

---

# *Visioiden ja todellisuuden välissä*

## *Aivojen hierarkiat*

---

*Esa R. Korpi*

---

Alkoholin ensisijaiset vaikutukset kohdistuvat keskushermostoon, vaikka alkoholi vaikuttaa suoraan muihinkin elimiin. Aivoissa syntyvät humala, krapula, toleranssi, riippuvuus ja vieroitusoireet. Siellä alkoholi aikaansaa mielihyvää tuottavat vaikutuksensa ja joillekin ihmisille vastenmielisyyden tunteen. Siellä alkoholi vähentää ahdistuksen ja tuskaisuuden tunteita. Alkoholin aivo vaikutukset aiheuttavat myös sen, että alkoholin poistuminen elimistöstä koetaan usein vastakkaiseksi ilmiöksi nousuhumalalle. Krapulaan ja vieroitusoireisiin ei liity mielihyvää; ahdistus lisääntyy ja hermosto on yliaktiivinen.

Alkoholin tarkkoja vaikutusmekanismeja aivoissa ei kuitenkaan tunneta. Ja miten voitaisiinkaan tuntea, kun aivojen toiminnoista yli päätänsä tiedetään niin vähän. Niinpä biolääketieteellinen alkoholitutkimus on varsinkin aivo vaikutusten osalta tyypillinen soveltava tutkimushaara.

Tässä katsauksessa tarkastelen biolääketieteellisen alkoholitutkimuksen olemusta ja sen mahdollisuuksia tuottaa käytäntöön sovellettavissa olevaa tietoa. Pitäydyn ainoastaan keskushermostotutkimuksessa, koska sen olemusta saattaa olla vaikeampi ymmärtää kuin muun alkoholitutkimuksen. Toisaalta käsittelem myös hieman hermostotutkimuksen mahdollisuuksia kehittää selviämispilleri tai alkoholisminestolääke.

### ***Biolääketieteellinen alkoholitutkimus – soveltava tieteenala***

Vaikka biolääketieteellinen alkoholitutkimus onkin soveltavaa, niin sen piirissä on varhain aloitettu mm. geneettisten eläinmallien käyttö. Alkon tutkimuslaboratorio – ja varsinkin K. Eriksson – on tehnyt tässä suhteessa uraauurtavaa työtä kehittäessään ns. juopot ja raittiit rotat (Eriksson 1968). Varsinkin keskushermoston

toiminnan ja sairauksien ymmärtämiselle geneettiset eläinmallit ovat arvokkaita. Niiden käyttöön joudutaan turvautumaan ainakin niin kauan, kunnes ihmistutkimuksissa päästään noninvasiivisten tekniikoiden avulla tutkimaan neurokemiallisten ja fysiologisten tapahtumien säätelyä.

Alkon eläinmalleissa, sekä humalaherkyyden että alkoholin juomisen malleissa, on jo pitkään tiedetty perintötekijöiden asettavan selvät rajat käyttäytymiselle. Näitä perintötekijöitä ei ole vielä löydetty eikä niiden määräämiä ominaisuuksia ole saatu tarkemmin selville, vaikka alkoholismien ja alkoholimyrkytyksen hoidon kannalta vasta näiden asioiden selvittämisellä olisi todella merkitystä. Pelkkä tieto esimerkiksi alkoholismien perinnöllisyydestä ei liene auttanut alkoholisteja tai heitä hoitavaa henkilöstöä, vaikka se onkin ohjannut tutkimusta eteenpäin.

Miksi näiden perinnöllisten tekijöiden tunnistaminen on sitten niin vaikeaa? Siihen on useita syitä, jotka ennen kaikkea liittyvät tiedon vähäiseen määrään aivojen toiminnoista, erityisesti hermoston hierarkkisista järjestelmistä.

