Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholismiin liittyvät neurotransmitterireseptorit

Maria Karoliina Kurkinen  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma  
Biolääketieteen koulutusohjelma, Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden tiedekunta, lääketieteen laitos / biolääketieteen yksikkö  
Ohjaajat: Marko Pietilä ja Markus Storvik  
17.10.2016

Opiskelija: Maria Karoliina Kurkinen  
Ohjaajat: Marko Pietilä ja Markus Storvik  
Biolääketieteen koulutusohjelma, Itä-Suomen Yliopiston terveystieteiden tiedekunta, lääketieteen laitos/ biolääketieteen yksikkö

Tiivistelmä

Kandidaatin tutkielmassani ”Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholismiin liittyvät neurotransmitterireseptorit” perehdyn alkoholismiin sekä Markus Storvikin ryhmän julkaisuihin, tutkimukseen ja tavoitteisiin. Markus Storvikin tutkimusryhmän tavoitteena on löytää alkoholiriippuvuudesta kärsiville potilaille sopivampia hoitoja alkoholista vieroittautumisen tueksi. Nykyisiä vaihtoehtoja ovat antabus-hoito eli disulfirami, opioidiantagonisti naltreksoni ja glutaminergisessä systeemissä N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) reseptorin kautta vaikuttava akamprosaatti. Tutkimus pohjautuu Cloningerin jaotteluun, tyypin 1 ja 2 alkoholisteihin, sekä neurotransmitterien sitoutumisherkkyyksien ja reseptorien esiintymisen vaihteluihin aivojen eri alueilla. Lisäksi tutkimustuloksia voidaan mahdollisesti käyttää alkoholismin syiden ja seurausten parempaan ymmärrykseen - muuttaako alkoholin suurkulutus potilaan piirteitä, vai ovatko piirteet alkoholin suurkulutuksen seurausta? Tutkimukset viittaavat, että tyypin 1 alkoholistit voisivat hyötyä lääkityksestä, joka tehostaa dopaminergistä aktiivisuutta. Puolestaan tyypin 2 alkoholisteilla lääkityksestä ei ole havaittu samanlaisia vaikutuksia dopaminergiseen systeemiin. Tyypin 2 alkoholistit voisivat puolestaan tutkimusten valossa hyötyä otsalohkon kuori- mantelitumake- hypotalamus - akselin paremmasta serotonergisestä kontrollista, jolloin mm. käyttäytymisen hallinta voisi helpottua.

Lyhenteet

GABA = gamma-aminovoihappo  
GABAA = gamma-aminovoihapon reseptorin alayksikkö A5-HT1B = 5-hydroksytryptamiini (serotoniini)-reseptorin alayksikkö 1BSERT = serotoniinitransportteri  
mGluR1/5r = metabotropinen glutamaattireseptori 1/5  
mGluR2/3r = metabotropinen glutamaattireseptori 2/3  
NMDA = N-metyyli-D-aspartaatti reseptori  
AMPA = α-amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolepropionihappo

Sisällys

1 Johdanto 5

2 Alkoholismin tutkimus Kuopiossa 12

2.1 [3H]sitalopraamin sitoutuminen serotoniinitransportteriin 14

2.2 5-HT1B-reseptorien sitoutumisherkkyydet alkoholisteilla 15

2.3 GABAA-reseptorien sitoutumisherkkyydet alkoholisteilla 16

2.4 mGlu1/5-reseptorit alkoholistien hippokampuksessa ja riippuvuuden synty 16

2.5 mGlu2/3-reseptorien sitoutumisherkkyyksien ja alkoholiin retkahtamisen välinen yhteys 17

2.6 Endokannabinoidireseptorit ja synaptinen plastisuus 17

5 Johtopäätökset 19

6 Lähteet 22

# 1 Johdanto

Alkoholismi tarkoittaa tilaa, jossa henkilölle kehittyy sekä psyykkinen että fyysinen riippuvuus etanoliin, eivätkä alkoholinkulutuksen esteenä ole sosiaaliset tai terveydelliset haitat. Alkoholistille kehittyy toleranssi alkoholia kohtaan, ja alkoholinkulutus kasvaa näin ajan myötä. Ongelmana alkoholismissa ovat terveydelliset haitat, mm. rasvamaksan, ja myöhemmin maksakirroosin kehittyminen. Maksan vaurioituminen ja herkkyys alkoholille on yksilöllistä, mutta runsaan alkoholinkulutuksen on todettu olevan riskitekijä maksasairauksien synnyssä (Huttunen, 2015). Tutkimuksissa on saatu selville, että alkoholistimiesten pojilla on suurempi riski sairastua alkoholismiin (Mulder, 2002). On havaittu, että kromosomi 1:sen geenit vaikuttavat mahdollisesti alkoholismin syntyyn ja toisilla taas masennuksen syntyyn, tai sekä että (Nurnberger ym., 2001). Alkoholismiin on liitetty muutoksia dopamiini D2-reseptoria ja serotoniinitransportteria koodaavissa geenien alleeleissa (Konishi ym., 2004). Tutkimuksissa on havaittu myös mahdollisuus, että gamma-aminovoihappo (GABA)-reseptori A:n alayksikköjen geeneillä on osuutta alkoholismin synnyssä (Loh ja Ball, 2000). Useissa tutkimusryhmissä on tehty löydöksiä, missä GABAA-reseptorin alayksikköä koodaavat geenit liittyvät alkoholismiin, ja onkin ehdotettu, että gammavoihappo-reseptori A:n alfa 2 ja gamma 1 alayksiköiden geenien polymorfia lisäisi alkoholismiin sairastumisen riskiä (Laukkanen ym., 2013).

Alkoholistit eivät kaikki ole keskenään samanlaisia; onkin ehdotettu kahden alatyypin olemassaoloa. C. Robert Cloninger osoitti ryhmänsä kanssa vuoden 1981 julkaisussaan perimän ja ympäristön vaikutuksen alkoholismin synnyssä, sekä teki jaottelun 1 ja 2 tyypin alkoholisteihin. Tutkimus tehtiin Tukholmassa 862 adoptoidulla miehellä, jotka olivat syntyneet vuosien 1930 ja 1949 välillä, he olivat sinkkunaisten jälkeläisiä ja joiden isät tunnettiin. Lapset adoptoitiin varhaisessa iässä eivätkä adoptioperheet olleet sukua lapsille (Cloninger ym., 1981).

Tutkimuksen tuloksissa kävi ilmi, että alkoholistit jakautuivat kahteen päätyyppiin, jotka erosivat toisistaan persoonallisuustekijöiden ja alkoholin kulutuksen mukaan: 1 tyypin alkoholisteilla oli lievää tai joissakin tapauksissa vakavaa alkoholin väärinkäyttöä, kun 2 tyypin alkoholisteilla alkoholin väärinkäyttö oli kohtalaisen vaikeaa. Perimän vaikutuksen todettiin olevan vähäisempi tyypin 1 alkoholisteilla kuin tyypin 2 alkoholisteilla, joiden biologisilla isillä todettiin useissa tapauksissa vakavaa alkoholin väärinkäyttöä. Puolestaan tyypin 1 alkoholismin syntyyn vaikutti useammin adoptioperheen alkoholinkäyttö sekä perheen isän alhainen sosiaalinen asema. Tyypin 1 alkoholismin todettiin alkavan vasta myöhemmässä elämänvaiheessa, kun taas tyypin 2 alkoholismin huomattiin puhkeavan jo nuoruudessa tai aikuisuuden kynnyksellä (Cloninger ym., 1981).

Myöhemmissä tutkimuksissa vahvistettiin vuoden 1981 tutkimuksen löydökset, sekä tehtiin uusia havaintoja alatyyppien eroavaisuuksista; persoonallisuuden ja ominaisuuksien erot näistä yhtenä tärkeimmistä diagnostisista välineistä. Tyypin 1 alkoholismin ominaisuuksiin luokiteltiin mm. humalahakuinen juominen, johon liittyi raittiita ajanjaksoja, kontrollin menetys, liialliset juomiseen liittyvät syyllisyyden tunteet sekä alkoholin väärinkäytön nopea kehitys lievästä vakavaan. 1 tyypissä todettiin olevan tavallisia myös alkoholin aiheuttamat maksasairaudet. Tyypin 2 ominaisuuksiin luokiteltiin kohtalaisen vaikea alkoholin väärinkäyttö, hoidontarpeen toistuvuus sekä alkoholin käytön yhteydessä tapahtuneet tappelut ja pidätykset. Alkoholin väärinkäytön vaikeusasteen ei todettu ajan kuluessa muuttuvan tyypin 2 alkoholisteilla (Babor ym., 1992, Gilligan ym., 1988, von Knorring ym., 1987a).

