

# VOIDAANKO PÄIHDE-RIIPPUVUUKSIIN JA LIHAVUUTEEN KEHITTÄÄ LÄÄKEHOITOJA?



Riippuvuussairaudet ja syömishäiriöt ovat laajoja sairausryhmiä, jotka aiheuttavat suurta haittaa sairastuneille ja läheisille – ja yhteiskunnalle valtavan laskun. Niiden hoitamiseksi on kehitetty sekä onnistuneita että epäonnistuneita hoitoja. Uudet teknologiat voivat paljastaa aivoista alueita, joita muovaamalla voisimme ”parantaa” riippuvuussairauksia ja vähentää lihavuuteen liittyviä terveyshaittoja.

**P**äihderiippuvuudet ovat vakavia lääketieteellisiä sairauksia yksilöille ja varsin haitallisia yhteiskunnille. Riippuvuudet alkoholille, opioideille ja stimulanteille, kuten amfetamiinille ja kokaiinille, tuottavat erityisen vakavia haittoja. Siksi olisi tärkeää kehittää nykyistä tehokkaampia lääkkeitä tai muita lääketieteellisiä hoitokeinoja, jotka tukisivat lääkkeetöntä hoitoa.

Lääkekehityksessä on viime aikoihin asti etsinyt aivoista tai lähinnä hermovälittäjäaineiden reseptoreista kohtia, joihin päihheet vaikuttavat ja joihin voitaisiin vaikuttaa

myös lääkkeillä. Työ on tuottanut sekä hyviä että huonoja osatuloksia, mutta varsinaisia tehokkaita addiktiota purkavia lääkkeitä ei tällä strategialla ole löydetty.

Reseptoreja aktivoivia lääkkeitä on kehitetty runsaasti, mutta ne ovat johtaneet addiktio-ongelmiin. Esimerkiksi opioideja, kuten heroïinia, buprenorfiinia ja oksikodonia, on historian saatossa markkinoitu uusina tehokkaina kipulääkkeinä, jotka eivät synnyttäisi riippuvuutta. Lupaukset ovat kuitenkin osoittautuneet katteettomiksi.

Koska reseptorien aktivointi näyttää aiheuttavan riippuvuuksia, kenties voitaisiin

---

**Alkoholiriippuvuus on yleinen riippuvuussairaus, jolla on suuri inhimillinen ja kansantaloudellinen hintalappu.**

## Yli 50 vuotta sitten tutkittiin psykedeeli LSD:n vaikutuksia varsinkin alkoholismiin ja havaittiin, että alkoholin juominen vähentyi alkoholisteilla muutamalla annostuskerralla muun terapian yhteydessä.

estää niiden toimintaa. Muutama reseptori-estäjä onkin vakiinnuttanut paikkansa yliannostustilanteiden hoidossa, mutta kokeiluista huolimatta näistä ei ole tullut tehokkaita lääkkeitä vastaavien riippuvuussairauksien hoitoon. Esimerkiksi naloksonia on käytetty opioidimyrkytyksissä ja flumatseniiliä bentso-diatsepiinimyrkytyksissä.

Noin 20 vuotta sitten lihavuuden hoidossa kokeiltiin lääkettä, joka esti kannabinoidi-reseptorien toimintaa. Kokeilu antaa selkeitä vihjeitä siitä, miten saattaa käydä, kun aivoille tärkeitä reseptoreita estetään liikaa. Lääke rimonabantti hyväksyttiin lihavuuden hoitoon ja otettiin useissa maissa innostuneesti käyttöön, mutta parin vuoden jälkeen sen käyttö loppui haittavaikutusten vuoksi. Kävi ilmi, että sen käyttö aiheutti muun muassa masennusta, ahdistuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia. Syynä haittavaikutuksiin oli todennäköisesti, että elimistön omaa sisäsyntyistä toimintaa estyi.

Vaikutus liittyi elimistön omaan endokannabinoidi-järjestelmään, jonka avulla

keho säätelee itse esimerkiksi ruokahalua, kiputunteja ja aivojen vireystilaa. Suuret annokset kannabista voivat aiheuttaa vastaavia haittoja kuin rimonabantti, koska kannabiksen vaikuttava aine eli  $\Delta 9$ -tetrahydrokannabinoli epäherkistää reseptorinsa pitkäksi aikaa, jolloin elimistön omat endokannabinoiditkaan eivät toimi.