### ***Keskushermoston hierarkiat***

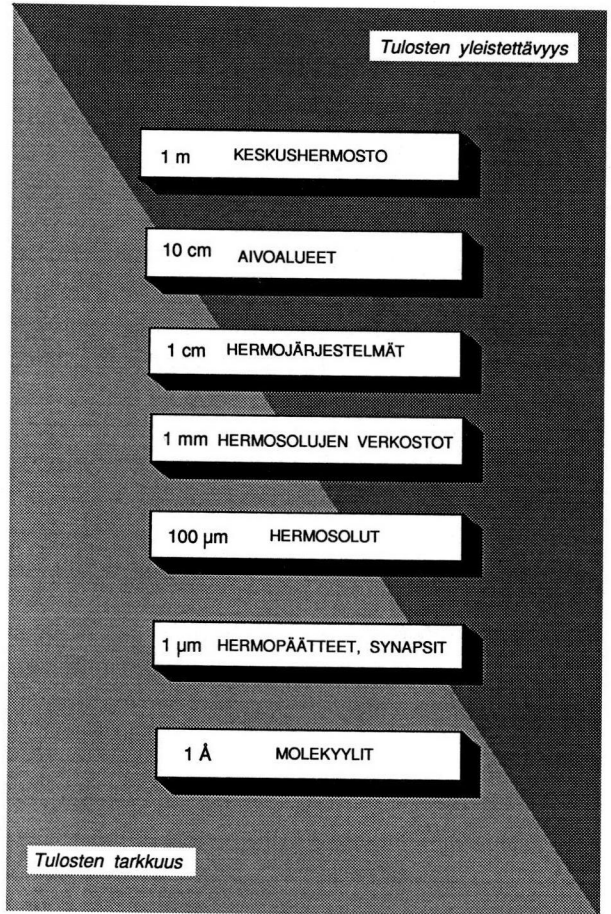
Keskushermostolle on tyypillistä sekä rakenteellinen että toiminnallinen monimuotoisuus. Osa aivojen tehtävistä vaatii vain pientä määrää sen rakenteista, äärimmäisenä esimerkkinä mainittakoon ns. aivokuollut ihminen, jonka aivojen suurin osa on menettänyt toimintakykynsä, mutta jonka eräät alemmat aivoalueet kykenevät itsenäisesti pitämään välttämättömiä elintoimintoja yllä pitkäänkin. Toisaalta korkeammat aivotoinnot, kuten ajattelu, päättely ja luominen, vaativat näiden alempien keskusten moitteettoman toiminnan lisäksi myös hyvin monien muiden aivoalueiden ja aistinmekanismien toimintoja sekä näiden toimin-

tojen yhteensulauttamista.

Kuviossa 1 on esitetty aivojen toiminnallisen organisaation tasot. Koska nämä tasot on kehitetty lähinnä koe-eläimillä tehtyjen töiden pohjalta ja on kuviossa 1 vain projisoitu kuvaamaan ihmistä, voidaan hyvin perustein kysyä, ovatko ihmisen aivojen toiminnan organisaatiot samanlaiset. Voiko kahden gramman painoisissa rotan aivoissa olla samat mekanismit kuin 1 500 gramman ihmisaivoissa? Vaikka itse epäilenkin sitä, en osaa antaa varmaa vastausta kysymykseen. Tällainen vertailu ei johda toistaiseksi mihinkään, ja se on parasta unohtaa. On vain oletettava, että aivojen toiminnan perusmekanismit ovat samanlaisia eri eläimillä ja että eläinkokein saadaan uutta tietoa, joka on sovellettavissa myös ihmiseen.