Tyypin 1 alkoholistien todettiin mielellään välttelevän haittoja, tavoittelevan vain vähän uutuuden tunnetta, mutta puolestaan paljon palkkioita. Näiden persoonallisuuden piirteiden yhdessä huomattiin ilmenevän ahdistuneisuutena, johon usein 1 tyypin alkoholistit hakevatkin helpotusta alkoholista (Cloninger, 1987a). 2 tyypin alkoholistien pääpiirteisiin kuuluvat vähäinen haittojen välttely, runsas uutuudentavoittelu sekä vähäinen palkinnon tavoittelu (Cloninger, 1987b). Samainen yhdistelmä on todettu myös antisosiaalisessa persoonallisuushäiriössä ja myöhemmissä tutkimuksissa onkin havaittu, että siitä kärsivät usein tyypin 2 alkoholistit (Gilligan ym., 1988).

Edellä mainitut persoonallisuuden piirteet muodostuvat eri systeemien kautta aivoissa, ja nämä systeemit eroavat toisistaan käyttämiensä neurotransmitterien perusteella. Esimerkiksi uutuudentavoittelun systeemiin vaikuttaa vahvasti dopamiini. On todettu, että tämän mukaisesti henkilöiden, jotka edustavat korkean uutuudentavoittelun piirrettä, odotetaan reagoivan dopaminergisen systeemin stimulointiin herkästi (Cloninger, 1995). On havaittu, että antisosiaalisten persoonallisuushäiriöisten sekä 2 tyypin alkoholistien dopaminerginen aktiivisuus on matala ja he tavoittelevat uutuuden tunnetta. 2 tyypin alkoholistit hakevat alkoholin avulla euforiaa ja jännitystä juurikin tämän piirteen vuoksi (Cloninger, 1987a). Edellisen perusteella voidaan myös tehdä päätelmiä, että matalan uutuudentavoittelun piirteen edustamat tyypin 1 alkoholistit voisivat hyötyä alkoholista vieroittautuessa dopaminergisen aktiivisuuden tehostamisesta (Storvik ym., 2008). Heillä on tutkimusten mukaan todennäköisesti sekä dopaminerginen että serotonerginen aktiivisuus keskushermostossa korkea (Cloninger, 1995).

Tyypin 2 alkoholisteilla on uutuuden tunteen tavoittelun lisäksi taipumusta olla välittämättä seurauksista, eikä heillä juurikaan ole halua miellyttää muita (matala palkinnon tavoittelu) (Cloninger, 1987a). Nämä piirteet tekevät tyypin 2 alkoholisteista melko yhteistyöhaluttomia, mikä onkin keskeinen ongelma hoitojen yhteydessä. Heillä on todettu olevan matala serotonerginen aktiivisuus keskushermostossa (Virkkunen & Linnoila, 1990). On pohdittu mahdollisuutta, että tätä serotonergista systeemiä säätelemällä pystyttäisiin vaikuttamaan potilaiden käyttäytymisen hallintaan, ja näin parantamaan heidän yhteistyökykyään ja haluaan pitäytyä vieroitusohjelmassa (Cloninger ym., 1996, Storvik ym., 2008).

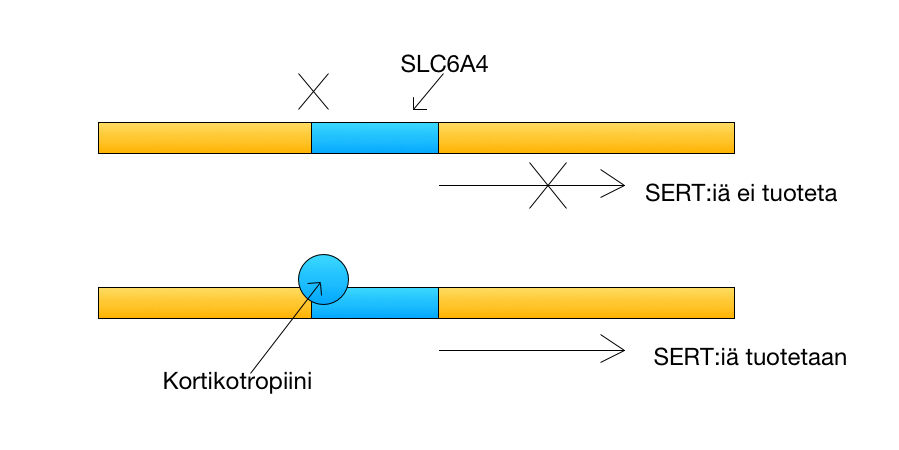
Kuopiossa Markus Storvikin ryhmässä on tehty tutkimusta serotonergisestä systeemistä yhteistyössä Niuvanniemen sairaalan oikeustieteellisen psykiatrian laitoksen kanssa. He ovat tutkineet 5-hydroksitryptamiini (5-HT)-reseptorin alayksikkö 1B:n herkkyyksiä Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholistien aivoissa, sekä kontrolleissa, ja tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikäli reseptorin sitoutumisherkkyys ja määrä vaihtelevat koeryhmittäin. 5-HT1B-reseptori on liitetty alkoholiriippuvuuteen, impulsiiviseen tai alkoholinkäyttöön liittyvään aggressiiviseen käyttäytymiseen sekä ahdistukseen. Lisäksi on tehty tutkimusta SERT:in, serotoniinitransportterin, määrästä siihen sitoutuvan [3H]sitalopraamin avulla, ja vertailtu saatuja määriä tyyppien 1 ja 2 sekä kontrollin välillä (Storvik ym., 2006, Storvik ym., 2008, Storvik ym., 2012).

Lisäksi on tutkittu glutaminergisen systeemin eroja Cloninger-tyyppien 1 ja 2 sekä kontrollien välillä, ja glutaminergisen systeemin osuutta alkoholismissa. Kroonisen alkoholinkäytön on havaittu aiheuttavan muutoksia glutaminergisessä neurotransmissiossa, ja kasvaneen glutaminergisen neurotransmission alkoholista vieroittautumisen yhteydessä puolestaan lisäävän riskiä sortua uudelleen alkoholiin. Farmasian ja toksikologian laitoksen alkoholismia tutkivassa ryhmässä on tutkittu metabotropisen glutamaattireseptorin alayksikkö 1/5:n (mGluR1/5) toimintaa [3H]kiskvalihapon avulla ja metabotropisen glutamaattireseptorin alayksikkö 2/3:n (mGluR2/3) toimintaa [3H]LY341495:n sitoutumisherkkyyksien avulla (Kupila ym., 2013, Laukkanen ym., 2015). Lisäksi ryhmä on tutkinut N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptorin toimintaa Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla [3H]ifenprodilin avulla ja α-amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolepropionihappo (AMPA)-reseptorin toimintaa [3H]AMPA:n sitoutumisherkkyyksien avulla. AMPA toimii merkittävässä roolissa glutaminergisen systeemin neurotransmissiossa sekä synaptisessa plastisuudessa. NMDA-reseptorin alayksikön NR2B on todettu olevan herkkä etanolille, ja löytyvän aivojen osista, jotka liittyvät alkoholiriippuvuuteen ja toleranssin kehittymiseen (Kupila ym., 2015, Kärkkäinen ym., 2013b).

Ryhmä on tutkinut GABAA-reseptorin sitoutumisherkkyyksiä Cloninger-tyyppien 1 ja 2 alkoholistien aivoissa bentsodiatsepiinin avulla. Bentsodiatsepiini vaikuttaa GABAA-reseptoriin samankaltaisesti kuin etanoli (Laukkanen ym., 2013). On pohdittu myös endokannabinoidisysteemin (EC) osuutta alkoholismissa ja sen synnyssä. On löydetty muutoksia Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholistien aivoalueilla, jotka liittyvät negatiiviseen vahvistamiseen ja stressiin, ja jotka puolestaan ovat kytköksissä endokannabinoidisysteemiin (Kärkkäinen ym., 2013a).

