

Alkohol og anæstesi

Trandum, Christa; Westh, Peter; Jørgensen, K.; Mouritsen, O.G.

Published in:
Aktuel Naturvidenskab

Publication date:
1999

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Trandum, C., Westh, P., Jørgensen, K., & Mouritsen, O. G. (1999). Alkohol og anæstesi. *Aktuel Naturvidenskab*, 1999(4), 4-7.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@ruc.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Alkohol og anæstesi

Bio-fysik

Hvordan virker bedøvelsesmidler på celledniveau? Det ved vi forbausende lidt om på trods af, at vi bruger midlerne næsten hver dag. På DTU prøver man at kortlægge nogle af mekanismerne.



Figur 1. Lattergas blev første gang anvendt som bedøvelsesmiddel i midten af forrige århundrede. Imidlertid havde den engelske kemiker Humphry Davy allerede i begyndelsen af 1800-tallet gjort lattergas eller dinitrogen-oxid kendt som rusmiddel. Blandt borgerskabet i London var såkaldte "Inhalations parties" på denne tid populære.

Bevidsthed og hukommelse er begreber, som er nært knyttet til hinanden og som har optaget filosoffer, videnskabsmænd og lægmand i århundrede. Hvem har således ikke af og til ønsket sig at kunne huske lidt bedre eller måske bare at kunne holde hovedet klart? Men hvordan bærer vi os egentlig ad med at huske f.eks. beskeder, salmevers eller fysiske formler, og hvorfor kan vi nogle gange ikke engang huske de mest elementære ting?

Lad det være sagt med det samme – det er ikke målet med denne artikel at give svaret på disse store spørgsmål! Imidlertid er det sjovt, at mennesket, i lyset af denne manglende forståelse af sin egen bevidsthed, ligeså længe har benyttet sig af alkohol og andre rusmidler til at påvirke bevidstheden. Det

gælder lige fra brugen af en ordentlig tår bedøvende whisky til patienten før en operation, som vi kender det fra utallige sørover og cowboy-film, til de såkaldte "bevidsthedsudvidende" stoffer, som var populære blandt hippierne i 60'erne og 70'erne.

Også i vores moderne samfund har anæstetika (bedøvelsesmidler) til dels indtaget en naturlig plads. Læger og tandlæger benytter rutinemæssigt anæstetika til kortvarigt at frarøve deres patienter bevidstheden før en operation, og de fleste voksne mennesker kan formentlig nikke genkendende til det faktum, at indtagelse af meget alkohol ledsages af en række fysiske effekter; det være sig nedsat følsomhed over for sansepåvirkninger (så som smags- og lugtesans), nedsat

hukommelse eller reduceret reaktionshastighed.

På den baggrund er det derfor overraskende for mange, at de grundlæggende molekylære mekanismer bag alkohols (ethanol) og generelle anæstetikas biologiske effekt ikke er kendt. Doseringen af bedøvelsesmidler hos lægen og tandlægen er i stor udstrækning baseret på nogle få, empiriske observationer, og forskningen inden for dette område er derfor stadigvæk i dag, på tærskelen til det 21. århundrede, spredt og uden noget egentligt teoretisk grundlag.

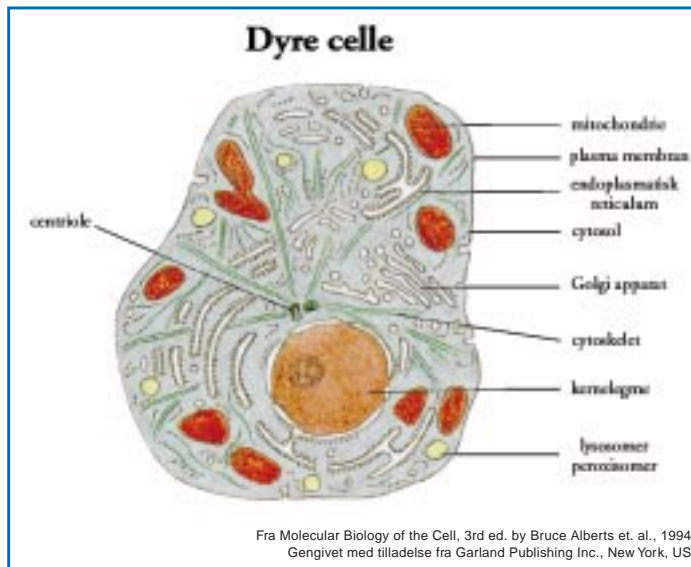
Hvilke stoffer er gode bedøvelsesmidler?

