

CLONINGERIN ALKOHOLISTITYYPPIEN 1 JA 2 EROT
AUTORADIOGRAFIASSA

Hanna Leppänen
Syventävät opinnot
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos/
Farmakologia
Helmikuu/2019

Tiivistelmä

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

LEPPÄNEN, HANNA L.: Cloningerin alkoholistityyppien 1 ja 2 erot autoradiografiassa

Opinnäytetutkielma, 39 sivua, 4 liitettä (11 sivua)

Tutkielman ohjaajat, farmakologian ja toksikologian tohtori Markus Storvik,

farmakologian ja toksikologian tohtori Olli Kärkkäinen

Helmikuu 2019

Asiasanat: alkoholismi, alkoholisti, autoradiografia, dopamiini, serotoniini

Syventävä opinnäytetyöni on systemaattinen kirjallisuuskatsaus Cloningerin alkoholisti-luokituksesta. Cloningerin alkoholistiluokittelu on kaksiosainen sisältäen tyyppin 1 ja tyyppin 2 alkoholistit. Luokittelun on tehnyt amerikkalainen psykiatri C. R. Cloninger, jolla oli hypoteesi siitä, että tyyppin 1 alkoholisteilla on dopaminergisen järjestelmän vajaus ja tyyppin 2 alkoholisteilla on serotonergisen järjestelmän vajaus. Kirjallisuuskatsauksessani olen lisäksi esitellyt lyhyesti muitakin tieteellisissä julkaisuissa esiteltyjä alkoholistiluokituksia, kuten Leschin typologian ja Babor A ja B luokittelut. Edellä mainitut jaottelut ovat kuitenkin Cloningerin luokitusta muistuttavia.

Erityisesti tutkielmassani syvennyn Cloningerin alkoholistien aivoleikkeistä tehtyihin autoradiografiin tutkimuksiin. Kyseiset tutkimukset ovat tehty Itä-Suomen yliopistossa ja katsauksessani on tutkimukset vuoteen 2015 saakka. Autoradiografiassa tutkitaan aivojen välittäjäainejärjestelmien aktiivisuuksien eroavaisuuksia käyttäen merkkiaineita, jotka näkyvät kuvausfilmillä. Tutkittuja aivoalueita ja välittäjäainejärjestelmiä on useita. Eniten on tutkittu serotonergistä ja dopaminergistä järjestelmää, joissa on Cloningerin hypoteesin mukaan eroavaisuuksia alkoholistityyppien välillä sekä verrattuna kontrolliin. Lisäksi on tutkittu GABA-, AMPA-, opioidi- ja endokannabinoidi-järjestelmiä. Tutkielman lopussa esittelen näissä autoradiografisissa tutkimuksissa esiin tulleet aivotoininnan eroavaisuudet tyyppin 1 ja tyyppin 2 alkoholistien sekä kontrolliryhmän välillä.

Muutoksia oli dopaminergisessä, serotonergisessä ja endokannabinoidijärjestelmissä. Lisäksi opioidireseptoreja tutkittaessa kävi ilmi, että tyyppin 1 alkoholistit eivät ehkä hyötyisi naloksonista alkoholismin hoidoksi tarkoitettuna lääkkeenä.

Saadut tulokset ovat vain alustavia, koska tutkittujen määrä on suhteellisen pieni (n=28). Tulokset ovat mielenkiintoisia ja lisätutkimuksia tarvittaisiin, jotta saatuja tuloksia voitaisiin soveltaa alkoholistien lääkitystä suunniteltaessa alkoholismin hoidoksi.

Abstract

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

LEPPÄNEN, HANNA: Differences between Cloninger 1 and 2 alcoholics in autoradiography

Thesis, 39 pages, 4 appendixes (11 pages)

Tutors: Markus Storvik, PhD

Olli Kärkkäinen, PhD

February 2019

Keywords: alcoholism, alcoholic, autoradiography, dopamine, serotonin

My advanced thesis is systemic literary review about Cloninger alcoholic subtypes. Cloninger typology is bipartite including type 1 and type 2 alcoholics. Classification is created by American psychiatry C. R. Cloninger, who had hypothesis type 1 alcoholics have dopaminergic and type 2 alcoholics have serotonergic deficiency. I have also presented briefly other scientific typologies of alcoholics, such as Lesch's typology and Babor A and B classification. The foregoing classifications are similar to Cloninger typology.

Specially in my literary review I focus on studies concerning postmortem brain autoradiography of Cloninger alcoholics. Studies have been researched in University of Eastern Finland, in my literary review there are studies until year 2015. By autoradiography differences in transmittersystems of the brain can be researched with specially tracers. Tracers can be seen in photofilm. There are many transmittersystems which have been researched. Most researched transmittersystems are serotonergic and dopaminergic systems, in which are differences between alcoholic subtypes and controls based on Cloninger's hypothesis. Also GABA-, AMPA-, opioid- and endocannabinoid transmittersystems have been researched. In conclusion in this literary review I present differences of brain function based on autoradiography studies between Cloninger type 1 and 2 alcoholics and compared to controls.

There are changes inter alia in dopaminergic, serotonergic and endocannabinoid transmittersystems. Furthermore when studied opioidreceptors it came out that naloxone is not suitable medication for type 1 alcoholics.

Results are preliminary, because of relatively small number of subjects in each diagnostic groups, combined n=28. Results are nonetheless interesting and advanced studies would be needed in order to apply results for planning medications for alcoholism.

Sisällys

1	JOHDANTO	6
2	ALKOHOLISTIEN LUOKITTELU	8
2.1	Cloningerin alkoholistiluokitus	8
2.1.1	Cloningerin tyypin 1 alkoholisti	8
2.1.2	Cloningerin tyypin 2 alkoholisti	8
2.2	Muut alkoholistien luokittelut	9
2.2.1	amerikkalainen kyselytutkimus alkoholistityypeistä	9
2.2.2	Babor A ja B	9
2.2.3	early-onset ja late-onset	10
2.2.4	Leschin typologia	10
3	KIRJALLISUUSKATSAUKSENI AINEISTON YHTEENVETO	11
3.1	Autoradiografia menetelmänä	11
3.2	Autoradiografisiin tutkimuksiin valikoitunut tutkimusjoukko	11
3.3	Tutkittaviksi päätyneet tyypin 1 ja 2 alkoholistit sekä kontrollit	12
4	AINEISTON SYSTEMAATTINEN KATSAUS	13
4.1	28 artikkelin systemaattinen katsaus	13
4.2	Effect size -arvojen taulukointi	23
5	AIVOALUEET, JOSSA ON HAVAITTU OLEVAN MUUTOKSIA ALKOHOLISTEILLA VERRATTUNA KONTROLLIIN	24
5.1	Aivoalueiden anatomia ja fysiologia	24
5.1.1	Amygdala	24
5.1.2	Putamen ja Nucleus Caudatus	24
5.1.3	Nucleus Accumbens, NAc	24
5.1.4	Globus Pallidus	25
5.1.5	Hippocampus	25
5.1.6	Perigenuaalinen anteriorinen cingulate aivokuori	25

5.2

Miten aivoalueiden toiminta on muuttunut Cloningerin alkoholistityypeillä 1 ja 2 suhteessa kontrolliryhmään	26
6 ALKOHOLISTITYYPPIEN EROT VERRATTUNA KONTROLLIIN.....	27
6.1 Tyypin 1 alkoholistien erot verrattuna kontrolliin.....	27
6.2 Tyypin 2 alkoholistien erot verrattuna kontrolliin.....	30
7 AINEISTON HAKUPROSESSI	33
8 POHDINTA	34

Liitteet: Liite 1. KUVA1.Cloningerin alkoholistityyppien 1 ja 2 eroavaisuudet

 Liite 2. TAULUKKO1.Tutkimusjoukon kuolinsyyt ja veren alkoholipitoisuus

 Liite 3. TAULUKKO2.Taulukko tutkimusten effect size -arvoista

Lyhenteiden selityssivu

1 JOHDANTO

Alkoholin väärinkäyttö on merkittävä sairauksien aiheuttaja ja yksi kuolinsyytilastojen johdava tekijä. Duodecimin julkaisun mukaan vuonna 2013 alkoholisairaudet ja myrkytykset olivat työikäisten miesten kolmanneksi yleisin kuolinsyy. Alkoholi on mukana myös useissa väkivaltarikoksissa joko uhrilla, tekijällä tai molemmilla osapuolilla. Duodecimin julkaisun mukaan päihtyneitä tapaturmaisesti tai väkivaltaisesti kuolleita oli noin 1500. Mikä saa ihmisiä käyttämään alkoholia väärin? Miksi joillekin yksilöille ei riitä kohtuukäyttö? Miksi joidenkin ihmisten käytös muuttuu radikaalisti alkoholin vaikutuksen alaisena? Vain tietyt henkilöt ovat alttiita kehittämään riippuvuuden alkoholiin. Osa alkoholisteista esimerkiksi lääkitsee alkoholilla ahdistustaan ja helpottaa sosiaalista kommunikoimistaan. Sen sijaan osalla on sosiaalinen riippuvuus alkoholiin ja alkoholin käyttö on enimmäkseen impulsiivista ja sitä käytetään haitoista piittaamatta.

Syitä alkoholin väärinkäytölle on useita ja tieteessä on tehty erilaisia tyypityksiä alkoholisteista. Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa keskitytään Cloningerin alkoholistien tyyppin 1 ja 2 eroavaisuuksiin ja samankaltaisuuksiin. Tutkituilla alkoholistityypeillä on eroavaisuutta muun muassa luonteissa ja persoonallisuuspiirteissä. Vastaavia alkoholistityyppien luokituksia on muitakin kuin kyseessä oleva professori C.R. Cloningerin luokitus. Professori Cloninger on esittänyt hypoteesin alkoholistityyppien persoonallisuuden perusteella, että tyyppin 1 alkoholisteilla on dopaminergisen ja tyyppin 2 alkoholisteilla serotonergisen välittäjäainejärjestelmän toiminnan vajuus. Lisäksi olen esitellyt muista alkoholistiluokituksista muutaman kirjallisuuskatsauksessani, jotka ovat kuitenkin hyvin saman tyyllisiä kuin Cloningerin luoma luokitus.

Kirjallisuuskatsaukseni ovat valikoituneet Cloningerin alkoholistityyppejä koskevista tutkimuksista ne, joissa Itä-Suomen yliopisto on ollut mukana vuoteen 2015 asti. Edellä mainituissa tutkimuksissa on tutkittu alkoholistityyppien aivojen eroavaisuuksia kuvantamalla alkoholistien ja kontrolliryhmän henkilöiden aivojen leikkeitä autoradiografialla. Autoradiografiassa näkyy välittäjäainejärjestelmien aktiivisuuksien eroavaisuuksia eri aivojen alueilla alkoholistityyppien välillä, mikä perustuu käytettyjen ligandien sitoutumiseen eri välittäjäaineiden omiin reseptorityyppeihin. Tutkitut välittäjäainejärjestelmät ovat mm. serotonerginen ja dopaminerginen järjestelmä. Lisäksi on tutkittu GABA-, AMPA-, opioidi-

ja endokannabinoidijärjestelmiä.

Ymmärtämällä alkoholistien eroavaisuuksia voitaisiin heitä yrittää hoitaa ja vieroittaa alkoholista tehokkaammilla keinoilla kuten esim. soveltuvammilla lääkeaineilla, vaikkakaan alkoholista vieroittautumiseen ei ole kehitetty täysin toimivaa lääkettä. Koska ennen kaikkea lääkityksen lisäksi henkilöllä itsellä täytyy olla motivaatiota lopettaa alkoholin väärinkäytönsä. Alkoholismiin käytettyjä lääkkeitä ovat esim. disulfiraami ja naltreksoni. Jos masennusta on oheissairautena, niin voidaan käyttää SSRI-lääkkeitä eli serotoniinin takaisinoton estäjiä.

Jos aivojen välittäjäainejärjestelmien häiriöitä ja poikkeavuuksia tunnettaisiin enemmän alkoholismissa, voisimme hoitaa alkoholismia räätälöidymmällä lääkehoidolla riippuen alkoholistityypin ominaisuuksista. Näin toimimalla voisimme vähentää alkoholin väärinkäytön aiheuttamia kansanterveydellisiä ongelmia ja siitä seuraavia kansantaloudellisia kuluja.

2 ALKOHOLISTIEN LUOKITTELU

2.1 Cloningerin alkoholistiluokitus

Cloningerin alkoholistiluokittelu jakaantuu kahteen ryhmään, jossa ryhmiin jako on tehty alkoholin ongelmakäytön aloittamisiän perusteella. Amerikkalainen psykiatrian professori C. R. Cloninger on kehittänyt tämän luokittelun alkoholisteista. Liitteissä on taulukko (KUVA1), jossa on kuvattu selkeimmät eroavaisuudet näiden kahden alkoholistityypin välillä. Tyypin 1 ja tyypin 2 alkoholistit eroavat toisistaan luonteenpiirteiden sekä sosiaalisen tyyppinsä perusteella. Tyyppi, joka aloittaa alkoholin ongelmakäytön aikaisin on Cloningerin tyypin 2 alkoholisti ja vanhempana alkoholisoituva tyyppi on 1 tyypin alkoholisti. Molemmista alkoholistityypeistä on kerrottu tarkemmin seuraavissa kappaleissa.

2.1.1 Cloningerin tyypin 1 alkoholisti

Alkoholin ongelmakäyttö alkaa tyypillisesti yli 25-vuotiaana ja alkoholia juodaan ahdistuksen lieventämiseksi. Alkoholiriippuvuus kehittyy heillä nopeasti. Tyypillistä on myös vuorottelevat raittiit kaudet sekä ryppykaudet. Tutkimuksessa (Tiihonen J. ym. 1995) on havaittu tyypin 1 alkoholisteilla vähäinen dopaminerginen aktiivisuus aivoissa, dopamiinin takaisinotto presynaptisiin neuroneihin on siis vähentynyt verrattuna kontrolleihin sekä tyypin 2 alkoholisteihin. Cloningerin mukaan (1995) vähäisen dopaminergisyyden vuoksi tyypin 1 alkoholistit ovat taipuvaisia ahdistumaan ja tuntevat syyllisyyttä juomisestaan. Siksi tätä alkoholistityyppiä kuvaa parhaiten substantiivi huolestuja. Luonteeltaan he ovat harkitsevia, varovaisia ja ystävällisiä. He myös usein tavoittelevat täydellisyyttä. Alkoholisoitumisen voikin laukaista vanhemmiten, yli 25-vuotiaana, elämää horjuttava muutos esim. työn, perheenjäsenen tai terveyden menetys. He tiedostavat alkoholiongelmansa ja haluaisivat lopettaa, mutta sortuvat uudestaan juomaan ahdistuksensa vuoksi.