Alkoholismi on sekä käyttäytymisen että aivojen sairaus. Se on käsitetty aivojen sairaudeksi siksi, että alkoholi muuttaa aivojen rakennetta ja toimintaa aivokemian tasolla. Aivojen osat, jotka liittyvät riippuvuuden syntyyn ovat aivojen etuotsalohkon kuori (PFC), ventraali tegmentaali alue (VTA) ja mielihyväkeskus (Nucleus Accumbens, NAc), joita yhdistävät dopamiinireitit, jotka puolestaan liittyvät alkoholin aiheuttamaan mielihyvään. Muutokset otsalohkon kuorella (liittyy tilanteiden arviointiin, järkevien päätösten tekoon, ja tunteiden ja halujen kontrollointiin) altistavat tekemään huonoja päätöksiä, ja näin ollen retkahtamaan uudelleen alkoholiin. Suurimmassa vaurioitumisvaarassa alkoholin suurkulutuksessa ovat aivokuori, hippokampus ja pikkuaivot (Volkow, 2007).

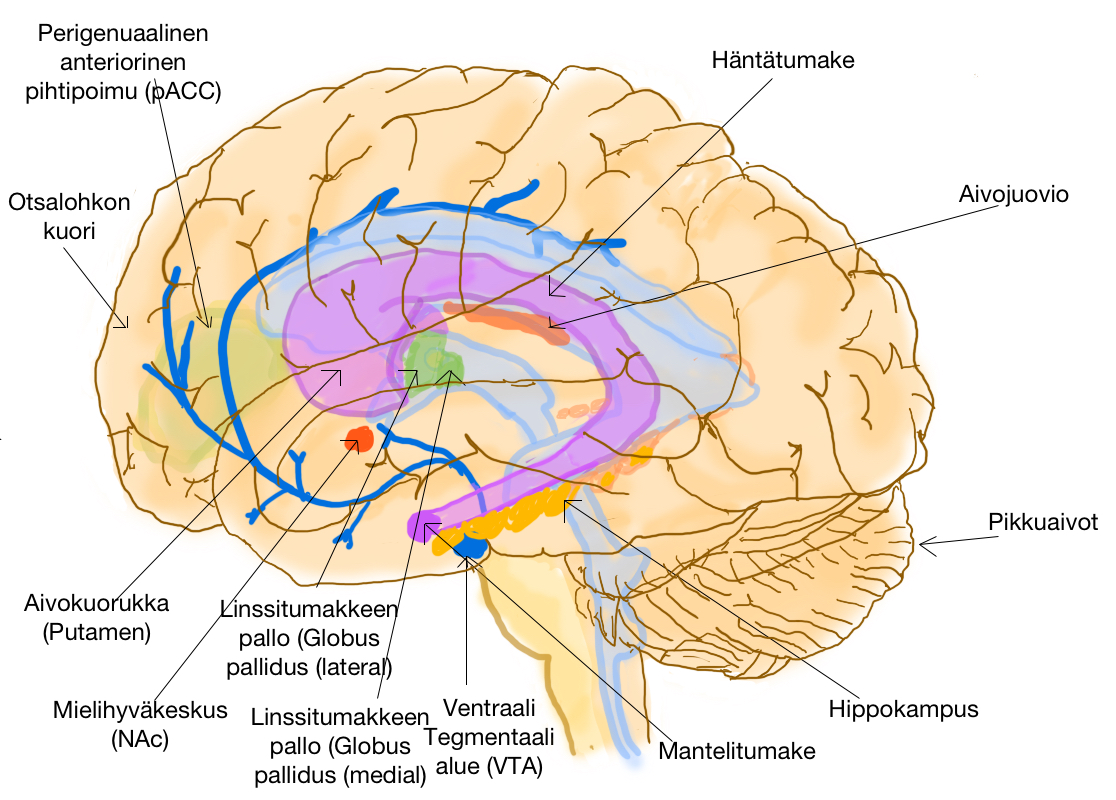
Limbisen järjestelmän osia, kuten mantelitumake, on osana aggression ja pelkojen synnyssä. Signaalit heijastuvat mantelitumakkeesta hypotalamiseen järjestelmään ja aivorungon osiin, jolloin impulsiivinen aggressio syntyy. Aggressiivinen käyttäytyminen on ominaista tyypin 2 alkoholisteille. On ehdotettu, että serotoniini inhiboisi aggressiota mantelitumakkeen tasolta lähtien (Weidenfeld ym., 2005). Aiemmin on raportoitu, että SERT määrä on pienempi anteriorisessa pihtipoimussa (pACC) (Mantere ym., 2002), dorsaalisessa aivojuoviossa (Storvik ym., 2006) ja dorsaalisessa mantelitumakkeessa (Storvik ym., 2007) alkoholisteilla. Kun serotoniinia ei ole inhiboimassa impulssia, pelot ja aggressiot pääsevät ryöpsähtämään esille. SERT:in tuottoa säätelee mahdollisesti kortikotropiini, sitoutumalla SERT:iä koodaavaan geeniin SLV6A4 (Glatz ym., 2003). Tyypin 2 alkoholisteilla PVN:stä (paraventrikulaarinen tumake), joka sijaitsee anteriorisessa mediaalisessa hypotalamuksessa, ei vapaudu kortikotropiinia, jolloin se ei sitoudu SERT:iä koodaavaan geeniin, eikä SERT:iä tuoteta. Tällöin serotoniinitransportteria ei ole, eikä serotoniini pääse liikkumaan, jolloin inhiboivaa vaikutusta ei tule, ja impulssi pääsee syntymään (kuva 1). SERT:in määrää PVN:ssä onkin tutkittu tyypin 1 ja 2 alkoholisteilla, ja etsitty korrelaatioita PVN:n ja limbisten alueiden välillä (Storvik ym., 2008). SERT:in sitoutumisherkkyyksiä on lisäksi tutkittu anteriorisessa ja posteriorisessa aivosaaressa, posteriorisessa pihtipoimussa, dorsolateraalisessa ja dorsomediaalisessa etuotsalohkon kuoressa, hippokampuksessa parahippokampaalisessa aivopoimussa ja dorsaalisessa raphe-tumakkeessa (Storvik ym., 2008).

**Kuva 1**, kun kortikotropiini on sitoutunut SERT:iä koodaavan geenin SCL6A4 promoottorin glukokortikoidin vaste-elementtiin, SERT:iä tuotetaan, ja käyttäytyminen on hallittua. Mikäli kortikotropiini ei sitoudu vaste-elementtiinsä, SERT:iä ei tuoteta, jolloin serotoniini ei pääse liikkumaan, eikä inhiboivaa vaikutusta synny ja puolestaan käyttäytymisimpulssi pääsee syntymään.

Serotonergisen systeemin 5-HT2B (5-hydroksi-tryptamiini)-reseptoreita on runsaimmin tyvitumakkeessa, joka koostuu linssitumakkeen pallosta, häntätumakkeesta, aivokuorukasta ja mielihyväkeskuksesta (NAc). Nämä reseptorit ovat yhteydessä aggressiiviseen ja impulsiiviseen, sekä antisosiaaliseen alkoholismiin, ja ne ovat serotoniinisysteemiä inhiboivia. 5-HT1B-reseptorien ja dopaminergisen systeemin välillä on toiminnallinen yhteys aivojuoviossa, vaikka 5-HT1B-reseptorit eivät sijaitsekaan varsinaisesti dopaminergisissä päissä. VTA:ssa 5-HT1B-reseptorit edistävät dopamiinin vapautumisen säätelyä NAc:iin, ja etanoli voimistaa reitin vaikutuksia. Näin ollen 5-HT1B aktiivisuus kasvaa, jolloin dopamiinin vapautuminen NAc:iin voimistuu. Tämä saa aikaan mielihyvää ja riippuvuuden vahvistumista (Storvik ym., 2012).

