

GABAERGINEN JÄRJESTELMÄ JA ALKOHOLISTITYYPIT

Heidi Ruusunen

Opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Oikeuspsykiatrian laitos

Maaliskuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Ruusunen, Heidi.: GABAerginen järjestelmä ja alkoholistityypit (GABAergic system and types of alcoholics)

Opinnäytetyö, 34 sivua

Ohjaajat: professori Jari Tiihonen ja dosentti Markus Storvik

Maaliskuu 2012

Avainsanat: alkoholismi, Cloninger, tyypin 1 ja 2 alkoholisti, GABA, GABAerginen järjestelmä

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli perehtyä tutkittuun tietoon eri tyypin alkoholisteista ja erityisesti heidän GABAergiseen järjestelmäänsä. Alkoholisteja on luokiteltu useampaankin eri alaluokkaan eri tutkijoiden toimesta. Sivuan tekstissäni useampaa niistä. Kertoessani alkoholismin taustoista ja hoidosta pyrin kuitenkin keskittymään Cloningerin luokitteluun tyypin 1 ja 2 alkoholisteista.

GABA on aivojen tärkein inhibitorinen välittäjäaine ja GABAerginen järjestelmä se osa hermostosta, jossa GABA vapautuu ja vaikuttaa. GABAergisessä järjestelmässä olevien erojen alkoholistien ja verrokkien välillä on arveltu toisaalta olevan seurausta runsaasta alkoholin käytöstä. Toisaalta arvellaan, että osa GABAergisen järjestelmän eroista voisi olla perimästä johtuvia ja siten myös alkoholismille altistavia.

Alkoholismia hoidettaessa pyritään huomioimaan mahdollisimman monia seikkoja, jotta hoito olisi kohdennettua ja myös mahdollisimman tuloksellista. Huomioitavat seikat perustuvat erityisesti alkoholismiin johtaneisiin tai vähintäänkin myötävaikuttaneisiin tekijöihin. Yksi näistä tekijöistä voi olla eroavaisuudet keskushermostomme ehkä merkittävimmissä välittäjäainejärjestelmässä, GABAergisessä järjestelmässä. Ymmärrys tämän suhteen on tarpeellista ja vaatii lisää tutkimustyötä.

SISÄLTÖ

1 Johdanto	4
1.1 GABA ja GABAerginen järjestelmä yleisesti	4
1.2 GABA-reseptorit	5
1.3 GABAergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkkeet	6
1.4 Alkoholismi	8
1.5 Alkoholistien luokittelu	10
1.5.1 Cloninger	10
1.5.2 Muut alkoholistien jaottelut	11
1.6 GABAerginen järjestelmä alkoholisteilla	13
1.7 GABAergisen järjestelmän merkitys alkoholismin periytyvyydessä	16
1.8 GABAerginen järjestelmä eri alkoholistityypeillä	17
1.9 Muita eroavaisuuksia	18
2 Alkoholiriippuvuuden lääkkeellinen hoito	19
2.1 Alkoholismin hoidossa käytettyjä ja tutkimuksen alla olevia lääkkeitä	19
2.2 Alkoholismin kohdennettu hoito	22
2.3 GABAergisen järjestelmän erojen hyödyntäminen eri alkoholistityypeillä	24
3 Pohdinta	26
Lähteet	28

1. JOHDANTO

1.1 GABA ja GABAerginen järjestelmä yleisesti

Gamma-aminovoihappo eli GABA on aminohapporakenteinen keskushermoston välittäjäaine, joka on vaikutukseltaan inhibitorinen. GABAergisellä järjestelmällä käsitetään sitä hermovälityksen osaa, jossa GABA vapautuu ja vaikuttaa. GABA erittyy hermopäätteistä isoivoissa, selkäytimessä ja pikkuaivoissa. Isoivoissa se erittyy corteksilta ja basaaliganglioista eli tyvitumakkeista, jotka ovat harmaan aineen muodostumia isoivojen alaosassa. Pikkuaivoissa se erittyy Purkinjen soluista, ja selkäytimessä se erittyy striatonigraalisista GABAergisistä neuroneista. GABAa on erityisesti lyhyissä välineuroneissa aivojen eri osissa (Koulu 2007). GABAa on tosin osoitettavissa myös plasmasta, samoin GABA-transaminaasia (Sherif ym. 1997).

GABAa välittäjäaineenaan käyttäviä hermosoluja on laajalti keskushermostossa. GABA vapautuu neuronista aktiopotentialin seurauksena synapsirakoon ja poistuu sieltä aktiivisesti joko presynaptisiin hermopäätteisiin tai ympäröiviin gliasoluihin (Koulu 2007).

