

Suomalaisella alkoholitutkimuksella on vankat perinteet ja hyvä kansainvälinen maine myös biolääketieteen alalla. Biologista ja lääketieteellistä tutkimusta harjoitetaan Suomessa paitsi Alkon tutkimuslaboratoriossa myös eri korkeakouluissa, joissa se usein tapahtuu Alkoholitutkimussäätiön apurahojen turvin. Kliinisluonteisen alkoholitutkimuksen osuus kasvanee edelleen lähivuosina, onhan Helsingin yliopistolliseen keskussairaalaan perustettu Alkon lahjavaroin alkoholisairauksien professuuri.

Tehtävät

Perinteinen biologinen alkoholitutkimus on ollut perustutkimuskeskeistä. Tärkeimpänä tehtävänä on pidetty alkoholin vaikutusmekanismien selvittämistä elimistössä, erityisesti maksassa ja aivoissa (taulukko 1). Sovelletumpi tutkimus on kohdistunut ennen kaikkea alkoholihaittojen hoidon kehittämiseen, alkoholistien hoitoon tarkoitettujen alkoholiaversiolääkkeiden ja maksavaurioiden hoitoon ja ehkäisyyn tähtäävien lääkkeiden kehittämiseen (Ylikahri 1982).

Eniten merkitystä olisi tietenkin ennaltaehkäisyllä, johon tähtäävää tutkimusta kuitenkin toistaiseksi on tehty varsin vähän. Olisi esimerkiksi erittäin arvokasta kehittää biologisia osoittimia, joiden perusteella verinäytteen avulla voitaisiin paljastaa suurkuluttajia jo ennen varsinaista alkoholisoitumista. Samoin olisi löydettävä osoittimia, jotka liittyvät perinnöllisesti kohonneeseen riskiin tulla alkoholistiksi. Olisi niin ikään selvitettävä, millä mekanismeilla ja millaisissa olosuhteissa alkoholi laukaisee stressiä tai aiheuttaa hyvänolon tunnetta. Eteneminen viimeksi

mainituissa kysymyksissä riippuu olennaisesti käyttäytymisen fysiologista ja biokemiallista perustaa selvittävän perustutkimuksen lähivuosien saavutuksista. 1970-luvulla tapahtuneet harppaukset solukalvojen molekyylibiologian tutkimuksessa ovat vastaavalla tavalla myötävaikuttaneet humaltumisen perustaphtumien ymmärtämiseen.

Humalan mekanismi selviämässä

Solujen toimintojen säätelyssä soluja ympäröivän kalvon rakenne on avainasemassa. Kalvot läpäisevät ainoastaan tiettyjä aineita ja tarkoin säädetyllä tavalla, näin myöskin hermosolussa (kuvio 1). Hermoärsyksen nopea siirtyminen hermosolua pitkin perustuu juuri solukalvon läpäisevyysmuutoksiin ja niihin liittyviin sähkövarausmuutoksiin. Vaikka jo kauan on tiedetty alkoholin häiritsevän hermoimpulssin siirtymistä hermosolukalvoa pitkin, on vasta viime vuosina kyetty tarkemmin selittämään, mihin tämä perustuu.

Uusien tarkkojen mittausten menetelmien avulla on osoitettu, että alkoholimolekyylin tun-

Taulukko 1. Biolääketieteellisen alkoholitutkimuksen tehtäväalueita

ALKOHOLIVAURIOIDEN HOITOON TÄHTÄÄVÄÄ TUTKIMUSTA

- maksan, aivojen ja muiden elinten vaurioiden lääkehoito ja diagnosointi
- Antabus-tyyppiset lääkkeet
- alkoholismia ja alkoholivaurioita paljastavien osoittimien kehittäminen

ALKOHOLIONGELMAN EHKÄISYYN TÄHTÄÄVÄÄ TUTKIMUSTA

- käyttäytymisen biologia
- euforian ja humalan mekanismit
- prospektiiviset seurantatutkimukset
- suurkuluttajaosoittimet

Kirjoitus perustuu 18. 3. 1983 Turun ja Porin läänin päihdepäivillä pidettyyn esitelmään.

