

Etanoli

Etyylialkoholi (etanoli) on sosiaalisesti hyväksytty nautinto- ja huumausaine, jota käytetään lähes kaikkialla maailmassa. Etanoli on farmakologisesti heikkotehoinen aine. Sitä tarvitaan suuria pitoisuuksia vaikutusten aikaansaamiseksi, noin 1 000–10 000-kertaisia verrattuna bentsodiatsepiineihin, joilla on monia vastaavia vaikutuksia. Alkoholijuomien tärkein vaikuttava aine on etanoli (tai sen metaboliitit), eikä erilaisilla sivu- ja lisäaineilla ole merkitystä. Etanoli tuottaa palaessaan runsaasti energiaa, mutta alkoholijuomat eivät juuri sisällä muita ravinteita.

Alkoholilla on vähän lääkinällisiä käyttöaiheita: sitä voidaan käyttää desinfektioon 70-prosenttisena liuoksena, liuottimena joidenkin lääkeaineiden saattamiseksi liuosmuotoon (10–15 %) sekä metanolin ja etyleeniglykolin aiheuttamissa myrkytyksissä estämään näiden aineiden metaboliaa haitallisiksi yhdisteiksi. Tässä luvussa tarkastellaan etanolin farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa. Alkoholia riippuvuutta aiheuttavana aineena on käsitelty luvussa 26.

Etanolin farmakokinetiikka

Etanoli imeytyy nopeasti pääosin ohutsuolen alkuosasta. Sitä imeytyy vain vähäisessä määrin suun ja mahalaukun limakalvon läpi. Alkoholijuoman laatu tai väkevyys voivat vaikuttaa imeytymisen nopeuteen ja määrään, varsinkin kun juoma nautitaan ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen (kuva 25-1). Tällöin väkevien viinujen imeytyminen hidastuu enemmän kuin miedon oluen, mikä johtuu ilmeisesti hidastuneesta pääsystä ohutsuoleen. Yli 30-prosenttisten alkoholi-liuosten imeytyminen voi olla hidasta, koska väkevä alkoholi sulkee mahaportin. Tupakointi voi myös vähentää etanolin imeytymistä hidastamalla mahalaukun tyhjenemistä.

Etanoli jakautuu nopeasti verestä elimistön koko vesitilaan eikä sitoudu plasman proteiineihin. Huippupitoisuus veressä saavutetaan yleensä noin tunnin kuluttua alkoholin nautimisesta. Tyhjään mahaan juotu etanoli kulkeutuu vereen kuitenkin nopeammin ja huippupitoisuus saavutetaan jo 20–30 minuutin kuluttua. Alkoholi siirtyy hyvin myös istukan läpi sikiöön.

- *imeytyminen*

- *jakautuminen*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Veren alkoholipitoisuus voidaan karkeasti arvioida nautitun alkoholimäärän perusteella seuraavan yhtälön mukaan:

$$\text{veren alkoholipitoisuus (\%)} = \frac{\text{nautittu etanolimäärä (g)}}{\text{nestetilavuuskerroin} \times \text{kehon paino (kg)}}$$

Nestetilavuuskerroin on miehillä noin 0,75 ja naisilla 0,66. Siksi sama alkoholimäärä kehon painoa kohti saa naisilla aikaan suuremman veren alkoholipitoisuuden kuin miehillä. Kaavasta voi arvioida, että kolme keskiolutta (36 g) saa 70 kg painavan miehen veren alkoholipitoisuuden noin 0,7 ‰:een.

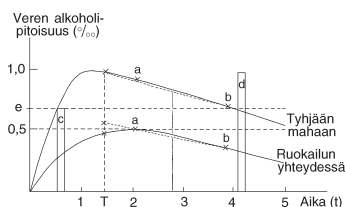
• *eliminaatio*

Etanolin eliminaatio noudattaa ns. 0-asteen kinetiikkaa, mikä tarkoittaa sitä, että etanolia metaboloivat entsyymit saturoituvat substraattillaan jo pientenkin alkoholiannosten jälkeen. Saturoitumisen jälkeen on etanolin kohtuullisten annosten eliminaatio (g/h) muilla kuin alkoholisteilla noin 0,1 grammaa x kehon paino (kg) (eli noin 0,14 ‰/h), joten kolmesta olutpullollisesta saatu etanoli palaa kokonaan noin viidessä tunnissa.

Etanoli hapettuu entsyymaattisesti elimistössä ensin asetaldehydiksi, joka muuttuu nopeasti asetaatiksi. Tämä pilkkoutuu lopulta hiilidioksidiksi ja vedeksi. Vain pieni osa imeytyneestä etanolista (1–3 %) poistuu muuttumattomana virtsan, hien ja hengitysilman kautta, mutta varsinkin viimeksi mainitulla eliminaatiotiellä on käytännössä merkitystä. Hengitysilman alkoholipitoisuuden perusteella voidaan ensinnäkin arvioida melko tarkasti veren alkoholipitoisuus, koska tiedetään, että hengitysilman ja veren etanolipitoisuuksien suhde on noin 1:2 300. Toiseksi, hyvin suurien alkoholipitoisuuksien eliminaatiossa (alkoholimyrkytys) hengitysilman kautta poistuva osuus voi kasvaa jopa 20 %:iin.