GABAA on yksi merkittävimmistä etanolin vaikutuskohteista. Kroonisen alkoholinkäytön aikana tapahtuu neuronaalista sopeutumista. Tämä sisältää muutoksia GABAminergisessä toiminnassa, etenkin toleranssin ja riippuvuuden synnyssä. GABAminergiseen toimintaan liittyy myös alkoholista vieroittautumisen syndrooma, missä henkilö kokee ahdistuneisuutta, unettomuutta ja kouristuksia (Davies ym., 2003, Grobin ym., 1998 ja Krystal ym., 2006). Tutkimuksissa on jo saatu selville lisääntynyt bentsodiatsepiinin sitoutuminen GABAA-reseptoriin frontaalisessa ja motorisessa aivokuoressa ja vähentynyt sitoutuminen etulohkon kuorella ja hippokampuksessa. Tutkimusryhmä selvittää julkaisussaan ”Decreased GABAA benzodiazepine binding site densities in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics” eroja Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholistien aivoissa, tarkemmin perigenuaalisessa anteriorisessa pihtipoimussa (pACC), otsalohkon kuorella, auvokuorukassa, häntätumakkeessa, hippokampuksessa, pykäläpoimussa sekä internaalisessa ja eksternaalisessa linssitumakkeen pallossa (kuva 2) (Laukkanen ym., 2013).

Glutaminerginen systeemi on suuressa roolissa riippuvuuksien synnyssä ja uudelleen alkoholiin sortumisessa, ja glutamaatti on merkittävin eksitatorinen neurotransmitteri aivoissa. Noin 60% kaikista neuroneista käyttää glutamaattia tärkeimpänä neurotransmitterinaan. Metabotropiset glutamaattireseptorit (mGluR) säätelevät eksitaation määrää. Ionotropiset glutamaattireseptorit, joita ovat NMDA-, AMPA- ja kainaattireseptorit, säätelevät nopeaa eksitatorista neurotransmissiota, kun puolestaan metabotropiset glutamaattireseptorit, kuten mGluR1/5 ja mGluR2/3, ovat G-proteiineja, jotka saavat aikaan hitaampaa neurotransmissiota. Aktivoidut G-proteiinit säätelevät solunsisäisiä efektorimolekyylejä, kuten ionikanavia. Toisiolähetit puolestaan luovat mekanismin, jolla säädellään solun ärtyvyyttä ja synaptista lähetystä. Metabotropisia glutamaattireseptoreja on myös läsnä synapseissa, jotka erittävät muitakin neurotransmittereita, kuin glutamaattia (Kupila ym., 2013, Laukkanen ym., 2015).

**Kuva 2,** Aivojen keskeisiä ja mahdollisia osia riippuvuuden synnyssä: perigenuaalinen anteriorinen pihtipoimu (pACC), otsalohkon aivokuori, aivokuorukka, mielihyväkeskus (NAc), linssitumakkeen pallo, ventraali tegmentaali alue (VTA), mantelitumake, hippokampus, pikkuaivot, aivojuovio ja häntätumake.

Ryhmän I metabotropiset glutamaattireseptorit mGluR1 ja mGluR5 ovat postsynaptisia reseptoreita. mGlu1-reseptoreita on paljon pikkuaivojen Purkinjen soluissa ja hajukäämissä, kun mGlu5-reseptoreita on paljon mielihyväkeskuksessa ja hippokampuksessa (kuva 2). Ryhmän II metabotropisia glutamaattireseptoreita ovat mGluR2 ja mGluR3. mGlu2-reseptorit ovat presynaptisia, ja ne säätelevät neurotransmitterien vapautumista presynaptisesta aksoniterminaalista. mGlu3-reseptorit puolestaan ovat joko pre- tai postsynaptisia, ja ne säätelevät negatiivisesti neurotransmitterien vapautumista. mGlu2 ja -3 -reseptoreita ilmennetään hippokampuksessa ja aivojen alueilla, jotka ovat merkittäviä riippuvuuden synnyssä. Näitä ovat aivokuori, mielihyväkeskus, dorsaalinen aivojuovio ja mantelitumake (kuva 2). Eläinmalleissa mGlu2/3- reseptoreilla vaikuttaisi olevan rooli alkoholin tavoittelussa. On ehdotettu, että metabotropiset glutamaattireseptorit olisivat osallisina alkoholismissa ja sen synnyssä, ja niiden on todistettu säätelevän alkoholin itseannostelua ja uudelleen alkoholiin sortumista. Tutkimuksissa pyritään selvittämään, mikäli eroja Cloninger-tyyppien 1 ja 2 sekä kontrollien välillä mGlu2/3-reseptorien esiintymistiheyksissä löytyy mielihyväkeskusissa, otsalohkon kuorella sekä peringuaalisessa anteriorisessa pihtipoimussa (pACC) ja mGlu1/5-reseptorien esiintymistiheyksissä hippokampuksessa (Kupila ym., 2013, Laukkanen ym., 2015).

Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholistien käyttäytymisen piirteet viittaisivat siihen, että stressivasteen säätelyssä on jotakin ongelmia. On ehdotettu, että merkittävimmät neuraaliset muutokset riippuvuuden synnyssä olisivat stressiä säätelevässä mantelitumakkeessa ja stressivastetta inhiboivassa hippokampuksessa. Endokannabinoidit on liitetty alkoholiriippuvuuteen stressivasteen säätelyn sekä negatiivisen vahvistamisen muokkaamisen tasoilla. Endokannabinoideilla on anksiogeenisiä ja anksiolyyttisiä ominaisuuksia. On ehdotettu, että muutokset tyypin 1 kannabinoidireseptorin ekspressiossa saisivat aikaan tämän. Aiemmin on saatu tuloksia, missä endokannabinoidien tasot olisivat muuttuneet tyypin 1 alkoholisteilla mielihyväkeskuksessa, pihtipoimussa sekä otsalohkon kuorella. Tutkimusryhmä haluaa lisäksi selvittää, mikäli mantelitumakkeessa ja hippokampuksessa endokannabinoidien pitoisuuksissa on selviä eroja Cloninger-tyypin 1 ja 2 alkoholistien sekä kontrollien välillä (Kärkkäinen ym., 2013a).

# 2 Alkoholismin tutkimus Kuopiossa

Itä-Suomen yliopiston Farmakologian ja toksikologian laitoksen, Kuopion yliopistollisen sairaalan Psykiatrian klinikan sekä Niuvanniemen sairaalan Oikeustieteellisen Psykiatrian laitoksen yhteistyössä toteutetut tutkimukset alkoholismista oli tehty kaikki samasta näytesarjasta. Summaan tässä artikkelien menetelmät: alkoholistien aivot, sekä kahdeksan kontrolliryhmään kuuluvan henkilön aivot, olivat peräisin kliinisistä ruumiinavauksista Oikeustieteellisen lääketieteen laitokselta Oulun yliopistosta. Kaksi, ei alkoholisoituneen kontrollin, aivoista oli saatu Kuopion yliopiston Oikeustieteellisen lääketieteen laitokselta. Menehtyneille tehtiin kuolemanjälkeinen analyysi lääkeaineiden ja päihteiden tunnistamiseksi elimistöstä, ja heille oli tehty normaali ruumiinavaus. Kaikki aivopuoliskot olivat vahingoittumattomia. Henkilöiden taustatiedot kuolinsyistä, aiemmista sairauksista ja hoidoista kerättiin.

Testiryhmät tutkimuksissa olivat Cloningerin teorian mukaan jaotellut tyyppi 1 ja tyyppi 2 alkoholistit, sekä kontrolliryhmä, joka koostui alkoholisoitumattomista henkilöistä. Ryhmissä oli yhteensä 27 testihenkilöä. Cloninger-tyyppi 1 ryhmään kuului seitsemän miestä ja kaksi naista (keski-ikä: 52,7 vuotta; keskiarvo kuoleman jälkeisestä viiveestä: 11,9 h), Cloninger-tyyppi 2 ryhmään kuului kahdeksan alkoholistia, joista kaikki olivat miehiä (keski-ikä: 34,6 vuotta; keskiarvo kuolemanjälkeisestä viiveestä: 14,1 h) ja kontrolliryhmään kahdeksan miestä ja kaksi naista (keski-ikä: 53,5 vuotta; keskiarvo kuolemanjälkeisestä viiveestä: 14,8 h), joille ei oltu annettu psykiatrista diagnoosia. Kuluneella ajalla kuolemasta ruumiinavaukseen ei ollut merkittävää eroa testiryhmien välillä. Kriteereinä tutkimuksissa oli, että henkilöillä ei saanut esiintyä psykoottisia häiriöitä, neurologisia sairauksia, kuten epilepsiaa, eikä heillä saanut olla keskushermostoon vaikuttavaa lääkitystä, kuten neuroleptiinejä tai masennuslääkkeitä.