Normaali hermosolukalvo



Hermoimpulssien normaali siirto, joka perustuu tarkoin säädeltyihin kalvon läpi tapahtuviin ionien kuljetuksiin.

Normaali hermosolukalvo + alkoholia (o)



Alkoholin vaikutuksesta kalvon rakenne tulee "juoksevammaksi" ja hermoimpulssien kuljetus häiriintyy.

Alkoholitoleranssin seurauksena rakenteeltaan muuttunut kalvo + alkoholia + kolesterolia (≡)



Kalvo on sopeutunut alkoholin läsnäoloon muuttumalla rakenteellisesti vähemmän "juoksevaksi": hermoimpulssit siirtyvät paremmin.

Alkoholitoleranssin muuttama kalvo + enemmän alkoholia



Kohonnut alkoholimäärä tekee kalvon taas "juoksevammaksi" ja hermoimpulssien siirto vaikeutuu.

Alkoholitoleranssin muuttama kalvo ilman alkoholia



Alkoholin poistuessa elimistöstä jälleen hermosolukalvon toiminta häiriintyy, nyt koska rakennemuutosten johdosta kalvo on liian "jäykkä". Toiminnallisesti tämä ilmenee vieroitusoireina.

keutuessa kalvon sisään kalvon läpäisyominaisuudet muuttuvat (kuvio 1). Kalvon muutosta voi verrata vaikkapa jääkaapista otetun voin ja margariinin eroon. Mitä suurempi alkoholipitoisuus on, sitä juoksevammaksi kalvo muuttuu ja sitä enemmän impulssien siirto häiriintyy. Myös monet muut huumaavat aineet häiritsevät kalvojen läpäisevyyttä.

Alkoholisiedon kasvu eli toleranssi

Jatkuva alkoholin käyttö johtaa siedon kasvuun. Henkilö joutuu juomaan yhä enemmän saavuttaakseen tietyn humalatilän. Viimeaikaiset tutkimukset ovat paljastaneet, miten toleranssi ilmenee solutasolla kalvojen rakenteen muutoksina. Kalvon sisältämien rasvahappojen koostumus muuttuu, ja kolesterolin osuus voi kasvaa. Tämän johdosta kalvo "jäykistyy" kuten jääkaappiin pantu voi. Muutos on siis alkoholin akuuttivaikutukseen verrattuna päinvastainen. Solu pyrkii kompensoimaan alkoholin aikaansaaman häiriön mukautuen alkoholin läsnäoloon, jotta hermoärsykkeet voisivat siirtyä normaalisti.

Riippuvuusilmiö

Katkeamattoman juomiskauden yhtäkkinen lopettaminen aiheuttaa vapinaa, ärtyisyyttä ja muita vieroitusoireita. Myös vieroitustilan kehittyminen perustuu solukalvojen toimintamuutoksiin. Alkoholin läsnäoloon rakenteellisesti mukautunut kalvo onkin ilman alkoholin läsnäoloa liian "jäykkä", minkä seurauksena hermoimpulssin siirrossa ilmenee jälleen häiriöitä. Voi kestää useita vuorokausia, ennen kuin hermosolukalvon rakenne on normalisoitunut ja vieroitustila loppuu.

Selviämispilleri?

Alkoholin humalavaikutusta nopeasti vähentävää ainetta on etsitty kauan, mutta tulokset eivät toistaiseksi ole kovin rohkaisevia (Linnoila & Mattila 1982). Mm. Saksan liittotasavallassa ja USA:ssa on kyllä ollut kaupan "lääkkeitä", joiden on väitetty vähentävän alkoholin humalavaikutusta. Todellisuudessa näillä aineilla ei ole sanottavaa vaikutusta, mikä ei ole kovin yllättävää ottaen huomioon

tieteen uusimmat tulokset. Alkoholien vaikutus hermosolukalvoon on siinä määrin epäspesifinen, että selviämispilleri taitaa jäädä keksimättä, mikä lieneekin juomarin terveyden kannalta parasta.