2.1.2 Cloningerin tyypin 2 alkoholisti

Professori C. R. Cloningerin mukaan (1995) juominen alkaa tyypillisesti alle 25-vuotiaana ja on voimakkaammin periytyvää kuin tyypin 1 alkoholismi. Tähän alkoholistityyppiin luokituvat ovat enimmäkseen miehiä. Tyypin 2 alkoholisti on impulsiivinen ja elämishakuisen. Heitä kuvaava substantiivi olisi seikkailija. Alkoholia juodaan sen aikaan saaman euforian takia. Väkivaltainen ja aggressiivinen käytös on tyypillistä jo nuorena teini-ikäisenä

ja usein heille on diagnosoitu antisosiaalinen persoonallisuushäiriö. Persoonallisuushäiriö altistaa heitä sosiaaliselle syrjäytymiselle ja heillä saattaa olla toistuvia rikoksia ja taipumusta väkivaltaisuuteen. Cloningerin hypoteesin mukaan heillä olisi vähäinen serotonerginen aktiivisuus, mutta ei merkittävää muutosta dopaminergisyydessä verrattuna kontrolleihin. Toisin kuin tyypin 1 alkoholistit, tyypin 2 alkoholistit eivät tunne syyllisyyttä juomisestaan.

2.2 Muut alkoholistien luokittelut

2.2.1 amerikkalainen kyselytutkimus alkoholistityypeistä

Yhdysvaltojen National Institute of Alcoholism and Abuse julkaisi vuonna 2007 epidemiologisen kyselytutkimuksen pohjalta koosteen, jossa esitteli viisi alkoholistityyppiä Yhdysvalloissa. Kyselyyn (NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions) vastasi 1484 henkilöä. Viisi alkoholistityyppiä oli määritetty toisistaan eroavilla seuraavilla tekijöillä: perhetausta, alkoholiriippuvuuden alkamisikä, henkilön DSMIV-AUD -kriteeriin perustuva merkintä, muut samanaikaiset psykiatriset sekä päihteiden ongelmakäytön diagnoosit. Viisi alkoholistien alatyyppejä, jotka ovat nuorien aikuisten, työssä käyvien, periytyvän alkoholismin, antisosiaalisten nuorten ja alkoholin pitkäaikaiskäyttäjien ryhmät. Ensimmäinen ryhmä on tyypillisimmillään harvoin, mutta runsaasti juovat opiskelijat. Työssäkäyvät alkoholistit ovat usein korkeakoulutettuja ja kokopäiväisesti työssä. Periytyvässä alkoholismissa alkoholin käyttö on alkanut 17-vuotiaana ja alkoholiriippuvuus on tullut 38-vuotiaana. Nuorien antisosiaalisten alkoholistien ryhmä muistuttaa Cloningerin tyypin 2 alkoholistia, sillä heillä oli todennäköisimmin antisosiaalinen persoonallisuushäiriö ja alkoholiriippuvuus kehittyi jo nuorella iällä. Pitkään runsaasti alkoholia käyttävässä ryhmässä on alkoholin käyttö aloitettu teini-ikäisenä, joissa riippuvuus on kehittynyt henkilöille keskimäärin 29-vuotiaana. (Moss ym. 2007)

2.2.2 Babor A ja B

Hyvin samantyylinen luokittelu kuin Cloningerin alkoholistiluokittelukin. Litt tutkimusryhmineen (1992) jakoivat alkoholistit kahteen ryhmään, Babor A ja B. Aineisto koostuu 79 alkoholistimiehestä. Luokittelun mukaan B-ryhmä aloittaa aikaisemmin alkoholin juonnin kuin ryhmä A. Ryhmässä B on enemmän alkoholismia perheessä kuin ryhmässä A.

Ryhmässä B on myös suurempi alkoholiriippuvuus ja enemmän epäsosiaalista käyttäytymistä kuin ryhmässä A. Tutkimuksen mukaan A ja B ryhmät erosivat myös hoitovasteissa. Ryhmä A hyötyi paremmin keskusteluavusta kuin ryhmä B. B-ryhmä hyötyi enemmän elämän selviytymiskeinoja parantavasta hoidosta. Tutkimuksen mukaan erot hoitovasteissa säilyivät kahden vuoden seurannassa

2.2.3 early-onset ja late-onset

Babor A ja B alkoholistien luokittelu sekä early-onset ja late-onset luokittelu ovat keskenään miltei identtisiä Cloningerin alkoholistiluokittelun kanssa, koska luokittelu perustuu alkoholistien ikään. Tässä luokittelussa myös jaetaan iän perusteella kahteen alaryhmään. Ainakin Lim tutkimusryhmineen (2008) on tutkinut korealaisilla early- ja late-onset alkoholistimiehillä kliinisiä ja temperamenttien yhtäläisyyksiä Cloningerin luokitukseen.

2.2.4 Leschin typologia

Lesch jakaa alkoholistit neljään ryhmään tutkimuksessaan (Schlaff ym. 2011). Tutkimuksessa seurattiin diagnosoituja alkoholisteja yhteensä 12 vuoden ajan vuodesta 1976 vuoteen 1979. Ensimmäiset neljästä seitsemään vuoteen seuranta toteutettiin 2 kuukauden välein. Tutkittavia oli 436. Tutkittavien potilastiedoista ja psykososiaalisista taustatekijöistä löytyi korreloivia tekijöitä 136 kappaletta, joista tilastollisesti merkittäviä oli 11. Näiden 11 tekijän perusteella voidaan määrittää mihin alkoholistien alaryhmään tutkittava kuului. Leschin alkoholistitypologian tyyppi I on vieroitusoireinen. Tyyppi II ahdistuu ongelmia kohdatessaan ja alkoholia juomalla yrittää lievittää ahdistustaan. Tyyppi III on melankolinen ja vaativa luonteeltaan, ja edellä mainituista syistä taipuvainen masennukseen. Lisäksi tyyppi III saattaa olla myös itsetuhoinen. Tyypillä IV on antisosiaalisia piirteitä persoonallisuudessaan. Sen sijaan tyypillä IV taustalla on löydettävissä aivovaurio, joka on tullut jo lapsuudessa ennen 14 vuoden ikää.

3 KIRJALLISUUSKATSAUKSENI AINEISTON YHTEENVETO

3.1 Autoradiografia menetelmänä

Moniin suuriin molekyyliin, kuten aivojen hermosolujen proteiineihin voidaan liittää erilaisia radioaktiivisia merkkiaineita, jotka ovat esimerkiksi lääkeaineita. Lääkeaineet ovat korkea-affiniteettisia, joten ne sitoutuvat aivojen hermosolujen reseptoreihin siellä missä kyseistä lääkeainetta sitovia reseptoreja aivoissa sijaitsee. Leimatut partikkelit asetetaan valokuvausfilmille ja kuvantamismenetelmällä saadaan aikaiseksi kuva, josta ilmenee radioaktiivisen ligandin sitoutuminen molekyyliin. Lisäksi kuvasta nähdään miten voimakkaasti kyseinen ligandi sitoutuu molekyyliin. Tätä menetelmää on hyödynnetty kirjallisuuskatsaustani koskevissa artikkeleissa. Käyttämässäni artikkeleissa autoradiografisten tutkimusten menetelmässä osoitetaan hermostonvälittäjäaineiden sitoutuminen eri merkkiaineiden avulla tutkimuksilla, joissa käytetään kuolleiden alkoholistien ja kontrolliryhmän henkilöiden aivojen kudokset. Käsittelemässäni tutkimuksissa on usein käytetty merkkiaineena esimerkiksi vedyn kolmatta isotooppia, tritiumia. Tutkimuksissa on tutkittu järjestelmällisesti useiden välittäjäainejärjestelmien kuten seroton- ja dopaminergisen järjestelmän toimintaa ja aktiivisuutta eri aivoalueilla.

3.2 Autoradiografiin tutkimuksiin valikoitunut tutkimusjoukko

Tupala tutkimusryhmineen (2001) on kirjoittanut kattavan koosteen tutkimusjoukosta, jotka kaksi lääkäriä diagnosoivat heidän kuolemansa jälkeen, tyyppin 1 ja 2 alkoholisteiksi sekä raittiiksi kontrolliryhmäksi. Lääkärit tekivät diagnosoinsa itsenäisesti sairaskertomusten perusteella hyödyntäen DSM-kriteeristöä. Lääkärit hyödynsivät diagnosoidessaan Cloningerin (Cloninger C.R., 1995) jaottelua ja kriteereitä, joista tärkeimpänä pidetään alkoholin väärinkäytön aloitusikää. Ennen 25 ikävuotta alkoholin väärinkäytön aloittanut sekä antisosiaalisesti käyttäytyvä persoonallisuus diagnosoitiin tyyppin 2 alkoholistiksi. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin ne ehdokkaat, joilla oli muita psykiatrisia häiriöitä tai neurologisia sairauksia kuten epilepsiaa. Lisäksi myös ne, jotka käyttivät keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, neuroleptit ja antipsykootit), jätettiin pois tutkimusjoukosta. Tutkimusjoukoksi valikoitui 27 suomalaista sisältäen sekä miehiä että naisia.

3.3 Tutkittaviksi päätyneet tyyppin 1 ja 2 alkoholistit sekä kontrollit

Tyyppin 1 alkoholisteiksi valikoitui 9 henkilöä, joista seitsemän on miehiä ja kaksi naisia. Tyyppin 1 alkoholistien keski-ikä kuollessa oli 52,7 vuotta, ja kuolin iän keskihajonta on 12,4 vuotta. Tyyppin 2 alkoholismidiagnoosin sai 8 tutkittavaa, joista kaikki olivat miehiä. Heidän keskimääräinen ikänsä kuollessa oli 34,6 vuotta ja keskihajonta tässä ryhmässä 12,2 vuotta. Kontrolliryhmään jäi 10 henkilöä, joista kahdeksan oli miehiä ja loput kaksi olivat naisia. Kaikki tutkittavia yhdistää äkillinen kuolema. Kaikilla tutkimusjoukon alkoholisteilla sekä tyyppin 1 että 2 alkoholisteilla alkoholismi oli luokiteltu vakavaksi. Kuudella kahdeksasta tyyppin 2 alkoholistista oli rikosrekisteri tai he olivat syyllistyneet fyysiseen tai seksuaaliseen väkivaltaan. Kahdeksalla yhdeksästä tyyppin 1 alkoholistista oli alkoholia veressään kuolinhetkellä. Kaksi (sekä mies että nainen) tyyppin yksi alkoholista olivat kuolleet etanolimyrkytykseen. Seitsemän kahdeksasta tyyppin kaksi alkoholistista kuoli väkivaltaisesti tai tapaturmaisesti. Tyyppin 2 alkoholisteista kaksi hirttäytyi, mutta heillä ei ollut kuolinhetkellä veressä alkoholia. Mainittakoon kontrolliryhmästä, että yhdellä heistä oli kuollessaan alkoholia veressä 0,04 promillea. Tässä kappaleessa kerrotut tiedot tutkittavista on koottu myös taulukkoon (TAULUKKO1), joka löytyy liitteistä. Taulukko on suomennettu ja muut kappaleessa mainitut tiedot löytyvät Kärkkäisen tutkimusryhmän tutkimuksesta (2013).

4 AINEISTON SYSTEMAATTINEN KATSAUS

Seuraavaksi käyn artikkelit läpi systemaattisesti kronologisessa järjestyksessä. Kerron tutkimuksen tarkoituksen ja tutkimuksessa saadut tulokset. Lisäksi pyrin jokaisesta tutkimuksesta kirjaamaan effect size -arvon.

4.1 28 artikkelin systemaattinen katsaus

Kirjeessään Lancettiin Tupala tutkimusryhmineen (2000) kertoo nucleus accumbensissa olevan alkoholisteilla vähemmän dopamiini transporttereita single positroni emissio tomografiassa (SPET-tutkimuksissa) aikaisemmin on nähty tyypin 1 alkoholisteilla olevan striataalisten dopamiini transporttereiden vähentymistä. Edellisen kuvauksen heikosta resoluutiosta johtuen on ollut kuitenkin hankalaa erottaa nucleus accumbens dorsaalista striatumista. Tässä tutkimuksessa autoradiografiassa on verrattu tyypin 1 alkoholisteja kontrolliin. Tyypin 1 alkoholisteilla todetaan merkittävästi heikompi merkkiaineen sitoutuminen nucleus accumbensissa. Lisäksi merkkiaineen sitoutuminen substantia nigraassa oli myös 36 % heikompaan alkoholistiryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Tutkimuksen perusteella hypoteesina on, että tyypin 1 alkoholisteilla dopamiini reseptorien osittaisagonistit voisivat toimia pitkäaikaishoitona alkoholismiin. Tutkimuksen effect size - arvona tyypin 1 alkoholistit verrattuna kontrolliin on 1,67, joka on merkittävä arvo.

Tutkimuksessa Tupala ym. (2001) mittasivat striataalista dopamiini transporttereiden tiheyttä ja heterogeenisyyttä Cloningerin tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Merkittävä lineaarinen korrelaatio havaitaan dopamiini transporttereiden tiheyden sekä heterogeenisyyden välillä tyypin 1 alkoholisteilla, mutta ei kontrolleilla. Myös havaitaan dopamiini transportteiden tiheyksissä eroja nucleus accumbensin sekä dorsaalisen striatumin välillä. Löydös sopii siihen hypoteesiin, että tyypin 1 alkoholisteilla on heikentynyt dopamiini aineenvaihdunta ja tutkimuksen tulosten perusteella sopii olettaa, että heille sopisi lääkitykseksi dopamiinin aineenvaihduntaa aivoissa parantava lääkitys. Effect size -arvot tyypin 1 alkoholistit verrattuna kontrolliin olivat merkittäviä nucleus caudatussa sekä putamenissa, 1,02 ja 1,89.

