to prawdopodobnie u podłoża przemijających zaburzeń afektywnych pojawiających się po odstawieniu alkoholu etylowego (Hoffman i Tabakoff 1996). W działaniu wzmacniającym etanolu pośredniczą jednak również i inne systemy receptorowe, jak na przykład receptory serotoninerdyczne 5-HT₃, opioidowe μ czy cholinergiczne typu N (Samson i Harris 1992, Hoffman i Tabakoff 1996, Kostowski 1996).

Antagoniści miejsca fencyklidynowego receptora NMDA mogą być „substytutem” etanolu w teście bodźca wewnętrznego (różnicującego, ang. „discriminative stimulus”) u wielu gatunków zwierząt laboratoryjnych (Shelton i Balster 1994, Bieńkowski i wsp. 1996). Podobne działanie zaobserwowano w odniesieniu do antagonistów miejsca glicynowego. Substancje te mogą być więc niejako „podstawiane” za etanol, co stanowi dowód podobnego mechanizmu działania tych związków. Co ciekawe, właściwości takich nie wykazuje antagonistą miejsca poliaminowego – eliprodyl (Kotlinska i Liljequist 1997).

Inne działania alkoholu etylowego

Hamowaniem aktywności receptorów NMDA próbuje się tłumaczyć ataksję, miorelaksację czy działanie anksjolityczne etanolu. Okazuje się bowiem, iż podobnie jak w przypadku efektu amnestycznego, neuroprotekcijnego czy przeciwdrgawkowego, są to zjawiska wspólne dla alkoholu i antagonistów receptorów NMDA (Danysz i wsp. 1992). Podobnie efekt hipnotyczny etanolu, manifestujący się u myszy i szczurów snem połączonym z utratą odruchu wstawania, może być znacznie wzmocniony dodatkowym podaniem zarówno kompetycyjnych, jak i niekompetycyjnych antagonistów receptorów NMDA (Daniell 1991, Beleslin i wsp. 1997). Wyjątkiem jest antagonistą miejsca poliaminowego ifenprodyl, który istotnie redukuje efekt hipnotyczny etanolu u myszy (Buczko i wsp. 1998).

Piśmiennictwo

1. Becker H.C., Diaz-Granados J.L., Weathersby R.T.: Repeated ethanol withdrawal experience increases the severity and duration of subsequent withdrawal seizures in mice. *Alcohol* 1997, 14, 319–326.
2. Beleslin D.B., Djokanović N., Jovanović-Mićić D., Samardeić R.: Opposite effects of GABA_A and NMDA receptor antagonists on ethanol-induced behavioral sleep in rats. *Alcohol* 1997, 14, 167–173.
3. Bieńkowski P., Stefański R., Kostowski W.: Competitive NMDA receptor antagonist, CGP 40116, substitutes for the discriminative stimulus effects of ethanol. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 314, 277–280.
4. Bond N.W.: Impairment of shuttlebox avoidance learning following repeated alcohol withdrawal episodes in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1979, 11, 589–591.
5. Brown M.E., Anton R.F., Malcolm R., Ballenger J.C.: Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol. Psychiat.* 1988, 23, 507–514.
6. Buczko W., Małinowska B., Pawlak D.G., Pawlak R., Göthert M.: Ifenprodil influences changes in mice behaviour related to acute and chronic ethanol administration. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1998, w druku.
7. Butterworth R.F.: Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. *Met. Brain Dis.* 1995, 10, 1–8.
8. Chandler L.J., Newsom H., Sumners C., Crews F.: Chronic ethanol exposure potentiates NMDA excitotoxicity in cerebral cortical neurons. *J. Neurochem.* 1993a, 60, 1578–1581.
9. Chandler L.J., Sumners C., Crews F.T.: Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993b, 17, 54–60.
10. Chapman A.G., Meldrum B.S.: Excitatory amino acid antagonists and epilepsy. *Biochem. Soc. Trans.* 1993, 21, 106–110.
11. Daniell L.C.: Effect of CGS 19755, a competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on general anesthetic potency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991, 40, 767–769.
12. Danysz W., Wróblewski J.T.: Amnestic properties of glutamate receptor antagonists. *Neurosc. Res. Comm.* 1989, 5, 9–18.
13. Danysz W., Dyr W., Jankowska E., Glazewski S., Kostowski W.: The involvement of NMDA receptors in acute and chronic effects of ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 499–504.
14. Danysz W., Zajączkowski W., Parsons C.G.: Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav. Pharmacol.* 1995, 6, 455–473.