Miksi Jeppe juo — haasteellinen kysymys myös biolääketieteelle

Käyttäytymistutkimuksen tuoreimpien saavutusten pohjalta saatamme lähivuosina pystyä valottamaan ikivanhaa kysymystä — miksi Jeppe juo — uudella tavalla. Nykyaikainen käyttäytymistiede yhdistää usein klassisen metodologian ja biokemiallisten sekä fysiologisten suureiden mittaamisen. Käyttäytymistiede ”biologistuu”. Yksilöllisiä reaktioherkyyseroja voidaan nykyään paremmin kvantifioida mittaamalla verestä esimerkiksi stressihormonien pitoisuusmuutoksia. Koko ajan kehitetään entistä herkempiä hormonien määrittämenetelmiä, joiden avulla käyttäytymiseen vaikuttavia fysiologisia muutoksia pystytään yhä paremmin kuvaamaan. Uskon kokeellisen alkoholitutkimuksenkin etenevän lähivuosina pitkin askelin tällä alalla.

Monet ihmiset käyttävät alkoholia, koska he kokevat sen laukaisevan stressiä ja ahdistusta. Vaikutuksen pitäisi olla osoitettavissa verinäytteestä esim. adrenaliinin, noradrenaliinin tai kortikosteroidien pitoisuusmuutoksena. Toisaalta tiedämme, että taipumus stressiin on yksilöllistä. Ihmisiä onkin jaettu helposti tai vaikeasti stressiin taipuvaisiin (A- ja B-tyypit). On osoitettu, että A-tyypin edustajat eivät ainoastaan herkemmin saa sydän- ja verenkiertosairauksia, vaan vapauttavat myös kokeellisessa stressitilanteessa enemmän stressihormoneja (Williams & al. 1982). Reagoivatko A- ja B-tyyppiset ihmiset eri tavalla alkoholiin? Ovatko tyyppien alkoholitottumukset kenties erilaisia, esimerkiksi siitä syystä, että A-tyyppi kokee alkoholin rentouttavammaksi? Onko tulevaisuudessa mahdollista hormonimittauksin löytää ajoissa riskialttiimmat yksilöt? Tähän kysymykseen saatavat prospektiiviset pitkittäistutkimukset parhaiten antaa vastauksen. Muun muassa USA:ssa on parhaillaan meneillään tutkimus, jossa nuoret henkilöt testataan ennen juomatottumuksen kehittymistä, jota kartoitetaan

seurantatutkimuksin.

Miksi alkoholien vaikutus mielialaan on yksilöllinen?

Alkoholien käyttö riippuu ratkaisevasti tilanteesta, seurasta, ympäristöstä jne. Alkoholia juodaan siksi, että se vaikuttaa mielialaan, eikä suinkaan aina päihtymistarkoituksessa. Toiset kokevat alkoholien laukaisevan jännitystä. Parhaimmassa tapauksessa alkoholi aiheuttaa suoranaisen hyvänolon tunteen. Puhutaan alkoholien euforisesta vaikutuksesta. Alkoholiefuriasta tiedämme toistaiseksi erittäin vähän, ja alan tutkimus on vasta alussa. Eläimiä on opetettu ”pitämään” alkoholista ja itse säätelemään juomistaan painamalla alkoholiliuosta vapauttavaa vipua. Kanadassa on kokeiltu lääkkeitä, jotka näyttävät poistavan alkoholien aiheuttaman ”hyvänolon tunteen”, minkä seurauksena eläimet lopettavat alkoholivivun painamisen ja tyytyvät veteen. Tietomme aivojen mielihyvää säätelevistä keskuksista ja säätelyyn osallistuvista välittäjäaineryhmistä ovat kuitenkin toistaiseksi hyvin puutteellisia. Perustutkimuksen edetessä tällä rintamalla myös alkoholitutkimus voi hyötyä siitä, ja kehittämällä alkoholien aiheuttamiin tuntemuksiin vaikuttavia lääkkeitä voidaan löytää vaihtoehtoja aversiolääkitykselle alkoholien hoidossa.