Ehkä hyödyllisempi tapa on tarkastella tutkimuksen suorittamistasoa. Taulukko 1 esittää erilaisten aivopreparaattien hierarkiaa. Sen mukaan ihmisen kannalta tärkein tutkimus tehdään ihmisillä, ja silloinkin henkilöillä, jotka ovat luonnollisessa ympäristössään tietämättä, että heitä tutkitaan. Alkoholitutkimuksessa ei tällaista tilannetta voida luoda, vaan joudutaan turvautumaan heikomman hierarkkisen asteen omaaviin tutkimusmenetelmiin. Nämä sopivat hyvin perustutkimuksen välineiksi, mutta niiden tulosten yleistäminen olisi tehtävä varovaisesti ja tärkeimmät tulokset varmistettava ihmisillä. Mutta aivan samoin kuin metsäntutkimuksessa suoritetaan tarkkoja analyysejä neulasista ja lehdistä, niin myös aivotutkimus vaatii selvityksiä yksittäisistä aivosoluista, jopa hermovälittäjäaineiden reseptoreista, jotta terveys ja sairaus voitaisiin ymmärtää ja todeta. Toisin sanoen tutkimuksen tarkentuessa tulosten yleistettävyyttä kärsii. Aivotutkimuksen perimmäisen tavoitteen tulee olla aivojen kokonaisvaltaisen toiminnan ymmärtäminen. Tätä tavoitetta ei nyky menetelmin saavuteta, jos tutkimukset rajoitetaan ainoastaan yhteen tutkimuksen tasoon, vaikka se olisi ihminen itse luonnollisessa ympäristössään. Ainoastaan aivotutkimuksen hierarkian eri tasoja yhdistämällä voidaan saavuttaa päämääriä; se vaatii tutkijoilta yhä enemmän ongelmakeskeistä lähestymistapaa ja avointa mieltä eroaville näkökannoille. Ja työskenneltiin missä tasossa tahansa, jokaisen tutkimuksen olisi kyettävä luomaan uusia, ennestä paremmin ihmisillä ja eläimillä testattavia

Kuvio 1. Keskushermoston toiminnan tasot



Taulukko 1. Keskushermoston tutkimuksessa käytettyjen preparaattien hierarkkinen taso (mukailtu H. Hillmanin artikkelista [1983])

Ihminen (tai eläin), joka ei tiedä olevansa tutkimuksen kohteena.

Ihminen (tai eläin), jonka käyttäytyminen on muuttunut tutkimuksen kohteena olemisen seurauksena.

Ihminen (tai eläin) normaalista ympäristöstään tai fysiologisesta tilastaan poikkeavissa oloissa.

Perfusoidut eläimen aivot.

Eristetyt, perfusoidut aivot.

Aivokudosleikkeet.

Viljellyt hermosolut.

Aivohomogenaatit.

Histologiset ja histokemialliset leikkeet.

Immunohistokemialliset ja elektronimikroskooppiset leikkeet.

Eristetyt makromolekyylit.

Kromosomit ja geenit.

hypoteesejä tai mitätöimään testattuja hypoteesejä. Muuten tutkimuksen jatkumiselle ei löydy perusteita.

Biolääketieteellisessä alkoholitutkimuksessa joudutaan usein turvautumaan heikon yleistettyvyyssasteen omaaviin, vaikkakin muuten hyvin kontrolloituihin ja tarkkoihin menetelmiin, kuten koe-eläimiin, niiden aivojen homogenaateihin tai hermosoluviljelmiin. Näin myös Alkossa hermostotutkimuksen hierarkkiset tasot tulevat varsin hyvin esiin. Koe-eläintöissämme etsitään alkoholihumalan mekanismeja jo hermosolukalvojen reseptoreista ja ionikanavista, kun taas alkoholin juomisen säätelyä joudutaan vielä tutkimaan käyttäytymiskokein. Tämä johtuu tällä hetkellä siitä, että alkoholin juomisen biologiset syyt ovat kytkeytyneet laajempien hermosoluverkostojen toimintoihin kuin humalan syyt. Kunhan aivojen toiminnasta tiedetään enemmän, voidaan myös alkoholin juomisen säätelystä tehdä tarkempia hypoteesejä.

