

# Efficacia del GHB.

## Il ruolo dei modelli animali nel trattamento dell'alcolismo

di Giancarlo Colombo, Carla Lobina e Gian Luigi Gessa

### Introduzione

L'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) è un costituente endogeno del cervello dei mammiferi, dove sembra svolgere le funzioni di neurotrasmettitore o di neuromodulatore. Il GHB è anche un farmaco: la sua somministrazione esogena produce, infatti, un ampio spettro di effetti farmacologici, tra cui la riduzione della severità della sindrome d'astinenza da alcol, del craving (ovvero il desiderio irrefrenabile e compulsivo) per l'alcol e del consumo di bevande alcoliche (si vedano, a tale riguardo, l'articolo di Addolorato e Gasbarrini e quello di Gallimberti alle pagine 17 e 11). Di seguito riportiamo i risultati degli studi condotti nell'animale di laboratorio che hanno consentito di svelare l'efficacia del GHB nel trattamento dell'alcolismo e contribuito a dimostrare le proprietà alcol-simili del GHB e la sua capacità di sostituirsi all'alcol nel Sistema Nervoso Centrale.

### Effetto del GHB nella crisi d'astinenza da alcol nel ratto

L'efficacia del GHB nel ridurre la gravità della sindrome d'astinenza da alcol è stata valutata utilizzando ratti resi alcol-dipendenti attraverso la somministrazione forzata e ripetuta di dosi di alcol talmente elevate da mantenere l'animale in uno stato di continua e grave intossicazione. Al termine di questo periodo (generalmente sono sufficienti cinque o sei giorni), dodici-quindici

*Studi condotti nell'animale di laboratorio hanno consentito di svelare l'efficacia del GHB nel trattamento dell'alcolismo e contribuito a dimostrarne le proprietà alcol-simili e la sua capacità di sostituirsi all'alcol nel Sistema Nervoso Centrale.*

ore dopo l'ultima somministrazione di alcol, si scatena una violenta sindrome astinenziale, i cui segni (quali, ad esempio, l'ansia, i tremori, la rigidità del tono muscolare e le convulsioni) rappresentano un formidabile modello sperimentale della crisi d'astinenza che si manifesta nell'alcolista. Come illustrato nella figura 1, la somministrazione acuta di 1 grammo di GHB per chilogrammo di peso corporeo induceva una completa soppressione della gravità dei segni dell'astinenza; l'effetto antiastinenziale del GHB era però di breve durata: raggiungeva la massima intensità nelle prime due ore e svaniva dopo quattro ore.

### Effetto del GHB sul consumo di alcol nel ratto

La capacità del GHB di ridurre il consumo di bevande alcoliche è stata scoperta utilizzando i ratti Sardinian alcohol-preferring (sP), selezionati geneticamente nei laboratori dell'Università di Cagliari come forti consumatori di alcol: posti, infatti, in condizioni di scegliere liberamente tra due bottiglie, una contenente l'acqua e la seconda una soluzione alcolica al 10%, i ratti sP consumano giornalmente circa 6 grammi di alcol per chilogrammo di peso corporeo (l'equivalente di mezza bottiglia di whisky in un uomo) e mostrano una chiara preferenza per la soluzione alcolica rispetto all'acqua. Questi animali possiedono un grande valore predittivo nello studio di farmaci potenzialmente efficaci nel trattamento dell'alcolismo: infatti, i farmaci che riducono il consumo di bevande alcoliche nell'alcolista sopprimono l'assunzione di alcol anche nei ratti sP. Nell'esperimento che ha consentito di scoprire l'effetto del GHB sul consumo di alcol, i ratti sP avevano libero accesso alla soluzione alcolica ed all'acqua per 24 ore/die. Il GHB è stato somministrato alla dose di 300 mg/kg (una dose che non produce sedazione); i consumi di alcol ed acqua sono stati registrati a intervalli regolari dopo la somministrazione del farmaco (precisamente dopo 30, 60, 90 e 120 minuti). Il GHB induceva una riduzione di circa il 60% del consumo volontario di alcol (figura 2); tale riduzione si manifestava però soltanto nella prima ora dopo la

Figura 1.