Kokeellinen tutkimus on löytänyt vastikään uuden mekanismin, jolla kannabiksen palkitsevaa vaikutusta voidaan estää. Tällaisia vaikutuksia on havaittu steroidihormonien esiasteella pregnenolonilla. Harmi kyllä uuden tutkimuksen alustavat tulokset eivät näytä tukevan sitä, että pregnenolonin pitkävaikutteinen johdos vähentäisi kannabiksen käyttöä. Tutkimukseen osallistui vapaaehtoisia kannabisriippuvaisia.

Kun kannabiksen käyttöä ollaan vapauttamassa ympäri maailmaa, meillä pitäisi olla myös tehokas riippuvuuden hoitokeino, koska haitat lisääntyvät käytön lisääntyessä. Tästä on jo näyttöä Kanadasta, jossa kannabis ”laillistettiin” vuonna 2018.

### KORVAUSHOIDOT

Kun ei oikein voida estää päihteiden reseptorivaikutuksia, voidaanko niitä korvata turvallisemmalla tavalla? Tästä paras esimerkki on opioidikorvaushoito, josta on jo runsaasti kokemusta. Siinä opioidiriippuvaiset saavat tarvitsemansa opioidivaikutuksen valvotusti buprenorfiinilla tai metadonilla, joita käytetään kliinisesti kivunhoidossakin. Vaikka korvaus ei sinänsä näytä sairautta parantavan, hoito vähentää haittoja potilaille ja yhteiskunnalle. Korvaushoito antaa potilaille mahdollisuuden aloittaa kuntoutuminen kohti päihteetöntä elämää.

Alkoholi vaikuttaa useisiin reseptoreihin ja mekanismeihin, mutta sillekin on aloitettu korvaushoitokokeiluita, varsinkin Etelä-Euroopassa. Niissä perusajatuksena on ollut, että pitkäaikainen alkoholinkäyttö vähentää aivojen tärkeimmän estävän välittäjäaineen  $\gamma$ -aminovoihapon (GABA) toimintaa ja pitoisuutta. Näin aiheutunutta tilannetta on pyritty palauttamaan lääkkeillä, kuten  $\gamma$ -hydroksivoihapolla (GHB) tai GABAB-tyypin reseptorien agonistilla baklofeenillä. Lääkeviranomaiset eivät vielä ole hyväksyneet näiden käyttöä alkoholismien hoidossa, vaikka niiden käyttöä on jo hyväksytty muiden sairauksien kohdalla.

Vanhastaan tiedetään, että toisiin GABA-reseptoreihin vaikuttavat bentso-diatsepiinit, kuten diatsepaami, eivät vähennä alkoholi-riippuvuutta. Ne ovat silti käyttökelpoisia al-

koholin vakavien vieroitusoireiden hoidossa. Myös vähäalkoholisia oluita ja useita muita juomia alkaa olla hyvin tarjolla, mutta niiden mahdollista roolia alkoholismien hoidossa ei olla tutkittu.

### PSYKEDEELIAVUSTEISET TERAPIAT

Onko mitään mekanismia, jolla olisi mahdollisuus palauttaa addiktoitunut hermoverkosto kohti perustilaa? Tällä hetkellä ajatellaan, että jos osaisimme lääkkeillä muokata hermosolujen välisiä yhteyksiä ja samalla ehkä oppimista ja unohtamista, niin muusta terapiasta voitaisiin saada enemmän hyötyä.

Yli 50 vuotta sitten tutkittiin psykedeeli LSD:n vaikutuksia varsinkin alkoholismiin ja havaittiin, että alkoholin juominen vähentyi alkoholisteilla muutamalla annostuskerralla muun terapian yhteydessä. Nämä tulokset analysoitiin uudelleen vuonna 2012, jonka jälkeen niitä on toistettu ja varmennettu myös toisella psykedeelillä, psilosybiinillä. Puhutaan psykedeeli-avusteisesta terapiasta. Mutta vaikka perustutkimus on tällä saralla edennyt hurjasti viime vuosina, niin lääkehoidon sokkouttamisen kanssa tulee kuitenkin potilastutkimuksissa edelleen ongelmia, koska psykedeelit jo nimensä perusteella aiheuttavat aistiharhoja ja hallusinaatioita. Vertailuaineilla ei näitä vaikutuksia juurikaan esiinny.