Anæstesiologi er videnskaben, der beskæftiger sig med bedøvelsesmidler og deres effekt på kroppen. Man skelner mellem

Af Christa Trandum, Peter Westh, Kent Jørgensen og Ole G. Mouritsen

to typer anæstetika; lokale anæstetika, der som navnet antyder, virker lokalt (det vil hyppigst være den form for bedøvelse ens tandlæge benytter), og generelle anæstetika, herunder alkohol, som virker uspecifikt på hele centralnervesystemet. Selvom effekten af alkohol og generelle anæstetika på centralnervesystemet er velkendt, er moderne anæstesiologi baseret på nogle få markante eksperimentelle observationer. Blandt disse anses den såkaldte *Meyer-Overton korrelation*, der stammer fra omkring århundredeskiftet, for at være af fremtrædende betydning.

Meyer og Overton opdagede, at der er en sammenhæng mellem en kemisk forbindelse opløselighed i olie og dens styrke som bedøvelsesmiddel; jo mere olie-opløselig en kemisk forbindelse er, jo bedre virker den som bedøvelsesmiddel. Et fælles kemisk træk for den gruppe forbindelser, der under ét kaldes generelle anæstetika, er da også, at de alle er hydrofobe eller indeholder hydrofobe grupper, som er opløselige i olie



Figur 2. Skematisk billede af et tværsnit gennem en biologisk celle.

men næsten uopløselige i vand (*hydrofob* = vandskyende). Her ud over har generelle anæstetika ikke mange fællesstræk; kemisk set udgør de en strukturelt meget forskelligartet gruppe, der omfatter så forskellige molekyler som alkoholer, ethere, halogenerede alkaner (lattergas) og de tungere ædelgasser.

Sammenhængen mellem et stofs opløselighed i olie og dets styrke som bedøvelsesmiddel ledte naturligt til den antagelse, at effekten af alkohol og anæstetika induceres via

påvirkning af cellemembranen. Årsagen til dette skal findes i cellemembranens opbygning.

Cellemembranen

Alle celler er omgivet af en cellemembran, der afgrænser cellens indre med dens livsprocesser fra dens omgivelser. Membranen består af et dobbeltlag af *lipider* dvs. fedtstoffer, i hvilke en række proteinmolekyler er indlejret. Lipiderne har en *hydrofil* (vandopløselig) ende, der vender ud mod omgivelserne og en *hydrofob* (vandskyende) ende, som vender mod det andet *lipidlag* (se figur 3).

Dette *lipiddobbeltlag* udgør et centralt element i alle cellemembraner og har først og fremmest som funktion at danne en *permeabilitetsbarriere* mellem cellens indre og dens omgivelser. Lipiddobbeltlaget forhindrer således vandopløselige molekyler i uden videre at komme gennem membranen, mens mere specielle membranrelaterede funktioner, som transport af ioner og større molekyler over cellemembranen, varetages af *membranproteinerne*.