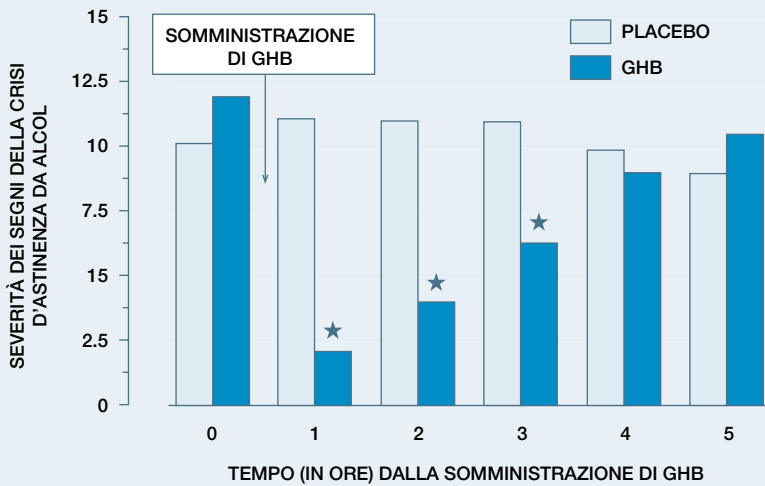


Figura 1

*Effetto della somministrazione acuta di GHB (1 g/kg) sulla gravità dei segni astinenziali in ratti resi alcol-dipendenti attraverso la somministrazione ripetuta di dosi intossicanti di alcol. L'asterisco indica che la differenza con il gruppo placebo è statisticamente significativa.*

somministrazione del farmaco (alla rilevazione dei 90 minuti i consumi di alcol nei ratti trattati con il GHB o con il placebo non erano più statisticamente differenti). La breve durata dell'effetto del GHB sul consumo di alcol nei ratti sP riflette le sue caratteristiche farmacocinetiche e concorda con le osservazioni cliniche sulla brevità dell'azione del farmaco, da cui deriva la necessità di frazionare la dose giornaliera in sei-otto somministrazioni (si veda, a tale proposito, l'articolo di Addolorato e Gasbarrini a pagina 17) al fine di ottenere la completa astinenza.

### Evidenze sperimentali a favore dell'ipotesi della sostituzione alcol-GHB

Alcune evidenze sperimentali (descritte di seguito) dimostrano come il GHB eserciti, a livello del Sistema Nervoso Centrale, effetti simili a quelli dell'alcol e come tali somiglianze costituiscano il meccanismo attraverso il quale il GHB riduce la gravità della sindrome d'astinenza da alcol, il craving per l'alcol ed il consumo di alcol nell'animale di laboratorio e nell'alcolista. In altre parole, il GHB

eserciterebbe il proprio effetto nell'alcolista con un meccanismo di sostituzione simile a quello del metadone nella terapia della dipendenza da eroina.

### 1. Tolleranza crociata tra alcol e GHB

Una prima evidenza in tal senso è costituita dai risultati di uno studio che ha valutato lo sviluppo di tolleranza crociata alla capacità di alcol e GHB di indurre, a dosi opportune, incoordinazione motoria.

Figura 2.