Pääosa etanolista metaboloituu maksassa, sytoplasmisen alkoholidehydrogenaasi (ADH)-entsyymien vastatessa ensimmäisestä vaiheesta (taulukko 25-1). Paasto ja proteiinien puute vähentävät ADH-entsyymien aktiivisuutta ja hidastavat etanolin eliminaatiota. Mitokondriaalinen aldehydihydrogenaasi (ALDH)-entsyymi hapettaa syntyneen asetaldehydin asetaatiksi, joka kulkeutuu pois maksasta ja metaboloituu lihaksissa ja sydämessä.

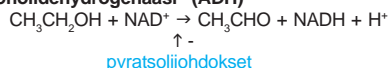
Normaalisti vain pieni osa etanolista metaboloituu mikrosomaalisen sytokromi P450 2E1 (CYP2E1) -entsyymien vaikutuksesta, koska etanolin affiniteetti tähän entsyymiin on vähäisempi kuin ADH-entsyymiin. Toisaalta suurten alkoholiannosten yhteydessä (esimerkiksi alkoholimyrkytyksessä) havaitun nopeutuneen eliminaation selittää osaksi CYP2E1-välitteinen metabolia. Lisäksi CYP2E1 on indusoituva entsyymi päinvastoin kuin ADH, joten alkoholin suurkanalutuksen (alaraja miehillä 280 g/viikko eli 24 annosta viikossa, naisilla 190 g/viikko eli 16 annosta viikossa) aikana sen merkitys suurenee etanolin eliminaatiossa. CYP2E1-entsyymien



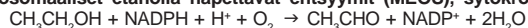
Kuva 25-1. Kaavallinen esitys etanolin imeytymisen hidastumisesta ja väheneemisestä, kun alkoholi juoma nautitaan ruokailun yhteydessä. Esimerkissä käytetty noin 20-prosenttista alkoholiliuosta annoksena, joka tyhjään mahaan nautittuna on aiheuttanut noin 1 ‰:n alkoholipitoisuuden veressä. Kun imeytyminen hidastuu, veren alkoholipitoisuus alkaa pienentyä vasta myöhemmin. Tämä vaikeuttaa näytteenottoa edeltävän ajan kohdan T alkoholipitoisuuden arviointia (ns. takaisinlaskenta), jota on käytetty esimerkiksi rattijuoppoustopauksissa. Kuvassa on takaisinlaskettu tapahtumahetken T alkoholipitoisuus kahden verinäytteen (ajankohdat a ja b) perusteella. Hidas imeytyminen aiheuttaa sen, että takaisinlaskettu alkoholipitoisuus on virheellisen suuri. Nykyisin takaisinlaskentaa ei yleensä enää käytetä, vaan mitataan etanoli suoraan hengitysilma. Kuvan pylväät c ja d havainnollistavat akuuttia sietokyvyn lisääntymistä etanolia kohtaan. Esimerkiksi motorinen suoritus saman alkoholipitoisuuden aikana (e) on heikompi silloin, kun alkoholipitoisuus veressä on suuremmassa (c) kuin sen ollessa vähemmän (d).

Taulukko 25-1. Entsyymit alkoholin metaboliassa.

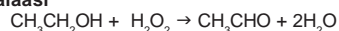
Alkoholidehydrogenaasi (ADH)



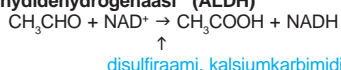
Mikrosomaaliset etanolia hapettavat entsyymit (MEOS), sytokromi P450 2E1



Katalaasi



Aldehydidehydrogenaasi (ALDH)



substraatteja ovat alkoholien lisäksi lääkaineista mm. halogenoidut inhalaatioanestetit halotaani ja enfluraani sekä kipu- ja kuumelääke parasetamoli. Tämä entsyymi metaboloii myös toksikologisesti merkittäviä aromaattisia ja halogenoituja hiilivetyjä. Kertaluonteinen alkoholinkäyttö ei ilmeisesti ole kovin merkityksellinen edellä mainittujen aineiden vaikutusten kannalta, mutta indusoitunut CYP2E1-entsyymin aktiivisuus alkoholisteilla suurentaa näiden aineiden aiheuttaman maksasoluvaurion vaaraa (kuva 25-2).

On myös mahdollista, että vähäinen osa etanolista palaa katalaasientsyymin vaikutuksesta. Tämä reaktio tarvitsee vetyperoksidia. Kaikkia edellä mainittuja entsyymejä on eniten maksassa, toiseksi eniten munuaisissa. Pieniä määriä on myös aivoissa, jossa niiden merkitystä ei kuitenkaan vielä tunneta.