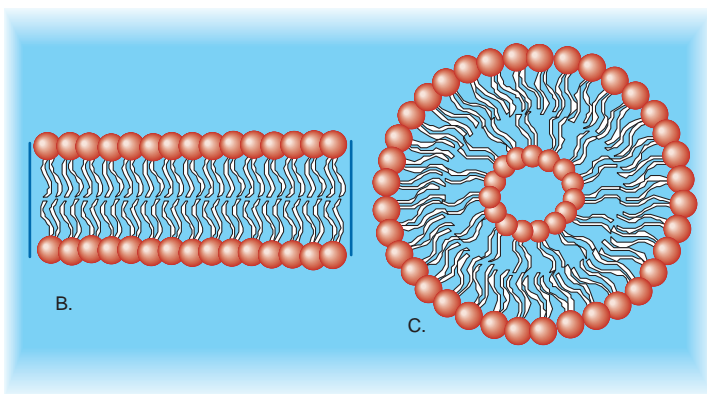
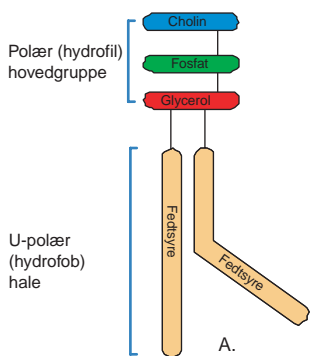
Da alkoholer og generelle anæstetika, som nævnt ovenfor, er helt eller delvis vand-uopløselige, udgør den *hydrofobe* del af *lipiddobbeltlaget* et godt opløsningsmiddel for disse stoffer. Sammenholdt med Meyer-Overton korrelationen er be-

stemmelsen af såkaldte fordelingskoefficienter, der er et mål for fordelingen af et givent anæstetika mellem vandfasen og *lipiddobbeltlaget* derfor en vigtig parameter inden for anæstesi-forskningen (se boks).

Mulige mekanismer

På trods af at lægevidenskaben altså i næsten 100 år har draget nytte af Meyer og Overtons observation, når en patient skal bringes i narkose, er man i dag ikke kommet meget tættere på gåden om, hvordan bedøvelsesmidler virker på et molekylært niveau. Ud over antagelsen om, at cellemembranen er central for bedøvelsesprocessen, deler forskningen inden for området sig i to hovedteorier;

- ☉ generel anæstesi indtræder som en følge af, at anæstetika bindes direkte til



Figur 3. Fosfolipidmolekyle (a) og nogle af de lipidagregater (b-c), der dannes i vand. Fosfolipid med vandopløseligt hovede og olieopløselig hale i form af to kulbrintekæder. (b): Lipiddobbeltlag. (c): Lukket lipiddobbeltlag (her vist i tværsnit) – også kaldet en vesikel eller et liposom.

Meyer-Overton korrelationen

Den simpleste og hyppigst benyttede model anæstesiologer, molekylærbioologer og biofysikere bruger, når de studerer eller diskuterer vekselvirkningen mellem alkohol eller anæstetika og membraner er baseret på Meyer-Overton korrelationen. Det er en model, som antager, at alkoholmolekylerne eller anæstetikummolekylerne kun kan forekomme i to tilstande, opløst i membranen eller opløst i det vand, der omgiver membranen. Denne fordeling af alkoholmolekyler eller anæstetikummolekyler mellem de to faser kaldes fordelingskoefficienten eller partitioningkoefficienten, og udtrykkes som:

$$K_p = \frac{X_{lipid}}{X_{vand}}$$

hvor X_{lipid} og X_{vand} angiver molbrøken af alkohol i henholdsvis lipid og vand. Fordelingskoefficienten er specifik for det enkelte anæstetikum.

Et eksempel på brugen af fordelingskoefficienter kan man få i **Sundhedsstyrelsens** folder "*Fakta om Alkohol*", som man kan få på apotekerne. Her kan man læse, at kvinder ikke kan tåle at drikke så meget som mænd, selv når de vejer præcist det samme. Det skyldes, at mænd indeholder mere vand end kvinder – i gennemsnit 68% mod 55%.