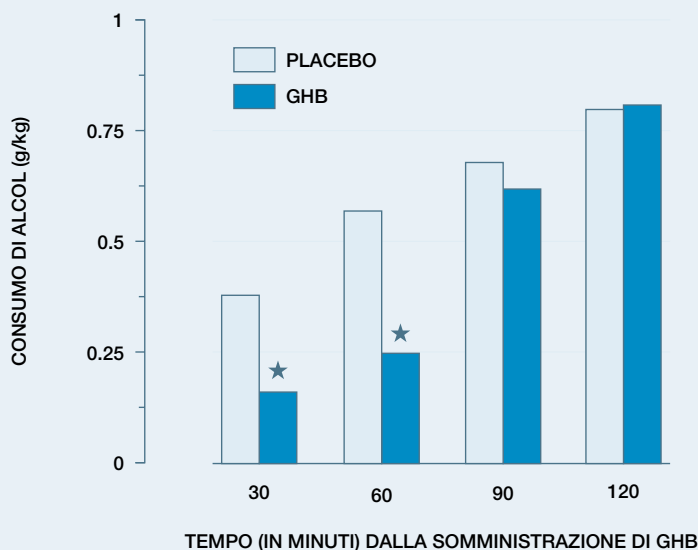


Figura 2

*Effetto della somministrazione acuta di GHB (300 mg/kg) sul consumo volontario di alcol (espresso in grammi di alcol puro per chilogrammo di peso corporeo) nei ratti geneticamente alcol-preferenti della linea sP aventi libera scelta tra una soluzione alcolica al 10% e l'acqua. La figura riporta i valori cumulativi nelle prime due ore dopo la somministrazione di GHB. L'asterisco indica che la differenza con il gruppo placebo è statisticamente significativa (figura adattata da Agabio e coll., 1998).*

Figura 3.

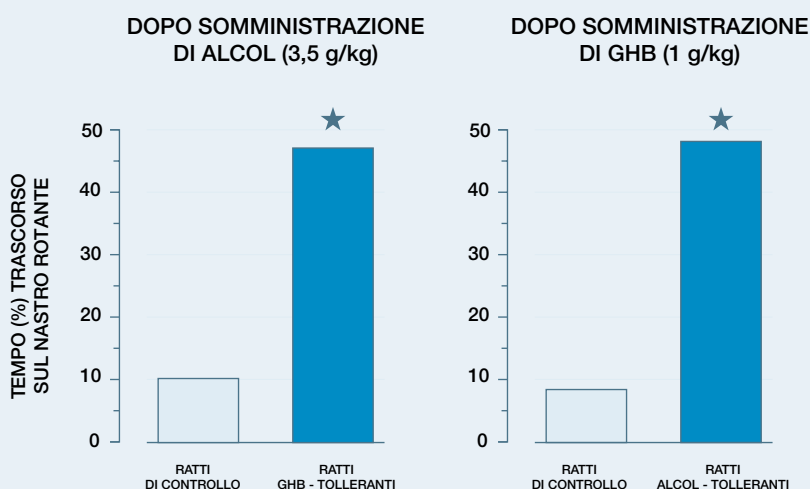


Figura 3

*Sviluppo di tolleranza crociata agli effetti di incoordinazione motoria (misurata come capacità di rimanere su un nastro rotante) dell'alcol e del GHB nel ratto. Un gruppo di animali è stato reso GHB-tollerante in seguito alla somministrazione ripetuta di 1 g/kg di GHB; un secondo gruppo di ratti è stato reso alcol-tollerante in seguito alla somministrazione ripetuta di 3,5 g/kg di alcol. L'asterisco indica che la differenza con il gruppo di controllo è statisticamente significativa (figura adattata da Colombo e coll., 1995a).*

A tale scopo sono stati utilizzati dei ratti allenati a correre, in sessioni giornaliere di 15 minuti, su un nastro rotante. Per nove giorni consecutivi, pochi minuti prima di essere posti sul nastro, i ratti ricevevano alcol o GHB, somministrati a dosi che inizialmente determinavano una pressoché completa incoordinazione motoria e l'incapacità, da parte del ratto, di correre sul nastro; un terzo gruppo di ratti fungeva da controllo e riceveva un pari volume di acqua. Nel corso dei nove giorni di trattamento si sviluppava tolleranza ai due farmaci: aumentava, infatti, giorno dopo

giorno, il tempo che i ratti trattati con alcol e GHB erano in grado di trascorrere sul nastro. Al decimo giorno, i trattamenti sono stati invertiti: i ratti che precedentemente avevano ricevuto il GHB (e che per lo stesso avevano sviluppato tolleranza), unitamente a metà dei ratti che nei primi nove giorni avevano ricevuto l'acqua, venivano trattati con l'alcol, mentre i ratti a cui era stato precedentemente somministrato l'alcol (e pertanto alcol-tolleranti), unitamente all'altra metà dei ratti di controllo, ricevevano il GHB. Come illustrato nella figura 3, la