Alkoholin vaikutukset aineenvaihduntaan

Alkoholin aineenvaihdunnalla on suuri vaikutus muuhun elimistön aineenvaihduntaan. Alkoholin aineenvaihdunnassa vapautuu energiaa noin 30 kJ/g. ADH-aktiivisuus lisää koentsyyminään toimivan nikotiiniamidinukleotidin (NAD) pelkistymistä NADH:ksi, jonka on taas hapetuttava NAD:ksi, jotta ADH-entsyymi voisi jatkaa toimintaansa. Itse asiassa NADH:n takaisinhapettuminen on merkittävin etanolin metabolian nopeutta rajoittava tekijä. Krooninen alkoholinkäyttö lisää sitä. Taulukossa 25-2 esitetään miten NADH-NAD-suhteen muuttuminen vaikuttaa muuhun aineenvaihduntaan. Kuvassa 25-2 esitetään tärkeimmät alkoholiaineenvaihdunnan vaiheet ja yhteydet maksasoluvaurion mekanismeihin.

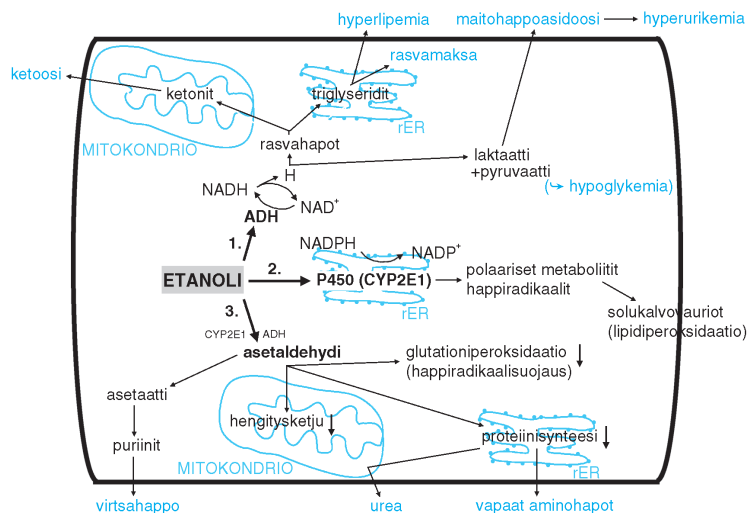
Alkoholin metaboliittien merkitys

Asetaldehydi on aversiivinen aine, joka aiheuttaa elimistöön ker-
tyessään vastenmielistä ahdistusta, sydämentykytystä, ihon kirvelyä

- *asetaldehydi*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Kuva 25-2. Etanolin hapettuminen maksasolussa (ns. Lieberin solu). Kuvassa on esitetty etanolin tärkeimmät aineenvaihduntaentsyymit ja niiden paikantuminen maksasolun rakenteisiin. Etanolin vaikutukset maksasolun toimintaan liittyvät käytännössä joko 1) etanolin hapettumiseen alkoholidehydrogenaasiin (ADH) avulla ja siinä syntyvään suureen pelkistyneen NADH:n määrään, 2) CYP2E1-entsyymien induktion aiheuttamaan etanolin (ja joidenkin lääkeaineiden ja mahdollisesti kemiallisten karsinogeenien) metaboliassa syntyvien radikaalien aiheuttamiin reaktioihin, kuten solukalvolipidien peroksidointiin, tai 3) asetaldehydin aiheuttamiin eri reaktioiden estoon tai stimulaatioon tai molempiin. ER endoplasma-



ja punoitusta. Normaalisti etanolin aineenvaihdunnassa syntyvä asetaldehydipitoisuus pysyy niin vähäisenä, ettei toksisia vaikutuksia tule. Naisilla asetaldehydiä voi kertyä enemmän kuin miehillä, mikä saattaa selittää elinvaurioiden nopeamman kehittymisen naisalkoholisteilla. Myös suoliston bakteerit metaboloivat etanolia asetaldehydiksi, joka hajoaa hitaammin ja saattaa olla syy alkoholin käyttöön liittyviin ruoansulatuskanavan sairauksiin.

Aasialaisessa väestössä mitokondriaalisen ALDH-entsyymien ns. orientaalinmuoto on mutaation vuoksi heikosti aktiivinen. Sen vuoksi asetaldehydiä kertyy nopeasti elimistöön, ja tämä rajoittaa alkoholin käyttöä. Tätä periaatetta on yritetty soveltaa alkoholistien hoidossa entsyymien estäjillä, disulfiraamilla (Antabus-hoito) ja kalsiumkarbimidilla. Hoito sopii lyhytaikaisesti siihen hyvin motivoituille potilaille. Alkoholin nauttiminen Antabus-hoidon aikana voi johtaa elinvaurioiden, ja jopa kuolemaan. Muutamat lääkeaineet, kuten metronidatsoli ja ketokonatsoli, estävät ALDH-entsyymiä ja voi-

Taulukko 25-2. Alkoholiaineenvaihdunnan vaikutus muuhun aineenvaihduntaan.