specifikke *receptorer* på *iontransportkanalerne* i nerve-membranen, eller

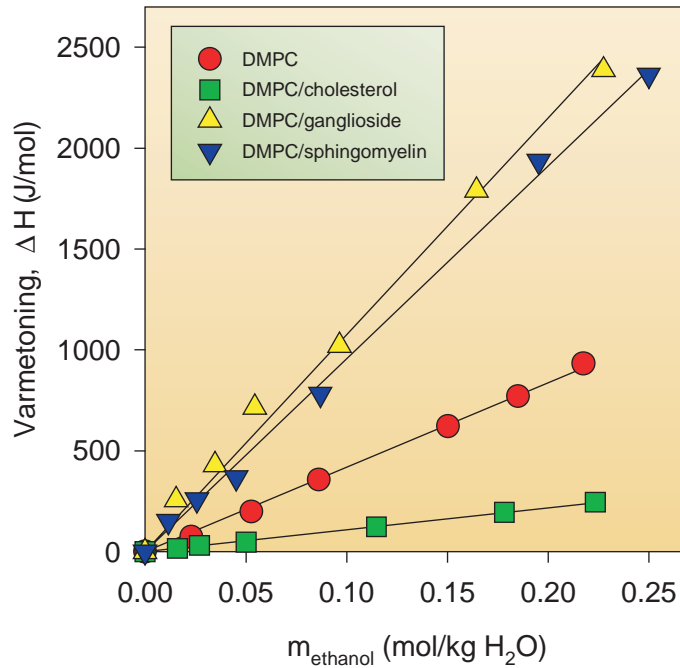
☺ som følge af indirekte (uspecifik) binding til lipiddobbel-laget. Herved induceres ændringer i lipidlagets fysiske egenskaber, som igen vil påvirke membranbundne proteiners egenskaber.

Forskellige eksperimentelle observationer har skiftevis givet støtte til henholdsvis den ene og den anden teori. På den ene side har det faktisk, at forskellige *stereoisomere* af et molekyle har forskellig styrke som bedøvelsesmiddel (*stereoisomeri* = molekyler med samme empiriske formel og samme konfiguration men med forskellig rumlig onformation), været et stærkt argument for, at der findes bindingssteder direkte på membranbundne proteiner. På den anden side har strukturelle undersøgelser og teoretiske beregninger været til stor støtte for teorien om indirekte binding.

Disse forsøg har vist, at alkohol og anæstetika ændrer måden, hvorpå lipidmolekylerne i membranen pakkes og dermed den molekylære orden af lipidmolekylernes olie-kæder. Dette får funktionel betydning for membranen, idet aktiviteten af membranbundne proteiner og enzymer påvirkes af lipidmembranens strukturelle opførsel.

Biomembrangruppen på DTU

Biomembrangruppen på Institut for Kemi på Danmarks Tekniske Universitet beskæftiger sig



Figur 4. Graf, der viser bindingen af ethanol til en lipidmembran. Lipidmembranen består enten af kun en standardlipidtype eller af en blanding af standardlipidet og kolesterol eller standardlipidet og glykolipider (glykolipider = lipider med sukkergrupper, f.eks. gangliosid eller sphingomyelin). Af figuren ses det, at varmetoningen stiger, når der er glykolipider i indbygget i membranen, svarende til at mere alkohol bindes. Omvendt ses det, at tilstedeværelsen af kolesterol reducerer varmetoningen.

bredt med både eksperimentelle og teoretiske undersøgelser af lipider, lipidmembraner og membranproteiners strukturelle og funktionelle opførsel, herunder bl.a. også, hvorledes alkoholer og universelle anæstetika vekselvirker med lipidmembraner.

Udgangspunktet for det eksperimentelle arbejde med alko-

hol og anæstetika er meget simple modelsystemer af den biologiske membran, såkaldte liposomer eller vesikler, der nemt og hurtigt kan fremstilles i laboratoriet ved simpelthen at tilsætte vand til lipider. Fokus for vores forskning er i hovedtræk rettet mod at opnå forståelse for, hvilken rolle membranens fysiske egenskaber spiller

for vekselvirkningen mellem alkohol og lipidmembranen, herunder bl.a. hvilken betydning lipidkompositionen har for bindingen af alkohol til membranen og, hvorledes bindingen afhænger af temperatur og tryk.

