

TYYPIN II ALKOHOLISMIN ETIOLOGIA

Paula Pulkkinen
Opinnäytetutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Heinäkuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos, Lääketieteen koulutusohjelma

Pulkkinen, Paula

Tyypin II alkoholismin etiologia

Opinnäytetutkielma, 23 sivua

Tutkielman ohjaajat: professori Heimo Viinamäki ja professori Heli Koivumaa-Honkanen

Heinäkuu 2018

Asiasanat: alkoholismi, alkoholiriippuvuus, tyypin II alkoholismi, etiologia, patogeneesi

Alkoholismi on kansanterveydellisesti merkittävä sairaus, ja se on työikäisten yleisin kuolinsyy Suomessa. Alkoholismiin liittyy paljon rikollisuutta ja se kuormittaa kansantaloutta. Yleisin tapa luokitella alkoholismia on jaottelu tyypeihin I ja II, missä tyypin II alkoholismiin liittyy merkittävä periytyvyys, varhainen alkamisikä ja asosiaalinen käyttäytyminen. Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa käsitellään tyypin II alkoholismin etiologisia tekijöitä. Tulokset osoittivat, että tämä luokittelu on riittävän luotettava sekä kliinisessä tutkimuksessa että molekulaarisen tason perustutkimuksessa sukupuolesta riippumatta. Mikään yksittäinen etiologinen tekijä ei tämän katsauksen perusteella noussut selittämään tyypin II alkoholismin patogeneesiä. Tyypin II alkoholisteilla esiintyy psykososiaalisten riskitekijöiden kasaumaa ja poikkeavuuksia monissa keskushermoston välittäjäainejärjestelmissä. Patogeneesi on todennäköisesti sekä monitekijäinen että polygeeninen. Tulokset viittaavat myös siihen, että tyypin II alkoholistit voisivat hyötyä kaikista nykymarkkinoilla olevista alkoholiriippuvuuteen suunnatuista lääkkeistä ja varhaisista psykososiaalisista interventioista, mutta lisätutkimusta tarvitaan.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

PULKKINEN, PAULA: Etiology of type II alcoholism

Thesis, 23 pages

Tutors: professor Heimo Viinamäki and professor Heli Koivumaa-Honkanen

July 2018

Keywords: alcoholism, alcohol use disorder, type II alcoholism, etiology, pathogenesis

Alcoholism is a disease that has public health relevance in Finland. It is the most common cause of death in Finland among working age adults. It is associated with a significant amount of criminality and monetary costs to the state. Alcoholism is most commonly divided into types I and II, where type II is associated with strong heritability, early initiation and asocial behavior. This systematic review goes through the etiological factors of type II alcoholism. The results indicated that the typology in question is sufficiently valid both in clinical studies and basic molecular studies in both sexes. No single etiological factor alone did rise to high enough significance to explain the pathogenesis of type II alcoholism according to this review. There was clusterization of psychosocial risk factors and differences in many neurotransmitter systems in type II alcoholics. Pathogenesis is most likely both multifactorial and polygenic. The results also indicate that type II alcoholics could benefit from all the current drugs for treatment of alcoholism and early psychosocial interventions but further research is needed.

Sisällys

1	Johdanto	1
1.1	Alkoholismiin liittyvät biokemialliset ja neurologiset mekanismit	2
1.2	Alkoholismille altistavat tekijät nuoruusiässä	7
2	Metodit.....	0
3	Tulokset.....	1
3.1	Varmistustutkimuksia	1
3.2	Naissukupuoleen liittyvät erityishuomiot	1
3.3	Muihin psykiatriisiin häiriöihin liittyvät tekijät.....	2
3.4	Dopaminenerginen järjestelmä.....	2
3.5	Serotonenerginen järjestelmä	3
3.6	Keskushermoston rakenne.....	6
3.7	Muita biokemiallisia mekanismeja	7
4	Pohdinta.....	9
5	Lopuksi.....	13
	Kirjallisuutta.....	15

1 Johdanto

Alkoholismi määritellään ICD-10:n mukaan oireyhtymäksi, joka on kehittynyt toistuvan alkoholinkäytön jälkeen ja johon liittyy voimakas halu juoda alkoholia, kontrollinpuute sen käyttöön liittyen, käytön jatkaminen negatiivisista seurauksista huolimatta, alkoholinkäytön priorisointi muita elämän alueita korkeammalle, kohonnut toleranssi alkoholille ja mahdollisesti vieroitusoireet (WHO 1992). Alkoholin riskikäyttäjiä on arvioitu olevan Suomessa 500 000 (Duodecim 2015). Alkoholin liikakäyttö aiheuttaa merkittävää kuormitusta sekä yksilölle että yhteiskunnalle. Maailmanlaajuisesti alkoholi aiheuttaa 5.9 % kaikista kuolemista ja 5.1 % kaikista sairastuvuudesta. Alkoholi on suomalaisten työkäisten yleisin kuolinsyy sekä miehillä että naisilla (Tilastokeskus 2015). WHO:n mukaan alkoholismiin on kiinnitetty liian vähän huomiota suhteessa sen vaikutuksiin kansanterveyteen (WHO 2014). Alkoholinkäytöstä aiheutuu haittaa myös muille kuin käyttäjille. 50–70 % ihmisistä on raportoi kokeneensa jonkinlaista haittaa, yleisemmin psykososiaalista, jonkun muun kuin oman alkoholinkäyttönsä takia (Waleewong ym. 2017, Marmet ja Gmel 2016).

Alkoholihaittakustannukset julkiselle sektorille olivat Suomessa vuonna 2010 noin miljardi euroa, mikä kyseisenä vuonna oli noin 0.7 % bruttokansantuotteesta. Tästä poliisin, oikeuslaitoksen ja vankeinhoidon kustannukset olivat 289 miljoonaa euroa. Lisäksi alkoholinkäytön yhteydessä esiintyvistä rikollisuudesta aiheutui kustannuksia yrityksille ja kotitalouksille 166 miljoonaa euroa. Alkoholinkäyttöön liittyy siis merkittävää rikollisuutta. (THL 2012.)

Alkoholismi on käsitetty sairautena 1800-luvun alusta alkaen. Alkoholismin syynä nähtiin alkoholi itsessään, mikä ilmeni raittiusliikkeen nousussa. 1900-luvun puolivälistä lähtien alkoholismi on luokiteltu psyykkisiin sairauksiin ja alkoholien liikakäytön syynä pidettiin aikaisempia negatiivisia elämäkokemuksia ja persoonan häiriöitä. (Tabakoff ja Hoffman 2013.)

Cloningerin ja tutkimusryhmän ruotsalaisessa adoptiotutkimuksessa (1985) nousi esiin kaksi erilaista alkoholismin alaryhmää. Tämä tyypitys on yhä tunnetuin ja käytetyin tapa jaotella alkoholismia. Tyypin I alkoholismiin liittyy riippuvuuden

kehittyminen yli 25-vuotiaana, psykologinen riippuvuus, häpeän ja pelon tunteet riippuvuuteen liittyen, riskien välttäminen, esiintyminen molemmilla sukupuolilla ja vähäinen liitännäisrikollisuus. Tyypin II alkoholismiin liittyy riippuvuuden kehittymisen alle 25-vuotiaana, alkoholi- ja elämishakuisuus, esiintyminen pääosin miehillä, merkittävä geneettinen periytyvyys ja merkittävä liitännäisrikollisuus. Jos pojalla on isä, jolla on tyypin II alkoholismi, on hänellä yhdeksänkertainen riski kehittää tyypin II alkoholismi riippumatta ympäristötekijöistä Cloningerin tutkimuksen mukaan.

Alkoholismi aiheuttaa suurta haittaa yksilölle ja hänen läheisilleen. Etenkin tyypin II alkoholismiin liittyy merkittävää haittaa sivullisille ja yhteiskunnalle. Tässä opin- näytetyössä pyritään saamaan yleiskatsaus nykykäsitykseen tyypin II alkoholismiin liittyvistä etiologisista tekijöistä.

1.1 Alkoholismiin liittyvät biokemialliset ja neurologiset mekanismit

Alkoholismin patofysiologian ymmärtämiseksi on ymmärrettävä taustalla vaikuttavat hyvin laaja-alaiset neurobiokemialliset mekanismit. Riippuvuuden kehittyminen on monimutkainen ja monivaiheinen neuroplastinen prosessi monilla aivojen alueilla. Päihtyminen eli päihteen palkitseva vaikutus on ensimmäinen vaihe, tämä näkyy hermosolujen aktivaatiossa erityisesti ventraalisessa aivojuoviossa ja keskiaivojen peitteessä. Seuraava vaihe on vieroitusoireet tai negatiivisen palautteen vaihe, mikä vaatii manteliumakkeen aktivoitumista. Kolmannessa vaiheessa kontrolli vähenee ja päihteen käytöstä tulee pakonomaista, mikä näkyy laaja-alaisina muutoksina orbitofrontaaliossa aivokuorella, dorsaaliossa aivojuoviossa, etuotsalohkon aivokuorella, basolateraaliossa manteliumakkeessa, aivotursossa, aivosaaressa, pihtipaimussa ja alemmassa otsalohkossa. Nämä vaiheet ruokkivat toisiaan negatiivisen palautejärjestelmän tavoin. (Koob ja Volkow 2009.) Nykytutkimuksen mukaan alkoholismin kehittymiseen osallistuvat ainakin alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasi, dopaminergiset, serotonergiset, GABAergiset ja glutamaattiergiset välittäjäainejärjestelmät, neuropeptidi Y ja endogeeniset kannabinoidi- ja opioidijärjestelmät (Köhnke 2008). Myös noradrenaliinilla (Haas-Koffler ym. 2018) ja asetyylkoliinilla (Holgate ja Bartlett 2015) on rooli alkoholismissa. Alla on tiivistelmä näistä

mekanismeista, jotka vaikuttavat alkoholin aikaansaamiin reaktioihin ja muutoksiin keskushermostossa.

Alkoholin ja alkoholin metaboliatuotteiden pitoisuudet elimistössä määräävät pääosin maksan alkoholi- ja aldehydihydrogenaasientsyymit. Näiden entsyymien geeneissä on olemassa useita polymorfismeja, ja alkoholin metabolianopeus voi vaihdella yksilöiden välillä kolmin-nelin-kertaisesti. Nykykäsityksen mukaan aldehydi ei läpäise veri-aivoestettä toisin kuin alkoholi ja aivoilla on omia mekanismeja, kuten katalaasientsyymejä alkoholimetabolialla varten. Korkea alkoholidehydrogenaasi-aktiivisuus ja matala aldehydidehydrogenaasi-aktiivisuus suojelevat alkoholin liikkäytöltä periferian korkean aldehydipitoisuuden aiheuttamien epämukavien sivuvaikutusten vuoksi. Tähän perustuu aldehydidehydrogenaasin estäjän disulfiraamin vaikutus alkoholin haitallisen käytön hoidossa. (Quertermont 2004.) Alkoholismi on Itä-Aasiassa huomattavasti harvinaisempaa kuin länsimaissa, mitä voi osin selittää se, että itäaasialaisella noin puolella väestöstä on matalan aktiivisuuden aldehydidehydrogenaasi-alleeli, mikä on länsimaissa harvinaisen (Lee ym. 2010). Eläintutkimuksissa on saatu vahvoja viitteitä siitä, että keskushermoston suurempi aldehydipitoisuus tehostaa alkoholin palkitsevaa vaikutusta. Aldehydin metaboliasta ja vaikutuksista ihmisen keskushermostossa ei ole vielä riittävästi tutkimustietoa. (Diana ym. 2008 ja Karahanian ym. 2011.)