- 1) Etanolista saatu energia voi olla puolet elimistön energiantarpeesta → glukoosin palaminen ↓, sitruunahappokierto ↑
- 2) Alkoholi suurentaa maksan NADH-NAD-suhdetta → asidoosi, laktaatin muodostus ↑ (→ kihtihoitus uraatin erittymisen eston vuoksi) triglyseridien synteesi ↑ (→ rasvamaksa) glukoneogeneesi ↓ (→ energiavarastot tyhjenevät) veren glukoosi ↓ (lapsilla, paastoavilla ja urheilijoilla)
- 3) Kortisoli ↑ ja testosteroni ↓ (kuten urheilijan fyysisen ylikunnon aikana)
- 4) Kohtuullinen, päivittäinen alkoholin käyttö suurentaa HDL:n osuutta ja vähentää LDL:n osuutta (→ populaatiotasolla kuolleisuutta vähentävä mekanismi?)

vat siten aiheuttaa lievän oireiston, jos alkoholia nautitaan näiden lääkkeiden käytön yhteydessä.

Alkoholihumalan aikana elimistön asetaattipitoisuus suurenee tasolle, joka saattaa aiheuttaa humalatilaa tapaisia oireita. Mekanisminä on ehdotettu adenosiniin muodostumisen lisäämistä, koska asetaatin muuttuessa asetyylikoentsyymi A:ksi kuluu ATP:a. Tästä muodostuva AMP muuttuu helposti adenosiiniksi. Adenosini on sedatiivinen aine, joka voi omien reseptoreidensa kautta vaikuttaa sekä perifeerisissä kudoksissa että keskushermostossa. On kuitenkin selvää, että tämä mekanismi ei selitä kuin osan alkoholihumalan oireista, sillä etanolilla sinänsä on suoria vaikutuksia esimerkiksi hermo- solujen ionikanavien toimintaan.

Alkoholin vaikutukset keskushermostoon

Etanoli vaikuttaa laajasti aivojen toimintaan. Karkeasti ottaen alkoholin vaikutukset käyttäytymiseen muistuttavat GABAergisten agonistien ja glutamaattiantagonistien vaikutuksia. Alkoholihumala perustuu pääosin etanolin suoraan keskushermostovaikutukseen. Alkoholihumalaan, kuten kaikkiin muihinkin elimistön homeostaasia muuttaviin lääkeainevaikutuksiin, liittyy poikkeavaa tilaa vastustavia reaktioita, mm. vireystilaa aktivoimaan pyrkiviä stressireaktioita. Etanoli aktivoi hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin, vaikka se näyttää vähentävän muiden voimakkaiden stressitilanteiden aiheuttamaa aktivaatiota.

Koska alkoholi on keskushermostoa lamaava aine, sillä on vuorovaikutuksia muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa. Unilääkkeet, suuri osa anksiolyyteistä, kipulääkkeinä käytetyt opiaatit, vanhemmat antihistamiinit ja psykoosilääkkeet lisäävät alkoholin vaikutuksia, ja alkoholi lisää näiden aineiden aiheuttamaa keskushermostolamaa.

Alkoholin vaikutukset solukalvoon

Alkoholin tiedetään vaikuttavan solukalvojen lipidien järjestyneisyyteen ja fluidisuuteen eli notkeuteen. Alkoholihumala ei kuitenkaan johdu vain epäspesifisestä solukalvovaikutuksesta, sillä kokeellisesti mitattava solukalvovaikutus voidaan saada aikaan myös lämpötilan nousulla, joka ei kuitenkaan aiheuta humalatilaa (1 asteen lämpötilan nousu vastaa vaikutukseltaan letaalia etanolipitoisuutta). Alkoholi ei siis ”liuota” solukalvoja eikä aiheuta humalaa tällä mekanisminä. Tätä käsitystä tukee havainto ATP-välitteisen (P_{2X} -purinoreseptori) kationikanavan herkkyydestä alkoholille. Vain molekyylikooltaan butanolia pienemmät alkoholit estävät tämän kanavan toimintaa, mikä sulkee pois epäspesifisen solukalvovaikutuksen, koska pitkäketjuisemmat alkoholit ovat lipidiliukoisempia kuin lyhyt-

- *alkoholin neurofarmakologinen vaikutusmekanismi*

- *alkoholihumala*

juiset. ATP-herkkien kanavien merkitystä hermosolujen toiminnassa ei vielä tunneta.