### ***Mutta mullistaako molekyylibiologia hierarkiat?***

Toistaiseksi perintötekijöistä eli geneistä on tunnistettu ja paikannettu kromosomeihin vain murto-osa, ehkä vain 1–5 %. Geeneissä on kuitenkin valtava määrä informaatiota, jonka pienetkin poikkeamat voivat aiheuttaa ihmiselle useita sairauksia. Niiden puhkeamiseen ei ympäristötekijöillä ole paljon vaikutusta. Voidaankin ajatella, että kun 10–20 vuoden päästä geenien toiminta on tarkemmin selvillä, voidaan aivojenkin joitakin piirteitä tutkia suoraan perintötekijöistä. Tällöin olisi ilmeisesti melko samantekevää, olisiko samaa ominaisuutta säätelevän geenin tutkimus esimerkiksi alkoholikäyttäytymisen osalta tehty ihmisillä vai koe-eläimillä.

Alkoholinkäyttäytymisen oletetaan yleisesti kytkeytyvän useiden geenien vaikutuksiin. Alkoholihumalan voimakkuus riippuu kantaratatoidemme perusteella useista geneistä ja vapaavalintainen alkoholin juominen ehkä vielä useammista. Tässä suhteessa olikin suuri yllätys lukea Yhdysvaltain kansallisessa terveys-tutkimuslaitoksessa tehdyn hiirikokeen tuloksia, joista kävi ilmi, että alkoholin juominen (ns. alcohol acceptance) on paljolti yhden geenin säätelemää (Goldman & Lister & Crabbe

1987). Tämän tutkimuksen tekijöiden jatkotutkimukset kuitenkin osoittivat heidän merkki-geeninsä olevan vielä liian kaukana mahdollisesta alkoholismigeenistä (J. C. Crabbe, henkilökohtainen tiedonanto), jonka tarkempaa luonnetta he eivät siten ole pystyneet selvittämään. Toisaalta voidaan jo tässä vaiheessa ryhtyä keskustelemaan siitä, minkätyyppisen alkoholismigeniä tämä mahdollinen hiiren alkoholismigeni sitten vastaisi ihmisellä. Vastaisiko se alkoholismigeniä sairautena, alkoholin suurkuluttajan genejä vaiko vain sosiaalisen alkoholin käytön genejä? Nämä kysymykset ovatkin tärkeimpiä yritettäessä suhteuttaa koe-eläimillä saatuja tuloksia ihmisiin. Todennäköisesti ne tulevat kuitenkin helpottamaan vastaavanlaisten tutkimusten tekemistä ihmisillä.

Aivoille on myös ominaista rakenteellinen ja toiminnallinen plastisuus, muovautumiskyky. Perintötekijät luovat ainoastaan karkeat kehukset aivojen toiminnalle. Eri aivoalueet ja yksittäiset herm välittäjäaineiden reseptoritkin (molekyylit, kuvio 1) voivat muuttaa toimintaansa hyvin lyhyiden aikojen, sekunnin osien, aikana. Näihin muutoksiin reagoivat kuitenkin sitten tekijät, jotka muovaavat perintötekijöiden määräämien valkuaisaineiden ilmentymistä. Näistä tapahtumista koostuu aivojen kyky oppia ja muistaa. Aivojen plastisuuteen sekä oppimiseen ja muistamiseen liittyvät asiat tulevatkin asettumaan lähitulevaisuudessa biolääketieteellisen tutkimuksen keskeisiksi kysymyksiksi, koska niihin liittyy useita käyttäytymisen ongelmia ja aivojen sairauksia. Täten molekyylibiologiakin tulee olemaan vain yhtenä, ehkä toistaiseksi tarkimpana, osana aivojen tutkimuksen hierarkiassa. Mutta koska geenien tutkimus ihmiselläkin voidaan suorittaa noninvasiivisesti, sen merkitys tulee olemaan varmasti suuri alkoholismien perinnöllisyyden tutkimisessa.