percentuale di tempo trascorso sul nastro rotante, dopo somministrazione di alcol, era statisticamente superiore nei ratti GHB-tolleranti rispetto ai ratti di controllo; allo stesso modo, i ratti che avevano sviluppato tolleranza all'alcol erano in grado di resistere sul nastro per un tempo più lungo, dopo somministrazione di GHB, rispetto ai ratti di controllo. Questi risultati dimostrano lo sviluppo di tolleranza crociata tra alcol e GHB e suggeriscono l'esistenza di un comune substrato neuronale di adattamento ai due farmaci.

Figura 4.

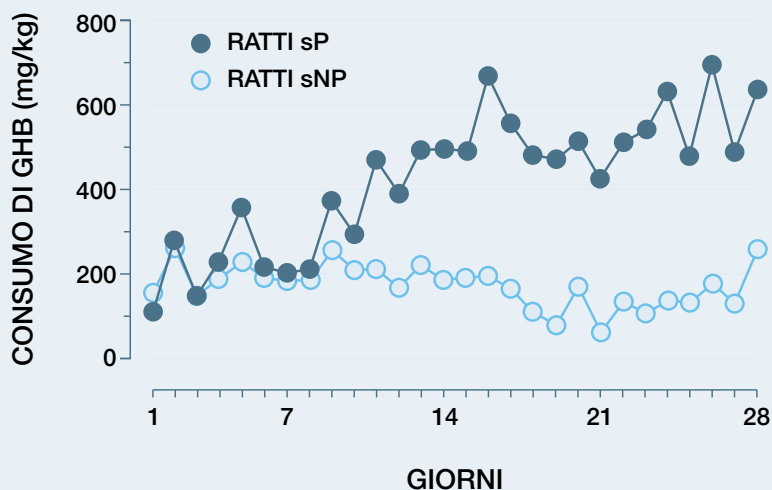
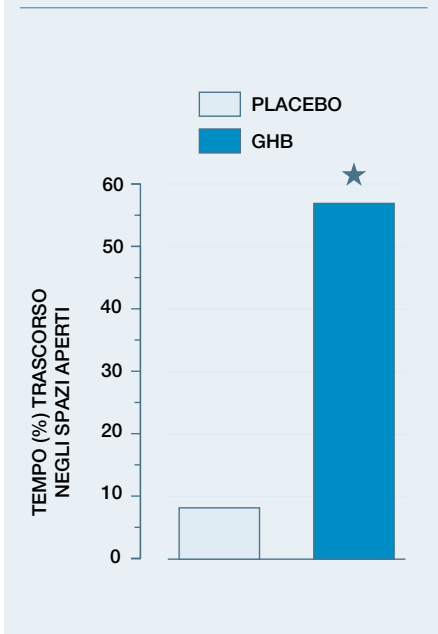


Figura 4

*Consumo volontario di GHB (offerto in soluzione al 1% in libera scelta con l'acqua) nei ratti alcol-preferenti sP e alcol-non preferenti sNP (figura adattata da Colombo e coll., 1998).*

Figura 5



## 2. Potenziale d'abuso del GHB

Un'ulteriore somiglianza nei profili farmacologici dell'alcol e del GHB è costituita dal potenziale d'abuso; recenti evidenze sperimentali e osservazioni cliniche dimostrano, infatti, come anche il GHB possa essere assunto, ed abusato, per via

dei suoi effetti psicotropi (riguardo alle osservazioni cliniche, si vedano l'articolo di Addolorato e Gasbarrini e quello di Galloway e Carai alle pagine 17 e 27). A livello sperimentale, è stato osservato che il GHB a) produce Conditioned Place Preference nel ratto (ovvero è in grado di indurre l'animale a scegliere l'ambiente dove, in precedenza, aveva sperimentato gli effetti psicotropi della sostanza) e b) viene autosomministrato, per via orale ed endovenosa, da ratti e topi.