Tupala ym. (2001) tutkimuksessaan, joka on julkaistu Molecular Psychiatry -lehdessä, mittasivat dopamiini D_2 - ja D_3 -reseptoreiden ja dopamiini transporttereiden tiheyksiä nucleus accumbensissa ja amygdalassa tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla. Verrattuna kontrolliin

keskimäärin merkkiaineen sitoutuminen dopamiini D_2 - ja D_3 -reseptoreihin oli nucleus accumbensissa 20 % ja amygdalassa 41 % heikompaa. Lisäksi merkkiaineen sitoutuminen dopamiini transporttereihin nucleus accumbensissa oli 39 % heikompaa tyyppin 1 alkoholisteilla, vastaavaa ei havaittu tyyppin 2 alkoholisteilla. Effect size -arvoja ei ole käytettävissä tästä tutkimuksesta.

Mantere ym. (2002) määrittivät serotoniini transportterien jakautumista ja tiheyttä isoaivo-kuorella. Tutkimuksessa molempia alkoholistityyppejä verrattiin kontrolliin. Huomattavasti vähäisempi tiheys havaittiin serotoniinin transporttereissa perigenuaalisen anteriorisen cingulaattisen aivokuoren (pACC) ylemmässä sekä alemassa osassa alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Alkoholisteilla verrattuna kontrolliin tiheys prosentuaalisesti oli 23 % vähemmän. Tyyppin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin sitalopraamin pitoisuus oli 32 % vähäisempää. Kun tutkittavien ikä ja ruumiinavauksen viivästyminen oli otettu huomioon, tulos säilyi edelleen tilastollisesti merkittävänä. Tyyppin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin sitalopraamin pitoisuus oli 11 % pienempi, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Effect size -arvot olivat alkoholistit verrattuna kontrolliin tutkituilla aivoalueilla seuraavat: pACC, ylempi taso 1,2; pACC, alempi taso 0,9; Ylempi frontaalinen gyruus 0,4.

Seuraavaksi Tupala ym. (2003) tutki dopamiini reseptorien ja transportterien määrää aivojen palkitsemisjärjestelmässä. Dopamiinijärjestelmän toiminta nucleus accumbensissa on avaintekijä palkitsemisjärjestelmässä ja päihteiden väärinkäytössä. Aikaisemmin on jäänyt epäselväksi olisiko joku dopamiinireseptorin alatyyppeistä erityisesti osallisena riippuvuuden kehittämisessä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on vertailla oletettuja muutoksia dopamiini reseptoreissa D_1 , D_2 ja D_3 nucleus accumbensissa, amygdalassa sekä substantia nigraassa alkoholistien ja kontrollien välillä. Keskimääräisesti reseptoreiden D_1 ja D_3 tiheys oli samaa tasoa kaikissa tutkituissa ryhmissä. Verrattuna aikaisempiin tutkimuksiin tämä aineisto osoittaa, että tyyppin 1 alkoholisteilla sekä dopamiini transportterien että dopamiini D_2 -reseptorien määrä on vähäisempi nucleus accumbensissa. Effect size -arvot ovat tyyppin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin nucleus accumbensissa 1,67 ja substantia nigraassa 1,16. Alentunutta aktiivisuutta ei ole kuitenkaan tyyppin 1 alkoholistiryhmällä D_1 - tai D_3 -reseptorien sitoutumisessa nucleus accumbensissa tai amygdalassa. Dopamiini reseptoreita D_4 , D_5 tai D_6 ei voitu tutkia, koska ei ollut saatavilla kyseisiin reseptoreihin sopivaa ligandia.

Tupala ym. (2003) määritteli dopamiini D_2 -reseptorien ja transportterien tiheyttä striatumissa tyyppin 1 ja 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tyyppin 1 alkoholisteilla dopamiinin D_2 -reseptorien tiheys oli alentunut 21,4–32,6 % kaikissa striataalisissa alueissa kuten nucleus caudatus, putamenissa ja globus palliduksessa. Kun taas tyyppin 2 alkoholisteilla mediaalisessa globus palliduksessa tiheys ei poikennut kontrollista tilastollisesti merkitsevästi. Striatumin muilla alueilla caudatus ja putamenissa sitoutuminen oli alentunut 19,6–21,4%. Dopamiini D_2 -reseptorien ja dopamiini transportterien tiheys oli positiivisesti korreloiva ainoastaan tyyppin 1 alkoholisteilla putamenissa. Tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio löytyi nucleus accumbensin ja dorsaalisen striatum alueiden välillä tyyppin 1 alkoholisteilla. Effect size -arvot tyyppin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin olivat välillä 1,28–1,6, jotka ovat merkittäviä arvoja.

Tutkimuksessa Tupala ym. (2003) esitteli ikään liittyviä muutoksia dopamiini transportterien määrässä dorsaalissa sekä ventraalisessa striatumissa. Aikaisempien tutkimusten perusteella on yleisessä tiedossa, että aivojen dopamiinijärjestelmä heikkenee iän myötä. Tutkitut aivoalueet olivat dorsaalinen striatum, johon kuuluu nucleus caudatus ja putamen. Lisäksi ventraalinen striatum, jossa on nucleus accumbens. Tyyppin 1 alkoholisteilla dopamiini transportterien tiheys ja ikä eivät korreloineet merkittävästi millään tutkituista alueista. Tulos johtunee tyyppin 1 alkoholistien jo ennestään heikommasta dopaminergisen järjestelmän toiminnasta. Sen sijaan tyyppin 2 alkoholisteilla sekä kontrolleilla dopamiini transportterien tiheys väheni merkittävästi iän myötä dorsaalisen striatum alueella, mutta ei nucleus accumbensissa. Effect size -arvoja ei ole tästä tutkimuksesta saatavilla.

Tupala ja Tiihonen (2005) artikkelissaan määrittivät striataalisten dopamiini D_1 -reseptorien tiheyttä tyyppin 1 ja 2 alkoholisteilla. Tutkimuksen tarkoituksena selvittää liittyykö alkoholin käytön aiheuttamaan dopaminergisen järjestelmän toimimattomuuteen joku tietty dopamiinireseptorien alatyyppejä. D_1 -reseptorien tiheyksiä tutkittiin striatum rakenteissa caudatus ja putamenissa. Tyyppin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin sitoutumisen effect size -arvot olivat caudatus 0,58 ja putamenissa 0,33. Tyyppin 2 alkoholisteilla effect size -arvot caudatus 0,15 ja putamenissa 0,08. Edellä luetellut arvot eivät ole tilastollisesti merkittäviä ja eroa alkoholistien ja kontrollin välillä ei ollut. Saatuja tuloksia verrattiin myös aikaisempiin tutkimuksiin ja selvisi, että dopamiini D_1 -reseptoreiden sitoutumisessa on positiivinen korrelaatio nucleus accumbensin sekä dorsaalisten striataalisten

rakenteiden välillä. Vertailussa saatu tulos oli tilastollisesti merkitsevä, mutta pienen tutkimusjoukon vuoksi alustava.

Tupala ym. (2004) keskittyi tutkimaan dopamiini D_2 -reseptorien tiheyttä aivokuorella tyypin 1 ja tyypin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tutkimuskohteina aivokuorialueista olivat anteriorinen cingulaten, otsalohkon, ohimolohkon aivokuorialueet. Tutkimuksessa havaittiin edellä mainituilla aivoalueilla tyypin 1 alkoholisteilla olevan 19 %, 37,5 % ja 31,9% vähäisempi sitoutuminen, kun taas tyypin 2 alkoholisteilla sitoutuminen on 24 %, 30,3 % ja 5,3 % runsaampaa kaikilla tutkituilla aivokuorialueilla verrattuna kontrolliin. Tyypin 1 alkoholisteilla effect size -arvot olivat verrattuna kontrolliin: anteriorisella cingulate aivokuorella 0,49; otsalohkon aivokuorella 1,0; ohimolohkon aivokuorella 0,52. Tyypin 2 alkoholisteilla effect size -arvot verrattuna kontrolliin: anteriorisella cingulate aivokuorella 0,48; otsalohkon aivokuorella 0,56; ohimolohkon aivokuorella 0,09. Edellä olevat effect size -arvot ovat poimittu artikkelista. Saadut tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, vaikka lasketut effect size -arvot olivatkin isoja. Taulukkoon (TAULUKKO2.) ei merkitty effect size -arvoja alkoholistiryhmien ja kontrollien vertailusta. Verrattiin myös dopamiini D_2 -reseptorin tiheyttä ikääntyessä ja tyypin 2 alkoholisteilla myös reseptorien tiheys väheni ikääntyessä. Alustavasti tutkimuksessa todetaan, että molemmilla alkoholistityypeillä dopamiini D_2 -reseptorien määrä on vähentynyt aivokuorella.

Tupala ym. (2005) tutkimuksessa keskityttiin selvittämään dopamiini D_3 -reseptorien määrää temporaalisella sekä frontaalaisella aivokuorella sekä anteriorisessa cingulatessa tutkittavien välillä. Vaikka aikaisemmissa tutkimuksissa oli arvioitu, että tilastollisesti merkitsevää eroa ei löytynyt ryhmien väliltä ja voitiin siis olettaa, että dopamiini D_3 -reseptorilla ei ole merkitystä alkoholismissa. Kuitenkin tässä tutkimuksessa oli tullut esiin tyypin 2 alkoholisteilla tilastollisesti merkittävä positiivinen korrelaatio. Positiivinen korrelaatio havaittiin aivokuoren dopamiini D_3 -reseptorilla ja aivokuoren alaisilla, subkortikaalisilla, rakenteilla. Subkortikaalisten rakenteiden eli substantia nigra ja nucleus accumbens korrelaatio aivokuorien välillä, kuorirakenteiden korrelaatiota kuvaavat arvot: cingulate aivokuori $r=0,8$; frontaalinen aivokuori $r=0,97$; temporaalinen aivokuori $r=0,90$. Tulosta voitaneen pitää patologisena löydöksenä. Tutkimuksen effect size -arvot eivät olleet merkittäviä kyseisiä aivoalueita tutkittaessa.

Storvik ym. (2006) keskittyivät tutkimaan serotoniini transportterien määrää nucleus accumbensissa tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla sekä kontrolleilla. Sitoutumista kuvaamaan käytettiin lääkeaine sitalopraamia. Sitalopraami sitoutui serotoniini transporttereihin 35 % enemmän alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Molemmat alkoholistityypit määritettiin myös erikseen verrattuna kontrolliin. Tulokseksi saatiin, että tyypin 1 alkoholisteilla sitoutumista on 54 % enemmän ja tyypin 2 alkoholisteilla 17 % enemmän verrattuna kontrolliin. Kuitenkaan effect size -arvojen mukaan, jotka olivat välillä 0,49–0,60, saadut tulokset eivät ole tilastollisesti merkitseviä. Tyypin 1 alkoholisteilla saatua tulosta muuntuneesta serotoniini transportteriin sitoutumisesta tukee se, että kontrolliryhmällä serotoniini transportteriin sitoutuminen vähentyi iän myötä, mitä alkoholistiryhmillä ei havaittu.

Storvik ym. (2006) tutkivat serotoniini transportterien sitoutumista caudatuksessa ja erityisesti dorsaaliosassa striatumissa. Sitoutumista vertailtiin alkoholistityyppien 1 ja 2 sekä kontrolliryhmän välillä. Serotoniini transportterin sitoutuminen oli merkittävästi heikompaa caudatuksen rungossa alkoholisteilla. Transportteriin sitoutuminen oli 26 % heikompaa. Tuloksen effect size -arvo oli 1,74, joka on merkittävä. Muilla alueilla caudatuksessa sitoutuminen oli vähäisempää alkoholisteilla verrattuna kontrolliin, mutta tulokset eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä. Lisäksi verrattiin aikaisempaan tutkimukseen ja huomattiin merkittävä positiivinen korrelaatio tyypin 1 alkoholisteilla serotoniini transportterien sitoutumisessa nucleus caudatuksen rungon ja pACC:n välillä. Tämä tutkimus antaa alustavaa osoitusta siitä, että alkoholisteilla saattaa olla serotoniini transporttereihin sitoutuminen heikompaa. Edellä mainitun lisäksi myös saattaa olla viitteitä siitä, että alkoholisteilla serotonerginen järjestelmä on muuntunut sekä aivokuoren että striatum rakenteissa.

Tupala tutkimusryhmineen (2006) tutki kortikaalista dopamiini transportterien määrää. Aivokuoren dopamiini transportterien määrää verrattiin nucleus accumbensin dopamiini transportterien määrän kanssa. Keskimääräisesti sitoutuminen oli tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tyypin 2 alkoholisteilla dopamiini transportterin sitoutuminen oli lisääntynyt ohimolohkon aivokuorella, ja lisäksi määritetty effect size -arvo on 1,25, joka on merkittävä. Saatu tulos poikkesi aikaisemmista tuloksista, koska aikaisemmin on raportoitu alkoholisteilla olevan vähäisemmät dopamiini transportterien tiheydet striatumissa. Kontrolliryhmällä dopamiini transportterien tiheys korreloi positiivisesti ohimolohkon aivokuoren ja nucleus accumbensin välillä. Sen sijaan tyypin 2

alkoholisteilla korrelaatio oli tilastollisesti merkitsevästi negatiivinen. Tyypin 2 alkoholistien negatiivinen korrelaatio selittäisi heidän antisosiaalista käytöstään.