### ***Alkoholin vaikutus oppimiseen ja muistamiseen***

Aivan viimeaikaiset tutkimukset ovat avanneet uusia mahdollisuuksia tutkia ja ymmärtää alkoholin vaikutuksia oppimistapahtumissa. Alkoholin on esitetty lisäävän gamma-amino-voihapon aiheuttamaa keskushermoston solu-

jen toiminnan vähenemistä (Suzdak & Schwartz & Skolnick & Paul 1986) ja toisaalta estävän glutamiinihapon reseptorien välityksellä tapahtuvaa toiminnan lisääntymistä (Lovinger & White & Weight 1989). Molempien mekanismien on todettu olevan mukana oppimisen mekanismeissa siten, että alkoholin vaikutuksille vastakkaiset tapahtumat lisäävät oppimista ja muistamista. Näiden asioiden tarkempi tutkiminen ja alkoholin käytön yhteys ennenaikaiseen tylsistymiseen, dementiaan, ihmisillä tulee olemaan tärkeä tutkimuksen alue biolääketieteellisessä alkoholitutkimuksessa. Siinä on itse asiassa kyse tapahtumista, joita ei juuri ole tiedostettu jokapäiväisessä elämässä, vaan ne on yhdistetty vasta pitkäaikaiseen alkoholin käyttöön liittyviin aivovaurioihin.

Oppimistapahtumien on osoitettu olevan tärkeitä varsinkin ns. sosiaalisen alkoholin käytön opettelussa (ks. Korpi & Päivärinta 1988). Alkoholia opitaan sietämään vähitellen. Näiden tapahtumien hermostollista mekanismeista tutkitaan parhaillaan eri puolilla maailmaa.

### ***Selviämispilleri alkoholimyrkytysten hoitoon?***

Alkoholimyrkytykseen kuolee vuosittain satoja ihmisiä maassamme. Jos alkoholille olisi hyvä vastavaikuttaja, kuten on esimerkiksi rauhoittavina lääkkeinä ja unilääkkeinä käytetyille bentsodiatsepiineille, voitaisiin alkoholihumala kumota ja potilaat pelastaa. Mutta voidaanko alkoholille löytää tehokas vastavaikuttaja?

Alkoholin vaikutusmekanismi saattaa olla niin moninainen, että vain yhtä ainetta käyttämällä ei alkoholihumalaa saada kokonaan estetyksi. Aivan viime vuosina on alkoholin vaikutusmekanismeista saatu uutta tietoa; näyttäisi siltä, että alkoholi ainakin kohtuullisina veripitoisuuksina vaikuttaisi samanaikaisesti useiden hermovälittäjäaineiden reseptorimekanismien välityksellä. Vielä ei tiedetä, onko näissä reseptoreissa jokin yhteinen rakenne, johon alkoholi vaikutuksensa kohdistaa (ja johon myös vastavaikuttajan olisi ilmeisesti vaikutuksensa kohdistettava), vai vaikuttaako alkoholi niihin kuhunkin eri tavalla. Näiden reseptorimekanismien kautta ei alkoholihumalaa kuitenkaan ole eläinmalleilla vielä voitu kovin tehokkaasti ku-

mota (Hellevuo & Korpi 1988; Nutt & Lister & Rusche & Bonetti & Reese & Rufener 1988). Tämä viittaa siihen, että voimakkaassa alkoholihumalassa, kuten alkoholimyrkytyksissä, alkoholilla olisi muitakin hermostoon kohdistuvia vaikutuksia kuin ne, joita nämä välittäjäaineiden reseptorit säätelevät. Tällä hetkellä ei siis ole näköpiirissä, että alkoholin vaikutukset voitaisiin kumota tehokkaasti ja turvallisesti lääkeaineella. Tilanne saattaa kuitenkin muuttua nopeasti, jos aivoista löydetään rakenne, johon alkoholin vaikutukset pääosin kohdistuvat.

### ***Monta alkoholismia, mutta onko niihin lääkkeitä?***

Alkoholismin lääkehoidon keksimiseksi on olemassa hypoteesejä. Niiden hierarkkinen taso on usein varsin korkea, koska ne on formuloitu ihmisille, mutta ne ovat epätarkkoja ja siten huonosti rationaaliseen lääkkeen etsintään soveltuvia. Tässä törmätään perustutkimuksen ja kliinisen tutkimuksen väliseen aukkoon: perustutkimus on löytänyt alkoholille jo vaikutuspaikkoja hermosolukalvojen tasolla, mutta ihmisen alkoholismille ei ole vielä kovinkaan valmiita tai perusteltuja teorioita koko keskushermostoa tai suuria järjestelmiä tarkemmilla tasoilla. Alkoholin vaikutuspaikkojen osuus alkoholismin kehittymisessä on edelleen epäselvä.