Un recente esperimento ha dimostrato che i ratti alcol-preferenti della linea sP sono anche GHB-preferenti: posti, infatti, in libera scelta tra acqua ed una soluzione di GHB (1%), i ratti sP consumavano quantità giornaliere di GHB due-tre volte superiori a quelle assunte dai ratti alcol-non preferenti della linea sNP (Sardinian alcohol-non preferring) (figura 4), rafforzando l'ipotesi che alcol e GHB possiedano effetti gratificanti simili.

## 3. Effetto ansiolitico dell'alcol e del GHB

Sia l'alcol che il GHB producono effetti ansiolitici. Se non ci soffermeremo a descrivere le evidenze sperimentali che dimostrano la capacità dell'alcol di produrre ansiolisi, riportiamo brevemente i risultati di uno studio che ha determinato l'effetto ansiolitico del GHB nei ratti sP. Questi animali sono geneticamente ansiosi e costituiscono pertanto un modello sperimentale particolarmente adatto allo studio delle proprietà ansiolitiche dei farmaci. Quando esposti al labirinto a croce rialzato (Elevated Plus Maze, un test capace di rilevare l'ansia nei roditori misurando il rapporto tra l'esplorazione che essi compiono negli spazi aperti, e pertanto spaventevoli ed avversivi, del labirinto e quella svolta invece all'interno di spazi chiusi, e quindi confortevoli ed accoglienti), i ratti sP preferivano rintanarsi negli spazi chiusi e limitavano le esplorazioni negli spazi aperti; l'assunzione volontaria di alcol esercitava un chiaro effetto ansiolitico, determinando un aumento delle