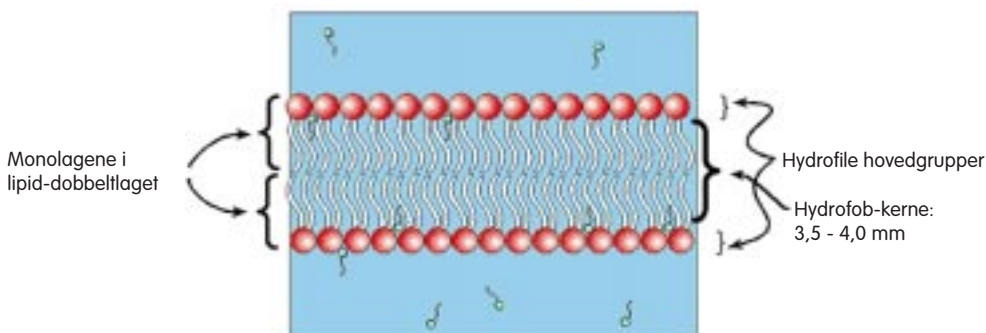
Interessen for disse problemer har udspring i en række såkaldte *in vivo* observationer, og selvom der er langt fra vores simple modelsystemer til en aktiv nervecelle, så er målet med vores forskning at lægge nogle små brikker i det puslespil, der en dag måske vil give os forklaringen på, hvorfor vi bliver fulde (eller kan bedøves).

Lipidkompositionen

En vigtig observation er rapporteret fra forsøg med levende mus, der har indtaget alkohol over længere tid. Lipidsammensætningen i nervecellerne hos disse mus var ændret i forhold til referencegruppen; i særdeleshed var mængden af kolesterol i cellerne øget, ligesom musene udviste en vis tolerance over for alkohol. Omvendt er det blevet konstateret, at mus, der er blevet fodret med en kost specielt rig på en bestemt type *glykolipider*, kaldet gangliosider, er usædvanligt følsomme over for alkohol.

For at opnå bedre forståelse for forbindelsen mellem lipidsammensætningen i cellerne og følsomhed overfor alkohol, har vi på Danmarks Tekniske Universitet brugt termodynamiske metoder til at undersøge, hvorledes ethanol bindes til lipidmembraner med forskellig sammensætning. Til forsøgene brugte vi som standard en simpel lipidmembran med kun en slags lipid og lipidmembraner, som ud over at indeholde vores standard, også indeholdt *kolesterol* eller *glykolipider*.

Vores forsøg, som er illustreret i figur 4, viser at der bindes ca. 3 gange så meget ethanol til en membran uden kolesterol som til en kolesterolholdig membran, mens bindingen af ethanol til membraner, som indeholder glykolipider 3-dobledes i forhold til vores stan-



Figur 5. Fordelingskoefficientsmodel. Alkoholmolekylerne er illustreret med grønt. De kan være opløst enten i lipiddobbel-laget eller i vand.

Figur 6. Isotermt titreringskalorimeter, som bruges til at måle bindingen af alkohol til lipid-membraner. Ved hjælp af en injektionssprøjte kan meget nøjagtige mængder alkohol doseres til en liposomopløsning.

Kalorimeteret registrerer den varmeændring, som associationen mellem ethanol og membranen forårsager. Denne varme er et mål for antallet af alkoholmolekyler, der bindes til liposomet. Et titreringskalorimeter af typen vist på billedet kan måle varmeændringer i størrelsesordenen 10^{-7} °C (10 i minus syvende).

Foto: Susanne Hølmærk



dard. Med andre ord, kolesterol "forsegler" membranen, således at alkoholmolekyler ikke kan trænge ind i membranen, mens glykolipiderne synes at gøre membranen mere tilgængelig for ethanol. Sammenhængen mellem mængden af ethanol i membranen og effekten af alko-

hol viser sig altså her at følge nøjagtigt det mønster Meyer-Overton korrelationen forudsiger, nemlig at jo mere alkohol membranen kan optage jo stærkere er effekten som rusmiddel. Det traditionelle syn på lipid-membranen, som blot at være et solvent for membranpro-

teiner og ionkanaler tyder derfor på at være for snæver, og selv små justeringer i membranens lipidsammensætning kan have stor fysiologisk betydning. ©