Hieman yksinkertaistaen voidaan todeta, että keskushermostoon vaikuttavilla lääkeaineilla voidaan vaikuttaa tapahtumiin, jotka lisäävät vastenmielisyyttä alkoholia kohtaan, estävät sen mielihyvää tuottavat vaikutukset, lisäävät sen vaikutuksen tehoa tai vähentävät toleranssin kehittymistä. Lääkehoidolla voitaisiin teoriassa vähentää todennäköisyyttä aloittaa juominen tai jatkaa sitä pitkiä aikoja. Käytännössä tarvittaisiin samanaikaisesti useita eri lääkkeitä aiheuttamaan nämä kaikki vaikutukset, eikä sellainen hoito ole nykyäskäytännön mukaan hyväksyttävää. Toistaiseksi ei tiedetä, voisiko vain yhteen tapahtumaan kohdistetulla hoidolla olla merkittäviä terapeuttisia vaikutuksia kaikkiin alkoholisteihin tai alkoholin suurkuluttajiin. Todennäköisesti ei, koska alkoholismia on useita tyyppisiä (ks. esim. Bohman & Cloninger & Sigvardsson & von Knorring 1987) ja koska alkoholin suurkulutus usein liittyy muihin psykiatrisiin sairauksiin, kuten ma-

sennukseen, skitsofreniaan ja bulimiaan. Oikean lääkkeen valinta tulisi joka tapauksessa vaatimaan tarkkoja tietoja kunkin hoidettavan alkoholistin neurobiologiasta, mihin tiede ei ole vielä valmis, tai pitkiä hoitjaksoja yrityksen ja erehdyksen kautta.

Tutkimustavoitteena alkoholismilääkkeen kehittäminen on varmasti hyvä, mutta uuden valmisteiden kehittäminen ja kliiniseen käyttöön saattaminen ei ole helppoa eikä nopeaa. Lääketeollisuus on valmistanut jo miljoonia erilaisia molekyyliä mahdollisiksi psyykenlääkkeiksi 40 vuoden aikana. Näistä ei ole testattu koe-eläinten alkoholin juomisen suhteen kuin pieni murto-osa. Uusien molekyylien rutiinomaiseen valmistukseen ei tällä hetkellä kannata panostaa, koska ei ole mitään yksinkertaista ja nopeaa testiä uusien molekyylien alkoholismivastaisen vaikutuksen selville saamiseksi. Tutkimus ei alkoholismilääkkeen suhteen ole vielä niin kehittynyt, että se voisi kovinkaan paljon auttaa rationaalisessa uusien alkoholismivastaisen hoidon tähtäävien molekyylien kehittämisessä. Tieteen pitää alkoholismiteorioissa kehittyä aina molekyylien tasolle asti pystyäkseen auttamaan ja nopeuttamaan kehitystyötä.

Toisaalta ihmisen perimän ymmärtäminen ja geeneihin vaikuttaminen voivat tulla vuosikymmenten vaihteen jälkeen mahdollisiksi. Erilaiset addiktiot ovat todennäköisesti myös silloin meillä. Pitkän aikavälin tutkimus alkoholiaddiktiolle altistavien (tai alkoholismivastaisen oppimiseen liittyvien) geenien kontrolloimiseksi kannattaisi aloittaa nyt, jotta meillä olisi valmiudet hyödyntää samanaikaista tietotulvaa aivojen toiminnosta. Näiden uusien tietojen avulla voidaan mahdollisesti kehittää tehokkaampia alkoholismivastaisen hoito- ja ehkäisykeinoja.