Alkoholi ja keskushermoston reseptorit

Taulukossa 25-3 luetellaan muutamia hermosolujen kalvoproteiineja, joiden toimintaa etanoli muuttaa farmakologisesti merkityksellisinä pitoisuuksina (5–100 mM, mikä vastaa n. 0,25–5 ‰:a). Tärkeimmät vaikutuskohdat ovat todennäköisesti GABA_A- ja NMDA-reseptorit. NMDA-reseptorien toimintaa etanoli ei estä täydellisesti. Osa alkoholin kognitiivisista (muisti, oppiminen) ja sedatiivisista vaikutuksista voi johtua nimenomaan NMDA-reseptorien estosta. GABA_A-reseptorivälitteisen eston on useissa tutkimuksissa todettu lisääntyvän etanolin vaikutuksesta. Molekyylifarmakologiset kokeet ovat osoittaneet, että etanolilla (ja inhalaatioanesteeteilla) on sitoutumiskohta GABA_A-glysiinireseptorialayksiköiden solukalvoa läpäisevillä alueilla, jolloin se voisi vaikuttaa myös suoraan ionikanavan läpäisevyyttä lisäten. Etanolin akuutit vaikutukset liittyvät ainakin osaksi GABA_A-mekanismeihin (sedaatio, motoristen suoritusten heikkeneminen, antikonvulsiivinen vaikutus ja anksiolyyssi).

- *alkoholitoleranssi*

Etanoli aktivoi myös stimuloivan G_s-proteiinin toimintaa. Jatkuvaassa alkoholi-altistuksessa tätä vaikutusta kohtaan kehittyy toleranssi, jolloin G_s-proteiinin määrä ja aktiivisuus soluissa vähenevät. Tällä mekanismilla alkoholi saattaa lisätä useiden adenyylaattisyklaasia stimuloivien lääkkeiden ja välittäjäaineiden vaikutuksia akuutisti ja vähentää niitä kroonisen käytön aikana, mutta toistaiseksi mekanismin tarkempi osuus alkoholin käyttäytymisvaikutuksissa on epäselvä. Etanolilla uskotaan olevan vaikutuksia myös solunsisäisiin kinaaseihin, jotka voivat säädellä lukuisia solun toimintoja.

Humalatila ja seuraukset

Humalatila on yksi suurimpia alkoholinkäyttöön liittyviä haittoja. Se altistaa liikenneonnettomuuksille (rattijuoppous), kaatumisille,

Taulukko 25-3. Alkoholille akuutisti herkkiä mekanismeja hermosoluissa.

Vaikutuskohta	Vaikutus
NMDA-reseptori	Toiminnan osittainen esto → Ca ²⁺ :n sisäänvirtauksen esto
GABA _A -reseptori	Toiminnan lisääntyminen → Cl:n sisäänvirtauksen lisääntyminen
ATP-reseptorit	Toiminnan esto → kationien sisäänvirtauksen esto
G-proteiinit	Stimuloivan G _s -proteiinin aktivoituminen → cAMP:n tuotannon lisääntyminen
Ca ²⁺ -kanavat	Solukalvon jännitteen säätelien kanavien esto → Ca ²⁺ :n sisäänvirtauksen esto → hermovälittäjäaineiden vapautumisen esto

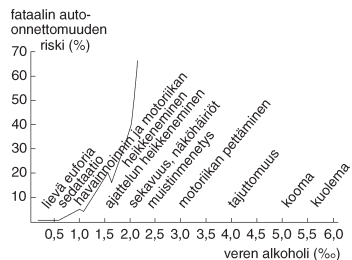
hukkumisille, tulipaloille, työtaturmille ym. onnettomuuksille ja lisää väkivaltarikosten ja itsemurhien vaaraa. Toisaalta humalatila on se vaikutus, jonka saamiseksi alkoholia usein käytetään. Aineen vaikutus koetaan miellyttäväksi, ja sen käyttö on sosiaalisesti hyväksyttyä. Laajojen selvitysten perusteella on esitetty, että kertaluonteisen alkoholinkäytön terveydelle melko vaaraton yläraja on noin 1‰:n pitoisuus, mikä merkitsee miehillä keskimäärin 60 g alkoholia (noin 5–6 annosta) ja naisilla 40 g (4 annosta). Joissakin maissa on annettu myös tiukempia suosituksia. Näissä rajoissa ei ole liioin turvamarginaalia, jollainen useimmilta säädelyiltä kemikaaleilta vaaditaan.

Humalatilan kliininen kuva on yhteydessä veren alkoholipitoisuuteen (kuva 25-3). Alkoholihumalan vaikutukset tuntuvat subjektiivisesti suuremmilta veren alkoholipitoisuuden suurentuessa kuin saman pitoisuuden aikana sen pienentyessä (ns. akuutti toleranssi) (ks. kuva 25-1). Tällöin humalatilan tunteen väheneminen voi virheellisesti antaa käsityksen, että alkoholi on jo hävinnyt elimistöstä ja että esimerkiksi autoa voisi jo lähteä ajamaan.