15. Dickenson A.H., Chapman V., Green G.M.: The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen. Pharmacol.* 1997, 28, 633–638.
16. Dingledine R., Hynes M.A., King G.L.: Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. *J. Physiol.* 1986, 380, 175–189.
17. Doble A.: Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. *Therapie* 1995, 50, 319–337.
18. Duval D., Roome N., Gauffeny C., Nowicki J.P., Scatton B.: SL 82.0715, an NMDA antagonist acting at the polyamine site, does not induce neurotoxic effects on rat cortical neurons. *Neurosci. Lett.* 1992, 137, 193–197.
19. Fink K., Göthert M.: Both ethanol and ifenprodil inhibit NMDA-evoked release of various neurotransmitters at different, yet proportional potency: potential relation to NMDA receptor subunit composition. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 354, 312–319.
20. Follesa P., Ticku M.K.: Chronic ethanol-mediated up-regulation of the N-methyl-D-aspartate receptor polypeptide subunits in mouse cortical neurons in culture. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 13297–13299.
21. Glenn S.W., Parsons O.A., Sinha R., Stevens L.: The effects of repeated withdrawals from alcohol on the memory of male and female alcoholics. *Alcohol Alcoholism* 1988, 23, 227–342.
22. Grant K.A., Valverius P., Hudspith M., Tabakoff B.: Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 176, 289–296.
23. Gulya K., Grant K.A., Valverius P., Hoffman P.L., Tabakoff B.: Brain regional specificity and time-course of changes in the NMDA receptor-ionophore complex during ethanol withdrawal. *Brain Res.* 1991, 547, 129–134.
24. Hoffman P.L.: Effects of alcohol on excitatory amino acid receptor function. W: Kranzler H.R. (red.): *The pharmacology of alcohol abuse.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1995a, 75–102.
25. Hoffman P.L.: Glutamate receptors in alcohol withdrawal-induced neurotoxicity. *Met. Brain Dis.* 1995b, 10, 73–79.
26. Hoffman P.L., Tabakoff B.: Alcohol dependence: a commentary on mechanisms. *Alcohol Alcoholism* 1996, 31, 333–340.
27. Iorio K.R., Tabakoff B., Hoffman P.L.: Glutamate-induced neurotoxicity is increased in cerebellar granule cells exposed chronically to ethanol. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 248, 209–212.
28. Karcz-Kubicha M., Liljequist S.: Effects of post-ethanol administration of NMDA and non-NMDA receptor antagonists on the development of ethanol tolerance in C57B1 mice. *Psychopharmacol.* 1995, 120, 49–56.
29. Kokka N., Sapp D.W., Taylor A.M., Olsen R.W.: The kindling model of alcohol dependence: similar persistent reduction in seizure threshold to pentylenetetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylenetetrazol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993, 17, 525–531.
30. Kostowski W.: 5-HT₃ receptors and central effects of ethanol. *Pol. J. Pharmacol.* 1996, 48, 243–254.
31. Kotlinska J., Liljequist S.: Oral administration of glycine and polyamine receptor antagonists blocks ethanol withdrawal seizures. *Psychopharmacol.* 1996, 127, 238–244.
32. Kotlinska J., Liljequist S.: The NMDA/glycine receptor antagonist, L-701.324, produces discriminative stimuli similar to those of ethanol. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 332, 1–8.
33. Kulkarni S.H., Metha A.K., Ticku M.K.: Comparison of anticonvulsant effect of ethanol against NMDA-, kainic acid- and picrotoxin-induced convulsions in rats. *Life Sci.* 1990, 46, 481–487.
34. Kumari M., Ticku M.: Ethanol and regulation of the NMDA receptor subunits in fetal cortical neurons. *J. Neurochem.* 1998, 70, 1467–1473.
35. Langlais P.J., Zhang S.X.: Extracellular glutamate is increased in thalamus during thiamine deficiency-induced lesions and is blocked by MK-801. *J. Neurochem.* 1993, 61, 2175–2182.
36. Liljequist S.: The competitive NMDA receptor antagonist, CGP 39551, inhibits ethanol withdrawal seizures. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 192, 197–198.
37. Lovinger D.M., White G., Weight F.F.: Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989, 243, 1721–1724.