Sikiövauriot

Raskauden aikana päivittäin yli puolitoista pulloa viiniä juovan naisen riski synnyttää alkoholista vaurioitunut lapsi on luotettavien epidemiologisten tietojen mukaan 20—50 %:n luokkaa. Vaikka alkoholisoituneiden naisten vastasyntyneissä lapsissa vaurioita oli havaittu paljon aikaisemminkin, vasta 70-luvulla näiden vaurioiden osoitettiin kiistatta johtuvan alkoholista. Oireyhtymään kuuluvat mm. henkinen jälkeensäjäneisyys, hidastunut kasvu ja eräitä tyyppillisiä muutoksia kasvojen piirteissä. Tuoreiden tutkimusten mukaan Ruotsissa syntyy vuosittain arviolta 100 lasta, joilla on havaittavia alkoholioireita. Missä kulkee odottavan äidin turvallisen alkoholien käytön raja? Lääkintöhallituksen asettaman ja dosentti Leistin johdolla työskennelleen työryh-

män mukaan jo kaksi pulloa olutta päivässä saattaa lisätä riskiä. Selvän riskirajan löytäminen lienee melko mahdotonta eikä välttämättä edes tavoiteltavaa. Odottavan äidin kannalta paras ratkaisu lienee kokonaan alkoholista luopuminen raskauden aikana.

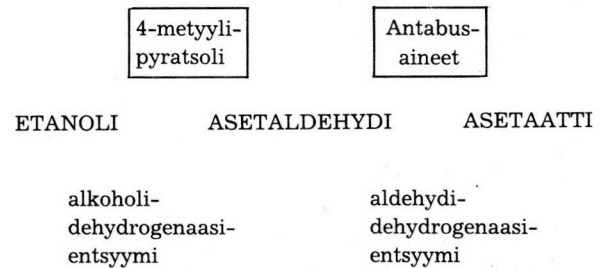
Suurkuluttajan paljastaminen verinäytetutkimuksen avulla

Alkoholistien diagnostiikassa ja hoidossa veritutkimukset muodostavat oleellisen osan (taulukko 2). Yksittäinen määrittäminen ei kuitenkaan ole riittävän luotettava, mutta yhdistämällä eri veritutkimuksista saatuja tuloksia pystytään jo melko suurella todennäköisyydellä toteamaan potilaan alkoholisoituneisuus (Salaspuro 1982). Taulukossa 2 kuvattuja muutoksia havaitaan kuitenkin yleensä vasta alkoholisairauden kehittyttyä melko pitkälle. Olisiko löydettävissä suurkulutuksesta varoitettavaa osoitinta, jonka arvo olisi muuttunut, ennen kuin alkoholista on muodostunut potilaalle ylipääsemätön ongelma? Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa työskentelevän tri Mikko Salaspuron työryhmän tavoitteena on kehittää tämäntyyppinen osoitin. Testi perustuu alkoholin aineenvaihduntatuotteen, asetaatin, mittaamiseen verestä (kuvio 2). Asetaattipitoisuus näyttää kasvavan kiihtyneen alkoholin palamisnopeuden seurauksena. Tiedämme, että alkoholisteilla palamisnopeus on kiihtynyt. Kuitenkin jo muutaman kuukauden pituinen ryyppykausi näyttää lisäävän palamisnopeutta. Tällöin varsinaisia elinvaurioita ei vielä ole kehittyneet. Tämäntyyppisellä osoittimella saattaa olla suuri merkitys ennaltaehkäisyyn tähtäävässä työssä. Toisaalta alkoholin suurkulutuksesta varoittavasta testistä voi muodostua myös ongelmia; sitä voitaisiin käyttää liian

Taulukko 2. Alkoholismiin viittaavia laboratoriolöydöksiä

Maksavaurioista varoittavat seerumin entsyymit
 — γ -GT:n nousu
 — ASAT:n nousu
 Seerumin HDL-kolesterolin nousu
 Punasolujen suureneminen

Kuvio 2. Alkoholin palamisreaktiot sekä niitä estäviä aineita



helposti esimerkiksi seulana työntekijöiden valinnassa.