Suuri määrä alkoholia johtaa alkoholimyrkytykseen (veren alkoholipitoisuus useimmiten yli 3 ‰), joka hoitamattomana voi aiheuttaa kuoleman (Suomessa n. 300/vuosi). Tehokasta alkoholin vasta-ainetta ei ole. Esimerkiksi bentsodiatsepiinimyrkytyksen hoidossa käytettävä flumatseniili ja opiaattimyrkytyksissä käytettävät antagonistit, kuten naloksoni, eivät ole tehokkaita alkoholihumalan kumoamisessa. Myöskään lääkehiili ei tehoa.

Alkoholin sietokyky voi suurentua useilla eri mekanismeilla. Yhdestä kolmeen viikkoa jatkuneen juopottelun aikana voi sietokyky kasvaa 2–3-kertaiseksi. Aineenvaihdunnallinen toleranssi (eliminointinopeutuminen) on merkittävää alkoholin suurkuluttajilla, mikä voi osaltaan lisätä alkoholin kulutusta: alkoholia tarvitaan enemmän saamaan aikaan samat vaikutukset. Toiminnallinen toleranssi käsittää varsinkin hermoston mekanismien sietokyvyn kasvun. Alkoholin vaikutus sille akuutisti herkkiin toimintoihin heikkenee. Toiminnallisenkin toleranssin kehittyminen edellyttää runsasta ja jatkuvaa alkoholinkäyttöä.

Opittu toleranssi tulee esiin jo pienemmälläkin alkoholiannoksilla: ihminen oppii suoriutumaan paremmin alkoholin vaikutuksen alaisena, harjoittelun myötä. Tärkeätä tässä on ympäristöstä tuleva palaute, sillä opittu toleranssi saattaa kokonaan kadota uudessa tilanteessa. Opituksessa toleranssissa elimistön alkoholin vaikutusta (esim. sedaatiota) vastustavien vaikutusten (kuten stressireaktiot) aktivoituminen liittyy johonkin tiettyyn tehtävään tai ympäristöön, vaikkei henkilölle olisi vielä kehittynyt aineenvaihdunnallista tai toiminnallista toleranssia. Tällainen opittu toleranssi voi syntyä ehdollistumisen kautta, eikä se ole mitenkään alkoholille tyypillinen, vaan tulee esiin myös muiden lääkeaineiden vaikutuksissa. Kokeellisesti tällaiset lääkeaineen vaikutusta vastustavat reaktiot saadaan esille antamalla koehenkilölle hänen tietämättään lumelääkettä aktiivisen lääkeaineen sijasta.



Kuva 25-3. Alkoholin autonajajalle aiheuttama vaara joutua kuolemaan johtavaan liikenneonnettomuuteen riippuu eksponentiaalisesti veren alkoholipitoisuudesta. Vaara alkaa suurentua jo veren alkoholipitoisuuden ollessa 0,5 ‰, joka on asetettu ylärajaksi moottoriajoneuvon kuljettamiselle tieliikenteessä. Kuvassa on esitetty myös erilaisten käytäytymisvaikutusten ilmeneminen suhteessa veren alkoholipitoisuuteen. Jo alle 3 ‰:n alkoholipitoisuus voi aiheuttaa kuolemaan johtavan alkoholimyrkytyksen nuorelle, tottumatommalle henkilölle.

- toleranssi
 - aineenvaihdunnallinen
 - toiminnallinen
 - opittu

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- o *vieroitusoireet, krapula*

Alkoholin vieroitusoireet syntyvät, kun alkoholin aiheuttamat biokemialliset muutokset elimistössä alkavat palautua alkoholinkäytön jälkeen. Näin kertaluonteista alkoholinkäyttöä seuraava krapulakin on alkoholin vieroitusoire, tosin melko harmiton verrattuna pitkää juopottelua seuraavaan vieroitusvaiheeseen. Vaikeat abstinenssioireet alkavat alkoholipitoisuuden vähennyttyä riittävästi, noin 8 tunnin kuluttua viimeisen alkoholiannoksen nauttimisesta. Käytännössä siis alkoholistien on juotava aamusta iltaan välttääkseen vieroitusoireita. Noin vuorokauden kestäviä ensioireita ovat vapina, pahoinvointi, hikoilu, kuume ja jopa hallusinaatit ("pikkuukot"). Lisäksi voi tulla yleistyneitä kouristuskohtauksia. Seuraavien päivien aikana voi kehittyä ns. juoppohulluus, delirium tremens, jossa potilas on kiihtynyt, sekainen, harhainen ja väkivaltainen (kuva 25-4).