Figura 6

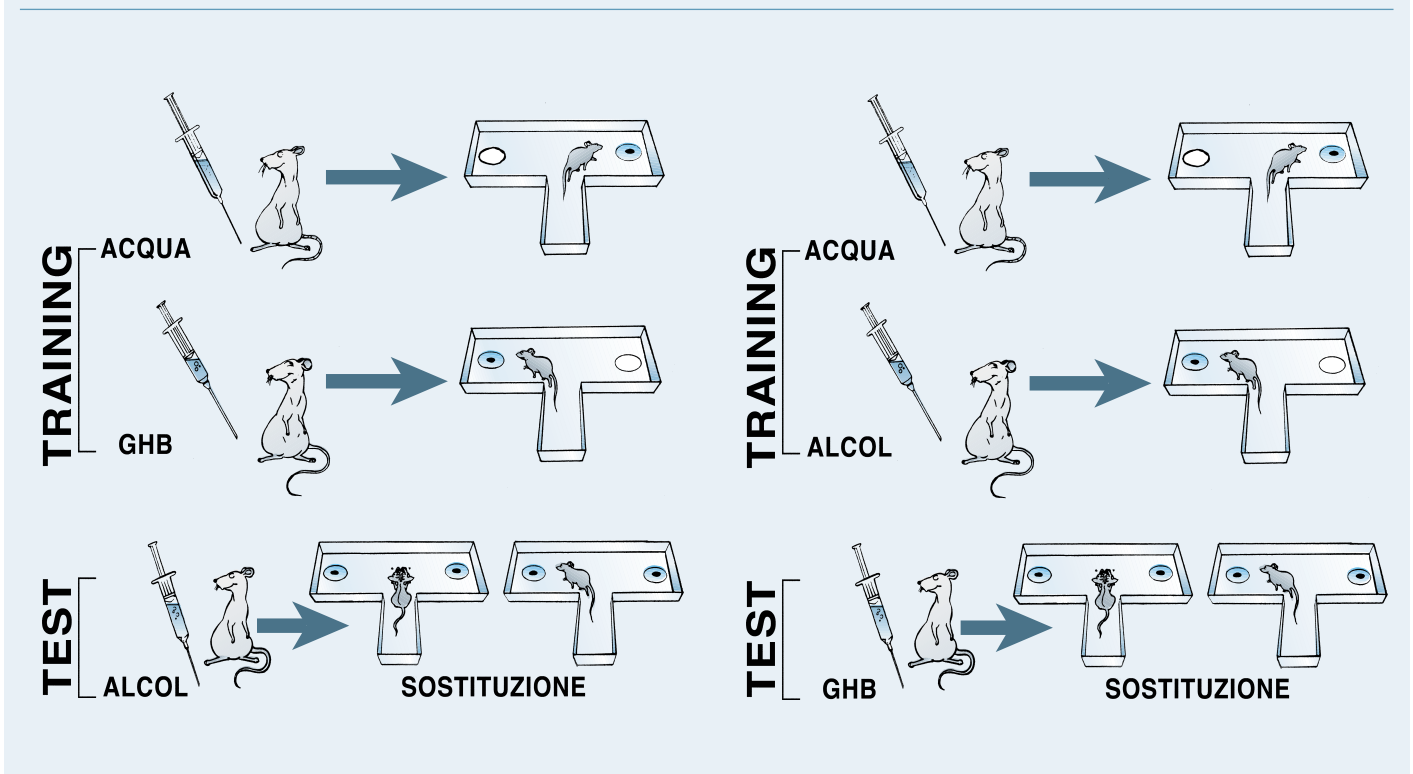


Figura 5

**Effetto ansiolitico prodotto dalla somministrazione acuta di GHB (300 mg/kg) in ratti sP esposti al labirinto a croce rialzato. L'effetto ansiolitico viene espresso dal rapporto tra il tempo che il ratto trascorre negli spazi aperti (spaventevoli) e quello che spende negli spazi chiusi (ospitali) del labirinto. L'asterisco indica che la differenza con il gruppo di controllo è statisticamente significativa (figura adattata da Agabio e coll., 1998).**

esplorazioni negli spazi aperti. L'effetto ansiolitico appare pertanto essere uno degli effetti centrali dell'alcol ricercato dai ratti sP.

Nell'esperimento con il GHB, il farmaco è stato somministrato alla dose di 300 mg/kg, ovvero la dose capace di ridurre il consumo volontario di alcol senza provocare sedazione. Come riportato nella figura 5, il GHB induceva un aumento, rispetto al placebo, del tempo trascorso negli spazi aperti del labirinto, dimostrando come questa dose eserciti nei ratti sP un chiaro

Figura 6

**Protocollo di drug discrimination con il labirinto a T. Nel pannello di sinistra, è illustrato come i ratti vengono allenati a discriminare l'alcol dall'acqua: l'animale impara ad associare gli effetti discriminabili dell'alcol (training drug) con il ritrovamento del cibo nel braccio sinistro del labirinto e la loro assenza (ovvero dopo somministrazione di acqua) con il ritrovamento del cibo nel braccio destro; una volta che il ratto ha appreso la discriminazione, vengono condotti i test di sostituzione con il GHB: l'eventuale scelta del braccio sinistro dopo la somministrazione del GHB (testing drug) indica la sostituzione del GHB per l'alcol e la somiglianza degli effetti discriminabili dei due farmaci. Nel pannello di destra è invece illustrata la discriminazione del GHB dall'acqua ed il test di sostituzione con l'alcol.**