Tyypin 1 alkoholisteista kahdeksalla oli ollut alkoholia veressä kuolinhetkellä, tyypin 2 alkoholisteista kuudella ja kontrolleista alkoholia oli veressä yhdellä, mutta vain pieni määrä (0,04%). Kahdella tyypin 1 alkoholisteista oli jälkiä diatsepamista veressä, ja kolmella tyypin 2 alkoholisteista bentsodiatsepiineista (Storvik ym., 2006). Lisäksi yksi tyypin 2 alkoholisteista oli saanut positiivisen tuloksen kannabinoidesta radioimmunologisessa määrityksessä. Tulos on kuitenkin Kärkkäisen ym., 2015, mukaan epävarma, sillä se on voinut olla myös ibuprofeenin aiheuttama väärä positiivinen tulos (Kärkkäinen ym., 2015). Koehenkilöiden kuolinsyyt on lueteltu taulukossa 1.

Taulukko 1. Koehenkilöiden sukupuoli, ikä ja veren alkoholipitoisuus kuolinhetkellä, sekä kuolinsyyt eriteltynä (Storvik ym., 2006).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Koehenkilöt | Sukupuoli | Ikä (vuotta) | BAC (‰) | Kuolinsyy |
| Kontrollit 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  Tyyppi 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Tyyppi 2 1 2 3 4 5 6 7 8 | Mies Mies Mies Nainen Mies Nainen Mies Mies Mies Mies  Mies Mies Mies Mies Mies Nainen Mies Mies Nainen  Mies Mies Mies Mies Mies Mies Mies Mies | 55 45 77 57 50 60 49 53 53 36  39 48 45 42 76 56 48 69 51  49 37 47 20 46 18 32 28 | 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.4 0.0 0.0 0.0  0.0 0.1 1.5 0.8 3.2 4.1 1.4 4.7 0.0  1.7 3.0 3.0 1.3 0.0 1.5 3.6 0.0 | Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Aortan dissekaatio  Keuhkokuume Akuutti haimatulehdus Itsemurha hirttäytymällä Akuutti sydäninfarkti Akuutti sydäninfarkti Etanolimyrkytys Keuhkokuume Etanolimyrkytys Subduraalihematooma  Sydänlihasrappeuma ja fibroosi Ampumahaava Haava puukoniskusta Haava puukoniskusta Itsemurha hirttäytymällä Sydänrepeämä (onnettomuus) Itsemurha hirttäytymällä Itsemurha hirttäytymällä |

Kryoleikkeet näistä aivoista tehtiin Itä-Suomen yliopistossa Farmakologian ja toksikologian laitoksella. Näillä valmiilla leikkeillä toteutetaan tutkimuksia Itä-Suomen Yliopistossa alkoholismista kokonaisen hemisfäärin autografiaa (WHA) päämenetelmänä käyttäen. Autografian periaatteena on, että leikkeisiin imeytetään jotakin tiettyä leimattua molekyyliä, joka sitoutuu kohteeseensa. Lopulta voidaan kuvantaa, kuinka intensiivisesti molekyyli on sitoutunut, ja millä alueilla sitoutuminen lopulta merkittävästi tapahtuu.

Kryoleikkeiden käsittely ennen autografiaa oli kaikissa käsittelemissäni julkaisuissa melko samanlainen. GABAA-reseptorin määrää ja sitoutumisherkkyyttä käsittelevässä tutkimuksessa käytettiin leimattuna sitoutuvana molekyylinä N-metyyli-[3H]flunitratsepamia. mGluR1/5-reseptorin toimintaa tutkittiin [3H]kiskvalihapolla. mGluR2/3-reseptorien tutkimisessa käytettiin sitoutuvana ligandina [3H]LY341495:ta. 5-HT1B-reseptorin toimintaa tutkittiin käyttäen ligandina [3H]GR‑125743 ja ketanseriinia. Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin serotoniinitransportterin määriä eri aivojen osissa, käytettiin sitoutuvana ligandina [3H]sitalopraamia (Kupila ym., 2013, Kärkkäinen ym., 2015, Laukkanen ym., 2013, Laukkanen ym., 2015, Storvik ym., 2006, Storvik ym., 2008, Storvik ym., 2012).

## 2.1 [3H]sitalopraamin sitoutuminen serotoniinitransportteriin

Tutkimuksessa SERT:in sitoutuminen PVN:ssä oli kaikilla alkoholisteilla 16,3% vähäisempää kuin kontrolleilla. SERT sitoutuminen Cloninger-tyypin 1 alkoholisteilla oli 7,7% vähäisempää kuin kontrolleilla. SERT sitoutuminen Cloninger-tyypin 2 alkoholisteilla oli 25,9% vähäisempää. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä.

Tutkimuksissa havaittiin, että Cloninger-tyypin 1 alkoholisteilla SERT:in sitoutuminen väheni iän myötä, noin 7,5 fmol/mg vuosikymmenessä, ja iän ja SERT sitoutumisen välillä oli siis negatiivinen korrelaatio. Tulos vaikuttaisi siltä, että alkoholin käyttö vaikuttaisi SERT:in toimintaan negatiivisesti iän myötä. Cloninger-tyypin 2 alkoholisteilla ei havaittu korrelaatiota iän suhteen. Se, miksi tyypin 2 alkoholisteilla ei havaittu iän kanssa korrelaatiota voisi johtua siitä, että he kuolivat melko nuorina, eikä alkoholi olisi ehtinyt vielä vaikuttaa SERT:in toimintaan, tai että serotoniinitasot olisivat matalat jo nuoresta iästä alkaen, ja pysyisivät samoina iän karttuessa (Storvik ym., 2008).

Tutkimuksissa saatiin myös selville, että [3H]sitalopraamin sitoutuminen serotoniinitransportteriin NAc:issa oli 35,5% korkeampi alkoholisteilla kuin kontrolleilla. Cloninger-tyypin 1 alkoholisteilla sitoutuminen oli 54% ja Cloninger-tyypin 2 alkoholisteilla 17% korkeampi kuin kontrolleilla. Koska alkoholin oletetaan vaikuttavan negatiivisesti serotoniinisysteemiin, niin voitaisiin olettaa, että tyypin 1 alkoholisteilla on alkoholi ehtinyt vaikuttaa pidemmän eliniän vuoksi enemmän kuin tyypin 2 alkoholisteilla. Tulokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä, joten johtopäätöksiä ei näiden perusteella voida vetää. [3H]sitalopraamin sitoutumista NAc:issa verrattiin frontaalikortikaalialueisiin. NAC:in ja pACC:in väliset korrelaatiot olivat merkittävästi erilaiset koeryhmien välillä. Erot NAC:in ja mediaanisen pACC:in välillä olivat pieniä. [3H]sitalopraamin sitoutumisen ja iän välillä ei havaittu korrelaatiota.

Tutkimuksissa toteutetussa Tukey-testissä korrelaatio oli tilastollisesti merkittävä tyypin 2 alkoholistien ja kontrollien välillä. Havaittiin myös positiivinen korrelaatio SERT:in ja DAT:in sitoutumisten välillä Cloninger-tyypin 2 alkoholisteilla, ja tyypillä 1 negatiivinen korrelaatio, mutta kontrolleilla ei havaittu lainkaan korrelaatiota.

[3H]sitalopraamin sitoutumista havaittiin tutkimuksissa kaikilla tutkituilla aivoalueilla: anteriorisessa aivosaaressa (AINS), hippokampuksessa (HIPP), dorsolateraalisella otsalohkon kuorella (DLPFCC), dorsomediaalisella otsalohkon kuorella (DMPFC), dorsaalisessa raphe-tumakkeessa (DR), posteriorisessa pihtipoimussa (PCC), parahippokampaalisessa aivopoimussa (PHG) ja posteriorisessa aivosaaressa (PINS), mistä suurimmat sitoutumiset olivat dorsaalisessa raphe-tumakkeessa. Ryhmien välillä merkittävimmät erot olivat PINS:issä, PCC:ssä ja PHG:ssa. Tutkituilla alueilla ei havaittu Pearsonin korrelaatiokertoimella korrelaatiota sitoutumisen ja iän välillä, joten iän ei pitäisi tämän mukaan vaikuttaa sitalopraamin serotoniinitransportteriin sitoutumiseen.