Alkoholin palkitseva vaikutus syntyy pääasiassa nopeasta dopaminenergisestä järjestelmän aktivaatiosta accumbens-tumakkeessa (Koob ja Volkow 2009.) Dopamiinilla on myös mahdollisesti rooli hyvin pitkänkin aikaan säilyvässä motivaatiossa ja halussa käyttää päihdettä (Franken ym. 2005). Alkoholin käytön lopettamisen jälkeen solun ulkoinen dopamiinin määrä laskee ja pitoisuus nousee taas aloittamisen jälkeen. Tällä voi olla rooli vieroitusoireiden eli negatiivisen palautteen synnyssä. Dopamiinireseptorien D1 ja D2 ja dopamiinikuljettajaproteiinin (DAT) roolista alkoholin vaikutuksen säätelystä on ristiriitaisia tuloksia. Vauriot dopaminenergisessä järjestelmässä ovat lisänneet alkoholinkäyttöä. (Ma ja Zhu 2014.) Alkoholisteilla on todettu prefrontaalisen aivokuoren vaurioita ja pitkäkestoista kognition alenemaa, minkä taustalla on mahdollisesti alkoholin aiheuttama dopaminergisen järjestelmän

häiriö. Aivovauriot ja kognition alenema altistavat alkoholin jatkokäytölle. (Tranham-Davidson ja Chandler 2015.)

Serotoniini (5-HT) on välittäjäaine, jolla on rooli tunteiden, motivaation ja keskittymisen säätelyssä. Serotoniini valmistuu aivoissa aminohappo tryptofaanista tryptofaanihydroksalaasin (TPH) avulla. TPH-polymorfismien vaikutuksista alkoholin käyttöön on ristiriitaisia tutkimustuloksia. (Gacek ym. 2008.) Serotoniini vaikuttaa 14 reseptorin kautta (5-HT₁₋₇ ja näiden alatyypit). Alkoholin akuutti käyttö nostaa keskushermoston serotoniinin aineenvaihduntatuotteiden määrää ja lisää ainakin 5-HT₃-reseptorin aktiivisuutta. Serotoniini lisää sekä GABA- että dopaminenergisten hermosolujen aktiivisuutta. Kroonisessa käytössä 5-HT₂-reseptorien aktiivisuus lisääntyy. Alentuneen 5-HT_{1B}-aktiivisuuden ja heikentyneen alkoholin sietokyvyn ja lisääntyneen aggression välillä on todettu positiivinen korrelaatio. Alkoholisteilla on todettu alentuneita serotoniiniaineenvaihduntatuotteiden tasoja ja eläinkokeissa alkoholiin mieltyneillä jyrksijöillä oli vähemmän serotonenergisiä hermosoluja, mihin perustuu hypoteesi siitä, että alkoholismi on seurausta alentuneesta serotonenergisestä aktiviteetista. (Lovinger 1997.) Kroonisessa alkoholinkäytössä keskushermosto korjaa alkoholin nostamia serotoniini-tasoja alentamalla omaa serotonenergistä aktiiviteettiaan saavuttaakseen homeostaasin. Serotoniini osallistuu myös hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin (HPA) säätelyyn 5-HT_{1A}- ja 5-HT_{2A}-reseptorien kautta ja täten stressihormoni kortisolin tasoon elimistössä. Alkoholialtistuksella on mahdollisesti rooli heikentyneeseen stressin sietoon ja lisääntyneisiin ahdistusoireisiin häiriintyneen HPA-akselin toiminnan kautta. Alentuneella stressin sietokyvyllä ja matalilla serotoniini-tasoilla on luultavasti rooli alkoholin himon synnyssä ja alkoholismin uusiutuvassa luonteessa. (Belmer ym. 2016.) Serotoniinin määrää synapsivälissä säätelee serotoniinikuljettaproteiini. Tämän proteiinin geenin polymorfismien vaikutuksesta alkoholismiin on saatu ristiriitaisia tuloksia (Mchugh ym. 2010).

Noradrenaliini on mm. limbisen järjestelmän alueella vaikuttava välittäjäaine, joka osallistuu esimerkiksi stressin ja vireystilan säätelyyn. Alkoholin vieroitusoireiden aikana on todettu vallitsevan lisääntynyt noradrenenerginen aktiviteetti.

Noradrenenergisten alfa- ja beetareseptorien salpaajilla on ollut alkoholin käyttöä vähentävä vaikutus. (Haas-Koffler 2018.) Krooniseen alkoholinkäyttöön liittyvillä alentuneilla noradrenaliinitasoilla saattaa olla rooli alkoholismiin liittyvässä masennuksessa (Getachew 2010).

Dopamiini, serotoniini ja noradrenaliini ovat monoamiineja, joiden metaboliasta vastaavat monoamiinoksidaasi (MAO) ja tämän jälkeen aldehydidehydrogenaasi (ALDH). MAO:a on olemassa kaksi alatyppiä, MAOA ja MAOB: MAOA vastaa pääosin noradrenaliinin ja serotoniinin metaboliasta ja MAOB dopamiinin metaboliasta. (Bortolato ym. 2008.) Matalan aktiivisuuden MAOA:n polymorfismiin on liitetty haavoittuvuus alkoholismiin (Nilsson ym. 2011, Stogner ja Gibson 2013). Aldehydidehydrogenaasien roolia muussa kuin alkoholimetaboliassa on tutkittu vain vähän. Yksittäisessä rottatutkimuksessa ALDH-2:n estäjä vähensi sekä alkoholin juomista että lievitti ahdistusta (Overstreet ym. 2009).

Glutamaatti on keskushermoston tärkein kiihdyttävä välittäjäaine. Alkoholi estää glutamaatin kiihdyttävää vaikutusta N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin (NMDA) kautta, täten tehostaen alkoholin palkitsevaa vaikutusta. Glutamaattienergisen välittäjäainejärjestelmän eston ymmärretään selittävän alkoholin aiheuttamat hermovauriot ja vieroitusoireet. (Gonzales ja Jaworski 1997.) Glutamaattienergisiä reseptoreita ovat myös G-proteiinikytkentäiset mGluR-reseptorit ja NMDA:n tapaan ionikanavakytkentäinen AMPA-reseptori. Kroonisessa alkoholin käytössä glutamaattienergisen aktiiviteetin on todettu lisääntyvän päinvastoin kuin akuutissa satunnaiskäytössä. Glutamaattienergistä järjestelmää salpaavilla lääkkeillä on saatu hillittyä alkoholin käyttöä. (Rao ym. 2015.)

Gamma-aminovoihappo (GABA) on tärkein keskushermoston toimintaa jarruttava välittäjäaine. Alkoholi lisää GABAn eritystä ja lievittää täten ahdistusta. Pitkäaikainen alkoholinkäyttö aiheuttaa toleranssin tälle GABAenergiselle reaktiolle muuttamalla GABA-A:n geenien ilmenemistä. GABAenergistä järjestelmää on tutkittu runsaasti alkoholismien osalta. GABA-A-reseptorin geenien GABRA, GABRB ja GABRG polymorfismeilla on todettu heikko positiivinen korrelaatio alkoholismien kanssa. (Koulentaki ja Kouroumalis 2018.) GABA-B-reseptoreilla on rooli alkoholin

aikaansaamissa vaikutuksissa. Tutkimuksissa GABA-B-reseptorin agonisti baklofeeni on vähentänyt alkoholin palkitsevaa vaikutusta ja alkoholin kulutusta. (Maccioni ja Colombo 2009.)

Asetyylikoliini on muiden hermosolujen toimintaa säätelevä välittäjäaine, joka osallistuu mm. stressin säätelyyn HPA-akselin kautta. Kolinergiset nikotiinireseptorit ovat tärkeässä asemassa alkoholin vaikutusten säätelyssä. Alkoholi vapauttaa asetyylikoliinia nikotiinireseptorien kautta keskiaivojen peitteestä, mikä taas saa aikaan dopamiinin vapautumisen accumbens-tumakkeesta. Varhaisen stressin on todettu muuttavan kolinergistä toimintaa accumbens-tumakkeessa, joten kolinerginen järjestelmä voi mahdollisesti olla välittäjänä ympäristötekijöiden ja alkoholismien patogeenien välissä. (Holgate ja Bartlett 2015.) Varenikliini, osittainen nikotiinireseptorin agonisti, on vähentänyt alkoholinkäyttöä ihmisillä, koska se vähentää sekä alkoholin palkitsevaa vaikutusta että alkoholin himoa (McKee ym. 2009, Roberts ym. 2017).

Neuropeptidi Y on keskushermoston runsain biologisesti aktiivinen peptidi. Sitä tuottaa limbisen järjestelmän ja sen on todettu osallistuvan stressin ja ahdistuksen säätelyyn ahdistusta lievittävästi, ja tämän lisäksi neuropeptidi Y:llä on rooli ravinnonotossa, kognitiossa ja vuorokausirytmisissä. (Reichmann 2016.) Eläinkokeissa neuropeptidi Y:n on todettu vähentävän alkoholinkäyttöä (Bertholomey ym. 2011 ja Barkley-Levenson ym. 2016). Neuropeptidi Y:n on todettu vähentävän GABA:n erittymistä manteliumakkeesta ja täten vähentävän alkoholin palkitsevaa vaikutusta (Gilpin ym. 2011).

Alkoholi vapauttaa endogeenisiä opioideja limbisestä järjestelmästä (Mitchell 2012). Endogeeninen opioidijärjestelmä osallistuu alkoholin aikaansaamaan palkitsevaan vaikutukseen dopamiinijärjestelmän kautta. (Herz 1997.) Nykykäsitys on, että mu- ja gamma-opioidireseptorit saavat aikaan alkoholin palkitsevan vaikutuksen ja kappa-opioidireseptorit osallistuvat sekä vieroitusoireiden syntymiseen että haluun nauttia pakonomaisesti alkoholia. Kappa-opioidireseptori-järjestelmässä on todettu muutoksia alkoholisteilla, tämä voi mahdollisesti viitata tämän järjestelmään rooliin alkoholiriippuvuuden kehittämisessä. (Bazov ym. 2013.)

Endogeenisellä kannabioidi järjestelmällä on todettu olevan rooli alkoholiriippuvuudessa. Endokannabioidien vaikutukset keskushermostossa välittyvät CB₁-reseptorin kautta ja alkoholinkäytön on todettu muuttavan CB₁-geeniekspressiota. Endokannabioidit osallistuvat alkoholin palkitsevan vaikutukseen aikaansaamiseen ja riippuvuuden kehittymiseen nykykäsityksen mukaan ainakin lisäämällä epäsuorasti dopaminenergiä aktiiviteettia, mikä mahdollisesti on seurausta endokannabioidivälitteisestä GABA:n erityksen vähentymisestä dopaminenergiiseen neuroneihin. Alkoholi estää glutamaattienergiä hermosoluja endokannabioidi järjestelmän kautta. (Erdozain ja Callado 2011, Pava ja Woodward 2012.)

1.2 Alkoholismille altistavat tekijät nuoruusiässä

Alkoholismia edeltää tyypillisesti nuoruusiässä esim. keskittymis- ja käytösongelmat ja ärtyneisyys. Tutkimukset viittaavat siihen, että kaikilla päihdehakuksilla nuorilla on yhteistä heikko kyky säädellä psykologisia toimintojaan, kuten tunteitaan, käyttäytymistään ja keskittymistään, saadakseen ympäristöltä positiivista palautetta. Tämä voi ilmetä joko eksternalisoivina oireina (käytösoireet, aggressio) tai internalisoivina oireina (masennus, ahdistus). Lisäksi päihdehakuksilla nuorilla on heikko kyky sietää viivästettyä palkitsemista. Aivotutkimuksissa tämä ilmiö on näkynyt heikkona accumbens-tumakkeen aktivoitumisena. Accumbens-tumake taas yliaktivoituu päihdehakuksilla nuorilla ennen riskialtista käyttäytymistä. Näillä nuorilla on taipumus aliarvioida tekojensa negatiivisia seurauksia ja yliarvioida positiivisia seurauksia. Psykologisten toimintojen säätelyyn vaadittavat aivoalueet sijaitsevat otsalohkon aivokuorella. Päihdehakuksilla nuorilla on todettu poikkeavuuksia tällä aivokuoren alueella. Alkoholia käyttävillä nuorilla on todettu laaja-alaisia poikkeavuuksia valkean aineen organisaatiossa ja lisäksi alentuneita tilavuuksia limbisen järjestelmän rakenteissa, mutta on epäselvää, onko tämä synnynnäinen poikkeavuus vai seurausta alkoholin käytöstä. (Clark ym. 2008.) Tyypin II alkoholisteilla on todettu tunteiden säätelyssä enemmän vaikeuksia kuin tyypin I alkoholisteilla (Gulec Oyekcin ja Gurgen 2017) ja lisäksi tyypin II alkoholisteilla oli enemmän vaikeuksia kommunikoida tunteita nonverbaalisesti kuin verrokeilla, mikä liittyi vaikeuksiin ihmissuhteissa (Dethier ym. 2014).