Om forfatterne

Christa Trandum er forskningsadjunkt, Peter Westh er forskningslektor, Kent Jørgensen er lektor og Ole G. Mouritsen er professor ved Institut for Kemi, Kemitorvet, Bygn. 207 Danmarks Tekniske Universitet 2800 Lyngby

Kent Jørgensen er også tilknyttet Danmarks Farmaceutiske Højskole

E-mail:

christa@kemi.dtu.dk
westh@kemi.dtu.dk
jorgense@kemi.dtu.dk
ogm@kemi.dtu.dk

Hjemmeside:

<http://memphys.kemi.dtu.dk/>

Flere oplysninger

www.eb.com (Encyclopædia Britannica) De har en meget overskuelig og grundig gennemgang af anæstetika. Man kan søge under „anesthesia“.

<http://esg-www.mit.edu:8001/esgbio/cb/cbdir.html>

som er en on-line cellebiologi tekstbog med mange gode illustrationer.

Den store "Methan-bøvs"

For omkring 55 millioner år siden var verden befolket med pattedyr – men disse var vel at mærke meget forskellige fra nutidens pattedyr. Men på dette tidspunkt bredte en vifte af nye, moderne former sig, som vi i dag finder som fossiler i de geologiske lag – bl.a. Nordamerika. De geologiske lag bærer vidensbyrd om, at tiden for 55 millioner år siden var præget af en global opvarmning. Overgangen fra de "gamle" til de moderne former for pattedyr er blevet tolket som et resultat af denne ekstraordinære globale opvarmning. Således har opvarmningen muliggjort, at de moderne pattedyr, som måske allerede var udviklet i områder i Asien, kunne brede marchere henover hidtil polare egne for at overtage scenen fra de "arkaiske" pattedyr i Nordamerika.

Den store Methan-bøvs

Årsagen til den ekstraordinære opvarmning skal måske findes under havbunden. Flere forskere har foreslået, at enorme mængder methan frigivet fra havbunden har været årsagen til den globale opvarmning. Denne teori kendes også som teorien om den store *Methan-bøvs*. Den australske paleo-oceanograf Gerald Dickens har på baggrund af vidnesbyrd fra havbunds-sedimenter opstillet et scenarie for, hvad der skete. Hans teori er, at der, som det er tilfældet i dag, for 55 millioner år siden var dannet i omegnen af 15.000 milliarder (10^{12}) tons methan-hydrat – en kombination af is og methan – under havbunden. Methanen dannes af mikroorganismer, som frigiver methan ved omsætning af organisk materiale. På et tidspunkt har havvandet ved bun-

den af ukendte årsager opvarmet methan-hydraten tilstrækkeligt meget til, at en fraktion af det den bundne methan-hydrat blev nedbrudt til vand og methangas – sådan ca. 1 billion tons. Methangassen gennembrød havbunden og forårsagede derved undersøiske mudderskred fra kontinentalskråningerne. Ved denne frigivelse er methanen sandsynligvis oxideret til CO₂, som i sidste ende har nået atmosfæren og forårsaget drivhuseffekt.

Den rygende revolver

Teorien om Methan-bøvsen har nu fået yderligere vind i sejlene ved den amerikanske paleo-oceanograf, Miriam Katz's nylige undersøgelser af borekerner fra havbunden ud for Florida. I en dybde af 500 meter – netop, hvor kernen viser de øvrige tegn på methan-begivenheden (skift

i indholdet af mikrofossiler og kulstof-isotopsignal) findes et 20 cm tykt lag, som er tolket som rester af netop de undersøiske jordskred, som er opstået i kølvandet på Methan-bøvsen. Det er hermed lykkedes at lokalisere en mulig "rygende revolver" for begivenheden.

To tredjedele af methanen skulle angiveligt være frigivet i løbet af få tusind år, hvilket er at sammenligne med den hastighed, hvormed mennesket har frigjort kuldioxid til atmosfæren ved afbrænding af fossile brændstoffer.

CRK

Kilde: Science vol 286, nov. 1999.