Tyypin 2 alkoholisteilla oli merkittävä negatiivinen korrelaatio post-mortem intervallin (PMI) ja [3H]sitalopraamin sitoutumisen välillä PINS:issä ja AINS:issä. Samoja korrelaatioita ei havaittu tyypin 1 alkoholisteilla eikä kontrolleilla. Lisäksi tutkimuksissa havaittiin negatiivinen korrelaatio veren alkoholipitoisuuden ja [3H]sitalopraamin sitoutumisen välillä Cloninger-tyypin 1 alkoholisteilla PINS:issä ja negatiivinen tyypin 2 alkoholisteilla PCC:ssä (Kärkkäinen ym., 2015, Storvik ym., 2006, Storvik ym., 2008) PINSin on osoitettu liittyvän tunteiden tunnistukseen ja PCC:n negatiivisten sosiaalisten tilanteiden ja tunteiden arviointiin. Vähentynyt [3H]sitalopraamin sitoutuminen kyseisillä alueilla voisi selittää alaryhmien tunnuksenomaiset piirteet, kuten tyypin 2 alkoholistien sosiaalinen vaikeus (Kärkkäinen ym., 2015, Storvik ym., 2006, Storvik ym., 2008).

## 2.2 5-HT1B-reseptorien sitoutumisherkkyydet alkoholisteilla

Tutkimuksissa havaittiin 5-HT1B-reseptorin sitoutumisherkkyyksien olevan vähentynyt pACC:issa sekä tyypin 1 että 2 alkoholisteilla (90,9% tyypillä 1 ja 87,0% tyypillä 2). Cloninger-tyypin 2 alkoholisteilla oli SERT sitoutuminen kasvanut dorsaalisessa aivojuoviossa kontrolleihin verrattuna. Tulokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä (Storvik ym., 2012).

Tutkimuksissa käytetyllä Pearsonin korrelaatiokertoimella määritettiin 5-HT1B-reseptorin muutokset kuolinhetken iän mukaan. Tyypin 1 alkoholisteilla 5-HT1B-reseptorien tiheydet vähenivät iän mukana. Tilastollisesti merkittävä tulos saatiin häntätumakkeesta. Tiheyksien laskua havaittiin superiorisessa frontaalisessa aivopoimussa tyypin 2 alkoholisteilla. Tämä tulos ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkittävä. Tulokset viittaisivat siihen, että iän mukana alkoholin kulutus mahdollisesti vaikuttaisi negatiivisesti serotoniinisysteemiin. Tyypin 2 alkoholisteilla ei saatu tilastollisesti merkittävää tulosta, mikä voisi johtua taas nuoresta kuoliniästä (Storvik ym., 2012).

Spearmanin korrelaatiokertoimella analysoitiin 5-HT1B molekyylin ja SERT:in tiheyksien välistä yhteyttä. Tutkimuksissa havaittiinkin, että kontrolleilla oli negatiivinen korrelaatio, tyypillä 1 positiivinen korrelaatio dorsaalisessa aivojuoviossa. Merkittävä positiivinen korrelaatio havaittiin SERT:in ja 5-HT1B-reseptorin välillä häntätumakkeessa tyypin 1 alkoholisteilla. Tämä voisi olla kytköksissä Cloninger-tyypin 1 alkoholistien tyypilliseen ahdistuneisuuteen. SERT:in ja 5-HT1B-reseptorin tiheyksien välillä oli negatiivinen korrelaatio kontrolleilla NAC:issa- tyypin 2 alkoholisteilla puolestaan positiivinen. Nämä korrelaatiot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä (Storvik ym., 2012).

Ylemmällä tasolla pACC:issa oli merkittävä negatiivinen korrelaatio 5-HT1A ja 5-HT1B-reseptorien määrien välillä tyypin 2 alkoholisteilla. Ryhmien väliset erot eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. Tyypin 2 alkoholisteilla oli kuitenkin merkittävä positiivinen korrelaatio dopaminergisissä terminaalisissa tiheyksissä (VMAT2 tiheydet) ja 5-HT1B-reseptorin tiheyksissä NAC:issa. Dopaminerginen aktiivisuus tyypin 2 alkoholisteilla onkin todettu paremmaksi, kuin tyypin 1 alkoholisteilla. Tyypin 1 alkoholistit voisivat hyötyä dopaminergisen reitin vahvistamisesta (Storvik ym., 2012).

## 2.3 GABAA-reseptorien sitoutumisherkkyydet alkoholisteilla

Tutkimuksissa havaittiin, että bentsodiatsepiinin agonistilla [3H]flunitratsepamilla oli suurimmat sitoutumistiheydet hippokampuksessa, pykäläpoimussa ja perigenuaalisessa anteriorisessa pihtipoimussa. Tilastollisesti merkittävä tulos oli Cloninger-tyypin 1 ja 2, sekä kontrollien välillä [3H]flunitratsepamin sitoutumisessa internaalisessa linssitumakkeen pallossa ja pykäläpoimussa. Tyypin 2 alkoholisteilla havaittiin vähentynyttä sitoutumista perigenuaalisessa anteriorisessa pihtipoimussa. Aiemmissa tutkimuksissa ehdotetaan, että bentsodiatsepiinin sitoutumisherkkyys reseptoriinsa vähenisi eri aivoalueilla alkoholisteilla (Laukkanen ym., 2013).

Iän ja [3H]flunitratsepamin sitoutumisen välillä havaittiin positiivinen korrelaatio anteriorisessa pihtipoimussa tyypin 1 alkoholisteilla. Iän ja [3H]flunitratsepamin välillä oli negatiivinen korrelaatio kaikilla aivoalueilla tyypin 2 alkoholisteilla (Laukkanen ym., 2013). [3H]flunitratsepamin vähentynyt sitoutuminen iän myötä voisi liittyä tyypin 2 alkoholistien suureen alkoholinkäyttöön. GABAA:n alayksikköjen tiheydet vähenivät stressaantuneissa rotissa, ja on ehdotettu, että varhaisiän traumaattinen kokemus vaikuttaisi myöhemmän iän neurokemiaan (Laukkanen ym., 2013).

## 2.4 mGlu1/5-reseptorit alkoholistien hippokampuksessa ja riippuvuuden synty

Tutkimuksissa [3H]kiskvalihappo sitoutui aivojuovioiin ja hippokampukseen, mikä osoittaisi, että näillä alueilla on mGluR1/5 reseptoreita läsnä. [3H]kiskvalihappo ei kuitenkaan sitoudu valkoiseen materiaaliin. Tilastollisesti merkittävä ero havaittiin hippokampuksen CA2 kerroksella. Verrattuna kontrolleihin mGluR1/5 tiheydet olivat suurempia tyypin 1 alkoholisteilla hippokampuksen kerroksilla CA2 ja CA1. Tilastollisesti merkittävä tulos oli positiivinen korrelaatio [3H]kiskvalihapon sitoutumisten välillä hippokampuksen kerroksilla CA1, CA2 ja CA3. [3H]kiskvalihapon sitoutumisherkkyyksien ja iän välillä ei havaittu merkittävää korrelaatiota (Kupila ym., 2013). Kirjallisuudessa on viitteitä, että mGluR5-reseptoria löytyy hippokampuksesta, etenkin CA1 pyramidisoluista. On lisäksi ehdotettu, että CA1 ja CA3 alueet muodostavat inhibitorisen palautteen näille alueille. CA2 neuronit ovat ainoita hippokampuksen pyramidisoluja, jotka yhdistävät supramammillaarisen tumakkeen hypotalamukseen. Tämän reitin on ajateltu olevan yksi merkittävä tekijä riippuvuuden synnyssä (Kupila ym., 2013).