Lapsuuden kaltoinkohtelu lisää riskiä sairastua alkoholismiin (Young-Wolff ym. 2011, Potthast ym. 2014). Kaltoinkohtelua kokeneet pyrkivät alkoholilla säätelemään negatiivisia tunteitaan ja saavuttamaan positiivisia tunne-elämyksiä (Goldstein ym. 2010). Kimin ym. (2014) tutkimuksessa lapsuudessa kaltoinkohtelua kokeneilla tutkimuspotilailla oli heikompi stressin sietokyky ja lisäksi heillä oli suurempi alkoholin himo kohdatessaan stressaavia elämäntapahtumia aikuisiässä.

Alkoholismiin liittyvät riskitekijät ovat herkkiä ympäristötekijöiden vaikutukselle nuoruusiässä, erityisesti eksternalisoivien oireiden kohdalla. Geneettisten riskitekijöiden roolia korostavat vähäinen vanhempien rooli nuoren elämässä ja alkoholin helppo saatavuus. Geneettisten riskitekijöiden muovautuvuus vähenee aikuisiässä. (Kendler ym. 2011.) On viitteitä, että aivot ovat hyvin herkkiä alkoholin aikaansaa-mille muutoksille nuoruusiässä. Tunteiden säätelyyn ja palkkiojärjestelmään liittyvä limbinen järjestelmä on erityisesti riskialtis vaurioille varhais- ja keskiteini-iässä ja kognitioon liittyvä etuotsalohkon aivokuori myöhästeini-iässä. (Spear 2015.)

2 Metodit

Kirjallisuus käytiin läpi systemaattisen kirjallisuuskatsauksen periaatteiden mukaisesti. Tavoitteena oli saada käsitys tyypin II alkoholismien patogeneesiin vaikuttavista tekijöistä. Artikkelihaku suoritettiin syyskuussa 2017 Itä-Suomen yliopiston Finna-tietokannassa, mikä sisältää keskeiset psykiatriset, biokemialliset ja lääketieteelliset tietokannat (mukaan lukien Biomed Central, EBSCO, Elsevier, ProQuest, PubMed, Springer, Wiley). Hakuparametrina käytettiin ”type 2 alcoholism” OR ”type II alcoholism” OR ”cloninger type I” OR ”cloninger type II”. Lisäksi artikkelien piti olla englanninkielisiä ja vertaisarvioituja, ja kokoteksti piti olla saatavana sähköisesti. Artikkeleita saatiin näillä hakuparametreilla 603. Nämä artikkelit käytiin läpi ensin otsikotasolla ja sen jälkeen tiivistelmätasolla. Jos artikkelin soveltavuudessa oli epäselvyyttä, luettiin koko artikkeli läpi. Artikkelit sisällytettiin kirjallisuuskatsaukseen, jos se käsitteli tyypin II alkoholismia ja sen riskitekijöitä, etiologiaa tai patogeneesiä. Artikkelit, joissa eriteltiin alkoholismi varhain alkaneeseen, perhetaustaiseen ja asosiaaliseen tyyppiin ja myöhään alkaneeseen ja ei-perhetaustaiseen, sisällytettiin myös mukaan, vaikka Cloningerin tyyppitykseen ei otettu varsinaisesti kantaa. Nämä kriteerit täyttäviä artikkeleita oli yhteensä 77, ja ne otettiin mukaan katsaukseen.

3 Tulokset

3.1 Varmistustutkimuksia

Cloningerin luokittelun pätevyyttä erilaisissa väestöissä on tutkittu aktiivisesti. Miehillä tehdyssä kaksostutkimuksessa tyyppin II alkoholismien periytyvyyden arvioksi saatiin 0,54 (van den Bree ym. 1998). Cloningerin luokittelu on todettu päteväksi itsenäisissä tutkimuksissa Sveitsissä, Kreikassa ja Koreassa (Modestin ja Würmle 1997; Lykouras ym. 2004; Lim ym. 2008). Ruotsalaisessa alkoholismitutkimuksessa vain kolmasosa pystyttiin luokittelemaan Cloningerin luokittelun mukaan. Tutkimusta ei voi yleistää koko väestöön, koska tutkimuspotilaat olivat sosiaalisesti vakaassa asemassa, eli otos sisälsi vain vähän asunnottomia ja työttömiä, ja poissulkukriteerinä oli vakava psykiatrinen sairaus. (Wennberg ym. 2014.) Myös espanjalaisessa tutkimuksessa vain kolmasosa potilaista sopi Cloningerin luokitteluun. Tässä tutkimuksessa sosioekonominen kattavuus oli parempi ja otoksessa olivat mukana myös kaksoisdiagnoosipotilaat. (Rubio ym. 1998.) Domin ym. (2006) ja Limin ym. (2008) tutkimuksissa tutkimuspotilaat jaoteltiin varhain ja myöhään alkaneisiin alkoholismien ryhmiin. Varhain alkaneen alkoholismien ryhmä oli miesvoittoinen, ja siihen lukeutuneilla oli enemmän impulsiivisuutta, elämyshakuisuutta ja muiden päihteiden käyttöä. He käyttivät alkoholia ja tupakkaa enemmän ja heillä oli enemmän sukuhistoriaa alkoholismien osalta. Langbehnin ym. adoptiotutkimuksessa (2003) varhain alkaneen huume- tai alkoholi-ongelman riski oli kohonnut, jos yhdellä biologisista vanhemmista oli sekä asosiaalinen persoonallisuushäiriö että päihdeongelma. Riski oli kohonnut myös verrattuna siihen, että yhdellä vanhemmista oli vain joko asosiaalinen persoonallisuushäiriö tai päihdehäiriö. Riski oli kohonnut molemmilla sukupuolilla, mutta tulokset saavuttivat tilastollisen vaikuttavuuden vain huumeiden käytön kohdalla varsin pienellä otoskoolla (N=196).

3.2 Naissukupuoleen liittyvät erityishuomiot

Cloningerin luokittelun on ajateltu pitkään pätevän vain miessukupuoleen. Hallmanin ym. tutkimuksessa (2001) saatiin viitteitä siitä, että Cloningerin luokittelu pätee myös naisiin. Naispuolisilla tyyppin II alkoholisteilla korostuivat ahdistuneisuuteen liittyvät persoonallisuuspiirteet miehistä eroten ja heillä oli myös alhainen

verihäiriöiden MAO-aktiivisuus. Cloningerin luokittelun soveltavuudesta naissukupuoleen saatiin vahvistusta myös myöhemmissä tutkimuksissa (Magnusson ym. 2010; Traber ym. 2009). Isossa ruotsalaisessa kaksostutkimuksessa alkoholismien periytyvyys oli tyyppin II alkoholismien osalta sama sekä miehillä että naisilla. Samassa tutkimuksessa naisten lapsuusiän trauma oli tyyppin II alkoholismien riskitekijä, mutta tämän osalta ympäristötekijöitä ja geenejä ei pystytty erottamaan toisistaan. Lapsuusiän seksuaalinen hyväksikäyttö nousi kuitenkin esiin itsenäisenä riskitekijänä naisilla. (Magnusson ym. 2012.)

3.3 Muihin psykiatriin häiriöihin liittyvät tekijät

Tyyppin II alkoholismi, johon liittyy myös asosiaalinen persoonallisuushäiriö, korreloi positiivisesti lapsuusiän jälkikäteen arvioitujen ADHD-oireiden määrän ja poikkeavan uniarkkitehtuurin kanssa. Mitä enemmän tutkimuspotilaalla oli ollut lapsuudessa ADHD:hen viittaavia oireita, sitä enemmän hänellä oli syvää unta (S₄) ja lisäksi syvän unen delta- ja theetavoimat korreloivat myös positiivisesti ADHD-oireiden kanssa. (Lindberg ym. 2004.) Tyyppin II alkoholisteilla oli enemmän aleksitymiaa eli tunteiden tunnistamisen ja sanoittamisen vaikeutta (Birt ym. 2008) ja syklotymiaa eli mielialan aaltoiluhäiriötä (Pombo ym. 2013) kuin tyyppin I alkoholisteilla tai terveillä verrokeilla. Varhain alkaneeseen alkoholismiin, johon liittyi asosiaalinen persoonallisuushäiriö, liittyi yhtä paljon ahdistusoireilua kuin tyyppin I alkoholismia vastaavassa ryhmässä läpi kulttuurirajojen, mikä on yleisestä konsensuksesta poikkeava tulos (Ducci ym. 2007). Wennbergin ym. (2002) tutkimuksessa seurattiin tutkimuspotilaita 10-vuotiaasta 36-vuotiaaksi ja selvitettiin alkoholinkäytölle altistavia ja suojaavia tekijöitä. Nuorena aloitettuun haitalliseen alkoholinkäyttöön, johon liittyi rikollisuutta, korreloi huono koulumenestys, vanhempien matala sosioekonominen status, matala älykkyydosamäärä, keskittymisvaikeudet ja ahdistuneisuus.

3.4 Dopaminenerginen järjestelmä

Dopamiinireseptorien tiheys aivojuoviossa oli tyyppin II alkoholisteilla heterogeenistä verrattuna tyyppin I alkoholisteihin. Normaalia asymmetriaa ei tullut esiin oikean ja vasemman aivopuoliskon välillä dopamiiniaineenvaihdunnassa. Tutkijat esittivät tämän liittyvän myöhäiseen neurobiologiseen kypsymiseen tyyppin II alkoholisteilla

verrattuna muihin alkoholisteihin. (Kuikka ym. 1998.) Dopamiinireseptorien tiheydellä tyypin II alkoholistien ohimolohkon aivokuorella ja accumbens-tumakkeessa oli negatiivinen korrelaatio verrattuna tyypin I alkoholisteihin. Tutkijat arvelivat tämän mahdollisesti selittävän asosiaalisuuden patologiaa ja alkoholismityyppien eroja. (Tupala ym. 2006.) Aiemmissä tutkimuksissa ei havaittu eroja dopamiinireseptorien tiheydessä accumbens-tumakkeessa ja mantelitumakkeessa verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tyypin I alkoholisteilla reseptoritiheydet olivat matalammat. Tutkijat esittävät tämän vahvistavan Cloningerin alkoholismityypitystä ja selittävän tyyppien välisiä eroja niin, että tyypin I alkoholismissa on taustalla dopaminenergisien palkkiojärjestelmän häiriö. (Tupala ym. 2001; Tupala ym. 2003.)

Dopaminenergisien D₂-reseptorin geenin (DRD₂) A₁-alleelia on havaittu esiintyvän enemmän alkoholisteilla, erityisesti alkoholisteilla, joilla on perhetaustaa alkoholismien osalta. Tutkimuspotilailla, joilla oli A₁-alleeli, oli enemmän ongelmia käytöksen ja terveyden kanssa, enemmän elämyshakuisuutta ja lisäksi enemmän stressiä perheeseen liittyen. Samassa venäläisessä alkoholistiotoksessa havaittiin myös dopaminergisen D₄-reseptorin geenin DRD₄*7R alleelin lisääntyneen esiintyvyyden liittyvän elämyshakuisuuteen, lähisukulaisten alkoholismiin ja alkoholin käytön varhaiseen aloitusikään. (Ovchinnikov ym. 1999.) DRD₂:n A₁-alleelin on myöhemmin todettu korreloivan isältä periytyvän alkoholismien kanssa (Pinto ym. 2009). Dopamiinikuljettajaproteiinin geenin (DAT₁) eri alleelien esiintyvyyden vaikutuksesta alkoholismiin on saatu ristiriitaisia tutkimustuloksia. Pienessä korealaisaineistossa ei havaittu eroa alkoholistien ja ei-alkoholistien välillä (Choi ym. 2006), mutta amerikkalaisaineistossa havaittiin positiivinen korrelaatio DAT₁ 10R-alleelin ja alkoholismien välillä, jos miespuolisella henkilöllä oli alkoholisti-isä (Vaske ym. 2009). Vaske ym. esittävät myös, että tarvitaan lisää tarkempaa tutkimusta, jotta ympäristötekijöiden ja DAT₁:n geenien väliset yhteisvaikutukset ja korrelaatiot saadaan eriteltyä. Monitekijäinen etiologia on voinut vaikuttaa ristiriitaisiin tutkimustuloksiin.