38. Lovinger D.M.: Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993, 17, 19–27.
39. Lovinger D.M.: Developmental decrease in ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in rat neocortical neurons: relation to the actions of ifenprodil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 274, 164–172.
40. Lovinger D.M.: Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997, 356, 267–282.
41. Mody I., Heinemann U.: NMDA receptors of dentate gyrus granule cells participate in synaptic transmission following kindling. *Nature* 1987, 326, 701–704.
42. Mori H., Mishina M.: Structure and function of the NMDA receptor channel. *Neuropharmacol.* 1995, 34, 1219–1237.
43. Olney J.W.: Neurotoxicity of NMDA receptor antagonists: an overview. *Psychopharmacol. Bull.* 1994, 30, 533–540.
44. Parada-Turska J., Turski W.A.: Excitatory amino acid antagonists and memory: Effect of drugs acting at N-methyl-D-aspartate receptors in learning and memory tasks. *Neuropharmacol.* 1990, 29, 1111–1116.
45. Patat A., Molinier P., Hergueta T., Brohier S., Zieleniuk I., Danjou Ph., Warot D., Puech A.: Lack of amnestic, psychotomimetic or impairing effect on psychomotor performance of eliprodil, a new NMDA antagonist. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 9, 155–162.
46. Perrault G., Morel E., Joly D., Sanger D.J., Zivkovic B.: Differential neuropsychopharmacological profiles of NMDA antagonists: ifenprodil-like, PCP-like and CPP-like compounds. *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 183, 942.
47. Riaz A., Faingold C.L.: Seizures during ethanol withdrawal are blocked by focal microinjection of excitant amino acid antagonists into the inferior colliculus and pontine reticular formation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994, 18, 1456–1462.
48. Ripley T.L., Little H.J.: Ethanol withdrawal hyperexcitability in vitro is selectively decreased by a competitive NMDA receptor antagonist. *Brain Res.* 1995, 699, 1–11.
49. Samson H.H., Harris R.A.: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992, 13, 106–211.
50. Sanna E., Serra M., Cossu A., Colombo G., Follesa P., Cuccheddu T., Concas A., Biggio G.: Chronic ethanol intoxication induces differential effects on GABAA and NMDA receptor function in the rat brain. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993, 17, 115–123.
51. Scatton B.: The NMDA receptor complex. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1993, 7, 389–400.
52. Shelton K.L., Balster R.L.: Ethanol drug discrimination in rats: substitution with GABA agonists and NMDA antagonists. *Behav. Pharmacol.* 1994, 5, 441–450.
53. Takadera T., Suzuki R., Mohri T.: Protection by ethanol of cortical neurons from N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity is associated with blocking calcium influx. *Brain Res.* 1990, 537, 109–114.
54. Turski L., Schwarz M., Turski W.A., Klockgether T., Sontag K.-H., Collins J.F.: Muscle relaxant action of excitatory amino acid antagonists. *Neurosci. Lett.* 1985, 53, 321–326.
55. Whittington M.A., Lambert J.D.C., Little H.J.: Increased NMDA receptor and calcium channel activity underlying ethanol withdrawal hyperexcitability. *Alcohol Alcoholism* 1995, 30, 105–114.