Storvik ym. (2007) määrittivät serotoniini transportterien sitoutumista amygdalassa. Sitoutuminen oli huomattavasti heikompaa dorsaalissa amygdalassa alkoholistityypeillä verrattuna kontrolliin, jonka effect size -arvo on 1,26. Sekundaarianalyysissa havaitaan sama muutos molemmilla alkoholistityypeillä erikseen verrattuna kontrolliin, tyypin 1 alkoholisteilla 26 % ja tyypin 2 alkoholisteilla 33 % vähäisempää. Ventraalisessa amygdalassa ei ollut havaittavia muutoksia, effect size -arvot ryhmien kesken olivat välillä 0,09–0,28. Tämän tutkimuksen tulokset mahdollisesti selittävät alkoholistien tunteiden ja etenkin aggression säätelyn ongelmien taustoja ja sitä voitaneen hoitaa SSRI-lääkkeillä.

Storvik ym. (2008) katsoivat korreloiko serotoniini transportterien sitoutumistiheys hypothalamuksen paraventrikulaarisen tumakkeen ja amygdalan välillä. Hypothalamuksessa havaittiin harventunut serotoniini transportterien tiheys alkoholisteilla verrattuna kontrolliin, mutta effect size -arvo oli vain 0,53. Tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Tyypin 2 alkoholisteilla havaittiin vähentynyt serotoniini transporttereihin sitoutuminen, eikä korrelaatiota havaittu iän ja serotoniini transporttereihin sitoutumisen kanssa. Edellä mainittu tulos sai merkittävän effect size -arvon, 0,88. Vahva positiivinen korrelaatio havaittiin kuitenkin tyypin 2 alkoholisteilla serotoniini transportterien tiheyksissä amygdalan ja hypothalamuksen paraventrikulaarisen tumakkeen välillä, kun taas tyypin 1 alkoholisteilla vastaava korrelaatio oli negatiivinen.

Tupala ym. (2008) mittasivat striatumin dopaminergisiä hermopäätteitä tyypin 1 sekä 2 alkoholisteilta. Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että tyypin 1 alkoholisteilla on vähäisempi dopamiini transporttereiden määrä. Aikaisemmat tutkimukset eivät kuitenkaan kerro kummasta edellä mainittu johtuu, vähäisestä dopamiini transportteriproteiinien määrästä vai riittämättömistä dopaminergisten hermopäätteiden määrästä. Dopaminergisten hermopäätteiden määrää verrattiin striatumissa (caudatuksessa, putamenissa sekä nucleus accumbensissa) tyypin 1 sekä 2 alkoholisteilla ja kontrolleilla. Verrattuna aikaisempiin tutkimuksiin liittyen dopamiini transporttereihin voidaan sanoa, että alkoholistit eivät poikkeaa kontrollista merkittävästi. Aikaisempien tutkimusten mukaan tyypin 1 alkoholisteilla on 36 % vähemmän dopamiinitransporttereita verrattuna kontrolliin. Tämän tutkimuksen mukaan

tyypin 1 alkoholisteilla dopaminergisten hermopäätteiden määrä ei ole kuitenkaan muuttunut. Artikkelissa mainitut effect size -arvot olivat molempien alkoholistiryhmien ja kontrollien välillä tässä tutkimuksessa pieniä, arvot ovat välillä 0,15–0,22. Effect size -taulukossa on lisäksi merkitty tyypin 1 sekä 2 alkoholistit verrattuna erikseen kontrolliin.

Tutkimuksessaan Storvik ym. (2009) määrittivät 5HT(1A) -reseptorien tiheyttä otsalohkon isoaivokuorella. Aikaisemmassa tutkimuksessa on tullut esille, että tyypin 1 alkoholisteilla on alentunut serotoniini transportterien tiheys pACC: lla. Bupironi on ahdistusta lievittävä lääke, joka sitoutuu tutkittuun 5HT(1A) -reseptoriin. Reseptorien määrä oli vähentynyt 31 % molemmilla alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Sekundaarianalyysissä reseptorien määrä oli vähentynyt 32 % tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna tyypin 2 alkoholisteihin ja kontrolliin. Tutkimuksessa alemmalla pACC: lla sitoutumisesta kertova effect size -arvo alkoholistien ja kontrollien välillä oli 1,13. Kontrolleja verrattiin myös molempiin alkoholistityyppeihin ja effect size -arvo tyypin 1 alkoholisteilla on 0,69 ja tyypin 2 alkoholisteilla 1,82. Ylemmällä pACC:n osalla effect size -arvo alkoholisteilla verrattuna kontrolliin oli 1,61. Ylemmällä pACC:lla tyypin 1 alkoholistilla effect size -arvo oli 1,65, mikä on tilastollisesti merkittävä. Löydös tutkitulla aivoalueella voi selittää alkoholismin taustalla olevaa ahdistusta, jota on hoidettu bupironilla. Bupironi on 5HT(1A) -reseptorin osittaisagonisti.

Tupala ja Tiihonen tutkimuksessaan (2008) tutkivat kortikaalisia dopamiini D_1 -reseptorien määrää tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Lisäksi verrattiin aikaisempiin tutkimuksiin korreloiko D_1 -reseptorien tiheys aivokuorella sekä aivokuoren alaisilla alueilla. Haluttiin selvittää myös korreloiko D_1 -reseptorit dopamiini transportterien ja D_2 - ja D_3 -reseptorien kanssa. Tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei ollut. Löydös sopii siihen, että D_1 -reseptorilla ei ole vaikutusta alkoholismin kehittymiselle. Kuitenkin tyypin 2 alkoholisteilla sitoutuminen oli heikompaa kuin kontrolleilla, effect size -arvo oli 0,90 anteriorisella cingulate aivokuorella sekä 0,87 frontaalisella aivokuorella. Tyypin 2 alkoholisteilla korrelaatio aivokuoren dopamiini D_1 -reseptorien ja D_1 -reseptorien substantia nigran sekä amygdalan ja anteriorisen cingulate aivokuoren välillä oli negatiivinen. Sen sijaan edellä mainittujen rakenteiden välillä tyypin 1 alkoholisteilla ja kontrolleilla korrelaatio oli positiivinen.

Tutkimuksessa Lehtonen ym. (2010) tutkittiin endogeenisiä cannabinoideja aivoissa tyypin 1

ja 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tilastollisesti merkitsevä eroavaisuus löytyi yhden endocannabinoideihin kuuluvan anandamiden määrässä nucleus accumbensissa kolmen ryhmän välillä. Lisäksi tyypin 1 alkoholisteilla anandamiden pitoisuudet olivat merkittävästi pienentyneet verrattuna kontrolliin pACC:lla sekä frontaalaisella aivokuorella. Effect size -arvot anandamiden pitoisuuksissa tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin: Nucleus accumbens 0,73; pACC 0,77; frontaalinen aivokuori 0,87. Tyypin 2 alkoholisteilla vastaavien aivoalueiden effect size -arvot olivat 1,067, 0,729, 0,192. Tulosten mukaan voidaan olettaa, että endocannabinodijärjestelmä on hyperaktiivinen tyypin 2 alkoholisteilla ja hypoaktiivinen tyypin 1 alkoholisteilla. Tutkimuksen tulokset ovat alustavia, mutta voidaan olettaa, että tyypin 2 alkoholistit saattaisivat hyötyä alkoholismin hoitoon tarkoitettusta lääkityksestä, joka olisi vaikutusmekanismiltaan kannabinoidireseptorien antagonisti.

Storvik tutkimusryhmineen (2012) halusi selvittää eroaako 5HT(1B) -reseptorien tiheys alkoholistityyppien 1 ja 2 välillä keskenään sekä verrattuna kontrolliin. Tiheyttä tutkittiin kahdeksalla eri aivoalueella, jotka ovat: caudatuksen pää ja runko, putamen, nucleus accumbens, lateraalinen ja mediaalinen globus pallidus, pACC ja superior frontal gyrus. Yhdessäkään tutkituista alueista 5HT(1B) -reseptorien tiheys ei ollut muuttunut merkittävästi. Kuitenkin voitiin havaita, että ainoastaan tyypin 1 alkoholisteilla 5HT(1B) -reseptorien tiheys pieneni ikääntymisen seurauksena nucleus caudatuksen päässä. Effect size -arvo oli 0,19 tutkimuksessa olleen taulukon 1 mukaan. Tämän tutkimuksen perusteella ei ole kuitenkaan muutosta 5HT(1B) -reseptorien tiheyksissä alkoholisteilla tutkituilla aivoalueilla.

Endogeenisiä cannabinoideja amygdalassa ja hippocambuksessa tutki Kärkkäinen tutkimusryhmineen (2013). Kyseessä olevia aivoalueita ei ole tutkittu aikaisemmin endokannabinoidien sitoutumisen selvittämiseksi. Lisäksi tutkimuksessa haluttiin selvittää miten tulokset korreloivat aikaisemmin julkaistujen tulosten kanssa liittyen mGluR (1/5) -reseptoreihin. Tilastollisesti merkitsevä ero löytyi amygdalasta ryhmien väliltä, mutta tilastollisesti merkittävää eroa ei löytynyt hippocambuksesta. Tyypin 1 alkoholisteilla verrattaessa kontrolliin oli endokannabinoideihin kuuluvan DHEA:n pitoisuuksissa suurentumista, ja tuloksen effect size arvo oli 0,98. Hippocambuksessa oli havaittavissa suuri negatiivinen korrelaatio anandamidien ja mGlu (1/5) -reseptorien välillä tyypin 1 alkoholisteilla, mutta ei tyypin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tuloksista voidaan alustavasti olettaa, että endocannabinodijärjestelmä on muuttunut tyypin 1 alkoholisteilla

amygdalassa sekä hippocampuksessa.

Laukkanen tutkimusryhmineen (2013) määrittivät bentsodiatsepiini johdoksiin kuuluvan flunitrazepaamin sitoutumista GABA(A) -reseptoriin kahdeksalla eri aivoalueella tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Kontrolliin verrattuna flunitrazepaamin sitoutuminen oli vähäisempää alkoholisteilla sisemmällä globus palliduksen alueella sekä hippocampuksen alueilla, effect size -arvot olivat edellä mainituista 1,36 ja 1,89. Effect size -arvot olivat merkittäviä. Tyypin 1 alkoholisteilla sitoutuminen oli vähäisempää seuraavilla aivoalueilla: sisempi globus pallidus ja hippocampus. Tyypin 2 alkoholisteilla sitoutuminen oli vähentynyt seuraavilla aivoalueilla: globus pallidus, gyrus dentatus ja hippocampus. Sen sijaan alkoholistityypeillä ei keskenään verrattuna ollut tilastollisesti merkitsevää eroa flunitrazepaamin sitoutumisessa.

Kupila ym. (2013) määrittivät metabotrooppisten glutamaattireseptorien 1 ja 5 (mGluR1/5) tiheyksiä alkoholistien aivoissa hippocampuksessa sekä striatumissa. Silloisen tiedon mukaan kyseessä oleva on ensimmäinen tutkimus, jossa tutkittiin tämän reseptorityypin pitoisuuksia alkoholisteilla. Havaittiin merkittävästi eli 30–40 % suurempi mGluR1/5 sitoutuminen hippocampuksen CA2 sektorilla tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna sekä tyypin 2 alkoholisteihin että kontrolliin. Effect size -arvo tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin hippocampuksen CA1 osassa oli 1,008 ja sen sijaan CA2 osassa oli 0,896. Kuitenkaan hippocampuksen eri CA-alueilla ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa tyypin 1 ja tyypin 2 alkoholisteilla verrattuna toisiinsa.

Kärkkäinen ym. (2013) keskittyivät selvittämään AMPA-reseptorien tiheyden alkoholistityyppien 1 ja 2 sekä kontrolliryhmän aivoissa, koska aivojen glutamaattijärjestelmän toimimattomuus on assosioitu alkoholismiin. AMPA-reseptorien tiheyttä määritettiin seuraavilla aivoalueilla: nucleus accumbens, frontaalinen aivokuori, anteriorinen cingulate aivokuori, dentate gyrus ja hippocampus. AMPA:n sitoutuminen oli merkittävästi lisääntynyt anteriorisella cingulate aivokuorella tyypin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Edellä mainitun löydöksen effect size -arvo on 1,39, joka on suuri ja sen vuoksi merkittävä. Muilla tutkituilla aivoalueilla ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia tutkittavien ryhmien välillä.

Laukkanen tutkimusryhmineen (2015) tutki metabotropisten glutamaatti 2 ja 3 reseptorien sitoutumista alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Silloisen tiedon mukaan ei ollut aikaisempia autoradiografisia tutkimuksia alkoholistien mGluR2/3-reseptoreista. Tutkimuksen kohteena olleet aivoalueet: pACC, frontaalinen aivokuori, nucleus accumbens, hippocampus ja gyrus dentatus. Sitoutuminen oli tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt pACC: lla tyyppin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Edellä mainitun löydöksen effect size -arvo oli 1,09. Muilla aivoalueilla merkittäviä eroavaisuuksia ei löytynyt. Löydös viittaisi siihen, että tyyppin 2 alkoholisteilla on muutoksia aivoalueella, jonka oletetaan olevan osallinen päihdehakuksen käyttäytymisen synnyssä sekä itsekurin kontrolloinnissa.

Kärkkäinen ym. (2015) määrittivät serotoniini transportterien tiheyksiä seuraavilla aivoalueilla: anteriorinen ja posteriorinen insula, posterior cingulate aivokuori, dorsolateraalinen ja dorsomediaalinen prefrontaalinen aivokuori, hippocampus, parahippocampaalinen gyrus ja dorsaalinen raphe -tumake. Reseptorien sitoutumista tutkittiin sitalopraamilla. Tyyppin 2 alkoholisteilla sitalopraamin sitoutuminen oli tilastollisesti merkitsevästi heikompaa. Molemmilla alkoholistityypeillä oli heikentynyt sitoutuminen posteriorisessa insulassa sekä posteriorisella cingulate aivokuorella verrattuna kontrolliin. Ainoastaan tyyppin 2 alkoholisteilla sitalopraamin sitoutuminen oli alentunut parahippocampaalisella gyruksella. Effect size -arvot aivoalueittain vertailtuna alkoholistien ja kontrolliryhmän välillä: anteriorinen insula 0,27; posteriorinen insula 0,67; posteriorinen cingula aivokuori 0,69; dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori 0,51; dorsomediaalinen prefrontaalinen aivokuori 0,38; parahippocampaalinen gyrus 0,67; hippocampus 0,08; dorsaalinen raphe -tumake 0,11.

Kupila ym. (2015) tutkivat kuinka fenprodil sitoutuu NMDA-reseptorin alatyyppeihin NR2B: een aivojen limbisessä järjestelmässä ja hippocampuksen sekä aivokuoren alueilla. Tutkitut aivoalueet: nucleus accumbens, pACC, prefrontaalinen aivokuori, hippocampus ja hippocampuksen gyrus dentatus. Merkittäviä fenprodiilin sitoutumiseroja löytyi tyyppin 2 alkoholisteilta verrattuna kontrolliryhmään. Päähavaintona löytyi alentunut sitoutuminen nucleus accumbensen alueella tyyppin 2 alkoholisteilla ja kontrolleilla. Effect size -arvo tyyppin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin nucleus accumbensen alueella 1,51, joka oli merkittävä.

Laukkanen tutkimusryhmineen (2015) halusi selvittää naloksonin sitoutumista tyyppin 1 ja 2 alkoholisteilla sekä kontroleilla. Tulosten mukaan sitoutuminen on tilastollisesti merkittävästi alentunut tyyppin 1 alkoholisteilla hippocampuksen gyrus dentatuksessa, minkä effect size -arvo oli 1,01. Tuloksen perusteella voidaan arvioida tyyppin 1 alkoholistien hyötyvän heikosti opioidireseptorin antagonistista, naltreksonista, alkoholismin hoitoon tarkoitettuna lääkityksenä.

4.2 Effect size -arvojen taulukointi

Artikkelit on systemaattisesti läpikäyty ja merkitty taulukkoon (TAULUKKO2.). Muutama dopaminergistä järjestelmää tutkivaa artikkelia piti jättää taulukon ulkopuolelle, koska ei ollut saatavilla effect size -arvoja, jotka olisi voitu luotettavasti yhdistää juuri kyseisiin tutkimuksiin. Dopaminergistä järjestelmää koskevissa tutkimuksissa ei alun perin oltu määritetty effect size -arvoja, vaan osaankin näistä ne on laskettu jälkepäin. Sain kootun taulukon tilastotieteellisistä arvoista opinnäytetyönohjaajaltani. Arvoissa oli myös effect size -arvot. Tekemääni taulukkoon ei otettu Tupalan tutkimuksia vuosilta 2001 ja 2003, ensimmäisessä tutkittu D_2/D_3 -reseptoreihin sitoutumista ja toisessa katsottu korreloiko ikä dopamiini transporterien pitoisuuksiin.

Effect size -arvot on määritetty, jotta voitaisiin tarkastella tulosten merkitsevyyttä tutkimusjoukon pienuudesta huolimatta. Effect size on matemaattisesti ilmaistuna korrelaation toinen potenssi. Tilastotieteellisenä terminä kuvaa siis selitystasetta, joka kertoo kuinka monta prosenttia korreloiva tekijä selittää toista. Tutkimuksissa effect size oli määritetty Cohenin (Cohen, 1988) periaatteen mukaan, niin että näissä tutkimuksissa on laskettu tyyppin 1 ja 2 alkoholistien sekä kontrolliryhmien keskiarvojen erotus ja jaettu saatu tulos edellä mainittujen ryhmien keskihajonnalla. Kirjallisuuskatsaukseni taulukkoon olen lihavoanut arvot, jotka ylittävät 0,8, joka on merkittävä arvo. Tulos 0,2 on heikko ja 0,5 on merkittävydeltään keskiarvoinen. Cohenin effect size -arvot voivat myös olla negatiivisia tai positiivisia. Etumerkki riippuu siitä miten keskiarvot vähentää toisistaan. Jos suurempi keskiarvo vähennetään pienemmästä, on effect size tällöin negatiivinen.

5 AIVOALUEET, JOSSA ON HAVAITTU OLEVAN MUUTOKSIA ALKOHOLISTEILLA VERRATTUNA KONTROLLIIN

5.1 Aivoalueiden anatomia ja fysiologia

5.1.1 Amygdala

Manteliumakkeeksikin kutsuttu ohimolohkon osa, joka sijaitsee ohimolohkon mediaaliosassa osassa ja aivokuoren alla. Manteliumake muodostuu kolmesta osasta: basolateraalista, cortikomedialista ja keskitumakkeesta. Tuovia hermoratoja tulee amygdalaan kaikkien aivolohkojen neokorteksilta, hippocambuksesta ja cingulate gyrukselta. Amygdala vastaa tunnereaktioista peräisin olevien muistojen luomisesta. Amygdalan vaurio tai sen poistaminen vähentää kykyä tunnistaa kasvojen ilmeistä pelkoa. Amygdalan sähköinen stimulointi ihmisillä tutkimusten mukaan lisää ahdistusta ja pelkoa. (Bear, Mark F. 2007)

5.1.2 Putamen ja Nucleus Caudatus

Putamen kuuluu isoaivojen etuosan telencephalonin tyvitumakkeisiin eli basaalisiin ganglioihin. Putamen muodostaa yhdessä nucleus caudatuksen kanssa striatum. Striatum on ekstrapyramidaaliradan korkeampi taso, joka huolehtii mm. kehon motorisesta toiminnasta. Välittäjäaineena on dopamiini. Putamenin ja tarkemmin ilmaistuna striatumin patologisessa tilassa dopaminerginen järjestelmä on tuhoutunut. Tällöin nigrostriataaliset dopamiinineuronit tuhoutuvat ja henkilö sairastuu Parkinsonin tautiin. Muita basaalisten ganglioiden sairauksia ovat Huntingtonin tauti ja ballismi. (Bear, Mark F. 2007)

5.1.3 Nucleus Accumbens, NAc

Nucleus Accumbens sijaitsee myös isoaivojen etuosassa sijaiten hypothalamuksen edessä. Nucleus Accumbens vastaa erilaisista kognitiivista funktioista, kuten motivaatiosta, mielihyvää, itsensä palkitsemisesta sekä opitun vahvistamisesta. Nucleus Accumbens kuuluu aivojen limbiseen alueeseen, jota pidetään tärkeänä tunnetilojen säätelyssä. Limbinen järjestelmä mahdollistaa siis tunteiden kokemisen ja niiden ilmaisemisen. Nucleus accumbens on osa etuaivojen nousevaa mesolimbistä dopamiinirataa. (Bear, Mark F. 2007) Esimerkiksi huumausaineiden aiheuttama mielihyvän tunne perustuu siihen, että huumausaineet

vapauttavat dopamiinia nucleus accumbensen alueelle. (Koulu ja Mervaala, 2013)

5.1.4 Globus Pallidus

Sijaitsee etuaivojen tyviosassa putamenin mediaalipuolella ja on yksi aivojen tyvitumakkeista. Globus pallidus vastaa tahdonalaisten liikkeiden hallinnasta. Aivokuorelta signaali menee striatumiin, josta thalamukseen globus palliduksen kautta, joka inhiboi käskyä matkalla thalamuksen ventrolateraaliseen osaan ja josta aivojen liikeaivokuorelle suplementaariselle motoriselle alueelle. Säätelevän osan tuhoutuminen aiheuttaa nykivää ja vapisevaa liikettä. (Bear, Mark F. 2007)

5.1.5 Hippocampus

Hippocampus on merihevosien muotoinen ja se sijaitsee isoaivojen ohimolohkon mediaaliosassa. Amygdala sijaitsee hippocampuksen kärkeen nähden ventrolateraalisesti. Hippocampus kuuluu aivojen limbiseen järjestelmään ja on tärkeä muistitoiminnoissa sekä assosiointikyvyssä. Muistiin tarvitaan myös hippocampuksen viereisiä rakenteita kuten entorhinaalista, perirhinaalista ja parahippocampaalista aivokuorta. Tutkimusten mukaan vaurio hippocampuksessa yksinään aiheuttaa vain lievän amnesian. Vakavimman muistihäiriön tutkimusten mukaan tuottaa perirhinaalisen aivokuoren vaurio. (Bear, Mark F. 2007)

5.1.6 Perigenuaalinen anteriorinen cingulate aivokuori

Kyseessä on yksi osa aivojen limbisestä järjestelmästä, joka on osa cingulate gyrusta. Cingulate gyrus sijaitsee isoaivokuoren mediaalisessa osassa corpus callosumin päällä. Anteriorisen cingulate aivokuoren osa, joka sijaitsee otsalohkon takana. Alue vastaa tunteiden kokemisesta, kuten pelosta, masennuksesta, ärtymyksestä ym. (Bear, Mark F. 2007) Lisäksi tärkeä aivojen osa, joka vastaa päätöksen teosta, suunnittelusta ja arvostelukyvystä (Mantere ym. 2002)

5.2 Miten aivoalueiden toiminta on muuttunut Cloningerin alkoholistityypeillä 1 ja 2 suhteessa kontrolliryhmään

Myös Storvik tutkimusryhmineen (2007) määritteli serotoniini transportterien sitoutumista, mutta nyt amygdalassa. Sitoutuminen oli huomattavasti heikompaa dorsaalissa amygdalassa alkoholistityypeillä verrattuna kontrolliin, minkä effect size -arvo oli merkittävä. Sekundaarianalyysissä havaittiin sama muutos molemmilla alkoholistityypeillä erikseen verrattuna kontrolliin. Tyypin 1 alkoholisteilla havaittiin 26 % ja tyypin 2 alkoholisteilla 33 % vähäisempää sitoutumista amygdalassa. Tulokset mahdollisesti selittävät alkoholistien tunteiden ja etenkin aggression säätelyn ongelmien taustoja ja sitä voitaneen hoitaa SSRI-lääkkeillä.

Storvik ym. (2006a) keskittyivät tutkimaan serotoniini transportterien määrää nucleus accumbensissa tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla sekä kontrolleilla. Sitoutumista kuvaamaan käytettiin lääkeaine sitalopraamia. Sitalopraami sitoutui serotoniini transporttereihin 35 % enemmän alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Myös Storvik ym. (2006b) tutkivat serotoniini transportterien sitoutumista, mutta nyt caudatuksessa ja erityisesti dorsaalissa striatumissa. Alkoholisteilla serotoniini transportterin sitoutuminen oli merkittävästi heikompaa caudatuksen rungossa. Sitoutuminen oli 26 % heikompaa ja saatu effect size - arvo oli merkittävä. Tutkimukset (Storvik ym. 2006a, b) antavat alustavaa osoitusta siitä, että alkoholisteilla saattaa olla serotoniini transporttereihin sitoutuminen heikompaa. Tyypin 2 alkoholisteilla heikompi serotoniiniin sitoutuminen on havaittavissa jo varhain, mutta tyypin 1 alkoholisteilla voidaan olettaa serotonergisen järjestelmän muuttuneen häiriintyneen dopamiinijärjestelmän seurauksena (Storvik ym. 2008).

Mantere tutkimusryhmineen (2002) on havainnut molemmilla alkoholistityypeillä olevan jopa 35% vähemmän serotoniinin transporttereita isoaiukuoren pACC: lla verrattuna kontrolliin. Tutkimuksessa otettiin huomioon ikä ja ruumiinavauksen aloittamisen viive ja myös tuolloin tulokset säilyivät tilastollisesti merkitsevinä. Tutkimuksessaan Storvik ym. (2009) määrittivät 5HT(1A) -reseptorien tiheyttä otsalohkon isoaiukuorella, koska edellä mainitussa Manteren tutkimuksessa oli tullut esille, että tyypin 1 alkoholisteilla on alentunut serotoniini transportterien tiheys pACC: lla. Reseptorien määrä oli alentunut 31 % molemmilla alkoholistityypeillä verrattuna kontrolliin.

Laukkanen ym. (2013) määrittä bentsodiatsepiini johdoksen flunitrazepaamin sitoutumista GABA(A) -reseptoriin kahdeksalla eri aivoalueella. Kontrolliin verrattuna flunitrazepaamin sitoutuminen oli vähäisempää alkoholisteilla sisemmällä globus palliduksen alueella sekä hippocampuksen alueilla, jossa tulokset olivat effect size -arvojen mukaan merkittäviä.

Tupala ym. (2004) keskittyi tutkimaan dopamiini D_2 -reseptorien tiheyttä aivokuorella tyyppin 1 ja tyyppin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tutkimuksessa verrattiin myös dopamiini D_2 -reseptorien tiheyttä ikääntyessä ja alustavasti voidaan todeta, että molemmilla alkoholistityypeillä dopamiini D_2 -reseptorien määrä on alentunut aivokuorella.

6 ALKOHOLISTITYYPPIEN EROT VERRATTUNA KONTROLLIIN

6.1 Tyypin 1 alkoholistien erot verrattuna kontrolliin

Tyyppin 1 alkoholisteilla on tutkimusten mukaan häiriintynyt dopaminerginen järjestelmä (Tupala ym. 2001, Tupala ym. 2003) Tupala ym. (2003) tutki dopamiinireseptorien ja transportterien määrää aivojen palkitsemisjärjestelmässä. Saadut tulokset osoittavat, että tyyppin 1 alkoholisteilla sekä dopamiini transportterien että dopamiini D_2 -reseptorien määrä on vähäisempi nucleus accumbensissa. Myös vuonna 2003 Tupala tutkimusryhmineen havaitsee tyyppin 1 alkoholisteilla vähäisemmät dopamiini D_2 -reseptorien pitoisuudet dorsaalisen striatumin rakenteissa. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin D_2 -reseptoreiden sekä dopamiinitransportterin korrelaatiota dorsaalisisellä striatumin alueella sekä mesolimbiseen järjestelmään kuuluvalla nucleus accumbensin alueella. Tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkittävä positiivinen korrelaatio nucleus accumbensin sekä dorsaalisen striatumin alueella vain tyyppin 1 alkoholisteilla, mutta ei kontrolleilla eikä tyyppin 2 alkoholisteilla. Lisäksi Tupala tutkimusryhmineen toteaa (2000) tyyppin 1 alkoholisteilla olevan merkittävästi heikompa merkkiaineen sitoutumista dopamiinitransporttereihin nucleus accumbensissa. Tupalan tutkimusryhmän (2003) mukaan ikä ei kuitenkaan korreloinut merkittävästi tyyppin 1 alkoholisteilla dopamiinitransportterien tiheyksien kanssa. Tulos johtunee tyyppin 1 alkoholistien jo ennestään heikommasta dopaminergisestä järjestelmästä. Aivojen limbisen järjestelmän dopaminergisyyden muuntumista tyyppin 1 alkoholistilla vahvistaa tutkimus (Tupala ym. 2001). Tutkimuksessa havaittiin Dopamiini D_2 -sekä D_3 -reseptoreihin

sitoutumisen vähentyneen sekä nucleus accumbensen että amygdalan alueella. Lisäksi dopamiini transporttereihin sitoutuminen oli vähentynyt nucleus accumbensessa. Tulokset viittaavat siihen, että krooninen alkoholin liikakäyttö aiheuttaa edellä kuvatut muutokset limbiseen järjestelmään.

Tupala ym. (2008) määrittivät striatumin dopaminergisiä hermopäätteitä tyypin 1 sekä 2 alkoholisteilta. Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että tyypin 1 alkoholisteilla on vähäisempi dopamiini transporttereiden määrä. Aikaisemmat tutkimukset eivät kuitenkaan eritelleet mistä löydös johtuu. Selittykö vähäiset dopamiini transportterien pitoisuudet vähäisestä dopamiini transportteriproteiinien määrästä vai sen sijaan vähäisistä dopaminergisten hermopäätteiden määrästä. Dopaminergisten hermopäätteen määrää verrattiin striatumissa tyypin 1 sekä 2 alkoholisteilla ja kontrolleilla. Verrattuna aikaisempiin tutkimuksiin liittyen dopamiini transporttereihin voidaan sanoa, että alkoholistit eivät kuitenkaan poikkea kontrollista merkittävästi. Aikaisempien tutkimusten mukaan tyypin 1 alkoholisteilla olisi 36 % vähemmän dopamiinitransporttereita verrattuna kontrolliin. Tämän tutkimuksen mukaan tyypin 1 alkoholisteilla dopaminergisten hermopäätteiden määrä ei ole kuitenkaan muuttunut.

Tutkimuksessa Tupala ym. (2003) tutki ikään liittyviä muutoksia dopamiini transportterien määrässä dorsaaliosassa sekä ventraalisessa striatumissa. Aikaisempien tutkimusten perusteella on yleisessä tiedossa, että aivojen dopamiinijärjestelmä heikkenee iän myötä. Tyypin 2 alkoholisteilla sekä kontrolleilla dopamiini transportterien tiheys väheni merkittävästi iän myötä dorsaaliosassa striatumin alueella, mutta ei nucleus accumbensessa. Sen sijaan tyypin 1 alkoholisteilla ei vastaavaa vähenemistä havaittu, joka voinee kertoa jo valmiiksi heikentyneestä dopamiinijärjestelmästä.

Mantere ym. (2002) määrittivät serotoniini transportterien jakautumista ja tiheyttä isoaivo-kuorella. Tutkimuksessa molempia alkoholistityyppejä verrattiin kontrolliin. Tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin sitalopraamin pitoisuus oli 32 % vähäisempää. Kun tutkittavien ikä ja ruumiinavauksen viivästyminen oli otettu huomioon, tulos säilyi edelleen tilastollisesti merkittävänä. Tutkimuksessaan Storvik ym. (2009) määrittivät 5HT(1A) -reseptorien tiheyttä otsalohkon isoaivo-kuorella, koska Mantereen tutkimusryhmän tutkimuksessa (2002) oli tullut esille, että tyypin 1 alkoholisteilla on alentunut serotoniini

transportterien tiheys pACC: lla. Ylemmällä pACC: lla tyypin 1 alkoholistilla effect size -arvo oli 1,65, mikä on tilastollisesti merkittävä. Löydös tutkitulla aivoalueella voi selittää alkoholismin taustalla olevaa ahdistusta, jota on hoidettu buspironilla. Buspironi on farmakologisesti hyvä valinta, koska buspironi on 5HT(1A) - reseptorin osittaisagonisti.

Tyypin 1 alkoholisteilla on havaittu tutkimuksessa (Kupila ym. 2012) 30–40 % lisääntyneempää metabotrooppisten glutamaattireseptorien 1 ja 5 (mGluR1/5) sitoutumista hippocampuksen CA2 alueella verrattuna kontrolliin sekä tyypin 2 alkoholisteihin. Effect size -arvot tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin hippocampuksen CA1-osassa ja CA2-osassa olivat merkittäviä. Muutos on tyypillinen kroonistuneessa alkoholin käytössä ja glutamatergisen järjestelmän toiminnan lisääntyminen altistaa juomaan ratkeamiselle raittiina kausina.

Endokannabinoidi-järjestelmä (EC-järjestelmä) on myös muuttunut tyypin 1 alkoholisteilla amygdalassa sekä hippocampuksessa Kärkkäisen tutkimusryhmän tutkimuksessa (2013). Tilastollisesti merkitsevä ero löytyi amygdalasta ryhmien väliltä, mutta tilastollisesti merkittävää eroa ei löytynyt hippocambuksesta. Tyypin 1 alkoholisteilla verrattaessa kontrolliin oli endokannabinoidi DHEA: n pitoisuuksissa suurentumista. Lisäksi hippocambuksessa oli havaittavissa suuri negatiivinen korrelaatio anandamidien ja metabotrooppisten glutamaatti 1 ja 5 reseptorien välillä tyypin 1 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tuloksista voidaan alustavasti olettaa, että EC-järjestelmä on muuttunut tyypin 1 alkoholisteilla amygdalassa sekä hippocambuksen alueella. EC-järjestelmä on mukana mm. stressin säätelyssä, joten lisääntynyt endokannabinoidi-järjestelmän aktiivisuus sopii hyvin hypoteesiin ahdistukseen taipuvaisesta tyypin 1 alkoholistista (Kärkkäinen ym. 2013). Sen sijaan tyypin 1 alkoholisti osoittautuu hypoaktiiviseksi EC-järjestelmän toimintaa tutkittaessa pACC: ssa sekä frontaalaisella aivokuorella (Lehtonen ym. 2010).

Laukkanen tutkimusryhmineen (2015) selvitti naloksonin sitoutumista tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla sekä kontrolleilla. Tulosten mukaan sitoutuminen oli tilastollisesti merkittävästi heikompaa tyypin 1 alkoholisteilla hippocampuksen gyrus dentatuksessa, minkä effect size -arvo oli merkittävä. Tuloksen perusteella voidaan arvioida tyypin 1 alkoholistien hyötyvän vain heikosti opioidireseptorin antagonistista, naltreksonista, alkoholismin hoitoon tarkoitettuna lääkityksenä.

6.2 Tyypin 2 alkoholistien erot verrattuna kontrolliin

Storvik tutkimusryhmänsä kanssa (2008) katsoi korreloiko serotoniini transportterien sitoutumistiheys hypothalamuksen paraventrikulaarisen tumakkeen ja amygdalan välillä. Tyypin 2 alkoholisteilla havaittiin vähentynyt serotoniini transporttereihin sitoutuminen, eikä korrelaatiota havaittu iän ja serotoniini transporttereihin sitoutumisen kanssa. Edellä mainittu tulos sai merkittävän effect size -arvon. Vahva positiivinen korrelaatio havaittiin tyypin 2 alkoholisteilla serotoniini transportterien tiheyksissä amygdalan ja hypothalamuksen paraventrikulaarisen tumakkeen välillä.

Kärkkäinen ym. (2015) vertailivat sitalopraamin sitoutumista useilla aivoalueilla. Havaittiin, että kaikista kolmesta ryhmästä tyypin 2 alkoholistilla oli alhaisin sitoutuminen parahippocampalisella gyruksella. Löydös tukee sitä, että alkoholisteilla ja etenkin Cloningerin luokituksen (Cloninger, C.R., 1995) mukaan tyypin 2 alkoholisteilla on muuntunut serotonerginen järjestelmä. Lisäksi Storvikin ym. tutkimus (2008) vahvistaa oletusta siitä, että serotonerginen säätely on häiriintynyt hypothalamuksen ja amygdalan alueella tyypin 2 alkoholisteilla.

Tupala tutkimusryhmineen (2006) tutki aivokuoren dopamiini transportterien määrää. Aivokuoren dopamiini transportterien määrää verrattiin nucleus accumbensen dopamiinitransportterien määrän kanssa. Tyypin 2 alkoholisteilla dopamiini transportterin sitoutuminen oli lisääntynyt ohimolohkon aivokuorella, ja lisäksi määritetty effect size - arvo oli merkittävä. Saatu tulos poikkesi aikaisemmista tuloksista, koska aikaisemmin on raportoitu alkoholisteilla olevan pienemmät dopamiini transportterien tiheydet striatumissa. Kontrolliryhmällä dopamiini transportterien tiheys korreloi positiivisesti ohimolohkon aivokuoren ja nucleus accumbensen välillä. Sen sijaan tyypin 2 alkoholisteilla korrelaatio oli tilastollisesti merkitsevästi negatiivinen. Tyypin 2 alkoholistien negatiivinen korrelaatio selittäisi heidän antisosiaalista käytöstään.

Tupala ja Tiihonen tutkimuksessaan (2008) tutkivat aivokuoren dopamiini D_1 -reseptorien määrää tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tulosten mukaan D_1 -reseptorilla ei kuitenkaan ole merkittävää roolia alkoholismissa, koska tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei löytynyt. Lisäksi verrattiin aikaisempiin tutkimuksiin korreloiko D_1 -

reseptorien tiheys aivokuorella sekä aivokuoren alaisilla alueilla. Tyypin 2 alkoholisteilla sitoutuminen oli heikompaa kuin kontrolleilla, effect size -arvo oli anteriorisella cingulate aivokuorella 0,90 sekä frontaalaisella aivokuorella 0,87. Tyypin 2 alkoholisteilla korrelaatio aivokuoren dopamiini D_1 -reseptorien ja substantia nigra sekä amygdalan ja anteriorisen cingulate aivokuoren D_1 -reseptorien pitoisuuksien välillä oli negatiivinen.

Tupala ym. (2005) tutkimuksessa keskityttiin selvittämään dopamiini D_3 -reseptorien määrää temporaalisella sekä frontaalaisella aivokuorella sekä anteriorisessa cingulatussa tutkittavien välillä. Vaikka aikaisemmissa tutkimuksissa oli arvioitu, että tilastollisesti merkitsevää eroa ei löytynyt ryhmien väliltä ja voitiin siis olettaa, että dopamiini D_3 -reseptorilla ei ole merkitystä alkoholismissa. Kuitenkin tässä tutkimuksessa oli tullut esiin tyypin 2 alkoholisteilla tilastollisesti merkittävä positiivinen korrelaatio. Positiivinen korrelaatio havaittiin aivokuoren dopamiini D_3 -reseptorilla ja aivokuoren alaisilla rakenteilla. Tulosta voitaneen pitää patologisena löydöksenä.

Kärkkäinen ym. (2013) keskittyivät selvittämään AMPA-reseptorien tiheyden alkoholistityyppien 1 ja 2 sekä kontrolliryhmän aivoissa, koska aivojen glutamaatti-järjestelmän toimimattomuus on assosioitu alkoholismiin. AMPA-reseptorien tiheyttä määritettiin seuraavilla aivoalueilla: nucleus accumbens, frontaalinen aivokuori, anteriorinen cingulate aivokuori, dentate gyrus ja hippocampus. AMPA:n sitoutuminen oli merkittävästi lisääntynyt anteriorisella cingulate aivokuorella tyypin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Edellä mainitun löydöksen effect size -arvo oli suuri ja sen vuoksi merkittävä.

Kupila ym. (2015) tutkivat kuinka fenprodil sitoutuu NMDA-reseptorin alatyypin NR2B:een aivojen limbisessä järjestelmässä ja hippocampuksen sekä aivokuoren alueilla. Tutkitut aivoalueet: nucleus accumbens, pACC, prefrontaalinen aivokuori, hippocampus ja hippocampuksen gyrus dentatus. Merkittäviä fenprodiilin sitoutumiseroja löytyi tyypin 2 alkoholisteilta verrattuna kontrolliryhmään. Päähavaintona löytyi heikentynyt sitoutuminen nucleus accumbensin alueella tyypin 2 alkoholisteilla ja kontrolleilla. Effect size -arvo tyypin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin nucleus accumbensin alueella oli merkittävä.

Laukkanen tutkimusryhmineen (2015) tutki metabotropisten glutamaattireseptorien 2 ja 3 sitoutumista alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Sitoutuminen oli tilastollisesti merkit-

sevästi lisääntynyt pACC: lla tyyppin 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Edellä mainitun löydöksen effect size -arvo oli merkittävä. Löydös viittaisi siihen, että tyyppin 2 alkoholisteilla on muutoksia aivoalueella, jonka oletetaan olevan osallinen päihdehakuksen käyttäytymisen synnyssä sekä itsekurin kontrolloinnissa.

Tutkimuksessa Lehtonen ym. (2010) tutkittiin endogeenisiä cannabinoideja aivoissa tyyppin 1 ja 2 alkoholisteilla verrattuna kontrolliin. Tilastollisesti merkitsevä eroavaisuus löytyi yhden endocannabinoideihin kuuluvan anandamiden määrässä nucleus accumbensissa kolmen ryhmän välillä. Tulosten mukaan voidaan olettaa, että EC-järjestelmä on hyperaktiivinen tyyppin 2 alkoholisteilla. Tutkimuksen tulokset ovat alustavia, mutta voidaan olettaa, että tyyppin 2 alkoholistit saattaisivat hyötyä alkoholismin hoitoon tarkoitettusta lääkityksestä, joka olisi vaikutusmekanismiltaan endokannabinoidi-reseptorien antagonisti.

7 AINEISTON HAKUPROSESSI

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessani on mukana 28 artikkelia koskien Cloningerin alkoholistityypeistä 1 ja 2 tehtyjä autoradiografisia tutkimuksia. Mukana on tutkimukset, joissa Itä-Suomen yliopisto on ollut mukana vuoteen 2015 asti. Lisäksi on käytetty peruslähteenä C. R. Cloningerin vuonna 1995 julkaisemaa artikkelia, johon on viitattu lähes kaikissa muissa aikaisemmin mainitsemissani artikkeleissa. Artikkelit löytyivät Pubmedista hakusanoilla: Autoradiography Tiihonen J OR Storvik Tiihonen, Cloninger C.R. 1995. Hakusanoilla löytyi yhteensä 33 artikkelia, joista karsittiin ne autoradiografiset tutkimukset pois, joissa ei käsitelty Cloningerin alkoholistityyppejä 1 ja 2. Kirjallisuuskatsauksessa esitteleminiä muita alkoholistiluokitteluja löytyi opinnäytetyönohjaajani Markus Storvikin avulla. Lisäksi olen käyttänyt lähteinäni neurotieteen oppikirjaa NEUROSCIENCE Exploring the Brain sekä Medicinan Farmakologian ja Toksikologian oppikirjaa aivoalueiden teoriaosuuksien tietolähteenä.

8 POHDINTA

Alkoholistityyppien alhoin väärinkäytölle löytynee syitä heidän aivojensa poikkeavista välittäjäainejärjestelmistä kirjallisuuskatsaukseni tutkimusten perusteella. Muutoksia oli dopaminergisessä sekä serotonergisessä järjestelmässä Cloningerin hypoteesin mukaisesti. Muutoksia oli myös endokannabinoidijärjestelmässä, niin että tyypin 1 alkoholisteilla järjestelmä on hypoaktiivinen ja sen sijaan tyypin 2 alkoholisteilla hyperaktiivinen (Lehtonen ym. 2010). Lisäksi tyypin 2 alkoholisteilla oli heikompaa sitoutumista NMDA-reseptorien alatyypin NR2B:hen nucleus accumbensissa (Kupila ym. 2015). Sen sijaan lisääntynyttä sitoutumista havaittiin tyypin 2 alkoholisteilla glutamaattijärjestelmän AMPA-reseptoreihin anteriorisella cingulate aivokuorella (Kärkkäinen ym. 2013). Lisäksi tyypin 2 alkoholisteilla havaittiin lisääntynyttä sitoutumista glutamaattireseptoreissa 2 ja 3, mikä saattaisi selittää heidän päihdehakuista käytöstään (Laukkanen ym. 2015). Lisäksi tyypin 1 alkoholisteilla havaittiin heikompaa sitoutumista opiaattireseptoreihin hippocampuksen gyrus dentatuk- sessa (Laukkanen 2015). Molemmilla alkoholistityypeillä havaittiin heikompaa sitoutumista GABA(A)-reseptoreihin verrattuna kontrolliin (Laukkanen ym. 2013).

Välittäjäainejärjestelmistä löytyneistä muutoksista huolimatta, on huomioitava tutkimusjou- kon koko. Tutkimusjoukko on pieni käsittelemisni tutkimuksissa, joten johtopäätöksiä tuloksista on hankala tehdä tilastollisesti merkityksettömien p-arvojen vuoksi. Siksi onkin käytetty tulosten vertailussa effect size -arvoja, joka ottaa huomion tutkimusjoukon pienuu- den.

Kuten lukemissani artikkeleissakin on kirjoitettu, niin tulevissa tutkimuksissa pitäisi olla isompi aineisto. Isompi aineisto tarvitaan, jotta saatuja tuloksia voitaisiin pitää merkittävi- nä. Merkittävien tuloksien avulla voitaisiin alkaa kehittämään johdannossa pohtimaani räätälöityä lääkitystä alkoholisteille. Räätälöidympi lääkitys alkoholisteille on ollut tutkimusten tavoitteena. Tutkimuksien tulosten perusteella on ehdotettu soveltuvampia lääkkeitä al- koholisteille, kuten aivojen dopaminergisyyttä tehostava lääkitys tyypin 1 alkoholisteille (Tupala ym. 2001). Lisätutkimuksien antamalla tiedolla voitaisiin tulevaisuudessa välttää tehottomat lääkitykset. Käsittelemieni artikkelien perusteella tehottomalta lääkitykseltä vai- kuttaa naloksonin käyttö tyypin 1 alkoholisteilla, koska naloksoni sitoutui vain heikosti opiaattireseptoreihin hippocampuksessa (Laukkanen ym. 2015). Sen sijaan tyypin 2

alkoholistit hyötyisivät lääkityksestä, joka olisi vaikutusmekanismiltaan kannabinoidireseptorien antagonisti (Lehtonen ym. 2010).

Mielestäni olisi myös jatkossa mielenkiintoista tutkia seurantatutkimuksena kumpi näistä alkoholistityypeistä on se, joka todennäköisemmin lopettaa alkoholin ongelmakäyttönsä käyttämällä joko lääkettä tai psykososiaalista hoitoa tai niiden yhdistelmää.

Kirjallisuuskatsaukseni avulla minun on helpompi tulevaisuudessa ymmärtää alkoholin väärinkäyttäjiä, kun heitä tapaan työskennellessäni terveydenhuollossa. Tutkimuksien perusteella voidaan alustavasti olettaa heillä olevan aivojensa toiminnassa joko alun perinkin tai pitkäaikaisen alkoholinkäytön seurauksena tulleita muutoksia. Muutoksia, joiden vuoksi he ovat alttiimpia alkoholisoitumaan ja heillä on vaikeuksia vieroittautua alkoholista.

Kirjallisuus

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. NEUROSCIENCE Exploring the Brain. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2007.

Cloninger, C. R. The Psychobiological regulation of social cooperation. *Nature Med.* 1995; 1:623624.

Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers 1988.

Huttunen, J. Alkoholi ja terveys. *Lääkärikirja Duodecim* 7.11.2015.(Luettu 20.1.2019) https://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p_artikkeli=dlk01120#s2

Koulu, M., Mervaala, E., *Farmakologia ja Toksikologia*. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2013.

Kupila, J., Kärkkäinen, O., Laukkanen, V., Tupala, E., Tiihonen, J., Storvik, M. mGluR1/5 receptor densities in the brains of alcoholic subjects: A wholehemisphere autoradiography study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013;212:245250.

Kupila J., Kärkkäinen O., Laukkanen V., ym. [3H]Ifenprodil binding in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics: A wholehemisphere autoradiography study. *Psychiatry Research:Neuroimaging* 2015;231:197201.

Kärkkäinen, O., Kupila, J., Häkkinen, M., ym. AMPA receptors in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics: A wholehemisphere autoradiography study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013;214:429434.

Kärkkäinen, O. K., Lehtonen, M., Laukkanen, V.,ym. Endogenous cannabinoids in amygdala and hippocampus in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol* 2013;47:399403.

Kärkkäinen, O. K., Laukkanen, V., Haukijärvi, T., Kautiainen, H., Tiihonen, J., Storvik, M. Lower [3H]Citalopram Binding in Brain Areas Related to Social Cognition in Alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 2015;50:4650.

Laukkanen, V., Storvik, M., Häkkinen, M., ym. Decreased $GABA_A$ benzodiazepine binding site densities in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol* 2013;47:103108.

Laukkanen V., Kärkkäinen, O., Kupila, J., Kautiainen H., Tiihonen J., Storvik M. Increased Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Binding in the Perigenual Anterior Cingulate Cortex of Cloninger Type 2 alcoholics: A WholeHemisphere Autoradiography Study. *Alcohol & Alcoholism* 2015;50:6267.

Laukkanen V., Kärkkäinen O., Kautiainen H., Tiihonen J., Storvik M. Decreased [3H]naloxone Binding in the Dentate Gyrus of Cloninger Type 1 AnxietyProne Alcoholics:A Postmortem WholeHemisphere Autoradiography Study. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2015;39:13529.

Lehtonen, M., Storvik, M., Tupala, E., Hyytiä P., Tiihonen J., Callaway J.C. Endogenous cannabinoids in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *European Neuropsychopharmacology* 2010;20:245252.

Lim, SW., Oh KS., Shin YC. ym. Clinical and temperamental differences between earlyonset and lateonset alcoholism in Korean men. *Comprehensive Psychiatry* 2008;49:947.

Litt, MD, Babor, TF, DelBoca, FK, Kadden, RM, Cooney, NL. Types of alcoholics, II. Application of an empirically derived typology to treatment matching. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:60914.

Mantere, T., Tupala, E., Hall, H., ym. Serotonin transporter distribution and density in the cerebral cortex of alcoholic and Nonalcoholic Comparison Subjects: A WholeHemisphere Autoradiography Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:599606.

Moss, H. B., Chen, C. M., Yi, H. Subtypes of alcoholic dependence in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol dependence* 2007; 91:149158.

Schlaff, G., Walter, H., Lesch, O. M. The Lesch alcoholism typology – psychiatric and psychosocial treatment approaches. *Annals of Gastroenterology* 2011;24:8997.

Storvik M., Tiihonen J., Haukijärvi T., Tupala E. Lower Serotonin Transporter Binding in Caudate in Alcoholics. *Synapse* 2006;59:144151.

Storvik M., Tiihonen J., Haukijärvi T., Tupala E. Nucleus accumbens serotonin transporters in alcoholics measured by wholehemisphere autoradiography. *Alcohol* 2006;40:177184.

Storvik, M., Tiihonen, J., Haukijärvi, T., Tupala, E. Amygdala Serotonin Transporters in Alcoholics Measured by Whole Hemisphere Autoradiography. *Synapse* 2007;61:629636.

Storvik, M., Haukijärvi, T., Tupala, E., Tiihonen, J. Correlation between the SERT binding densities in hypothalamus and amygdala in Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol & Alcoholism* 2008;43:2530.

Storvik, M., Häkkinen, M., Tupala, E., Tiihonen, J. 5 HT_{1A} Receptors in the Frontal Cortical Brain Areas in Cloninger Type 1 and 2 Alcoholics Measured by WholeHemisphere Autoradiography. *Alcohol and Alcoholism* 2009;44:27.

Storvik M., Häkkinen M., Tupala E., Tiihonen J. Wholehemisphere autoradiography of 5 HT_{1B} receptor densities in postmortem alcoholic brains. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2012;202:264270.

Tupala, E., Hall, H., Särkioja, T., Räsänen, P., Tiihonen, J. Dopaminetransporter density in nucleus accumbens of type1 alcoholics. *The Lancet* 2000;355:380.

Tupala, E., Hall, H., Bergström, K., ym. Dopamine D_2/D_3 receptor and transporter densities in nucleus accumbens and amygdala of type 1 and 2 alcoholics. *Molecular Psychiatry* 2001;6:261267.

Tupala, E., Kuikka, J. T., Hall, H.,ym. Measurement of the Striatal Dopamine Transporter Density and Heterogeneity in Type 1 Alcoholics Using Human Whole Hemisphere Autoradiography. *NeuroImage* 2001;14:8794.

Tupala E., Håkan H., Mantere T., Räsänen P., Särkioja T., Tiihonen J. Dopamine receptors and transporters in the brain reward circuits of type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *NeuroImage* 2003;19:145155.

Tupala E., Håkan H., Bergström K., ym. Different Effect of Age on Dopamine Transporters in the Dorsal and Ventral Striatum of Controls and Alcoholics. *Synapse* 2003;48:205211.

Tupala, E., Hall, H., Bergström, K., Mantere, T., Räsänen, P., Särkioja, T., Tiihonen, J. Dopamine D_2 Receptors and Transporters in Type 1 and 2 Alcoholics Measured With Human Whole Hemisphere Autoradiography. *Human Brain Mapping* 2003;20:91102.

Tupala E., Håkan H., Halonen P., Tiihonen J. Cortical Dopamine D_2 Receptors in Type 1 and 2 Alcoholics Measured With Human Whole Hemisphere Autoradiography. *Synapse* 2004;54:129137.

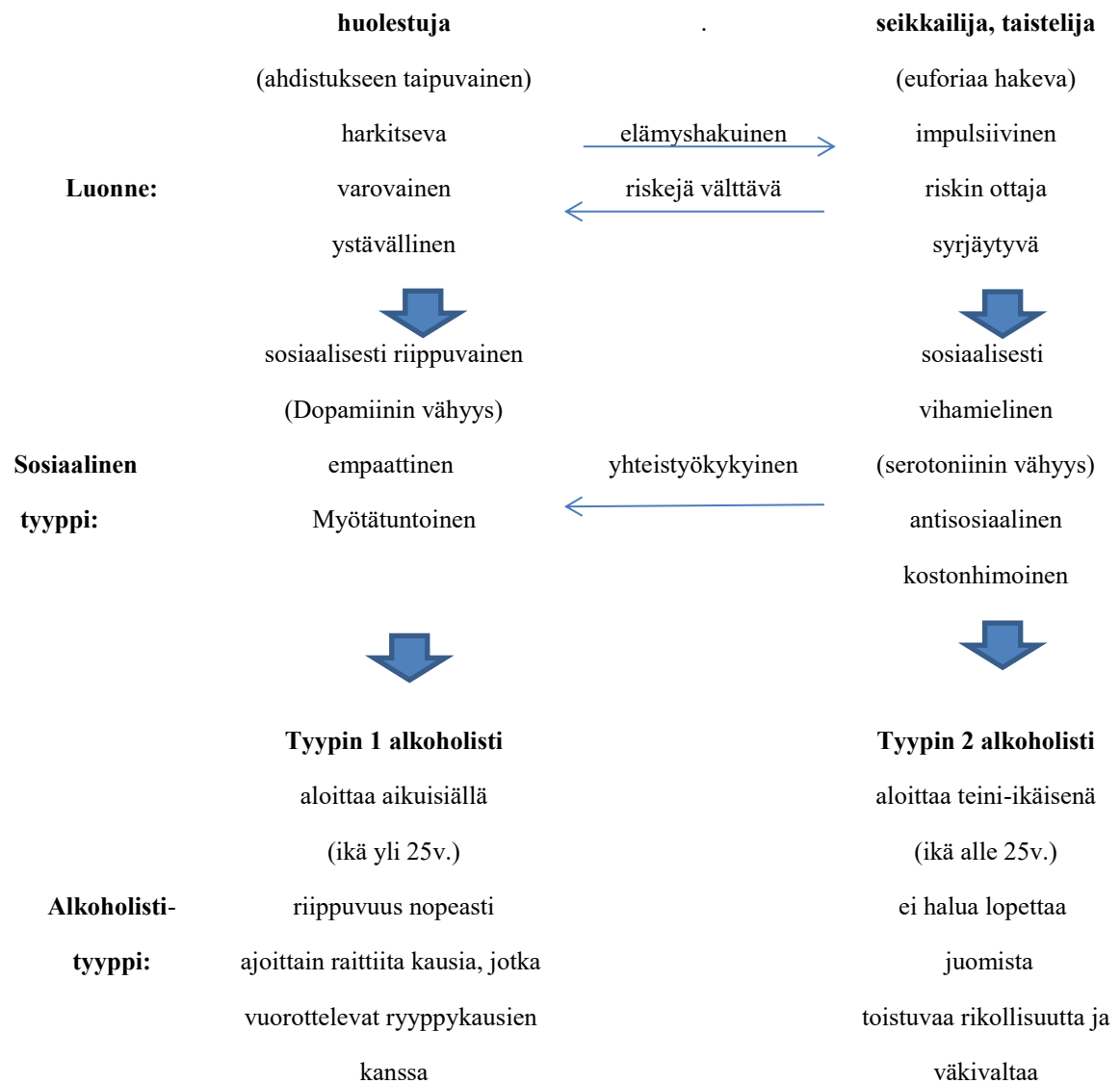
Tupala E., Tiihonen J. Striatal dopamine D_1 receptors in type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *Brain Research* 2005;1031:2029.

Tupala E., Håkan H., Tiihonen J. Visualisation of the cortical dopamine D_3 receptors in alcoholics and controls with human whole hemisphere autoradiography. *Psychopharmacology* 2005;181:412413.

Tupala E., Halonen P., Tiihonen J. Visualization of the cortical dopamine transporter in type 1 and 2 alcoholics with human whole hemisphere autoradiography. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:552560.

Tupala, E., Tiihonen, J. Cortical dopamine D_1 receptors in type 1 and type 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2008;162:19.

Tupala E., Häkkinen M., Storvik M., Tiihonen J. Striatal dopaminergic terminals in type 1 and type 2 alcoholics measured with [3H]dihydrotetrabenazine and human whole hemisphere autoradiography. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2008;163:7075.



Kuva 1. CLONINGERIN ALKOHOLISTITYYPPIEN 1 JA 2 EROAVAISUUDET.

TAULUKKO1. TUTKITTAVIEN IKÄ KUOLINHETKELLÄ, RUUMIINAVAUKSEN ALOITUS(PMI), VEREN ALKOHOLIPITOISUUS (VAP) JA KUOLINSY.

Suomennettu Kärkkäisen tutkimusryhmän artikkelista (2013).

Ryhmä ja tutkittava kontrollit	Sukupuoli	ikä	PMI (h)	VAP (‰)	kuolinsyy
1	mies	55	5,5	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
2	mies	45	9,5	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
3	mies	77	7,5	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
4	nainen	57	11	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
5	mies	50	18,5	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
6	nainen	60	12	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
7	mies	49	33	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
8	mies	53	29	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
9	mies	53	11	0.0	akuutti sydänlihaksen infarkti
10	mies	36	11	0.0	aortan dissekaatio
Tyypin 1 alkoholistit					
1	mies	39	12,5	0.0	keuhkokuume
2	mies	48	4,5	0.1	akuutti haimatulehdus
3	mies	45	12	1.5	hirttäytyminen
4	mies	42	14,8	0.8	akuutti sydänlihaksen infarkti
5	mies	76	10,5	3.2	akuutti sydänlihaksen infarkti
6	nainen	56	19	4.1	alkoholimyrrytys
7	mies	48	6,5	1.4	keuhkokuume
8	mies	69	16	4.7	alkoholimyrrytys
9	nainen	51	11	0.0	subduraalinen aivoverenvuoto
Tyypin 2 alkoholistit					
1	mies	49	12	1.7	sydänlihaksen fibroottinen muutos
2	mies	37	9,5	3.0	ampumahaava
3	mies	47	15,5	3.0	puukotus
4	mies	20	14,5	1.3	puukotus
5	mies	46	18	0.0	hirttäytyminen
6	mies	18	9,5	1.5	sydänvamma(autokolari)
7	mies	32	16,5	3.6	hirttäytyminen
8	mies	28	17,5	0.0	hirttäytyminen

TAULUKKO2. TAULUKKO TUTKIMUSTEN EFFECT SIZE -ARVOISTA

	Aivo-alueet	tyypin 1 vs. kontrolli	tyypin 2 vs. kontrolli	tyypin 1 vs. tyypin 2 vs. kontrolli
AMPA-reseptorit:				
(Kärkkäinen ym.,2013)				
	NAc	0,277194	0,455313	0,370
	FC	0,1055	0,533017	0,192
	ACC	0,137104	1,319266	0,704
	DG	0,158127	0,445545	0,298
	Hipp	0,185729	0,08468	0,073
mGlu1/5 -reseptori:				
(Kupila ym.,2013)				
hippocampus:	C1	1,00833130	0,36067803 2	0,714
	C2	0,89583280	0,07147787	0,436
	C3	0,08960981 4	0,18447695	0,021
	DG	0,12442869 5	0,11201159	0,029
striatum:	NAc	0,39363757 7	0,08619208 6	0,268
	NC	0,27102361 1	0,02520184	0,150
	PUT	0,43758392 5	0,12310505 1	0,312
	GP	0,78755790 2	0,18708952 4	

mGlu2/3 -reseptori:				
(Laukkanen ym.,2015)				
	NAc	0,553999	0,641323	0,601
	FC	0,102841	0,879284	0,499
	pACC	0,486194	1,086014	0,771
GABA-reseptori A-ala-				
tyyppi:				
(Laukkanen ym.,2013)				
	pACC	0,940	1,205	1,076
	FC	0,63074	1,16746	0,859
	PUT	0,7715	0,86862	0,828
	NC	0,70343	1,11782	0,903
	Hipp	0,51393	0,17046	0,350
	DG	0,21306	0,71956	0,427
	GP, sisä	1,56048	1,64555	1,614
	GP,ulko	1,34068	0,9181	1,140
endokannabinoidit:				
(2AG, AEA, OEA,PEA,DHEA,LEA)				
(Lehtonen ym.,2010)				
AEA:	NAc	0,73428	0,837036	0,140
	pACC	0,77158	0,729124	0,042
	white matter	0,016452	0,586475	0,260
DHEA:	NAc	0,289076	0,711147	0,478
	pACC	0,548396	0,169748	0,358
	white matter	0,683319	0,548485	0,635
LEA:	NAc	0,48088	0,815972	0,175

	pACC	1,03659	0,401338	0,123
	white matter	0,295851	0,900395	0,583
2AG:	NAc	0,15275646	0,37207761	0,256
	pACC	0,05117492	0,52991039	0,248
		9	1	
	white matter	0,36715426	1,29806699	0,750
PEA:	NAc	0,01918956	0,05018668	0,033
		2	8	
	pACC	0,15979844	0,45425660	0,305
		3	5	
	white matter	0,38606560	0,28109654	0,341
		7		
OEA:	NAc	0,73878791	0,25212007	0,165
			6	
	pACC	0,11391485	0,34705727	0,197
	white matter	0,00887143	0,21689695	0,089
		6		
(Kärkkäinen ym.,2013)				
AEA:	AMY	0,32782	0,298213	0,090
	Hipp	0,31524	0,837036	0,141
DHEA:	AMY	0,98125386	0,26843971	0,387
	Hipp	1,14245572	0,28660244	0,729
LEA:	AMY	0,21651590	0,79490586	0,268
	Hipp	0,37327166	0,47663744	0,036
2AG:	AMY	0,47824822	0,43245553	0,465
		9		
	Hipp	0,17874316	0,13348317	0,029
		6		
PEA:	AMY	0,55602981	0,62119867	0,597
		3		
	Hipp	0,07497267	0,29518476	0,162

OEA:	AMY	0,18338123 2	0,14457545	0,031
	Hipp	0,29243356	0,30593331	0,299
serotoniinijärjestelmä:				
SERT, serotoniini transportterit:				
(Mantere ym.,2002)				
	pACC,upper	ei ole saatavissa	ei ole saatavissa	1,2
	pACC,lower	ei ole saatavissa	ei ole saatavissa	0,9
	FG, superior	ei ole saatavissa	ei ole saatavissa	0,4
(Storvik ym.,2006)				
	NC, body	1,01	0,69	1,74
	NC, rostral	0,44	0	0,5
	putamen	0,14	0,35	0,46
(Storvik ym.,2006)				
	NAc	0,6	0,19	0,49
(Storvik ym.,2007)				
	AMY, dorsal	1,59	1,07	1,26
	AMY, ventral	0,28	0,1	0,09
(Storvik ym.,2008)				
	HT:PVN	0,25	0,88	0,53
(Kärkkäinen ym.,2015)				
	AINS	0,33632481	0,57629201	0,27
	PINS	1,31523605	1,29112808	0,67

	PCC	1,23521153	1,57983898	0,69
	DLPFC	0,27381257	1,55128036	0,51
	DMPFC	0,04367599	0,99856198	0,38
	PHG	0,54353740	1,58041627	0,67
	HIPP	0,15520431	0,15340963	0,08
	DR, nu- cleus			0,11
5HT 1A -reseptori:				
(Storvik ym.,2009)				
	pACC, lo- wer	0,69	1,82	1,13
	pACC, upper	1,65	1,46	1,61
	FG, supe- rior	0,97	1	0,99
5HT 1B -reseptori:				
(Storvik ym.,2012)				
	cauda- tus, caput	0,19579613	0,40074630 2	0,13
	cauda- tus, body	0,58562121 2	0,93570682	0,67
	PUT	0,17942308 4	0,62342044 2	0,42
	NAc	0,20771398	0,60704918	0,36
	GP, med	0,63650931	0,18489626	0,38
	GP, lat	0,53512737	0,08824188 7	0,22
	pACC	0,53365335	0,84294106	0,67
	FC, sup	0,01	0,38	0,14

NMDA-reseptorin alatyypin NR2B:				
(Kupila ym.,2015)	NAc	0,37267228	1,51269340	0,886
	pACC	0,61014881	0,76474943	0,696
	PFC	0,10939851	0,14120121 6	0,012
	Hipp	0,09204115	0,72637034	0,363
	Hipp,DG	0,02727206	0,29785571	0,146
opioidi järjestelmä: MOR				
(Laukkanen ym.,2015)	NAc	0,86796741	0,21104500	0,526
	pACC	0,97435732	0,50552799	0,726
	Hipp	0,80828198	0,10064485	0,286
	GD	1,01057952	0,09165170	0,456
	PFC	0,40928026	0,41562858	0,421
dopamiini järjestelmä:				
dopamiini transportterit:				
(Tupala ym.,2000)	NAc	1,66802357	0,76401692	1,163
(Tupala ym.,2001)	NC	1,01734598	0,29304111	0,681
	PUT	1,89121314	0,44431550	1,079
(Tupala ym.,2003)	NAc	1,668	0,764	1,163
	SN	1,166	0,402	0,722

(Tupala ym.,2006)	ACC	0,79	0,4	0,624
	TC	0,43	1,15	0,738
	FC	0,35	0,6	0,096
D1-reseptori:				
(Tupala ym.,2003)	AMY	0,30895115 8	0,77163015	0,520
(Tupala ym.,2005)	SN	0,53808968	0,35434582	0,457
	NC	0,60781939	0,15478077	0,390
	PUT	0,35458133	0,08287071 9	0,147
(Tupala ym.,2008)	ACC	0,17495655 2	0,89542472	0,269
	TC	0,33047940	0,43642035 8	0,385
	FC	0,23560476	0,86511141	0,509
D2-reseptori:				
(Tupala ym.,2003)	NAC	1,68943938	1,06411074	1,375
	AMY	1,31261631	0,66630815	0,989
	SN	0,72317399	0,23261178	0,471
(Tupala ym.,2003)	NC	1,60658710	1,42965614	1,540
	PUT	1,35501262	1,42195728	1,393
	GPlat	1,50396891	1,37186816	1,389

	GPmed	1,28247276	0,28613332	0,757
(Tupala ym.,2004)	ACC	0,49	0,48	
	TC	0,52	0,09	
	FC	1	0,56	
ikä otettu huomioon	ACC	0,43	0,66	
	TC	0,57	0,33	
	FC	0,86	0,47	
D3-reseptori:				
(Tupala ym.,2003)	SN	0,53907393	0,17707783 7	0,075
(Tupala ym.,2005)	ACC,med	0,00533809	0,40033362	0,152
	FC	0,22019482 6	0,70748842 5	0,466
dopaminergiset hermo-				
päätteet:				
ligand. dihydrotetrabe-				
nazine,				
DTBZ				
(Tupala ym.,2008)	NAc	0,08192054	0,55997649	0,307
	PUT	0,17276491	0,94623296	0,469
	NC	0,03206386	0,91342657	0,347

Lyhenteiden selityssivu

Taulukossa käytetyt lyhenteet:

aivoalueet:

ACC= anteriorinen cingulaattinen aivokuori

AINS= anteriorinen insula

AMY= amygdala

DG= dorsaalinen gyrus

FC= frontaalinen aivokuori

GD= gyrus dentatus

GP= Globus Pallidus

Hipp= Hippocampus

HT:PVN= hypothalamuksen paraventriculaarinen tumake

INS= insula

NAc= nucleus accumbens

NC= nucleus caudatus

pACC= perigenuaalinen anteriorinen cingulaattinen aivokuori

PFC= etuaivokuori

PINS= posteriorinen insula

PUT= putamen

SN= substantia nigra

TC= temporaalinen aivokuori

Tutkitut endokannabinoidit:

2AG= 2 arachidonoylglycerol

AEA= anandamide

DHEA= docosahexaenoyl

LEA= dihomolinolenoyl

OEA= oleoyl

PEA= palmitoyl