3.5 Serotonenerginen järjestelmä

Verihiutaleiden matalan MAO-aktiivisuuden on todettu korreloivan positiivisesti tyypin II alkoholismiin (Demir ym. 2002; Stålenheim ym. 1997). Tämä tulos on saatu

myös rhesusapinoilla, jotka olivat riippuvaisia alkoholista tyypin II tapaisesti. Tuloksien arvioitiin tukevan päätelmää, että matala MAO-aktiivisuus ei johdu vain tupakoinnista. (Fahlke ym. 2002.) Teinipojilla, joilla oli rikostausta ja suurimmalla osalla alkoholi- ja/tai huumeongelma, oli virtsan serotoniinin aineenvaihduntatuotteen 5-HIAA:n pitoisuudet verrokkeja matalammat (Matykiewicz ym. 1998). MAO-aktiivisuus ei eronnut tyypin II alkoholisteilla verrattuna tyypin I alkoholismiin tai verrokkeihin irlantilaisessa tutkimuksessa (Farren ym. 1998). Kahdessa kirjallisuuskatsauksessa todettiin, että matala verihiutaleiden MAO-aktiivisuus korreloi asosiaalisten persoonallisuuspiirteiden ja tyypin II alkoholismien kanssa silloinkin, kun tupakansavun MAO:a inhiboiva vaikutus on otettu huomioon (Oreland ym. 2002; Oreland 2004). Toisessa kirjallisuuskatsauksessa päädyttiin vastakkaiseen päätelmään, pääasiassa sen takia, että harva alkoholisteilla tehty tutkimus on ottanut huomioon tupakoinnin vaikutusta (Amsterdam ym. 2006). Myöhemmässä tutkimuksessa verihiutaleiden MAO-aktiivisuus ei eronnut tyypin I-tai II alkoholistien välillä ja tupakointi vähensi verihiutaleiden MAO:n entsyyminopeutta annosvasteisesti. Alkoholi vähensi MAO-aktiivisuutta vain hieman affiniteetin vähentymisen kautta. (Cicin-Sain ym. 2008.)

Serotoniinikuljettajaproteiinin geenin SLC64A polymorfismin 5-HTTLPR:n S-alleeli korreloi positiivisesti tyypin II alkoholismien kanssa saksalaistutkimuksessa, tämä tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (Sander ym. 1998). Myöhemmässä korealaisutkimuksessa saatiin päinvastainen tulos, jossa L-alleeli korreloi aikaisin alkoholisoituneiden ja asosiaalisten tutkimuspotilaiden kohdalla (Kweon ym. 2005). Choin ym. (2006) tutkimuksessa ei löytynyt korrelaatiota L- tai S-alleelin osalta sekä perhetaustaisten että ei-perhetaustaisten alkoholistien kohdalla. Ruotsalaisessa naispuolisia alkoholisteja koskevassa tutkimuksessa L-alleeli korreloi positiivisesti alkoholismien kanssa. Korrelaatio oli vahvempi, jos alkoholismiin liittyi asosiaalisia piirteitä. Samassa tutkimuksessa MAOA VNTR:n promoottorin polymorfismin L-alleeli eli 3,5- ja 4-toisto-alleelit korreloivat positiivisesti asosiaalisen alkoholismien kanssa. (Gokturk ym. 2008.) Aikaisemmassa tutkimuksessa MAOA-promoottorin polymorfismit eivät korreloineet tyypin II alkoholismien kanssa (Saito ym. 2002). Bordukalov-Niksicin ym. tutkimuksessa (2012) 5-HTTLPR:n L-alleeli tai MAOA VNTR:n 3-toisto

alleeli ei korreloinut merkittävästi tyyppin II alkoholismiin kanssa, mutta serotoniinikuljettajaproteiinin polymorfismi STin2:n 1010 alleelin kohdalla korrelaatio oli merkitsevä. Kun kaksi edellä mainituista genotyypeistä esiintyi samaan aikaan, oli riski tyyppin II alkoholismille 77 % suurempi ja kaikkien kolmen esiintyessä samaan aikaan oli riski 130 % suurempi. Parsianin ja Cloningerin tutkimuksessa (2001) etsittiin assosiaatioita tyyppin II alkoholismiin ja serotonenergisestä järjestelmän geenien välillä. Tryptofaanihydroksylaasin (TPH) ja serotoniinireseptorin 5-HT_{2a} geenit eivät eronneet tyyppin II alkoholisteilla ja terveillä verrokeilla. Tyyppin II alkoholisteilla oli enemmän 5-HT_{2c}-geenin Cys₂₃ alleelia, HTTLPR:n L-alleelia ja MAOA:n eksoni 8:n pistemutaatiota G->T. Mikään näistä tuloksista ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

[³H]imipramiinin sitoutuminen serotoniinireseptoriin oli merkitsevästi lisääntynyt tyyppin II alkoholisteilla verrattuna tyyppin I alkoholisteihin ja terveisiin verrokkeihin ja tämä muutos säilyi kahden viikon raittiuden jälkeen. Tutkijat arvioivat tämän kerrotun matalasta serotonenergisestä aktiivisuudesta tyyppin II alkoholisteilla. (Patkar ym. 1995.) [³H]sitalopraamin sitoutuminen serotoniinireseptoriin tyyppin II alkoholisteilla ei eronnut terveistä verrokeista. [³H]paroksetiinin sitoutuminen oli lisääntynyt matalammalla affiniteetilla serotoniinireseptoriin tyyppin II alkoholisteilla, tämä löydös normalisoitui terveiden verrokkien tasolle kahden viikon raittiuden jälkeen. (Arranz ym. 1999.) [³H]sitalopraamin kiinnittyminen serotoniinikuljettajaproteiiniin aivoissa post mortem -tutkimuksessa ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi tyyppin II alkoholisteilla verrattuna tyyppin I alkoholisteihin tai terveisiin verrokkeihin. Tyyppin II alkoholisteilla monoamiinikiinnittyminen korreloi voimakkaasti negatiivisesti accumbens-tumakkeen ja otsalohkon aivokuoren välillä verrattuna tyyppin I alkoholisteihin ja terveisiin verrokkeihin. Kiinnittymisellä serotoniinikuljettajaproteiinin ja dopamiinikuljettajaproteiinin välillä oli negatiivinen korrelaatio muista ryhmistä poiketen, tämä tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Tutkijat arvioivat tyyppin II alkoholistien hyvin erilaisen monoamiinikuljettajaproteiinien kiinnittymisen verrattuna terveisiin verrokkeihin tai tyyppin I alkoholisteihin tukevan Cloningerin tyypitystä. (Storvik ym. 2006.)

Serotoniinikuljettajaproteiinin tiheys mantelitumakkeessa ja hypotalamuksessa oli alentunut tyypin II alkoholisteilla verrattuna tyypin I alkoholisteihin ja terveisiin verrokkeihin post mortem -tutkimuksessa. Tämä löydös ei riippunut iästä ja tutkijat arvioivat tämän viittaavaan primaariin serotonenergisien toiminnan vajaukseen näillä aivoalueilla tyypin II alkoholisteilla. (Storvik ym. 2008.) 5-HT_{1A}-reseptorien tiheys otsalohkon aivokuorella ei eronnut tyypin II alkoholisteilla terveistä pienellä otoskoolla post mortem -tutkimuksessa. Tyypin I alkoholisteilla 5-HT_{1A}-reseptorien tiheys oli alentunut. (Storvik ym. 2009.) Myöhemmässä tutkimuksessa 5-HT_{1B}-reseptorien tiheys ei eronnut merkitsevästi oikeassa aivopuoliskossa tyypin II alkoholistien, tyypin I alkoholistien tai terveiden verrokkien välillä post mortem -tutkimuksessa. Tyypin II alkoholisteilla oli ainoana ryhmistä positiivinen korrelaatio 5-HT_{1b}-reseptorien tiheydessä accumbens-tumakkeen ja terminaalisen dopaminenergisien tiheyden välillä. (Storvik ym. 2012). Creanin ym. tutkimuksessa (2002) testattiin käytännössä hypoteesia, jonka mukaan serotonenergisien järjestelmän vajaatoiminta altistaa impulsiivisuudelle: terveiden miesten ruokavaliosta rajoitettiin serotoniinin esiasteen tryptofaanin määrää, minkä jälkeen huomattiin impulsiivisuuden lisääntyneen vain niillä miehillä, joilla oli alkoholisti-isä.

3.6 Keskushermoston rakenne

Rotilla tehdyssä eläinmallitutkimuksessa raphe-tumakkeeseen ja mediaaliseen hypotalamukseen aiheutetut vauriot lisäsivät aggressiota, mutta eivät alkoholinkulutusta. Vauriot ventraalisessa aivojuoviossa, aivoväliseinäessä ja etuotsalohkon aivokuorella lisäsivät sekä aggressiota että alkoholinkulutusta. (Bergvall ym. 1996.) Jatkotutkimuksessa vauriot rottien basaalisissa etuaivoissa aiheuttivat lisääntynyttä riskien ottoa ja elämyshakuisuutta (Johansson ja Hansen 2001).

Tyypin II alkoholisteilla oikeanpuoleisen aivoturson tilavuus oli verrokkeja pienempi ja tämä korreloi positiivisesti iän ja alkoholinkäyttövuosien kanssa. Tyypin I alkoholisteilla tulos oli vastakkainen, aivoturson tilavuuden välillä ja iän välillä oli negatiivinen korrelaatio. Tutkijoiden mukaan tämä saattaa viitata mahdolliseen primaariin syyhyn löydöksen taustalla tyypin II alkoholistien kohdalla. (Laakso ym. 2000.) Posteriorisen aivoturson tilavuus korreloi negatiivisesti psykopatian asteen kanssa tyypin

II alkoholisteilla suurella merkitsevyydellä (Laakso ym. 2001). Etuotsalohkon aivo-kuoren tilavuuden ja tyyppin II alkoholismin välillä ei ollut korrelaatiota (Laakso ym. 2002).

3.7 Muita biokemiallisia mekanismeja

Alkoholidehydrogenaasi 2:n genotyyppi oli erilainen perhetaustaistaisten ja ei-perhetaustaisten alkoholistien välillä (Choi ym. 2006). Tyyppin II alkoholisteilla oli enemmän alkoholidehydrogenaasi 2 ja 3:n matalamman aktiivisuuden alleeleja verrattuna tyyppin I alkoholisteihin ja terveisiin verrokkeihin. Tasaisempi asetaldehydinin pitoisuus tekee humalatilasta miellyttävämmän. (Chai ym. 2005.)

Tyyppin II alkoholisteilla oli terveisiin verrokkeihin verrattuna vähemmän bentsodiatsepaami-reseptoreita pikkuaivojen aivokuorella, vasemmassa ohimolohkossa ja ACC:ssä (anterior cingulate cortex) (Abi-Dargham ym. 1998). Post mortem -tutkimuksessa tyyppin II alkoholisteilla ei ollut merkitseviä poikkeavuuksia endogeenisessä kannabinoidi-järjestelmässä (Kärkkäinen ym. 2013).