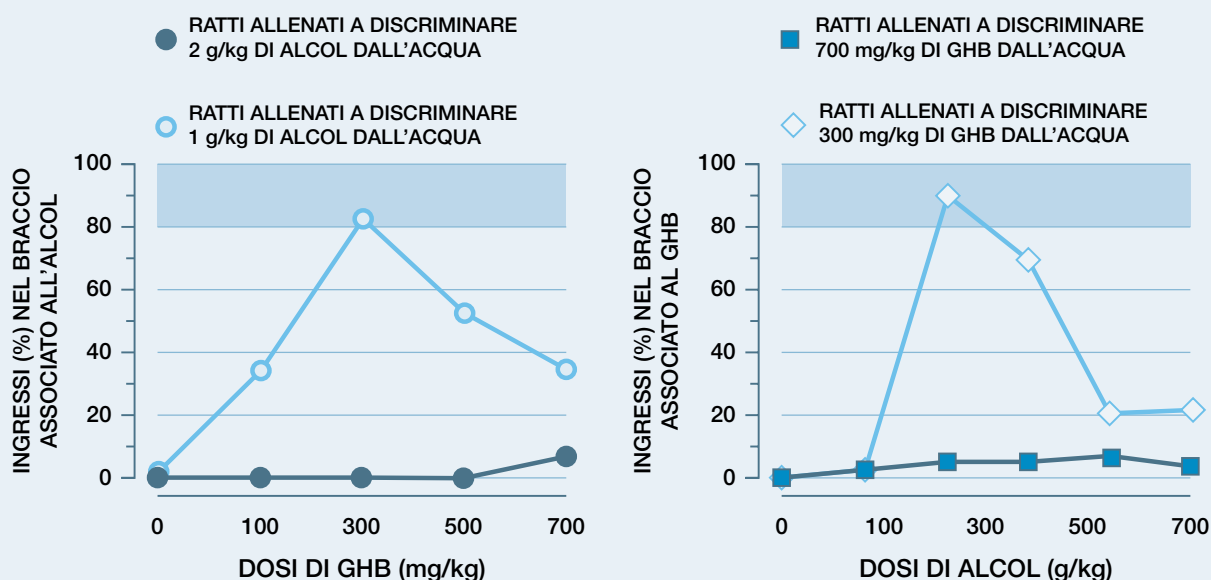
effetto ansiolitico e suggerendo come l'effetto ansiolitico del GHB possa sostituirsi a quello dell'alcol, riducendo pertanto la necessità del

Figura 7

**Sostituzione simmetrica tra gli effetti discriminabili dell'alcol e quelli del GHB nel ratto. Il grafico di sinistra illustra la sostituzione (espressa dalla percentuale di ingressi nel braccio associato al training drug) del GHB per l'alcol in due gruppi di ratti allenati a discriminare rispettivamente 1 e 2 g/kg di alcol dall'acqua; il grafico di destra illustra la sostituzione dell'alcol per il GHB in due gruppi di ratti allenati a discriminare rispettivamente 300 e 700 mg/kg di GHB dall'acqua. La striscia scura indica i valori a cui corrisponde, per convenzione, la sostituzione completa del testing drug per il training drug (figura adattata da Colombo e coll., 1995b).**

ratto di assumere alcol; il rapido manifestarsi dell'effetto riducente sul consumo di alcol del GHB (come indicato nella figura 2, già nei primi trenta minuti dopo la sua somministrazione) si spiegherebbe con l'immediata percezione, da parte del ratto, di effetti simili a quelli prodotti dall'alcol.

Figura 7



#### 4. Somiglianza degli effetti discriminabili dell'alcol e del GHB.

L'evidenza sperimentale più convincente a favore dell'ipotesi che il GHB possa sostituirsi all'alcol è, a nostro avviso, quella costituita dai risultati di un recente studio di drug discrimination. Questa metodica consente di affrontare lo studio degli effetti discriminabili (ovvero il correlato animale delle sensazioni soggettive percepite dall'uomo) dei farmaci psicoattivi. Nella drug discrimination, all'animale di laboratorio viene offerto uno strumento per "rispondere" alla domanda su "cosa" percepisca dopo la somministrazione di una certa sostanza psicotropa (chiamata training drug). Gli animali vengono allenati a riconoscere gli effetti del training drug ed a svolgere uno specifico compito [ad esempio, percorrere il braccio sinistro di un labirinto a T (figura 6)] ogni qualvolta percepiscono gli effetti della sostanza; gli animali svolgono invece un compito differente [ad esempio, percorrono il braccio destro del labirinto (figura 6)] in assenza di quegli effetti (come dopo la somministrazione di placebo) o quando ne percepiscono di differenti. La scelta di percorrere il braccio sinistro o quello destro del labirinto è quindi lo strumento attraverso il quale il ratto ci informa su "cosa" ha percepito (training drug o placebo). Il corretto svolgimento del compito da parte dell'animale viene premiato generalmente con una piccola quantità di cibo; al fine di aumentare il potere motivazionale del premio, gli animali vengono mantenuti al di sotto del peso corporeo che raggiungerebbero qualora il cibo fosse disponibile ad libitum. Una volta che l'animale ha appreso correttamente la discriminazione, si possono condurre i test di sostituzione, nei quali l'eventuale scelta del braccio associato al training drug dopo somministrazione di un farmaco differente (chiamato testing drug) (figura 6) indica che i due farmaci

possiedono effetti discriminabili simili.