Psykedeelit aiheuttavat eri malleissa, myös ihmisellä, hermoverkoston muovautumis-



KUVAN LÄHDE: UNSPLASH

**Lihavuuteen liittyy kohonneita terveysriskejä, kuten sairastuminen tyyppin 2 diabetekseen. Jos lihavuutta pystytään hoitamaan lääkkein, liitännäissairauksien riski pienenee.**

ta nopeasti jo ensimmäisellä annoksella, jolloin terapia parhaimmillaan pääsee vaikuttamaan muovautumisen suuntaan. Toisaalta kaikki muovautuvuus ei liene haluttua, kuten esimerkiksi kivun muuttuminen pitkäaikaiseksi vaikeahoitoiseksi neuropaattiseksi kivuksi.

Psykedeelien on tulkittu vaikuttavan varsinkin serotoniini-2A-reseptorien kautta. Aivan äskettäin on tuloksia Helsingin yliopiston neurotieteen tutkimuskeskuksesta **Eero Castrenin** ryhmästä, jotka paljastivat

kuitenkin uuden vaikutuskohteen eli aivo-peräisen kasvutekijän (BDNF) reseptorin aktivaation BDNF:lle. Jos tätä mekanismia saadaan aktivoitua uusilla molekyyileillä ilman serotoniinireseptorien aktivaatiota ja niiden välittämiä hallusinaatioita, niin aivojen muovautuvuus voisi vahvistua ilman psykedeelisiä vaikutuksia.

Tänä uusi löydös voisi avata kliniselle tutkimukselle entistä paremmat edellytykset. Se saattaisi myös luoda hoidolle laajemman yleisen hyväksynnän, sillä psykedeeliavus-

---

**Kylläisyysmekanismeja aktivoivat uudet lääkkeet näyttävät olevan paljon tehokkaampia ja vähemmän haittoja tuottavia kuin aikoinaan lihavuuden hoitoon käytetyt stimulantit, kuten amfetamiini.**

---

teiseen terapiaan nykyisellään liittyy paljon kielteisiä asenteita.

### **KYLLÄISYYSMEKANISMIT KÄYTTÖÖN LIHAVUUDEN LÄÄKEHOIDOISSA**

Osa aikamme lisääntyvästä sairaustaakasta liittyy syömishäiriöihin, varsinkin lihavuuteen. Niitäkin pidetään joiltain osin riippuvuussairauksina. Joka tapauksessa elimistöön kertyy nykyelämässä helposti ylimäärin energiaa, jota varastoidaan rasvoina kaikissa elimissä. Liikasyömiseen ja vähäiseen kulutukseen on lukuisia syitä, jotka ovat osaksi biologisia ja osaksi yhteiskunnallisia.

Nyt alkaa näyttää siltä, että viimeisten 20–30 vuoden aikana tehty perustutkimus on todella onnistunut löytämään ja tuottamaan uusia tärkeitä hormonilääkkeitä tyyppin 2 diabeteksen hoitoon. Näistä on osoitettu olevan hyötyä myös lihavuuden hoidossa.

Ruuansulatuskanavan elimistä vapautuu lukuisia hormoneja vasteena syömiseen tai energiatasapainon muutoksiin. Näiden hormonien reseptoreja ilmentyy muissakin kuin

ruuansulatuskanavan elimissä, ehkä tärkeimmin aivoissa. Syyttä ei puhuta suoli-aivoakselista (englanniksi *gut-brain axis*).

Eräät hormonit välittävät aivoihin viestin siitä, että suoleen on tullut uutta ravintoa, mistä aiheutuu kylläisyyden tunne ja syöminen sitten vähenee. Tällaista viestinvälitystä on opittu viimevuosina käyttämään hyödyksi vakavan lihavuuden hoidossa lääkkeettömän hoidon lisäksi.

Eniten huomiota ovat saaneet glukagonin-kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) reseptorin aktivaattorit, kuten liraglutidi ja semaglutidi, jotka ovat peptidirakenteisia GLP-1 hormonin johdoksia. Esimerkiksi paljon julkisuutta saanut Ozempic on semaglutidia sisältävän lääkkeen kaupp nimi. Useita muitakin suoli-aivoakselin peptidihormoneita on tutkimuksen kohteena.