Glutaminenergisestä N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin geenin NMDAR2B isältä periytyvä C-alleeli korreloi positiivisesti tyyppin II alkoholismin kanssa (Wernicke ym. 2003). [³H]Ifenprodilin sitoutuminen oli vähentynyt samaan reseptoriin tyyppin II alkoholismissa verrattuna tyyppin I alkoholisteihin ja verrokkeihin post mortem -tutkimuksessa. Löydös ei korreloinut iän kanssa. (Kupila ym. 2015.) Tyyppin II alkoholisteilla tehdyssä post mortem -tutkimuksessa pACC:ssä (perigenual anterior cingulate cortex) ligandin sitoutuminen glutaminergisiin mGluR_{2/3}-reseptoreihin oli lisääntynyt tyyppin II alkoholisteilla. Kyseiset reseptorit ovat rottakokeissa säädelleet päihderiippuvuutta. (Laukkanen ym. 2015.) Glutaminenergisestä AMPA-reseptorin tiheys oli suurempi AAC:ssä tyyppin II alkoholisteilla post mortem -tutkimuksessa kuin tyyppin I alkoholisteilla kuin terveillä verrokeilla (Kärkkäinen ym. 2003).

GABAnergisen GABA-A-reseptorin geenin GABRA2 polymorfismit korreloivat tyyppin II alkoholismin kanssa. Kyseisen geenin polymorfismit on aiemmin liitetty aggressiiviseen käyttäytymiseen. (Strac ym. 2012; Strac ym. 2015.) Myös GABA-A:n GABRG2-geeni korreloi asosiaalisen alkoholismin kanssa. (Loh ym. 2000).

Post mortem -tutkimuksessa [³H]naloksonin sitoutuminen oli vähentynyt tyyppin I alkoholisteilla, mutta ei tyyppin II alkoholisteilla. Tutkijat esittävät tämän viittaavaan erilaiseen opioidisysteemin toimintaan tyyppien välillä ja että tyyppin II alkoholistit saattaisivat hyötyä opioidisysteemiin vaikuttavasta lääkityksestä. (Laukkanen ym. 2015.) Rhesus-apinoilla tehdyssä tutkimuksessa mu-opioidireseptorin polymorfismi liittyi lisääntyneeseen alkoholin kulutukseen ja aggressiivisuuteen (Barr ym. 2007).

Tyyppin II alkoholismi korreloi seerumin totaalitestosteronin kanssa. Korrelaatiota ei löytynyt muilta alkoholisteilla. (Stålenheim ym. 1998a.) Tyyppin II alkoholisteilla oli kohonnut T₃-taso ja matala T₄-taso verrattuna terveisiin verrokkeihin. Vastaavaa löydöstä ei ollut muilla alkoholisteilla. (Stålenheim 1998b.)

Tyrosiinikinaasi B neurotropiini -reseptorin geeni NTRK2:n kolme polymorfismia asosioituu alkoholismiin, jossa mukana asosiaalinen persoonallisuushäiriö (Xu ym. 2007). Rotilla, joilla oli tyyppin II alkoholismin piirteitä, oli aivokuorella enemmän diacylglyseroli kinaasin mRNA:ta ja vähemmän ribosomaalisen proteiinin L18A mRNA:ta verrokkeihin verrattuna (Sommer ym. 2001).

Terveillä tutkimuspotilailla alkoholi vähensi tehokkaasti stressiin liittyvien hormonien (adrenokortikotropiinin ja argiini vasopressiinin) eritystä psykososiaalisen stressin aikana vain, jos henkilöllä oli alkoholisti-isä. Alkoholi ei muuttanut stressihormonitasoja niillä potilailla, joilla ei ollut perhetaustaa alkoholismin osalta. (Zimmermann ym. 2004.)

4 Pohdinta

Alkoholismi on yleinen ja heterogeeninen sairaus, ja tarve jaotella alkoholismia alaluokkiin hoitotulosten parantamiseksi on ilmeinen. Cloningerin luokittelun pätevydestä on vahva tutkimusnäyttö sekä prekliinisestä että kliinisestä tutkimuksesta. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan väittää, että Cloningerin luokittelu on pätevä sukupuolesta riippumatta.

Tyypin II alkoholismi periytyy vahvasti geneettisesti, mutta ympäristötekijät vaikuttavat myös patogeneesiin. Mikään tietty geeni tai välittäjäainejärjestelmäkään ei selitä riittävästi geneettistä periytyvyyttä. Assosiaatioita on saatu hyvin monien välittäjäainejärjestelmien ja yksittäisten geenien osalta ja ristiriitaisia tutkimustuloksia on paljon. Selkeimmin alkoholismi liittyy hyvin laaja-alaisesti palkkiojärjestelmän häiriöön. Voidaan siten väittää, että tyypin II alkoholismi on polygeeninen sairaus ja koska tyypin II alkoholismista tehdyt tutkimukset ovat usein otoskooltaan pieniä ja täten virhealttiita, tilastollista merkitsevyyttä on vaikea saavuttaa yksittäisten geenien osalta. Tämä kirjallisuuskatsaus toi esiin psykososiaalisten riskitekijöiden kasaantumista tyypin II alkoholismista kärsivillä. Tyypin II alkoholismissa ympäristötekijöitä ja geenit ovat kiinteässä vuorovaikutuksessa toistensa kanssa. Esimerkiksi matalan aktiivisuuden MAOA-alleeli lisäsi alkoholinkäytön riskiä teineillä vain, jos taustalla oli stressiä tai psyykkistä traumaa (Stogner ja Gibson 2013). Ympäristötekijät vaikuttavat myös geenien ilmentymiseen mm. epigeneettisin mekanismein. Esimerkiksi eläinkokeissa juuri MAOA:n kohdalla varhainen stressi altisti matalampaan MAOA:n geenin ilmentymiseen metylaation kautta ja lisääntyneeseen alkoholisoitumisen riskiin (Bendre ym. 2017).

Serotonenergistä järjestelmää on tutkittu eniten liittyen tyypin II alkoholismiin. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella serotonenergiseen järjestelmään liittyvästä geenitutkimuksessa on saatu hyvin ristiriitaisia tuloksia. Tupakoinnin sekoittavasta vaikutuksesta ei ole konsensusta. Bordukalo-Niksicin ym. tutkimuksessa (2012) saatiin vahva positiivinen korrelaatio, kun otettiin huomioon useat serotonenergisen järjestelmän geenit. Tämä viittaa myös polygeeniseen patogeneesiin. Post mortem -tutkimuksissa on saatu vahvoja viitteitä siitä, että tyypin II alkoholisteilla

serotonenergiseen järjestelmään liittyvien proteiinien alentuneella tiheydellä aivoissa ja tyypin II alkoholismien välillä on positiivinen korrelaatio.

On viitteitä, että 5-HTTLPR:n L-alleeli ennustaa huonoa ja jopa negatiivista vastetta SSRI-lääkkeisiin ja positiivista vastetta 5-HT₃-reseptorin salpaajaan eli ondansetroniin (Marcinkiewicz ym. 2016). Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella tyypin II alkoholisteilla on mahdollisesti enemmän L-alleelia, mutta näyttö on vaatimaton. Ondansetroni on todettu tehokkaaksi hoidoksi alkoholiriippuvaisilla teineillä (Dawes ym. 2005) ja tyypin II alkoholisteilla (Johnson ym. 2000).

Aivojuovion ja aivokuoren välillä sijaitsevaa dopaminenergistä palkkiojärjestelmää on tutkittu myös paljon. Yliaktiivinen dopaminenerginen järjestelmä on yhdistetty impulsiivisuuteen ja riippuvuusherkkyyteen. (Dagher 2009.) Tässä katsauksessa käy ilmi, että tyypin II alkoholisteilla dopaminerginen järjestelmä eroaa verrattuna sekä terveisiin verrokkeihin että muihin alkoholisteihin ja että vauriot ja poikkeavuudet palkkiojärjestelmään liittyvillä aivojen alueilla aiheuttivat tyypin II alkoholismille tyyppillistä käytöstä.

Tyypin II alkoholismi aiheuttaa merkittävää haittaa yksilöille ja yhteiskunnalle. Huomio pitäisi kiinnittää sekä ennaltaehkäisyyn että jo kehittyneen sairauden hoitoon. Koska tyypin II alkoholismi kehittyy tyyppillisesti alle 25-vuotiaana, pitäisi sen riski tunnistaa viimeistään teini-iässä, mielellään jo huomattavasti aikaisemmin, ennen yksilön ajautumista päihteiden ja rikollisuuden pariin. Näin voitaisiin mahdollisesti tasapainottaa tyypin II alkoholismiin liittyvää huomattavaa geneettistä riskiä ja estää alkoholin aiheuttamat aivovauriot, jotka vain lisäävät alttiutta päihderiippuvuuteen. Nuoret ovat erityisen alttiita alkoholin pitkäkestoisille haitallisille vaikutuksille, joten nuorten alkoholinkäyttöä pitäisi kaikin keinoin vähentää. Käytöshäiriöinä ilmenevät ahdistus- ja masennusoireilu, ADHD, hyväksikäyttö ja traumaattiset kokemukset ym. pitäisi tunnistaa jo alle kouluikässä ja tarjota tukea koko perheelle. Kaikki tämä vaatii lisää resursseja näkymättömään ja ennaltaehkäisevään työhön neuvoloissa, kouluterveydenhuollossa, kouluissa, lastensuojelussa ja kolmannella sektorilla.

Alkoholismien ja yleisesti päihdeongelmien hoito on pitkälti erillään muusta terveydenhuollosta. Alkoholismi on vakava ja hyvin yleinen psykiatrinen sairaus, joka

kuormittaa työväestöä. Alkoholiongelman vuoksi haetaan vain harvoin apua. Yhdysvaltalaisaineistoissa vain 15 % alkoholisteista on saanut hoitoa alkoholismiin, joten suurin osa alkoholisteista jää vaille päihdepuolen asiantuntemusta (Cohen ym. 2007). Päihdepuolen vahvemalla integraatiolla perusterveydenhuoltoon ja psykiatriaan voitaisiin saada hyötyä päihdepotilaiden parempaan ja kokonaisvaltaisempaan hoitoon. Alkoholismin hoito on huomattavan paljon tehokkaampaa, kun huomioidaan potilaan yksilölliset psykososiaaliset ominaisuudet ja räätälöidään terapeutin tuki sen mukaan (Karno ja Longabaugh 2007). Yhdysvaltalaisissa tutkimuksissa kolmannen sektorin palvelut, kuten Anonyymit Alkoholistit ja Minnesota-hoito, soveltuivat potilaalle, jos alkoholiongelmaan ei liittynyt merkittävää psykiatrista sairastavuutta. Muiden psykososiaalisten ja farmakologisten interventioiden soveltuvuudessa ja tehokkuudessa oli suurta vaihtelevuutta potilaiden välillä. (Huebner ja Kantor 2011.) Varhain alkaneen ja asosiaalisen alkoholismin kohdalla ei ole saatu hyötyä SSRI-lääkkeiden käytöstä alkoholismin hoidossa toisin kuin myöhemmin alkaneen alkoholismin hoidossa (Dundon ym. 2004).

Alkoholiongelman taustalla oleviin välittäjäainejärjestelmän häiriöihin voisi myös nykyistä useammin kokeilla lääkehoitoa. Alkoholismin hoidossa tarvitaan psykososiaalisen intervention lisäksi myös lääkehoitoa (Johnson 2010). Suomessa alkoholin haitallisen käytön hoitoon käytettyjä välittäjäainejärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita ovat naltreksoni ja nalmefeeni (opioidiagonisteja), akamprosaatti (GABA-agonisti), ondansetroni (5-HT₃-reseptorin salpaaja) ja baklofeeni (GABA-B-reseptorin agonisti) (Duodecim 2015). Nämä kaikki lääkeaineet voisivat tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella auttaa tyyppin II alkoholisteja, mutta lisätutkimusta tarvitaan. Tutkimuksia jo käytössä olevien lääkeainemolekyylien sopivuudesta alkoholismin hoitoon on vireillä mm. ketiapiinin (dopamiini-, serotoniini-, ja adrenaliiniantagonisti, antihistamiini, antikolinenergi), aripipratsolin (pääosin sama farmakodynamiikka kuin ketiapiinilla), venlafaksiinin (SNRI), duloksetiinin (SNRI), gabapentiinin, pregabaliinin (kalsiumkanavien salpaajia), varenikliinin (lisää dopamiinin vapautumista kolinienergisestä nikotiinireseptorin kautta) ja topiramataatin (glutamaattireseptorin antagonistin) osalta. Mahdollisuuksia on myös uusien palkkiojärjestelmään vaikuttavien lääkeainemolekyylien kehittämiseen. Monitekijäisten aivosairauksien tutkimuksessa

uutta on tietokonepohjainen systeemianalyysi, joka mahdollistaa tehokkaamman lääkeainekandidaattien etsinnän ja tarkennetun hoidon suunnittelun. (Ferguson ym. 2018.) Yksilöllistetty geenipohjainen lääketiede voi tuoda mahdollisuuksia myös tyyppin II alkoholismiin hoitoon ottaen huomioon sen monitekijäisen ja monigeenisen etiologian.