## 2.5 mGlu2/3-reseptorien sitoutumisherkkyyksien ja alkoholiin retkahtamisen välinen yhteys

Tutkimuksissa havaittiin, että [3H]LY341495:sen sitoutumisessa oli merkittävä ero koeryhmien välillä mielihyväkeskuksessa (NAc), otsalohkon kuorella ja pACC:ssa. Tyypin 2 alkoholisteilla sitoutuminen oli tilastollisesti merkittävästi kasvanut pACC:issa kontrolleihin verrattuna. On ehdotettu, että tällä alueella mGluR2/3 välityksen neurotransmissio liittyisi uudelleen alkoholiin retkahtamisen herkkyyteen. Tyypin 2 alkoholisteilla havaittiin myös merkittävä korrelaatio [3H]LY341495:sen ja veren alkoholipitoisuuden välillä pACC:issa. Tämä merkitsisi sitä, että alkoholin määrän lisääntyminen lisää [3H]LY341495:sen sitoutumista pACC:issa. Rottakokeissa on havaittu mGluR2/3-reseptorien vähentymistä etanolille altistumisen seurauksena. On ehdotettu, että tämä väheneminen voisi liittyä altistuksen pituuteen ja vieroitusten määrään. Iän ja [3H]LY341495:sen sitoutumisen ei huomattu korreloivan keskenään missään koeryhmässä (Laukkanen ym., 2015).

## 2.6 Endokannabinoidireseptorit ja synaptinen plastisuus

Nestekromatografialla tutkittiin neljän yleisimmän endokannabinoidin (2-AG, AEA, LEA ja DHEA) sekä PEA:n ja OFA:n pitoisuuksia mantelitumakkeessa ja hippokampuksessa, mistä 2-AG:ta löytyi eniten. Tutkimuksissa havaittiin, että mantelitumakkeessa oli merkittävä ero endokannabinoideissa koeryhmien välillä, erityisesti DHEA:lla Cloninger-tyypin 1 alkoholisteja ja kontrolleja vertaillessa. DHA on yhdistetty kasvaneeseen herkkyyteen ratketa uudelleen alkoholiin, ja tämän perusteella tyypin 1 alkoholisteilla DEA olisi vaikuttamassa tähän herkkyyteen. DHEA on endokannabinoidi, vaikka se heikosti sitoutuukin endokannabinoidireseptoreihin (Kärkkäinen ym., 2013a).

Negatiivinen korrelaatio havaittiin tutkimuksissa AEA tasojen ja mGluR1/5-reseptorien tiheyksien välillä hippokampuksessa Cloninger-tyypin 1 alkoholisteilla. mGluR1/5-reseptorien aktivaatio ja AEA:n vapautuminen ovat elintärkeitä TRPV1-sädellylle synaptiselle plastisuudelle. Tyypillä 1 mGluR1/5 ja AEA tasot voisi liittyä TRVP1-säädeltyyn synaptiseen plastisuuteen. Kontrolleilla ja tyypin 2 alkoholisteilla tätä korrelaatiota ei ollut havaittavissa, ja koeryhmien välillä ero ei ollut merkittävä (Kärkkäinen ym., 2013a).

# 5 Johtopäätökset

Perehdyin opinnäytetyössäni alkoholismiin, siihen liittyviin neurotransmitterireseptoreihin, ja Markus Storvikin ryhmän tutkimuksiin serotonergisestä, gabaminergisestä, glutaminergisestä sekä endokannabinoidijärjestelmän neurotransmissiosta. Tutkimuksissa käytetyt koeryhmät olivat pieniä ja tulokset sen takia alustavia, joten sen suurempia johtopäätöksiä niiden pohjalta ei voida tehdä. Tarvitaan lisää tutkimuksia ja toistoja, jotta aineiston pohjalta johtopäätöksiä voi vetää. Koska tutkimuksissa oli vähän tutkimusyksilöitä, noin 10 koeryhmäänsä kohden, virhehavaintojen vaikutus lopputuloksiin voi olla suuri.

Tutkimus tuo kuitenkin lisää tietoa jo tehtyihin tutkimuksiin alkoholismiin liittyvistä neurotransmitterireseptoreista. Tutkimuksissa otetaan huomioon alkoholistien jaottelu eri alatyyppeihin, mitä välttämättä kaikissa aiemmin tuotetuissa tutkimuksissa ei ole tehty. Aiemmin on tehty tutkimusta mm. rotilla, mutta Storvikin ryhmässä käytetään ihmisten aivoja tutkimuksen kohteena, mikä sekin lisää tutkimusten arvoa.

Tutkimuksilla ei juurikaan ole päästy lähemmäs yhtä ryhmän tavotteista, eli uusien lääkehoitojen löytämistä akamprosaatin, disulfiraamin ja naltreksonin rinnalle (Mann, 2004). Tutkimuksilla kuitenkin on saatu merkittäviä uusia tutkimustuloksia ja selvitetty lisää alkoholismiin liittyvää aivokemiaa. Tutkimusten tulokset tukevat Cloningerin teoriaa, sillä neurotransmissio ja tulokset vaihtelevat tyypin 1 ja 2 alkoholistien välillä, mikä puolestaan tukee väitettä, että tyypit ovat erilaisia keskenään. Tulokset ovat lopulta hyvin suuntaa antavia, joten päätelmiä on vielä kyseenalaista tehdä. Selvää on, että alkoholismin seuraukset näkyvät neurotransmitteritasolla, mutta sen, voidaanko lopulta kehittää lääkkeitä vieroittautumiseen, näyttää vain tulevaisuus. Tarvitaan vielä paljon toistoja ja lisää tutkimusta aiheesta, jotta voidaan päästä lähemmäs tavoitteita ja avata alkoholismiin liittyviä syitä, muutoksia ja seurauksia neurotransmitteritasolla. Lisäksi on otettava huomioon, että jaottelu tyypin 1 ja 2 alkoholisteihin on hyvin karkea. Todellisuudessa vain harvat ovat näitä ääripäitä, ja useampien piirteet risteävät. Tämä vaikeuttaa diagnostiikkaa, ja herättää kysymysten, toimisivatko uudet hoidot rajatapauksilla.

Tulokset tukivat oletusta, että tyypin 2 alkoholisteilla serotonerginen systeemi toimisi huonosti, ja heidän käyttäytymistään voisi mahdollisesti hallita paremman serotonergisen neurotransmission myötä. Koska iän ja SERT:in määrän välillä ei havaittu korrelaatiota, voitaisiin olettaa, että serotonerginen aktiivisuus on alhaalla jo nuoresta pitäen, mikä voisi selittää varhaisen ajankohdan riippuvuuden synnylle.

Voidaan kuitenkin kyseenalaistaa, onko eettisesti oikein muokata potilaan aivokemiaa, ja miten tämä olisi ylipäätään mahdollista toteuttaa. Lisäksi Cloninger-tyypin 2 alkoholistien on todettu sitoutuvan huonosti hoitoihin, joten ongelmana saattaisi uuden hoitokeinon löydyttyäkin edelleen olla alkoholistien huono motivaatio hoitoon.

On epäselvää, onko muuttunut aivokemia syy alkoholismiin, vai seuraus alkoholinkulutuksesta. Mikäli se on jälkimmäistä, neurotransmission muuttaminen uusin lääkkein tuskin korjaisi riippuvuutta. Lisäksi jo syntyneet uudet synaptiset reitit, jotka liittyvät riippuvuuteen on vaikea korjata, ja vanhoja tottumuksia saada näin pois. Tutkimuksilla on saatu hyvää tietoa, miten neurotransmissio eroaa eri alkoholisteilla ja kontrolleilla, mutta perimmäiseen kysymykseen syy ja seuraussuhteista ei ole vastauksia saatu.

Lisäksi voitaisiin tutkia, olisiko psykoterapia alkoholisteille parempi hoitomuoto, kuin lääkintä. AA-kerhot ovat osoittautuneet tehokkaiksi vertaistuen verkostoiksi, ja lisäksi voitaisiin vielä panostaa yksilöpsykoterapiaan, ja uusien näkökulmien ja motivaation löytämiseen terapian keinoin. Yksilöpsykoterapiassa voitaisiin lähestyä alkoholismin ja riippuvuuden ongelmaa neuroplastisuuden näkökulmasta, ja hyödyntää sitä, miten terapeutti käyttää sosiaalisia aivojaan asiakkaidensa aivojen muokkaamisen välineenä. Tällaisen ihmisten välisen neurobiologisen prosessin avulla voitaisiin saavuttaa optimaalinen energian ja informaation kulku aivoissa. Näin voitaisiin mahdollisesti vaikuttaa siihen, miten vahvat riippuvuuden radat aivoissa vallitsevat. Psykoterapian avulla voitaisiin saavuttaa lisääntynyttä integraatiota aivopuoliskojen välillä, limbisen järjestelmän ja aivokuoren välillä, sekä primitiivisten aivoalueiden ja korkeamman älykkyyden aivoalueiden välillä. Tämä taas voisi johtaa lisääntyneeseen itsetietoisuuteen, ja tämän kautta parempaan elämänhallintaan. Mikäli alkoholistin tunteidensäätelyssä tai ongelman myöntämisessä on ongelmia, voisi lisääntynyt integraatio aivoalueilla johtaa dissosiaatioiden tiedostamiseen ja dysregulaation vähenemiseen (Cozolino, 2010).