Näillä lääkkeillä säännöllisesti annosteltuna on saatu runsaasti ylipainoisten ihmisten paino putoamaan useissa tapauksissa 10–20 prosenttia, mikä on todella merkittävä painonpudotus lihavuuteen liittyvien muiden sairauksien riskin näkökulmasta. Vaikutus on säilynyt hyvin lääkeshoidon aikana, mutta

---

## Aivojen mielihyvämekanismeja ei voida estää aiheuttamatta samalla mielialan laskua ja masennusta.

---

valitettavasti paino näyttää palautuvan lääkeshoidon loputtua. Näiden lääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy enemmän kylläisyyden tunteen syntymiseen kuin pahoinvointiin tai vastenmielisyyteen ravintoa kohtaan.

Pitkään on tiedetty, että aivojen pohjaosissa hypotalamuksen vaurioon liittyy usein raju lihominen. Hypotalamuksesta on löydetty hermosolurykelmiä eli tumakkeita, jotka säätelevät syömistä ja kylläisyyttä, ja näitä tumakkeita on voitu viime vuosina tutkia keuhkollisilla malleilla. On havaittu, että näissä soluissa on GLP-1-reseptoreita, joihin uudet lääkkeet pääsevät vaikuttamaan ja siten aktivoimaan solujen toimintaa. GLP-1-peptidit pääsevät verestä aivokudokseen veri-aivoesteestä läpi hyödyntäen aivojen kapillaarien GLP-1-reseptoreja. Vastikään on myös löydetty 3. aivokammion pohjasta soluja, tanysyyttejä, joissa on GLP-1-reseptoreita auttamassa muun muassa GLP-1-lääkkeitä pääsemään hypotalamuksen kohdesoluihin.

Osalla suoli-aivoakselin hormoneista on vaikutuksia keskiaivojen palkkioratoihin. GLP-1-lääkkeet eivät kuitenkaan näytä tuottavan palkkiokäyttämisen vahvis-

tumista koe-eläimillä, eikä niillä siten ole todennäköisesti riippuvuutta-aiheuttavaa vaikutusta ihmiselläkään.

### NEUROMODULAATIOHOITOA RIIPPUVUUSSAIRAUKSIIN?

Hermostotutkijat ovat sitä mieltä, että käyttäytyminen on aivojen toimintaa. Kaikki mystiikka häviää sitä mukaa, kun opimme tuntemaan aivojen toiminta- ja muovautumismekanismien. Mutta aivojen muokkaamisessa olemme osaksi aralla alueella, mitä kuvastavat kahden tutkijan ryhmineen julkaistut tutkimustulokset 70 vuoden takaa.

Tutkimusartikkelit ilmestyivät vuonna 1954. **James Oldsin** artikkeli käsitteli sitä, miten aivostimulaatio lisää suoraa käyttäytymisen vahvistamista (englanniksi *positive reinforcement*). **Jose Delagon** artikkeli puolestaan keskittyi siihen, mikä motivoi välttämiskäyttäytymistä eli aversiota. (Olds ja Milner 1954; Delgado ym. 1954.)

James Olds löysi aivojen mielihyvakeskukseen ja -radat sattumalta. Hän kuoli ennenaikaisesti vuonna 1976 mutta pyrki siihen

saakka löytämään oppimisen ja motivaation mekanismit aivoista. Sen sijaan Jose Delgado eli miltei 100-vuotiaaksi ja kuoli vuonna 2011. Hän erehtyi tulkitsemaan omat tuloksensa mielen kontrollin näkökulmasta. Hän esitti, että määrättyä aivostimulaatiota voitaisiin ottaa käyttöön, jotta voitaisiin ohjata väestön ja esimerkiksi rikollisten mielipiteitä ja mielialaa. Tämän idean esitettyään hänen tutkimusmahdollisuutensa hupenivat,

koska hänen esittämiään ajatuksia pidettiin vaarallisina.

Joka tapauksessa Oldsin ja Delgaden tulokset osoittivat, että eri aivoalueiden säätelyllä eli modulaatiolla saadaan muutoksia aivojen toimintaan ja käyttäytymiseen. Tätä tutkimusperinnettä onkin jatkettu, ja nyt kliinisessä käytössä on erilaisten aivosairauksien hoitoon tarkoitettuja neuromodulaatiohoitoja.