5 Lopuksi

Tämän opinnäytetyön tekeminen oli yllättävän antoisaa ammatillisessa mielessä minulle, psykiatrisesti orientoituneelle terveyskeskuslääkärille. Tyypin II alkoholismetiologian tarkempi tarkastelu oli varsin toimiva tapa saada näkökulmaa alkoholismiin ja yleensä addiktioihin. Alkoholismi ja päihdelääketiede jäävät lääkärin peruskoulutuksessa pieneen rooliin verrattuna niiden yleisyyteen ja vaikutukseen kansanterveyteen. Peruskoulutuksessa jäi mieleen erään neurokirurgin lausahdus siitä, että terveyskeskuslääkäri on ansainnut kerralla koko vuoden palkkansa, jos onnistuu vieroittamaan yhden potilaan joko alkoholista tai tupakasta. Totta tai ei, tätä neuvoa olen pyrkinyt noudattamaan. Tämän opinnäytetyön tekeminen toi minulle lisää valmiuksia alkoholisti- ja addiktiopotilaiden hoitoon. Addiktiopotilaiden hoidossa olen intuitiivisesti pyrkinyt olemaan empaattinen ja motivoiva ja tämä opinnäyte tarjosi tälle asenteelle vankan tieteellisen pohjan ja perustelun. Alkoholismista tai mistä tahansa addiktiosta vieroittautumiseen kuuluvat olennaisesti moninaiset epäonnistumiset ennen remissiota. Omien potilaideni kohdalla perusasioiden selittäminen alkoholismien etiologiasta, kuten yksilöllinen geneettiset ja psykososiaaliset riskit ja aivojen muokkaantuminen, ovat helpottaneet heidän syyllisyyden, heikkouden ja epäonnistumisen tunteitaan ja tuoneet lisää voimaa ja motivaatiota uuteen yritykseen.

Yllätyin, kuinka moni asia alkoholin peruvaikutusmekanismeista keskushermostossa on yhä selvittämättä. Erityisesti varsin tuore löydös siitä, että aldehydi ei vaikuta ainoastaan periferiassa vaan on mahdollisesti hyvinkin oleellisessa roolissa keskushermostossa, sai miettimään, kuinka paljon tutkittavaa ja löydettävää vielä on. Jatkossa alkoholismien alatyypin tutkiminen tullee myös olemaan hedelmällistä, pohjautuu se Cloningerin tyypitykseen tai ei, koska biokemiallista vaihtelua on niin paljon alkoholistien välillä.

Alkoholistipotilaiden hoidossa muiden lääkkeiden kuin disulfiraamin käyttö on itselleni vierasta. Tämä opinnäyte toi tietoa ja motivaatiota ottaa jatkossa muitakin lääkkeitä käyttöön omien potilaiden hoidossa. Alkoholistipotilaiden hoitoa voisi mielestäni parantaa nopeasti ja helposti alkamalla kohtelevaan heitä kuin ketä tahansa psyykepotilasta: jokaisella on yksilölliset lähtökohdat ja tavoitteet, parhaat

hoitotulokset saadaan yhdistämällä psykososiaalisia interventioita ja lääkehoitoja, ja eri hoitotahojen kiinteä ja joustava yhteistyö on oleellista.

Kirjallisuutta

Alkoholiongelman hoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 3.4.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.

Abi-Dargham A., Krystal J. H., Anjilvel S., Scanley B. E., Zoghbi S., Baldwin R.M. ym. "Alterations of Benzodiazepine Receptors in Type II Alcoholic Subjects Measured with SPECT." *American Journal of Psychiatry* 155.11 (1998): 1550-5.

van Amsterdam J., Talhout R., Vleeming W. ja Opperhuizen A. "Contribution of Monoamine Oxidase (MAO) Inhibition to Tobacco and Alcohol Addiction." *Life Sciences* 79.21 (2006): 1969-73.

Arranz B., Rosel P., Sarró S., Zaldivar E., Cano R., Navarro M. A., ym. "Platelet Serotonergic Binding Sites in Alcohol-Dependent Patients." *Alcohol and Alcoholism* 34.5 (1999): 726-32.

Barkley-Levenson A. M., Ryabinin A. E. ja Crabbe J. C. "Neuropeptide Y Response to Alcohol Is Altered in Nucleus Accumbens of Mice Selectively Bred for Drinking to Intoxication." *Behavioural Brain Research* 302 (2016): 160-170.

Barr C. S., Schwandt M., Lindell S. G., Chen S. A., Goldman D., Suomi S. J. ym. "Association of a Functional Polymorphism in the M-Opioid Receptor Gene with Alcohol Response and Consumption in Male Rhesus Macaques." *Archives of General Psychiatry* 64.3 (2007): 369-76.

Başaran D., Gülberk U., Berna U., Semra U., Irem S. ja Senar B. "Platelet Monoamine Oxidase Activity in Alcoholism Subtypes: Relationship to Personality Traits and Executive Functions." *Alcohol and alcoholism* 37.6 (2002): 597-602.

Bazov I., Kononenko O., Watanabe H., Kuntic V., Sarkisyan D., Taqi M. M. ym. "The Endogenous Opioid System in Human Alcoholics: Molecular Adaptations in Brain Areas Involved in Cognitive Control of Addiction." *Addiction Biology* 18.1 (2013): 161-169.

Belmer A., Patkar O. L., Pitman K. M. ja Bartlett S. E. "Serotonergic Neuroplasticity in Alcohol Addiction." *Brain Plasticity* 1.2 (2016): 177-206.

Bendre M., Nilsson K. W., Granholm L., Nylander I. ja Comasco E. "Maoa Methylation: A Molecular Mechanism Behind The Effect Of Early Life Stress And Voluntary Alcohol Consumption On Maoa Expression In Wistar Rats." *Alcohol And Alcoholism* 52 (2017): 31-49.

Bergvall Å. H., Fahlke C. ja Hansen S. "An Animal Model for Type 2 Alcoholism? Alcohol Consumption and Aggressive Behavior Following Lesions in the Raphe Nuclei,

Medial Hypothalamus, Or Ventral Striatum-Septal Area." *Physiology & Behavior* 60.4 (1996): 1125-35.

Bertholomey M. L., Henderson A. N., Badia-Elder N. E. ja Stewart R. B. "Neuropeptide Y (NPY) -induced Reductions in Alcohol Intake During Continuous Access and Following Alcohol Deprivation Are Not Altered By Restraint Stress in Alcohol-preferring (P) Rats." *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 97.3 (2011): 453-461.

Bordukalo-Niksic T., Stefulj J., Matosic A., Mokrovic G. ja Cicin-Sain L. "Combination of Polymorphic Variants in Serotonin Transporter and Monoamine Oxidase-A Genes may Influence the Risk for Early-Onset Alcoholism." *Psychiatry research* 200.2-3 (2012): 1041-3.

Bortolato M., Chen K. ja Shih J. C. "Monoamine Oxidase Inactivation: From Pathophysiology to Therapeutics." *Advanced Drug Delivery Reviews* 60.13 (2008): 1527-1533.

van den Bree M. B. M., Johnson E. O., Neale M. C., Svikis D. C., McGue M. ja Pickens R. W. "Genetic Analysis of Diagnostic Systems of Alcoholism in Males." *Biological Psychiatry* 43.2 (1998): 139-45.

Chai Y.-G. Oh D.-Y., Chung E. K., Kim G. S., Kim L., Lee Y.-S. ym. "Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase Polymorphisms in Men with Type I and Type II Alcoholism." *American Journal of Psychiatry* 162.5 (2005): 1003-5.

Choi, I.-G. Kee B. S., Son B. G., Son H.-G., Ham B. J., Yang B.-H., ym. "Genetic Polymorphisms of Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase, Dopamine and Serotonin Transporters in Familial and Non-Familial Alcoholism." *European Neuropsychopharmacology* 16.2 (2006): 123-8.

Cicin-Sain L. Matosic A., Mokrovic G., Baliija M., Marusic S. ja Jernej B. "Platelet Monoamine Oxidase Kinetics, Alcoholism Subtypes and Cigarette Smoking." *Neuropsychobiology* 56.2-3 (2008): 138-45.

Clark D. B., Thatcher D. L. ja Tapert S. F. "Alcohol, Psychological Dysregulation, and Adolescent Brain Development." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 32.3 (2008): 375-385.

Cloninger C. R. "Psychopathology in Adopted-Out Children of Alcoholics. the Stockholm Adoption Study." *Recent developments in alcoholism: an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism* 3 (1985): 37.

Cohen E., Feinn R., Arias A. ja Kranzler H. R. "Alcohol Treatment Utilization: Findings From the National Epidemiologic Survey On Alcohol and Related Conditions." *Drug and Alcohol Dependence* 86.2 (2007): 214-221.

- Crean J., Richards J. B. ja de Wit H. "Effect of Tryptophan Depletion on Impulsive Behavior in Men with Or without a Family History of Alcoholism." *Behavioural Brain Research* 136.2 (2002): 349-57.
- Dagher A. "Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease." *Neuron* 61.4 (2009): 502-10.
- Dawes M. A., Johnson B. A., Ait-Daoud N., Ma J. Z. ja Cornelius J. R. "A Prospective, Open-label Trial of Ondansetron in Adolescents With Alcohol Dependence." *Addictive Behaviors* 30.6 (2005): 1077-1085.
- Dethier M., El Hawa M., Duchateau R. ja Blairy S. "Emotional Facial Expression Recognition and Expressivity in Type I and Type II Alcohol Dependent Patients." *Journal of Nonverbal Behavior* 38.1 (2014): 89-105.
- Diana M., Peana A. T., Sirca D., Lintas A., Melis M. ja Enrico P. "Crucial Role of Acetaldehyde in Alcohol Activation of the Mesolimbic Dopamine System." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1139.1 (2008): 307-317.
- Dom G., Hulstijn W. ja Sabbe B. "Differences in Impulsivity and Sensation Seeking between Early- and Late-Onset Alcoholics." *Addictive Behaviors* 31.2 (2006): 298-308.
- Ducci F. Enoch M.-A., Funt S., Virkkunen M., Albaugh B. ja Goldman D. "Increased Anxiety and Other Similarities in Temperament of Alcoholics with and without Antisocial Personality Disorder Across Three Diverse Populations." *Alcohol* 41.1 (2007): 3-12.
- Dundon W., Lynch K. G., Pettinati H. M. ja Lipkin G. "TREATMENT OUTCOMES IN TYPE A AND B ALCOHOL DEPENDENCE 6 MONTHS AFTER SEROTONERGIC PHARMACOTHERAPY." *Alcoholism, clinical and experimental research* 28.7 (2004): 1065-1073.
- Erdozain A. M. ja Callado L. F. "Involvement of the Endocannabinoid System in Alcohol Dependence: The Biochemical, Behavioral and Genetic Evidence." *Drug and Alcohol Dependence* 117.2-3 (2011).
- Fahlke C. Garpenstrand H., Orelund L., Suomi S. J., and Higley J. D. "Platelet Monoamine Oxidase Activity in a Nonhuman Primate Model of Type 2 Excessive Alcohol Consumption." *The American Journal of Psychiatry* 159.12 (2002): 2107.
- Farren C. K., Clare A. W., Tipton K. F. ja Dinan T. G. "Platelet MAO Activity in Subtypes of Alcoholics and Controls in a Homogenous Population." *Journal of Psychiatric Research* 32.1 (1998): 49-54.
- Ferguson L., Harris R. ja Mayfield R. "From Gene Networks to Drugs: Systems Pharmacology Approaches for AUD." *Psychopharmacology* 235.6 (2018): 1635-1662.