Koska alkoholistien jälkeläisillä on suurempi riski sairastua alkoholismiin, voitaisiin olettaa, että näillä henkilöillä olisi geneettisen alttiuden lisäksi jäänyt lapsuudesta mahdollisesti vääriä malleja alkoholin käytön suhteen, tai dissosiaatiota lapsuuden traumaattisista kokemuksista. Tyypin 2 alkoholistien epävakaa, impulsiivinen, aggressiivinen ja antisosiaalinen persoonallisuus voisi olla seurausta ongelmista tunteiden säätelyssä ja mahdollisesti dissosiaatiosta limbisessä järjestelmässä. Juuri 2 tyypin alkoholismi on geneettisesti periytyvintä, ja tyypin 2 alkoholisteilla on usein ollut alkoholisti-isä. Tällaisissa alkoholistiperheissä mahdollisesti laiminlyödään tunnetaitojen ja itsetietoisuuden opettamista lapsille, ja tämä voisi johtaa kehittymättömämpään tunneälyyn, ja aiheuttaa ongelmia tunteiden hallinnassa. Näitä dissosiaatioita ja dysregulaatiota voitaisiin psykoterapiassa ratkoa aivoalueiden välillä lisääntyneen integraation avulla ja lisätä näin alkoholistin tietoisuutta omista tunteistaan ja niiden hallinnasta. Lisäksi terapiassa voitaisiin opettaa tunnetaitoja ja antaa keinoja tunteiden nimeämiseen ja tunnistamiseen. Lisääntynyt tunteiden säätely ja vähentynyt limbisen järjestelmän dissosiaatio voisi olla ratkaisu tyypin 2 alkoholistien suurimpiin ongelmiin, kuten hoitokielteisyyteen ja impulsiivisesti alkoholiin uudelleen sortumiseen (Cozolino, 2010).

# 6 Lähteet

Babor T.F., Hofmann M., Del Boca F.K., Hesselbrock V., Meyer R.E., Dolinsky Z.S. & Rounsaville B. (1992) Types of alcoholics: I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Archives of General Psychiatry* 49(8):599-608

Cloninger C.R., Bohman M. & Sigvardsson S. (1981) Inheritance of Alcohol Abuse. *Arch Gen Psychiatry* 38(aug): 861-868

Cloninger C.R., Sigvardsson S., & Bohman M. (1996) Type I and Type II Alcoholism: An update. *Alcohol Health & Research World* 20(1):18-23

Cloninger C.R. (1987a) Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 236:410-416

Cloninger C.R. (1987b) A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Archives of General Psychiatry* 44:573-588

Cloninger C.R. (1995) The psychobiological regulation of social cooperation. *Nature Medicine* 1:623-625

Cozolino L (2010), The Neuroscience of Psychotherapy – Healing the social brain, *W.W. Norton & Company*

Davies M. (2003). The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 28(4):263-274

Gilligan S.B., Reich T. & Cloninger C.R. (1988) Alcohol-related symphtoms in heterogeneous families of hospitalized alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 12(5):671-678

Glatz K., Mossner R. Heils A., ym. (2003) Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promoter-linked polymorphic region. *Journal of Neurochemistry* 86(5):1072-1078

Grobin A.C., Matthews D.B., Devaud L.L., & Morrow A.L. (1998) The role of GABA(A) reseptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl)* 139(1-2):2-19

Huttunen M (2015) Alkoholiriippuvuus (alkoholismi). *Duodecim terveyskirjasto*, artikkelin tunnus: dlk00196

Konishi T, Calvillo M, Leng A, Lin K, & Wan YY (2004) Polymorphisms of the dopamine D2 receptor, serotonin transporter and GABAA receptor β3 subunit genes and alcoholism in Mexican-Americans. *Alcohol* **32**: 45-52

Krystal J.H., Staley J, Mason G., Petrakis I.L., Kaufman J., Harris R.A. ym. (2006) Gamma-aminobutyric acid type A reseptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Archives of General Psychiatry* 63(9):957-968

Kupila J, Kärkkäinen O, Laukkanen V, Häkkinen M, Kautiainen H, Tiihonen J, & Storvik M (2015) [3H]Ifenprodil binding in post-mortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics: A whole-hemisphere autoradiography study . *Psychiatry Research: Neuroimaging* **231**: 197-201

Kupila J, Kärkkäinen O, Laukkanen V, Tupala E, Tiihonen J, & Storvik M (2013) mGluR1/5 receptor densities in the brains of alcoholic subjects: A whole-hemisphere autoradiography study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 202: 245-250

Kärkkäinen OK, Lehtonen M, Laukkanen V, Tupala E, Hyytiä P, Kautiainen H, Tiihonen J, Callaway JC, & Storvik M (2013a) Endogenous cannabinoids in amygdala and hippocampus in post-mortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol* 47:399-403

Kärkkäinen O, Kupila J, Häkkinen M, Laukkanen V, Tupala E, Kautiainen H, Tiihonen J, & Storvik M (2013b) AMPA receptors in post-mortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics: A whole-hemisphere autoradiography study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **214**: 429-434

Kärkkäinen O, Laukkanen V, Haukijärvi T, Kautiainen H, Tiihonen J, & Storvik M (2015) Lower [3H]Citalopram Binding in Brain Areas Related to Social Cognition in Alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 50(1):46-50

Laukkanen V, Kärkkäinen O, Kupila J, Kautiainen H, Tiihonen J, & Storvik M (2015) 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):62-67

Laukkanen V, Storvik M, Häkkinen M, Akamine Y, Tupala E, Virkkunen M, & Tiihonen J (2013) Decreased GABAA benzodiazepine binding site densities in postmortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol* 47:103-108

Loh E & Ball D (2000) Role of the GABAAb2, GABAAa6, GABAAa1 and GABAAg2   
receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochemistry International* **37**: 413-423

Mann K. (2004) Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. *CSN Drugs* 18(8):485-504

Mantere T., Tupala E. & Hall H. (2002) Serotonin transporter distribution and density in the cerebral cortex of alcoholic and nonalcoholic comparison subjects: a whole-hemisphere autoradiography study. *American Journal of Psychiatry* 159:599-606

Mulder R.T. (2002) Alcoholism and personality. *Aust N Z J Psychiatry* 36(1):44-52

Nurnberger JI, Foroud T, Flury L, Su J, Meyer ET, Hu K, Crowe R, Edenberg H, Gate A, Bierut L, Reich T, Schutkit M, & Reich W (2001) Evidenve for a locus on Chromosome 1 That Influences Vulnerability to Alcoholism and Affective Disorder. *Am J Psychiatry* **158**: 718-724

Storvik M, Häkkinen M, Tupala E, & Tiihonen J (2012) Whole-hemisphere autoradiography of 5-HT1B receptor densities in postmortem alcoholic brains. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 202:264-270

Storvik M, Haukijärvi T, Tupala E, & Tiihonen J (2008) Correlation between the SERT binding densities in hypothalamus and amygdala in Cloninger type 1 and 2 alcoholics. *Alcohol &* Alcoholism 43(1):25-30

Storvik M, Haukijärvi T, Tupala E, & Tiihonen J (2006) Nucleus accumbens serotonin transporters in alcoholics measured by whole-hemisphere autoradiography. *Alcohol* 40:177-184

Virkkunen M. & Linnoila M. (1990) Serotonin in early onset, male alcoholics with violent   
behavior. *Annals of Medicine* 22(5):327-331

Volkow ND (2007) Drugs, brain and behavior- The science of addiction. *National institute on Drug abuse*: 1-31

Von Knorring L., Von Knorring A.L., Smigan L., Lindberg U., & Edholm M. (1987a) Personality traits in subtypes of alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol* 48:523-527

Weidenfeld J., Newman M.E. & Itzik A. (2005) Adenocortical axis responses to adrenergic and glutamate stimulation are regulated by the amygdala. *Neuroreport* 16(11):1245-1249