Antabusreaktio ja sen hoito

Alkoholistien hoito alkoholiaversiolääkityksellä perustuu disulfiraamilääkkeiden (Antabus^R) ja syanamidilääkkeiden (Dipsan^R) kykyyn estää alkoholista syntyneen asetaldehydin edelleen hajoamista maksassa (kuvio 2). Tämän seurauksena vereen kertyy asetaldehydiä, joka aiheuttaa pahoinvointia, sydämentykytystä, verenpaineen laskua ja kasvojen ja ylävartalon voimakasta punoitusta. Pelko reaktion puhkeamisesta auttaa alkoholistia pysymään raittiina.

Varsinkin huonokuntoisille sydän- ja verenkiertoelinten sairauksista kärsiville reaktio saattaa olla jopa hengenvaarallinen, mutta riittävän tehokas ja spesifinen reaktion hoitomenetelmä on toistaiseksi puuttunut. Alkon laboratoriossa olemme kehittäneet uuden menetelmän (Lindros & al. 1981). Aikaisempien koe-eläintutkimusten perusteella tiesimme metyylipyratsoli-nimisen aineen estävän asetaldehydin muodostumista. Totesimme sen vähentävän tehokkaasti veren asetaldehydiä ja fysiologisia oireita myös vapaaehtoisilla koehenkilöillä sekä erällä alkoholistilla, joka hakeutui sairaalahoitoon juotuaan pullollisen viiniä vaimon ensin annettua hänelle salaa disulfiramia. Sairaalaan saapuessaan hänellä oli kaikki alkoholi—Antabus-reaktion kuuluvat oireet, jotka kuitenkin nopeasti hävisivät metyylipyratsolihoitoon jälkeen. Metyylipyratsolia voidaan siis käyttää hoidettaessa tällaisia tosin aika harvinaisia, mutta joskus hengenvaarallisia alkoholi—Antabus-reaktioita.

Alkoholista muodostuneella asetaldehydillä näyttää olevan laajempaakin merkitystä. Se vaikuttaa alkoholin käyttöön sekä koe-eläimillä että ihmisillä.

Alkon laboratoriossa jalostetuista kahdesta rottakannasta ns. raittiit rotat välttävät valintatilanteessa alkoholia ja juovat vettä, kun sen sijaan ns. juopot rotat juovat yli puolet nesteestä alkoholiliuksena (Eriksson 1981). Totesimme kantojen eroavan toisistaan mm. siten, että raittiiden rottien veren asetaldehyditaso oli korkeampi kuin juoppojen. Välttivätkö raittiit rotat alkoholin juomista siitä syntyvän asetaldehydin epämiellyttävän vaikutuksen takia? Vaikuttaako asetaldehydi ihmisten alkoholin käyttöön? Onhan toki ihmisiä, jotka eivät siedä alkoholia, koska se heidän väittämänsä mukaan aiheuttaa epämiellyttävän olon.

Alkoholin siedossa näyttää olevan huomattavia rotujen välisiä eroja. Oriantaalisessa rodussa alkoholi-intoleranssi on hyvin yleinen. Joka toiselle japanilaiselle pienikin alkoholimäärä aiheuttaa kasvojen voimakasta punoitusta ja sydämentykytystä. Tämän on osoitettu johtuvan vereen kertyvästä asetaldehydistä. Muutama vuosi sitten japanilais-saksalainen tutkimusryhmä pystyi selvittämään asetaldehydin kertymisen syyn. Osoittautui, että noin puolelta japanilaisista puuttuu eräs asetaldehydiä hapettava entsyymi (Agarwal & al. 1981). Entsyymien puute on ilmeisesti perinnöllinen. Käytännön merkityskin on varsin suuri: Koska puute estää suurempien alkoholimäärien juomisen, sen samalla toimii *tehokkaana suojana alkoholismilta*. Niinpä japanilaisilla alkoholisteilla aldehydidehydrogenasiin puutetta ei juuri esiinny.