Franken I. H. A., Booij J. ja van Den Brink W. "The Role of Dopamine in Human Addiction: From Reward to Motivated Attention." *European Journal of Pharmacology* 526.1 (2005): 199-206.

Gacek P., Conner T., Tennen H., Kranzler H. ja Covault J. "Tryptophan Hydroxylase 2 Gene and Alcohol Use Among College Students." *Addiction Biology* 13.3-4 (2008): 440-8.

Getachew B., Hauser S. R., Taylor R. E. ja Tizabi Y. "Alcohol-induced Depressive-like Behavior Is Associated With Cortical Norepinephrine Reduction." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 96.4 (2010): 395-401.

Gilpin N. W., Misra K., Herman M. A., Cruz M. T., Koob G. F. ja Roberto M. "Neuropeptide Y Opposes Alcohol Effects On Gamma-Aminobutyric Acid Release in Amygdala and Blocks the Transition to Alcohol Dependence." *Biological Psychiatry* 69.11 (2011): 1091-1099.

Gokturk C., Schultze S., Nilsson K. W., von Knorring L., Orelund L. ja Hallman J. "Serotonin Transporter (5-HTTLPR) and Monoamine Oxidase (MAOA) Promoter Polymorphisms in Women with Severe Alcoholism." *Archives of Women's Mental Health* 11.5 (2008): 347-55.

Goldstein A. L., Flett G. L. ja Wekerle C. "Child Maltreatment, Alcohol Use and Drinking Consequences Among Male and Female College Students: An Examination of Drinking Motives As Mediators." *Addictive Behaviors* 35.6 (2010): 636-639.

Gonzales R. A. ja Jaworski J. A. "Alcohol and Glutamate. (role of Neurotransmitter in Brain Functioning)." *Alcohol Health & Research World* 21.2 (1997): 120.

Gulec Oyekcin D. ja Gurgun A. "Is Cloninger Type 1 and Type 2 Alcoholism Differ in Terms of Emotion Regulation?" *European Psychiatry* 41 (2017): S863.

Haass-Koffler C., Swift R. ja Leggio L. "Noradrenergic Targets for the Treatment of Alcohol Use Disorder." *Psychopharmacology* 235.6 (2018): 1625-1634.

Hallman J., Persson M., ja af Klinteberg B. "Female Alcoholism: Differences between Female Alcoholics with and without a History of Additional Substance Misuse." *Alcohol and alcoholism* 36.6 (2001): 564-71.

Herz A. "Endogenous Opioid Systems and Alcohol Addiction." *Psychopharmacology* 129.2 (1997): 99-111.

Holgate J. ja Bartlett S. "Early Life Stress, Nicotinic Acetylcholine Receptors and Alcohol Use Disorders." *Brain Sciences* 5.3 (2015): 258-274.

Huebner R. B. ja Kantor L. W. "Advances in Alcoholism Treatment." *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute On Alcohol Abuse and Alcoholism* 33.4 (2011): 295.

Johansson A. K., and Hansen S. "Increased Novelty Seeking and Decreased Harm Avoidance in Rats Showing Type 2-Like Behaviour Following Basal Forebrain Neuro-nal Loss." *Alcohol and alcoholism* 36.6 (2001): 520-4.

Johnson B. A., Roache J. D., Javors M. A., Diclemente C. C., Cloninger C. R., Prihoda T. J. ym. "Ondansetron for Reduction of Drinking Among Biologically Predisposed Alcoholic Patients - A Randomized Controlled Trial." *Jama-Journal Of The American Medical Association* 284.8 (2000): 963-971.

Johnson B. A. "Medication Treatment of Different Types of Alcoholism." *American Journal of Psychiatry* 167.6 (2010): 630-9.

Karahanian E., Quintanilla M. E., Tampier L., Rivera-Meza M., Bustamante D., Gonzalez-Lira V. ym. "Ethanol As a Prodrug: Brain Metabolism of Ethanol Mediates Its Reinforcing Effects." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 35.4 (2011): 606-612.

Karno M. P. ja Longabaugh R. Does matching matter? Examining matches and mismatches between patient attributes and therapy techniques in alcoholism treatment. *Addiction*, 102(4) (2007): 587-596.

Kendler K. S., Gardner C. ja Dick D. M. "Predicting Alcohol Consumption in Adolescence From Alcohol-specific and General Externalizing Genetic Risk Factors, Key Environmental Exposures and Their Interaction." *Psychological Medicine* 41.7 (2011): 1507-1516.

Kim J. H. Martins S. S., Shmulewitz D., Santaella J., Wall M. M., Keyes K. M. ym. "Childhood Maltreatment, Stressful Life Events, and Alcohol Craving in Adult Drinkers." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 38.7 (2014): 2048-2055.

Koob G. F. ja Volkow N. D. "Neurocircuitry of Addiction." *Neuropsychopharmacology* 35.1 (2009): 217.

Koulentaki M. ja Kouroumalis E. "GABA A Receptor Polymorphisms in Alcohol Use Disorder in the GWAS Era." *Psychopharmacology* 235.6 (2018): 1845-1865.

Kuikka J. T., Tiihonen J., Bergström K. A., Karju J., Räsänen P. ja Eronen M. "Abnormal Structure of Human Striatal Dopamine Re-Uptake Sites in Habitually Violent Alcoholic Offenders: A Fractal Analysis." *Neuroscience Letters* 253.3 (1998): 195-7.

Kupila J., Kärkkäinen O., Laukkanen V., Häkkinen M., Kautiainen H., Tiihonen J. ym. "[3H]Ifenprodil Binding in Post-Mortem Brains of Cloninger Type 1 and 2 Alcoholics: A Whole-Hemisphere Autoradiography Study." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 231.3 (2015): 197-201.

- Kweon Y. S., Lee H. K., Lee C. T., Lee, K.-U. ja Pae C. U. "Association of the Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Korean Male Alcoholics." *Journal of Psychiatric Research* 39.4 (2005): 371-6.
- Kärkkäinen O., Kupila J., Häkkinen M., Laukkanen V., Tupala E., Kautiainen H. ym. "AMPA Receptors in Post-mortem Brains of Cloninger Type 1 and 2 Alcoholics: A Whole-hemisphere Autoradiography Study." *Psychiatry Research - Neuroimaging* 214.3 (2013): 429-434.
- Kärkkäinen O., Lehtonen M., Laukkanen V., Tupala E., Hyytiä P., Kautiainen H. ym. "Endogenous Cannabinoids in Amygdala and Hippocampus in Post-Mortem Brains of Cloninger Type 1 and 2 Alcoholics." *Alcohol* 47.5 (2013): 399-403.
- Köhnke M. D. "Approach to the Genetics of Alcoholism: A Review Based On Pathophysiology." *Biochemical Pharmacology* 75.1 (2008): 160-177.
- Laakso M. P., Soininen H., Aronen H. J., Vaurio O., Savolainen L., Repo E ym. "A Volumetric MRI Study of the Hippocampus in Type 1 and 2 Alcoholism." *Behavioural Brain Research* 109.2 (2000): 177-86.
- Laakso, M. P., Vaurio O., Koivisto E., Savolainen L., Eronen M., Aronen H. J. ym. "Psychopathy and the Posterior Hippocampus." *Behavioural Brain Research* 118.2 (2001): 187-93.
- Laakso M. P., Gunning-Dixon F., Vaurio O., Repo-Tiihonen E., Soininen H. ja Tiihonen J. "Prefrontal Volumes in Habitually Violent Subjects with Antisocial Personality Disorder and Type 2 Alcoholism." *Psychiatry research* 114.2 (2002): 95-102.
- Langbehn D. R., Cadoret R. J., Caspers K., Troughton E. P. ja Yucuis R. "Genetic and Environmental Risk Factors for the Onset of Drug use and Problems in Adoptees." *Drug and Alcohol Dependence* 69.2 (2003): 151-67.
- Laukkanen V., Kärkkäinen O., Kupila J., Kautiainen H., Tiihonen J. ja Storvik M. "Increased Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Binding in the Perigenual Anterior Cingulate Cortex of Cloninger Type 2 Alcoholics: A Whole-Hemisphere Autoradiography Study." *Alcohol and alcoholism* 50.1 (2015): 62-7.
- Laukkanen V., Kärkkäinen O., Kautiainen H., Tiihonen J. ja Storvik M. "Decreased [³H]Naloxone Binding in the Dentate Gyrus of Cloninger Type 1 Anxiety-Prone Alcoholics: A Postmortem Whole-Hemisphere Autoradiography Study." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 39.8 (2015): 1352-9.
- Lee S.-Y., Hahn C.-Y., Lee J.-F., Huang S.-Y., Chen S.-L., Kuo P.-H. ym. "MAOA Interacts With the ALDH2 Gene in Anxiety-Depression Alcohol Dependence." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 34.7 (2010): 1212-1218.

Lim S.-W., Oh K.-S., Shin Y.-C., Kang S.-G., Kim L., Kim W. ym. "Clinical and Temperamental Differences between Early- and Late-Onset Alcoholism in Korean Men." *Comprehensive Psychiatry* 49.1 (2008): 94-7.

Lindberg N., Tani P., Porkka-Heiskanen T., Appelberg B., Rimón R. ja Virkkunen M. "ADHD and Sleep in Homicidal Men with Antisocial Personality Disorder." *Neuropsychobiology* 50.1 (2004): 41-7.

Loh E.-W., Higuchi S., Matsushita S., Murray R., Chen C.-K. ja Ball D. "Association Analysis of the GABAA Receptor Subunit Genes Cluster on 5q33-34 and Alcohol Dependence in a Japanese Population." *Molecular Psychiatry* 5.3 (2000): 301-7.

Lovinger D. M. "Serotonin's Role in Alcohol's Effects On the Brain." *Alcohol Research and Health* 21.2 (1997): 114-120.

Lykouras L., Moussas G. ja Botsis A. "Examination of Type I/Type II Alcoholism Typology in a Greek Hospital Treatment Population." *European Psychiatry* 19.4 (2004): 214-8.

Ma H. ja Zhu G. "The Dopamine System and Alcohol Dependence." *Shanghai Archives of Psychiatry* 26.2 (2014): 61-68.

Maccioni P. ja Colombo G. "Role of the GABA B Receptor in Alcohol-seeking and Drinking Behavior." *Alcohol* 43.7 (2009): 555-558.

Magnusson Å., Göransson M. ja Heilig M. "Early Onset Alcohol Dependence with High Density of Family History is Not "Male Limited"." *Alcohol* 44.2 (2010): 131.

Magnusson Å., Lundholm C., Göransson M., Copeland W., Heilig M. ja Pedersen N. L. "Familial Influence and Childhood Trauma in Female Alcoholism." *Psychological Medicine* 42.2 (2012): 381-9.

Marcinkiewicz C. A., Lowery-Gionta E. G. ja Kash T. L. "Serotonin's Complex Role in Alcoholism: Implications for Treatment and Future Research." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 40.6 (2016): 1192-1201.

Marmet S. ja Gmel G. "Alcohol's harm to others in Switzerland in the year 2011/2012", *Journal of Substance Use*, 22:4 (2016): 403-411

Matykiewicz L., La Grange L., Reyes E., Vance P. ja Wang M. "Adolescent Males, Impulsive/Aggressive Behavior, and Alcohol Abuse: Biological Correlates." *Journal of Child & Adolescent Substance Abuse* 6.2 (1998): 27-37.

Mchugh R. K., Hofmann S. G., Asnaani A., Sawyer A. T. ja Otto M. W. "The Serotonin Transporter Gene and Risk for Alcohol Dependence: A Meta-analytic Review." *Drug and Alcohol Dependence* 108.1 (2010): 1-6.

Mckee S. A., Harrison E. L. R., O'Malley S. S., Krishnan-Sarin S., Shi J., Tetrault, J. ym. "Varenicline Reduces Alcohol Self-Administration in Heavy-Drinking Smokers." *Biological Psychiatry* 66.2 (2009): 185-190.