## **Lopuksi**

Koska olen hermostotutkija, en halua kirjoituksellani mitenkään vähätellä muiden alkoholismivastaisen hoitokeinojen tärkeyttä ja mahdollisuuksia

kehittyä. Alkoholistit voivat mielestäni vaatia psykiatrisilta, psykologisilta ja sosiaalisilta hoidoilta sitä tehokkuutta ja myönteisyyttä, jota muut potilasryhmät saavat omilta hoidoiltaan. Mutta se, että alkoholismi nykyään voidaan hyväksyä sairaudeksi, antaa lisäpontta myös biolääketieteelliseen alkoholitutkimukseen, koska sairautta voidaan ainakin teoriassa parantaa paremmin kuin terveyttä. Tämä myös kasaa suorituspaineita tälle tutkimussuunnalle. Maassamme kuitenkin tarvittaisiin myös perustutkijoiden ja klinikkojen entistä runsaampaa yhteistyötä, jotta alkoholisairauksien hoidossa edistyttyisiin ja jotta visioista tulisi todellisuutta aivojen hierarkian kaikilla tasoilla.

## **Kirjallisuus**

- Bohman, M. & Cloninger, R. & Sigvardsson, S. & von Knorring, A.-L.: The genetics of alcoholisms and related disorders. *Journal of Psychiatric Research* 21 (1987), 447—452
- Eriksson, K.: Genetic selection for voluntary alcohol consumption in the albino rat. *Science* 159 (1968), 739—741
- Goldman, D. & Lister, R. G. & Crabbe, J. C.: Mapping of a putative genetic locus determining ethanol intake in the mouse. *Brain Research* 420 (1987), 220—226
- Hellevuo, K. & Korpi, E. R.: Failure of Ro 15-4513 to antagonize ethanol in rat lines selected for differential sensitivity to ethanol and in Wistar rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 30 (1988), 181—188
- Hillman, H.: Some fundamental theoretical and practical problems associated with neurochemical techniques in mammalian studies. *Neurochemistry International* 5 (1983), 1—13
- Korpi, E. R. & Päivärinta, P.: Alkoholitoleranssin biolohinen tausta. *Suomen lääkirilehti* 43 (1988), 3045—3048
- Lovinger, D. M. & White, G. & Weight, F. F.: Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 243 (1989), 1721—1724
- Nutt, D. J. & Lister, R. G. & Rusche, D. & Bonetti, E. P. & Reese, R. E. & Rufener, R.: Ro 15-4513 does not protect rats against the lethal effects of ethanol. *European Journal of Pharmacology* 151 (1988), 127—129
- Suzdak, P. D. & Schwartz, R. D. & Skolnick, P. & Paul, S. M.: Ethanol stimulates  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 83 (1986), 4071—4075.

## *English Summary*

***Esa R. Korpi: Visioiden ja todellisuuden välissä. Aivojen hierarkiat (Biomedical alcohol research as influenced by brain hierarchies)***

The most important and pronounced effects of alcohol come from its actions on the nervous system. Although great progress has been made in revealing the secrets of the brain, more knowledge is needed to determine the molecular mechanisms of alcohol-related behaviors.

The development of an alcohol antagonist, a "sobering-up pill", to save several hundreds of lives in our country yearly, is guided by studies on the actions of alcohol on cell membrane molecules. Since alcohol seems to have multiple effects on various membrane molecules (e.g., neurotransmitter receptors, enzymes, and ion channels), further studies are needed to establish a possible common structure or mechanism for the main effects of alcohol. Thus, this research is being

developed at the most precise level of the brain hierarchy, the molecular level.

Approaches to develop a drug treatment for alcoholism are presently relying on less precise knowledge about the brain mechanisms involved, especially those mediating the reinforcing and aversive actions of alcohol. Therefore, although work is proceeding on this question at behavioral and pharmacological levels, the current knowledge about the molecular mechanisms of alcohol abuse is not sufficient for designing new drugs to combat alcoholism.

Biomedical alcohol research, nevertheless, has to accept the challenge of creating new remedies for preventing and curing alcoholics and for developing efficient drugs for counteracting alcohol intoxication. This work can be accomplished only if it is done as part of intense basic and clinical research on brain function.