- o *vaikeat oireet*

- o *delirium tremens*

- o *mekanismit*

Kaikki edellä kuvatut ligandivälitteisetkin mekanismit ovat osallisina toleranssin synnyssä etanolin vaikutuksille, varsinkin GABA_A- ja NMDA-reseptorit. Toistaiseksi GABA_A-reseptorien herkkyyden vähentymisen ja NMDA-reseptorien herkkyyden lisääntymisen tarkkoja mekanismeja vieroitusvaiheessa ei tunneta, mutta niiden tasapaino on muuttunut eksitaation puolelle. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa alkoholin vieroitusvaihetta. Nykyisin vaikeatkin vieroitusoireet voidaan kohtalaisen hyvin hoitaa GABA_A-reseptoreihin vaikuttavilla bentsodiatsepiineilla, kuten diatsepaamilla, kun taas koe-eläimillä tehokkaiksi osoittautuneet NMDA-antagonistit ovat vasta kehittelyasteella. Muitakin lääkeaineita, kuten klometiatsolia ja klonidiinia, on kokeiltu vieroitusoireisiin.

Vaikeat vieroitusoireet voivat olla hengenvaarallisia kiihotustiloja, joita tulee aktiivisesti hoitaa. Vieroitusoireilla on taipumus pahentua kerta kerralta, mahdollisesti jonkinlaisen herkistymismekanismin ("kindling") kautta. Alkoholin vieroitustila, jopa lyhyenkin juomiskauden jälkeen, saattaa olla aivosolujen kannalta haitallisin alkoholinkäytön seuraus, joten se tulee hoitaa mahdollisimman hyvin ilman moralistisia kannanottoja.

Alkoholin elintoksisuus

- *maksatoksisuus*

- o *rasvan kertyminen*

- o *maksakirroosi*

Krooninen alkoholinkäyttö vaurioittaa lukuisia eri elimiä. Tunnetuin alkoholin toksinen vaikutus kohdistuu maksaan, jossa jo vuorokauden pituinen, raju alkoholinkäyttö aiheuttaa rasvojen kertymää (ks. kuva 25-2). Huomattavasti pidempi, yleensä yli 10 vuotta jatkunut alkoholin suurkulutus näyttää olevan edellytyksenä maksakirroosin syntymiselle. Usein ennen sitä maksa kärsii tulehduksellisista vaurioista. Myös ruokavalion vajavaisuudet altistavat maksavaurioille.

Maksavaurion merkkejä on käytetty alkoholin suurkulutuksen ja alkoholismin toteamiseen mittaamalla verestä siihen soluvaurion vuoksi joutuneiden maksaentsyymien pitoisuuksia, kuten γ -gluta-

myylitrasferaaasia (γ -GT). Suurkulutuksen laboratorio-osoittimiksi on ehdotettu myös asetaldehydin ja proteiinien, varsinkin hemoglobiinin, addukteja ja vähähiilihydraattisen transferrinin määriä, jotka kuvaisivat suoremmin ja spesifisemmin alkoholin kulutuksen määrää.

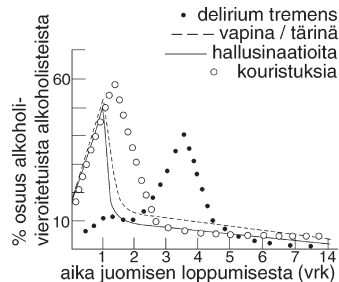
Alkoholimaksavaurio paikallistuu varsinkin keskuslaskimon ympärillä sijaitsevalle alueelle. On mahdollista, että maksan toiminnallisen yksikön, asinuksen, geenisäätelyn erot mahdollistavat alkoholin ja muiden maksassa toksisten välimuotojen kautta metaboloituvien yhdisteiden toksisuuden kohdistumisen vain määrättyille solualueille. Alkoholilla metaboloiva CYP2E1 paikantuu keskuslaskimon ympärille. Näin siis maksavaurion syy voisi olla ennen kaikkea mikrosoaalinen alkoholilla indusoituva P450-järjestelmä. Mikäli mekanismi on tämä, maksavaurion aiheuttava yhdiste on asetaldehydi.

CYP2E1-entsyymi tuottaa myös reaktiivisia hydroksyyliiradikaaleja, jotka voivat johtaa esimerkiksi maksasolukalvojen vaurioitumiseen lipidiperoksidaation kautta. Alkoholistien lisääntynyt herkkyys parasetamolien, halotaanin ja joidenkin teollisuusliuotimien, kuten hiilitetrakloridin, maksatoksisuudelle johtuu todennäköisesti siitä, että indusoitunut entsyymiaktiivisuus tuottaa normaalia enemmän näiden aineiden reaktiivisia metaboliitteja, jotka sitten vaurioittavat maksasoluja.

Aivot ovat alkoholivaurioiden kannalta yhtä tärkeä elin kuin maksa. Alkoholisteilla aivojen koko on pienentynyt, mutta hermosolujen määrä ei näytä ainakaan kaikilla aivoalueilla vähentyneen. Tämä viittaa siihen, että aivokuduskato on etupäässä hermosolujen haarakkeiden vähenemistä ja solukoon pienemistä. Se myös häviää muutamien kuukauden juomattomuuden aikana. Liiallisen alkoholinkäytön seurauksena vaikeistakin neurologisista oireista kärsivän potilaan kliininen kunto ja toiminta voivat parantua oleellisesti, kun hän lopettaa alkoholinkäytön.

Aivokudosvaurioiden synnylle otollisin tilanne alkoholinkäytön yhteydessä on vieroitusoireiden aika, jolloin aivot ovat epänormaalien kiihtyneessä tilassa. Tällöin aivosolujen Ca^{2+} -kanavat ovat vapautuneet etanolin aiheuttamasta inhibitiosta. Solujen sisäinen Ca^{2+} -pitoisuus voi suurentua eksitaation vuoksi niin paljon, että se aktivoi joukon solunsisäisiä entsyymejä, jotka voivat vaurioittaa soluja. Yhteenveto alkoholin toksisista vaikutusmekanismeista hermosoluihin esitetään kuvassa 25-5.

Alkoholin aiheuttama aivosolutuho tai aivosolujen kehityshäiriö voi johtua muistakin syistä. Sikiökautinen altistus alkoholille aiheuttaa sikiön alkoholioireyhtymän (fetal alcohol syndrome, FAS), johon kuuluu tyypillisen habituksen (satulanenä, mikrokefalia) lisäksi aivojen kehityshäiriö. Alkoholilla pääsee hyvin istukan läpi, mutta koska sikiö ei pysty sitä metaboloimaan, eliminaatio sikiön puolelta tapahtuu diffundoitumalla istukan läpi äidin puolelle. FAS:n mekanismeja ei tunneta tarkasti (alkoholin suora toksinen vaikutus, istukan verenkierron heikkeneminen, ravintopuutokset).



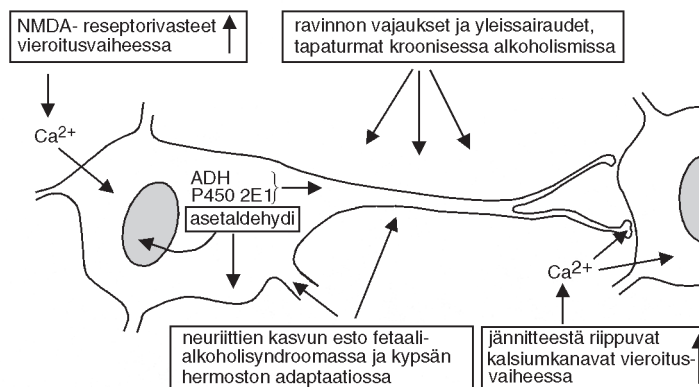
Kuva 25-4. Alkoholin vieroitusoireiden esiintymisen ajan funktio juomisen loppumisen jälkeen.

- *aivokudosvaurio*

- *sikiön alkoholioireyhtymä*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Kuva 25-5. Alkoholin aiheuttamat hermosoluvauriot voivat välittyä useiden mekani-
nismien kautta, joista kuvassa on esitetty
tärkeimmät. Useat vaikutukset voivat
kohdistua ainoastaan johonkin tiettyyn
hermosolupopulaatioon, kuten pikku-
aivojen Purkinjen soluihin tai hippokam-
puksen pyramidaalisoluihin, jotka ovat
erityisen herkkiä hapenpuutteelle ja var-
sinkin vieroitusvaiheessa suurentuneille
glukokortikoidipitoisuuksille. Lisäksi on
esitetty, että paradoksaalista neuronit-
tuhoa voi syntyä alkoholin aiheuttaman
NMDA-reseptorien eston vuoksi eräillä
aivoalueilla.



Myös aivojen kehityksen häiriintymiseen tarvittava alkoholin ku-
lutustaso on tuntematon. Koe-eläimillä on havaittu jopa yhden run-
saan käyttökerran aiheuttavan havaittavan muutoksen kehittyvien her-
mosolujen määrässä herkimmillä aivoalueilla. Mekanismina saatta-
vat olla alkoholin vaikutukset hermovälittäjäaineisiin tai erilaisiin
hermokasvutekijöihin, jotka stimuloivat hermosolujen kehittymistä
ja ohjaavat niiden haarakkeiden kulkua oikeisiin osoitteisiinsa. Ras-
kausaikana ei pidä käyttää alkoholia.

- *verenkiertoelimistö*

Alkoholi laajentaa perifeerisiä verisuonia ja provosoi sydämen
rytmihäiriöitä. Alkoholin suurkulutus nostaa verenpainetta, ja siksi
alkoholianamneesi tulee selvittää verenpainelääkitystä määrättäessä.
Humalatilaaan liittyvä stressivasteiden aktivoituminen saattaa selittää
alkoholin verenpainetta kohottavan vaikutuksen. Suurkulutukseen
liittyy myös kardiomyopatian ja aivoinsulttien riskin lisääntyminen;
jälkimmäinen liittyy erityisesti suurten kerta-annosten käyttöön.

Esa Korpi