Mircea A. B. Vlaicu S., Aura V. ja Maria E. B. "Alexithymia, a Risk Factor in Alcohol Addiction? a Brief Research Report on Romanian Population." *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies* 8.2 (2008): 217.

Mitchell J.M., O'Neil J. P., Janabi M., Marks S. M., Jagust W. J. ja Fields H. L. "Alcohol Consumption Induces Endogenous Opioid Release in the Human Orbitofrontal Cortex and Nucleus Accumbens." *Science Translational Medicine* 4.116 (2012): 116ra6.

Modestin J. ja Würmle O. "Two Types Classification of Male Alcoholism Confirmed." *European Psychiatry* 12.7 (1997): 335-41.

Nilsson K. W., Comasco E., Åslund C., Nordquist N., Leppert J. ja Orelund L. "MAOA Genotype, Family Relations and Sexual Abuse in Relation to Adolescent Alcohol Consumption." *Addiction Biology* 16.2 (2011): 347-355.

Orelund L. "Platelet Monoamine Oxidase, Personality and Alcoholism: The Rise, Fall and Resurrection." *Neurotoxicology* 25.1 (2004): 79-89.

Orelund L., Damberg M., Hallman J. ja Garpenstrand H. "Smoking Only Explains Part of the Associations between Platelet Monoamine Oxidase Activity and Personality." *Journal of Neural Transmission* 109.5 (2002): 963-75.

Ovchinnikov I. V., Druzina E., Ovtchinnikova O., Zagorovskaya T., Nebarakova T. ja Anokhina I. P. "Polymorphism of dopamine D₂ and D₄ receptor genes and Slavic-surnamed alcoholic patients." *Addiction Biology* 4 (1999): 399-404.

Overstreet D., Knapp D. J., Breese G. R. ja Diamond I. "A Selective ALDH-2 Inhibitor Reduces Anxiety in Rats." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 94.2 (2009): 255-261.

Parsian A. ja Cloninger C. R. "Serotonergic Pathway Genes and Subtypes of Alcoholism: Association Studies." *Psychiatric genetics* 11.2 (2001): 89-94.

Patkar A. A., Naik P. C., Marsden C. A., Mclean P. C., Kendall D. A. ja Al-Chalabi T. "[H-3] IMIPRAMINE BINDING IN TYPE-I AND TYPE-II ALCOHOLISM." *Human Psychopharmacology: Clinical And Experimental* 10.4 (1995): 315-320.

Pava M. J. ja Woodward J. J. "A Review of the Interactions between Alcohol and the Endocannabinoid System: Implications for Alcohol Dependence and Future Directions for Research." *Alcohol* 46.3 (2012): 185-204.

Pinto E., Reggers J., Gorwood P., Boni C., Scantamburlo G., Pitchot W. ym. "The TaqI A DRD₂ Polymorphism in Type II Alcohol Dependence: A Marker of Age at Onset Or of a Familial Disease?" *Alcohol* 43.4 (2009): 271-5.

Pombo S., Figueira M. L., da Costa N. F., Ismail F., Yang G., Akiskal K. ym. "The Burden of Cyclothymia on Alcohol Dependence." *Journal of affective disorders* 151.3 (2013): 1090.

Potthast N., Neuner F. ja Catani C. "The Contribution of Emotional Maltreatment to Alcohol Dependence in a Treatment-seeking Sample." *Addictive Behaviors* 39.5 (2014): 949-958.

Päihdehaittakustannukset 2010. Tilastoraportti 11/2012, 24.5.2012. THL.

Quertemont E. "Genetic Polymorphism in Ethanol Metabolism: Acetaldehyde Contribution to Alcohol Abuse and Alcoholism." *Molecular Psychiatry* 9.6 (2004): 570.

Rao P. S. S., Bell R., Engleman E. ja Youssef S. "Targeting Glutamate Uptake to Treat Alcohol Use Disorders." *Frontiers in Neuroscience* 9 (2015): 144

Reichmann F. "Neuropeptide Y: A Stressful Review." *Neuropeptides* 55 (2016): 99-109.

Roberts W., Harrison E. ja McKee S. "Effects of Varenicline On Alcohol Cue Reactivity in Heavy Drinkers." *Psychopharmacology* 234.18 (2017): 2737-2745.

Rubio G, Leon G., Pascual F. ja Santo-Domingo J. "Clinical Significance of Cloninger's Classification in a Sample of Alcoholic Spanish Men." *Addiction* 93.1 (1998): 93-101.

Saito T., Lachman H. M., Diaz L., Hallikainen T., Kauhanen J., Salonen J. T. ym. "Analysis of Monoamine Oxidase A (MAOA) Promoter Polymorphism in Finnish Male Alcoholics." *Psychiatry research* 109.2 (2002): 113-9.

Sander T., Harms H., Dufeu P., Kuhn S., Hoehe M., Lesch K.-P. ym. "Serotonin Transporter Gene Variants in Alcohol-Dependent Subjects with Dissocial Personality Disorder." *Biological Psychiatry* 43.12 (1998): 908-12.

Sommer W., Arlinde C., Caberlotto L., Thorsell A., Hyytia P. ja Heilig M. "Differential Expression of Diacylglycerol Kinase Iota and L18A mRNAs in the Brains of Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA Rats." *Molecular psychiatry* 6.1 (2001): 8; 5.

Spear L. P. "Adolescent Alcohol Exposure: Are there Separable Vulnerable Period within Adolescence?" *Physiology & Behavior* 148 (2015): 122-30.

Stogner J. M. ja Gibson C. L. "Stressful Life Events and Adolescent Drug Use: Moderating Influences of the MAOA Gene." *Journal of Criminal Justice* 41.5 (2013): 357-363.

- Storvik M., Tiihonen J., Haukijärvi T. ja Tupala E. "Nucleus Accumbens Serotonin Transporters in Alcoholics Measured by Whole-Hemisphere Autoradiography." *Alcohol* 40.3 (2006): 177-84.
- Storvik M., Haukijärvi T., Tupala E. ja Tiihonen J. "Correlation between the SERT Binding Densities in Hypothalamus and Amygdala in Cloninger Type 1 and 2 Alcoholics." *Alcohol & Alcoholism* 43.1 (2008): 25-30.
- Storvik M., Häkkinen M., Tupala E. ja Tiihonen J. "5-HT_{1A} Receptors in the Frontal Cortical Brain Areas in Cloninger Type 1 and 2 Alcoholics Measured by Whole-Hemisphere Autoradiography." *Alcohol & Alcoholism* 44.1 (2009): 2-7.
- Storvik M., Häkkinen M., Tupala E. ja Tiihonen J. "Whole-hemisphere Autoradiography of 5-HT_{1B} Receptor Densities in Postmortem Alcoholic Brains." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 202.3 (2012): 264-270.
- Strac D. S., Nedic G., Nicolac M., Svirgin K. N., Mück-Seler D ja Pivac N. "The GABAA Receptor $\alpha 2$ Subunit Gene (GABRA2) Is Associated With Alcohol-related Behavior." *BMC Pharmacology and Toxicology* 13.Suppl 1 (2012): A8.
- Strac D. S., Erjavec G. N., Perkovic M. N., Svirgin K. N., Borovecki F. ja Pivac N. "Association of GABA.Sub.A Receptor [Alpha].Sub.2 Subunit Gene (GABRA2) with Alcohol Dependence-Related Aggressive Behavior." *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 63 (2015): 119-25.
- Stålenheim E. G., von Knorring L. ja Wide L. "Serum Levels of Thyroid Hormones as Biological Markers in a Swedish Forensic Psychiatric Population." *Biological Psychiatry* 43.10 (1998): 755-61.
- Stålenheim E. G., Eriksson E., von Knorring L. ja Wide L. "Testosterone as a Biological Marker in Psychopathy and Alcoholism." *Psychiatry Research* 77.2 (1998): 79-88.
- Stålenheim E. G., von Knorring L ja Orelund L. "Platelet Monoamine Oxidase Activity as a Biological Marker in a Swedish Forensic Psychiatric Population." *Psychiatry Research* 69.2 (1997): 79-87.
- Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkojulkaisu]. ISSN=1799-5051. 2015, 4. Alkoholikuolleisuus väheni edelleen. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu:3.4.2018]. Saantitapa: http://www.stat.fi/til/ksyyt/2015/ksyyt_2015_2016-12-30_kat_004_fi.html
- Tabakoff B. ja Hoffman P.L. "The Neurobiology of Alcohol Consumption and Alcoholism: An Integrative History." *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113 (2013): 20-37.
- Traber R., Würmle O and Modestin J. "Two Types of Classification in Female Alcoholism." *Archives of women's mental health* 12.5 (2009): 291-9.

Trantham-Davidson H. ja Chandler L. J. "Alcohol-induced Alterations in Dopamine Modulation of Prefrontal Activity." *Alcohol* 49.8 (2015): 773-779.

Tupala E., Hall H., Bergström K., Särkioja T., Räsänen P., Mantere T. ym. "Dopamine D₂/D₃-Receptor and Transporter Densities in Nucleus Accumbens and Amygdala of Type 1 and 2 Alcoholics." *Molecular Psychiatry* 6.3 (2001): 261-7.

Tupala E., Hall H., Mantere T., Räsänen P., Särkioja T. ja Tiihonen J. "Dopamine Receptors and Transporters in the Brain Reward Circuits of Type 1 and 2 Alcoholics Measured with Human Whole Hemisphere Autoradiography." *Neuroimaging* 19.1 (2003): 145-55.

Tupala E., Halonen P. ja Tiihonen J. "Visualization of the Cortical Dopamine Transporter in Type 1 and 2 Alcoholics with Human Whole Hemisphere Autoradiography." *European Neuropsychopharmacology* 16.8 (2006): 552-60.

Vaske J., Beaver K. M., Wright J. P., Boisvert D. ja Schnupp R. "An Interaction between DAT₁ and having an Alcoholic Father Predicts Serious Alcohol Problems in a Sample of Males." *Drug and Alcohol Dependence* 104.1 (2009): 17-22.

Waleewong O., Jankhotkaew J., Thamarangsi T. ja Chaiyasong S. "Prevalence of harm from others' alcohol drinking and the relationships with demographics and the respondents' drinking behaviors in Thailand." *Journal of Substance Use*, 22:6 (2017), 605-611

Wennberg P., Andersson T. ja Bohman M. "Psychosocial Characteristics at Age 10; Differentiating between Adult Alcohol use Pathways." *Addictive Behaviors* 27.1 (2002): 115-30.

Wennberg P., Berglund K., Berggren U., Balldin J. ja Fahlke C. "The Cloninger Type I/Type II Typology: Configurations and Personality Profiles in Socially Stable Alcohol Dependent Patients." *Advances In Psychiatry Volume 2014* (2014), Article ID 346157, 5 pages (2014).

Wernicke C., Smolka M., Gallinat J., Rommelspacher H., Samochowiec J., Kucharska-Mazur J. ym. "Polymorphisms in the N-Methyl-D-Aspartate Receptor 1 and 2B Subunits are Associated with Alcoholism-Related Traits." *Biological Psychiatry* 54.9 (2003): 922-8.

World Health Organization. The global status report on alcohol and health 2014. Geneva. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf Viitattu 5.6.2018.

World Health Organization. ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems. 10. edition. (1992).

Xu K., Anderson T. R., Neyer K. M., Lamparella N., Jenkins G., Zhou Z. ym. "Nucleotide Sequence Variation within the Human Tyrosine Kinase B Neurotrophin Receptor Gene: Association with Antisocial Alcohol Dependence." *The Pharmacogenomics Journal* 7.6 (2007): 368-79.

Young-Wolff K. C., Kendler K. S., Ericson M. L. ja Prescott C. A. "Accounting for the Association between Childhood Maltreatment and Alcohol-use Disorders in Males: A Twin Study." *Psychological Medicine* 41.1 (2011): 59-70.

Zimmermann U., Spring K., Wittchen H. U., Himmerich H., Landgraf R., Uhr M. ym. "Arginine Vasopressin and Adrenocorticotropin Secretion in Response to Psychosocial Stress is Attenuated by Ethanol in Sons of Alcohol-Dependent Fathers." *Journal of Psychiatric Research* 38.4 (2004): 385-93.