**Tupakoinnin lopettaminen voi olla hyvin vaikeaa. On kuitenkin havaittu, että potilailla, joiden aivosareke on vaurioitunut, lopettaminen on käynyt helposti.**

Neuromodulaatiohoidoissa aiheutetaan keskushermostoon toiminnallisia muutoksia, jotka ovat luonteeltaan paikallisia ja pitkäkestoisia mutta silti ohimeneviä. Niistä toiset vaativat aivokudokseen asennetun elektrodin. Toiset taas tuottavat hermoverkkojen toiminnallisia muutoksia kallon ulkopuolelta esimerkiksi paikannetun väliaikaisen magneettikentän avulla. Menetelmät ovat tulleet jatkuvasti entistä tarkemmiksi ja niitä pystytään kohdistamaan paremmin halutuille aivoalueille, joiden modulaatiosta toivotun vaikutuksen tiedetään tai otaksutaan alkavan.

Riippuvuussairauksien kannalta tärkeitä aivoalueita tunnetaan lukuisia. Niiden toimintaa moduloimalla saadaan aikaan riippuvuuteen liittyvien toimintojen vähentymistä tai paranemista. Ei siis näytä löytyvän yhtä määrättyä kohtaa aivoista, jonka toimintaa moduloimalla saataisiin kaikki riippuvuus vähenemään. Esimerkiksi aivojen mielihyvämekanismia ei voida estää aiheuttamatta samalla mielialan laskua ja masennusta. Toisaalta ei niitä voida kovasti aktivoitaa, koska se tunnetusti koukuttaa.

Yksi mielenkiintoinen aivoalue on aivosaareske (latinaksi *insula*), joka osallistuu elimistön sisäisen tilan ja tunteiden säätelyyn. Viime vuosikymmenen vaihteen jälkeen yhdysvaltalaiset tutkijat havaitsivat aivovauriopotilaiden joukossa sellaisia, joiden jatkuva tupakointi loppui vaurion jäl-

keen helposti ilman vieroitusoireita ja tupakanhimoa. Näille potilaille yhteistä oli aivosaareskeen vaurio. Taas niillä potilailla, joiden tupakointi jatkui lopettamisyrityksistä huolimatta, aivovaurio oli säästännyt aivosaareskeen yhteydet.

Sittemmin onkin tutkittu, voisiko kallonulkoisen magneettistimulaatio aivosaareskeen alueella helpottaa tupakoinnin lopettamisessa. Tulokset ovat olleet lupaavia, ja lyhytaikainen aivojen magneettistimulaatiohoito on hyväksytty Kanadassa ja Yhdysvalloissa.

Uudemmat ja laajemmat tutkimukset aivovauriopotilailla ovat osoittaneet, että aivosaareskeen sijasta kyse on yleensä usean aivoalueen hermoverkostosta, jonka vaurio voi edesauttaa päihderiippuvuudesta paranemista (Joutsa ym. 2022). Tulevaisuuden tutkimuksissa tuleekin olemaan kyse siitä, miten neuromodulaation avulla voidaan yksilöllisesti auttaa ihmisiä paranemaan riippuvuussairaudesta yhdessä muun terapian ja mahdollisen lääkehoidon kanssa pysyvien hoitotulosten aikaansaamiseksi.

Aivoissamme piilevät inhimilliset mahdollisuutemme ja myös alttiutemme sairauksille ja haitoille.

—  
Esa Korpi puhui artikkelin aiheesta yhdessä dosentti Eeva Ryhäsen ja professori Juho Joutsan kanssa Tieteen päivillä Helsingissä

10.1.2025. Korpi kiittää kollegoitaan osallistumisesta tilaisuuteen ja kommenteista artikkeliin.

—  
*Esa Korpi on Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan farmakologian professori emeritus.*

## KIRJALLISUUS

- Delgado, J. M. R., Roberts, W. W. ja Miller, N. E. 1954. Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *American Journal of Physiology*, 179, 587–593. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1954.179.3.587>
- Joutsa, J. ym. 2022. Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nature Medicine* 28, 1249–1255. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01834-y>
- Olds, J., ja Milner, P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>