Valitettavasti vastaava entsyymien puute lieene suomalaisväestössä, kuten yleensäkin eurooppalaisilla, varsin harvinainen, joten tällaisesta biologisesta suojasta ei löydy ratkaisua suomalaiseen viinaongelmaan.

Loppusanat

Biolääketieteellinen alkoholitutkimus on

edennyt tuntuvasti usealla rintamalla viime vuosikymmenen aikana. Tietomme alkoholi-vaurioiden syntymekanismeista on oleellisesti kasvanut. Alkoholihumalan molekyylibiologinen tausta on selkiintymässä. Perustutkimuksen tuloksia on hyödynnetty tehokkaasti ja spesifisesti alkoholistien lääkehoitomenetelmissä. Nyt olisi aika ryhtyä kiinnittämään enemmän huomiota alkoholiongelmien ennaltaehkäisyyn tähtäävään tutkimukseen. Yhä herkempien hormonien ja muiden säätelyaineiden määritysmenetelmien jatkuva kehittyminen tarjoaakin uusia mahdollisuuksia. Neurobiologian ja psykobiologian parissa työskentelevät alkoholitutkijat saattavat kuluvana vuosikymmenenä korjata parhaimman sadon. Käsityksemme ihmisen alkoholikäyttäytymisen biologisesta taustasta alkaa vähitellen hahmottua.

Kirjallisuus

Agarwal, D. P. & Harada, S. & Goedde, H. W.: Racial differences in biological sensitivity to ethanol: the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isoenzymes. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 5 (1981), 12—16

Eriksson, K.: Miksi rotta juo? Eläinkokeet biolääketieteellisessä alkoholitutkimuksessa. *Tiede* 2000 (1981): 1, 39—42

Lindros, K. O. & Stowell, A. & Pikkarainen, P. & Salaspuro, M.: The disulfiram-(Antabuse)-alcohol reaction in male alcoholics: Its efficient management by 4-methylpyrazole. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 5 (1981), 12—16

Linnoila, M. & Mattila, M. J.: How to antagonize ethanol-induced inebriation. *Pharmac. Ther.* 15 (1981), 99—109

Salaspuro, M.: Alkoholin suurkulutuksen paljastaminen. *Duodecim* 98 (1982): 5, 410—418

Williams, R. B. & Lane, J. D. & Kuhn, C. M. & Melosh, W. & White, A. D. & Schanberg, S. M.: Type A behavior and elevated physiological and neuroendocrine responses to cognitive tasks. *Science* 218 (1982), 483—485

Ylikahri, R.: Alkoholitutkimuksen päällinjat. *Duodecim* 98 (1982): 5, 301—304.

English Summary

Kai Lindros: Biolääketieteellinen alkoholitutkimus — saavutuksia ja haasteita (Biomedical Alcohol Research — Achievements and Challenges)

Brief popularized examples of significant recent progress in the area of biomedical alcohol research are provided. The fluidizing effect of alcohol on nerve cell membranes as the basis for alcohol intoxication, tolerance and dependence is outlined. The incidence of the fetal alcohol syndrome and phar-

macological treatment of alcoholism is discussed. The lack of one aldehyde dehydrogenase resulting in accumulation of blood acetaldehyde is described as the basis for alcohol intolerance and biological protection from alcoholism in some Japanese. Suggestions are put forward for future research aiming at the early detection of alcohol overconsumption and at exploring the neurobiological basis for alcohol euphoria.

Alkoholipolitiikka Vol. 48: 121—126, 1983