L'esperimento sulla somiglianza tra alcol e GHB ha impiegato quattro gruppi di ratti allenati a discriminare due dosi di alcol (1 e 2 g/kg) dall'acqua e due dosi di GHB (300 e 700 mg/kg) dall'acqua. La figura 7 mostra i risultati dei test di sostituzione: il GHB si sostituiva all'alcol e l'alcol al GHB; tuttavia, l'unica dose di GHB capace di sostituirsi all'alcol risultava essere 300 mg/kg e la sostituzione si manifestava unicamente nei ratti allenati a discriminare 1 g/kg di alcol; ugualmente, l'unica dose di alcol capace di sostituirsi al GHB era 1 g/kg e la sostituzione avveniva soltanto nei ratti allenati a discriminare 300 mg/kg di GHB. Pertanto, 1 g/kg di alcol e 300 mg/kg di GHB produceva effetti discriminabili che il ratto percepiva come simili; come descritto in precedenza, 300 mg/kg è la dose che riduce efficacemente il consumo di alcol ed esercita un chiaro effetto ansiolitico nei ratti sP, mentre 1 g/kg è la quantità di alcol che i ratti sP comunemente assumono ogni qualvolta si avvicinano alla bottiglia dell'alcol e con la quale automedicano la propria ansia.

#### Bibliografia essenziale

- ADDOLORATO G, GASBARRINI G. Il GHB nel mantenimento della sobrietà. *Medicina delle Tossicodipendenze*. 24: 17-20, 1999.
- AGABIO R, COLOMBO G, LOCHE A, LOBINA C, PANI ML, REALI R, GESSA GL. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) reducing effect on ethanol intake: evidence in favour of a substitution mechanism. *Alcohol and Alcoholism*. 33:465-474, 1998.
- CASH CD. Gammahydroxybutyrate: an overview of the pros and cons for it being a neurotransmitter and/or a useful therapeutic agent. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 18: 291-304, 1994.

COLOMBO G, AGABIO R, LOBINA C, REALI R, FADDA F, GESSA GL. Cross-tolerance to ethanol and gamma-hydroxybutyric acid. *European Journal of Pharmacology*. 273: 235-238, 1995a.

COLOMBO G, AGABIO R, LOBINA C, REALI R, FADDA F, GESSA GL. Symmetrical generalization between the discriminative stimulus effects of gamma-hydroxybutyric acid and ethanol: occurrence within narrow dose ranges. *Physiology and Behavior*. 57: 105-111, 1995b.

COLOMBO G, AGABIO R, DIAZ G, FÀ M, LOBINA C, REALI R, GESSA GL. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) intake in ethanol-preferring sP and -non preferring sNP rats. *Physiology and Behavior*. 64: 197-202, 1998.

FATTORE L, MARTELOTTA MC, COSSU G, FRATTA W. Gamma-hydroxybutyrate: an evaluation of its rewarding properties in rats and mice. *Alcohol*, in corso di stampa. 1999.

GALLIMBERTI G. Risolvere la crisi d'astinenza. Dosaggi e modalità. *Medicina delle Tossicodipendenze*. 24: 11-15, 2000.

GALLOWAY GP., CARAI MAM. GHB in I tabella. Abuso in soggetti non alcolisti. *Medicina delle Tossicodipendenze*. 24: 27-30, 1999.

MAITRE M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Progress in Neurobiology*. 51: 337-361, 1997.

**Giancarlo Colombo**  
**Carla Lobina**  
**Gian Luigi Gessa**

Centro CNR per la Neurofarmacologia e Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari.