

SPRAWOZDANIA

Hanna Wehr

IV KONGRES ISBRA*

W dniach od 26 czerwca do 2 lipca 1988 r. odbył się w Kioto w Japonii IV Kongres ISBRA, na którym przedstawiono nowe osiągnięcia w badaniach nad problemami związanymi z alkoholem. W Kongresie brało udział kilkaset osób z 25 krajów.

W skład programu wchodziło 6 wykładów plenarnych. W ramach 15 sympozjów przedstawiono ponad 100 referatów. Poza tym odbyły się 4 spotkania robocze (workshops). Na sesjach plakatowych przedstawiono dwieście kilkadziesiąt plakatów. Polskę reprezentowały dwa plakaty.

Na pierwszym wykładzie plenarnym prof. B. Tabakoff - przewodniczący ISBRA - przedstawił aktualną sytuację w dziedzinie biomedycznych badań nad alkoholem i wynikające z niej plany i perspektywy. Stwierdził, że szczególnie ważnym kierunkiem jest obecnie poszukiwanie osobniczych cech, które sprzyjają nadużywaniu alkoholu i uzależnieniu. Pozostałe wykłady plenarne dotyczyły m.in. prostaglandyn i ich związku z reakcją na alkohol (O. Hayaishi, Japonia), poalkoholowego uszkodzenia wątroby (A. Takada, Japonia), wolnych rodników i udziału stresu oksydacyjnego w toksycznym działaniu alkoholu (R. Nordmann, Francja). Z najciekawszych zagadnień przedstawionych na sympozjach można wymienić: zwierzęce modele alkoholizmu (omawiane przez A. Kiinmaa z Finlandii na sympozjum poświęconym pamięci zmarłego niedawno Kalervo Erikssona), genetykę molekularną enzymów metabolizujących alkohol, genetyczne i indywidualne różnice w odpowiedzi na alkohol, wpływ etanolu na neuroprzebieżniki, występowanie poalkoholowych uszkodzeń różnych narządów, leczenie uzależnienia od alkoholu oraz powikłań wątrobowych. Spotkania robocze dotyczyły m.in.: biologicznych wskaźników nadużywania alkoholu, powstawania połączeń acetaldehydu z białkami, zastosowania nowych technologii do badań nad problemami związanymi z alkoholem. Tematy plakatów pokrywały się w większości z wyżej podaną tematyką.

Wiadomo od kilku lat, że na indywidualne różnice w reakcji na alkohol mogą wpływać enzymy: dehydrogenaza alkoholowa (ADH) i dehydronenaza aldehydowa (ALDH). Zarówno nietypowo wysoka aktywność pierwszego z tych enzymów, jak niska aktywność drugiego przyczyniają się do pojawiania się w tkankach wysokich stężeń aldehydu octowego. Ponieważ jest on związkiem bardzo toksycznym, zle samopoczucie występuje już po niewielkiej dawce alkoholu, co nie sprzyja uzależnieniu. Stwierdzono, że większą rolę odgrywają różnice w aktywności ALDH. Von Wartburg (Szwajcaria) stosuje obecnie do określania typu ADH (wykrywania wariantu o wyższej aktywności) technikę analizy DNA. Przedstawiono również prace nad regulacją genu ADH (grupa z Indianapolis). Grupa z Hamburga (Goedde i inni) kontynuuje badania nad geograficznym rozmieszczeniem różnych odpowiedzi na alkohol. Częste występowanie ALDH o niskiej aktywności obserwuje się u narodów da-

* ISBRA - Międzynarodowe Towarzystwo Biomedycznych Badań nad Alkoholizmem.

lekowschodnich. Określenie fenotypu ALDH w Japonii może służyć jako wskaźnik genetyczny zachowania się w stosunku do alkoholu (Yamada). Wśród osób białej rasy nie opisano dotychczas nietypowego profilu ALDH (o niskiej aktywności).

Rodzinne występowanie uzależnienia od alkoholu skłania do poszukiwania nie tylko czynników negatywnych, zniechęcających do picia dużych ilości alkoholu, lecz również takich genetycznie uwarunkowanych cech, które szczególnie sprzyjają chęci do picia, zwiększania dawki alkoholu i powstawania uzależnienia. Jedną z istniejących hipotez opiera się na obserwacji, że u alkoholików, zwłaszcza typu 2 (występującego rodzinnie w linii męskiej) obserwuje się w płytkach krwi niską aktywność monoaminoooksydazy (MAO). Ma to miejsce nawet u tych osób, które już długo zachowywały abstynencję.

Ostatnio zwrócono uwagę (Saito, Tabakoff i inni) na inny enzym odgrywający ważną rolę w regulacji metabolizmu, m.in. również w centralnym układzie nerwowym - cyklazę adenilową. Wykazuje ona u uzależnionych od alkoholu zmniejszoną wrażliwość na różne czynniki stymulujące. Niska reaktywność cyklazy adenilowej mogłaby być cechą dziedziczną i być jedną z przyczyn powstawania problemów związanych z alkoholem. Dotychczas nie ma jednak całkowitej pewności czy cecha ta istniała już u badanych osób przed rozpoczęciem nadużywania alkoholu.

U synów alkoholików, którzy sami jeszcze nie pili alkoholu udaje się stwierdzić - przy pomocy metod elektrofizjologicznych (pomiar potencjałów wywołanych) - występowanie niższej reaktywności układu nerwowego (Begleiter, USA). Obserwuje się u nich również słabszą odpowiedź hormonalną po spożyciu alkoholu (Schuckitt, USA).

Powyższe zagadnienia omawiane były nie tylko na Kongresie. Stanowiły również temat Sympozjum Satelitarnego pt. "Alkohol i Genetyka", które odbyło się bezpośrednio przed Kongresem w Sapporo w Japonii.

Ważnym problemem, w którym bardzo dużo jeszcze pozostaje do wyjaśnienia, jest mechanizm powstawania tolerancji i, co za tym idzie, uzależnienia od alkoholu. Był on przedstawiany przez Chandlera i Crewsa (USA), Littletona (Wielka Brytania) i innych. Nie są jeszcze sprecyzowane mechanizmy działania alkoholu na synapsy centralnego układu nerwowego. Jednym z nich mógłby być wpływ na metabolizm fosfoinozotydów, który jest ściśle związany z działaniem kanałów wapniowych. In vitro alkohol hamuje obrót tych związków, przewlekłe podawanie natomiast zwiększa wbudowywanie fosforu do fosfoinozotydów (G.Sun, USA). Wiele danych przemawia za dużym znaczeniem receptorów GABA w działaniu alkoholu. Za ich pośrednictwem zwiększa się dopływ jonów Cl^- i obniża się elektryczna aktywność neuronów. Sugeruje się, że mechanizmem przeciwdziałającym i wywołującym tolerancję może być wzrost aktywności kanałów wapniowych i stężenia Ca^{++} wewnątrzkomórkowego. Odstawienie alkoholu w warunkach zwiększonej adaptacyjnie ilości kanałów Ca^{++} mogłoby powodować wzrost oddziaływania neuronów na bodźce pobudzające i przejawiać się występowaniem objawów abstynencyjnych. Cofanie się takich objawów pod wpływem leków-inhibitorów kanałów wapniowych przemawia na korzyść powyższej hipotezy.

Dużo miejsca na Kongresie zajmowały zagadnienia mechanizmów powstawania poalkoholowej patologii narządów, zwłaszcza wątroby. W patogenezie uszkodzenia wątroby duże znaczenie mają zaburzenia w ukrwieniu wątroby przez naczynia wło-

sowate, co zmniejsza dostarczanie tlenu do hepatocytów (Sato).

Lieber (USA) przedstawił nowe dane na temat innej, niż katalizowana przez ADH, drogi utleniania alkoholu. Ostatnio wykazano, że indukcja mikrosomalnego układu utleniania alkoholu (MEOS) ma miejsce już po stosunkowo małych dawkach alkoholu. Indukcja MEOS jest szkodliwa dla wątroby ze względu na powstający przy utlenianiu alkoholu acetaldehyd, a także, ze względu na zwiększanie się pod wpływem MEOS toksyczności wielu ksenobiotyków.

Acetaldehyd może tworzyć z białkami tkankowymi trwałe połączenia o działaniu neurotoksycznym. W wątrobie wywołują one odpowiedź immunologiczną, co przyczynia się do uszkodzenia tego narządu.

Toksyczne dla wątroby jest wytwarzanie się wolnych rodników, które powstają w procesie utleniania acetaldehydu. Wolne rodniki przyczyniają się z kolei do utleniania samego alkoholu, co stanowi "samoprzyspieszający się" system prowadzący do uszkodzenia tkanek (Nordmann). Wolne rodniki reagują z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi fosfolipidów błon komórkowych wywołując kaskadę ich peroksydacji. Peroksydacja lipidów przyczynia się do patologii wątroby, ostatnio stwierdzono, że wywiera również uszkodzający wpływ na inne narządy: na mięsień sercowy, jądra, jak również na centralny układ nerwowy, co wykazano w mózdku. Przy przewlekłym spożywaniu etanolu spada w tkankach ilość naturalnych antyoksydantów, np. α tokoferolu.

Zagadnienia poalkoholowego uszkodzenia wątroby omawiane były częściowo na sympozjum zorganizowanym wspólnie z Japońskim Towarzystwem Lekarskim, do Badań nad Alkoholizmem. Z różnych typów poalkoholowego uszkodzenia wątroby w Japonii obserwuje się najczęściej zwłóknienie wątroby. Produkcji kolagenu sprzyja obecność lipocytów (komórek Ito). Uszkodzenie wątroby wywołuje wtórne opóźnienie katabolizmu aldehydu octowego.

Kilka doniesień dotyczyło wpływu alkoholu na płód. Stwierdzono, że, oprócz szkodliwego wpływu etanolu, w patogenecie uszkodzenia płodu odgrywać może rolę powstawanie acetaldehydu w samym łożysku.

Potrzeba obiektywizacji danych podawanych przez pacjentów w wywiadach powoduje wynajdywanie wciąż nowych wskaźników biologicznych nadużywania alkoholu. Ostatnio dość dużą popularnością cieszy się metoda opracowana przez H. Stibler (Szwecja). Polega ona na oznaczaniu pojawiającej się pod wpływem alkoholu transferryny zawierającej mniejszą niż normalna ilość węglowodanów (desialilowana transferryna). Oznaczanie jej w surowicy krwi jest jednak dość kłopotliwe. W specjalne testy stosowane do tego celu są bardzo kosztowne.

Badania nad biologicznymi markerami nadużywania alkoholu przyczyniają się do wyjaśnienia mechanizmu wielu różnych przejawów działania alkoholu. Wyniki tych testów nie zależą na ogół od tego czy osoba dużo pijać jest czy nie jest uzależniona od alkoholu. Autorzy francuscy (Boismare i inni) wyrażali już poprzednio przekonanie, że o uzależnieniu świadczyć może zwiększone powinowactwo płytek krwi do serotoniny (obniżenie K_m). Kontynuując badania stwierdzili jednak, że szybkość pobierania serotoniny była w porównaniu z grupą kontrolną obniżona. Dotyczyło to wszystkich dużo pijących, również tych osób, które nie wykazywały cech uzależ-

nienia. Zwiększone powinowactwo obserwowano tylko u uzależnionych.

Interesujące jest ewentualne powiązanie tego z faktem, że inhibitory pobrania serotoniny wpływają na zmniejszenie spożycia alkoholu.

Na symposium dotyczącym leczenia (również wspólnym z Japońskim Towarzystwem Lekarskim do Badań nad Alkoholizmem) omówiono (Suwaki, Japonia, Sellers, Kanada i inni) działanie różnych grup leków. Zmniejsza się ostatnio tendencja do stosowania leków uczulających na alkohol (np. disulfiram). Proponuje się stosowanie antagonistów kanałów wapniowych, które mogą hamować powstawanie tolerancji i uzależnienia. Bardzo istotna jest wczesna interwencja. Nie może się ona ograniczać do działalności wyspecjalizowanych placówek lecznictwa odwykowego, lecz wymaga współdziałania innych ośrodków psychiatrycznych, jak również lekarzy innych specjalności. We wczesnym okresie celowe jest stosowanie wspomnianych powyżej inhibitorów pobrania serotoniny (zimelidina, citalopram i inne).

W związku z istniejącymi w Polsce trudnościami w zdobyciu informacji na temat aktualnych badań nad alkoholizmem (brak czasopism) proponuję zainteresowanym udostępnienie posiadanych przeze mnie materiałów z IV Kongresu ISBRA.