GABA syntetisoituu glutamaattidekarboksylaasin (GAD) katalysoimana glutamaatista (Glu) (Watanabe ym. 2002) ja metaboloituu GABA-transaminaasin avulla meripihkahapon semialdehydiksi, joka taas voi metaboloitua Krebsin syklin kautta aspartaatiksi (Koulu 2007). GABAa syntetisoidaan vain niissä neuroneissa, jotka käyttävät sitä välittäjäaineenaan, ja siten myös GABAergisen neuronin tunnistamiseen voidaan käyttää GABAn katalysaattorin, GAD:n osoitusta (Bear ym. 2007).

1.2 GABA-reseptorit

GABA on ihmisaivojen tärkein inhibitorinen transmitteri (Barnard ym. 1998). Sen vaikutukset aivoissa saavat aikaan tuskaisuuden, ahdistuneisuuden ja masentuneisuuden lievittymistä. Lisäksi GABA on antikonvulsiivinen eli se ehkäisee kouristuksia (Errington ym. 2011).

GABA-reseptoreita ovat GABA_A, GABA_B ja GABA_C (Bormann ja Feigenspan 1995). GABA_A on ionikanavareseptori, joka rakentuu viidestä alayksiköstä (Lobo ja Harris 2008). Erilaiset alayksiköt $\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3, \delta$, ϵ , θ ja π , joita on yhteensä 16, antavat GABA_A-reseptorille mahdollisuuden erilaisiin ilmenemismuotoihin (Olsen ja Sieghart 2008). Kun reseptori aktivoituu, ionikanava aukeaa ja kloridi-ionit virtaavat hermosoluun sisään, jolloin hermosolu hyperpolarisoituu (Lobo ja Harris 2008). Hyperpolarisoitumisen seurauksena ulkopuoliset ärsykkeet saavuttavat vasteen GABA_A-reseptorissa heikommin (Maksimow ym. 2008). Eri lääkeaineiden sitoutumiskohtien runsauden ansiosta a-tyyppin GABA-reseptorit ovat lääkevaikutuksiltaan merkittävimpiä. GABA_A reseptoreiden alayksiköitä koodaavia genejä ovat muun muassa GABRA2, GABRG1 ja GABRB1. Ne sijaitsevat kromosomissa 4 (Enoch ym. 2012). Kromosomissa 15 sijaitsevat muun muassa GABRB3 sekä GABRA5, jotka myös koodaavat GABA_A-reseptoreiden alayksiköitä. Näiden kaikkien geenien osuutta alkoholismissa on myös tutkittu (Enoch ym. 2012).

GABA_B-reseptorit puolestaan ovat G-proteiinivälitteisiä (Sherif ym. 1997). Ne ovat aina inhibitorisia ja voivat välittää reseptorivaikutuksia sekä pre-, että postsynaptisesti (Siegel ym. 1999). Presynaptisesti sijaitessaan ne vaikuttavat kalsium- ja kaliumkanaviin ja reseptorien aktivaatio johtaa kalsiumin sisään virtauksen vähenemisen kautta välittäjäaineiden vapautumisen vähentymiseen (Siegel ym. 1999 ja Koulu 2007). Postsynaptisissa neuroneissa GABA_B-reseptorien aktivaatio saa aikaan kyseisen neuronin hy-

perpolarisaation (Koulu 2007). Sekä pre- että postsynaptiset GABA-reseptorit ovat inhibitorisia (Siegel 1999).

GABA_A-reseptorit puolestaan ovat GABA_A-reseptorien kaltaisesti ionikanavareseptoreita. GABA_A-reseptoreita on ainakin kaksi alatyyppeä ρ_1 ja ρ_2 (Bormann ja Feigenspan 1995). GABA_A-reseptoreiden ρ_1 -alatyyppeä löytyy retinalta ja ρ_2 -alatyyppeä lähinnä keskushermostosta, kuten cortexilta, hippokampuksesta, selkäytimestä, optisesta osasta keskiaivojen kattoa sekä pikkuaivoista (Bormann ja Feigenspan 1995). Corteksilla GABA_A-reseptoreita sijaitsee ohimo- ja otsalohkojen alueella (Osolodkin ym. 2008). On olemassa vielä maininta ρ_3 -alatyypistä reseptorista, mutta samanaikaisesti on kiistelty siitä, että voidaanko ρ_1 – ρ_3 -alatyyppejä sisältäviä reseptoreita oikeastaan pitää GABA_A-reseptoreina vai ovatko ne vain GABA_A-reseptoreiden variantteja (Olsen ja Sieghart 2008).

1.3 GABAergiseen järjestelmään vaikuttavat lääkkeet

Jokaisella GABA-reseptorilla on tietyt kiinnittymiskohdat, joihin reseptorin toimintaan vaikuttavat aineet voivat sitoutua. Sitoutuva aine voi olla täys- tai osittaisagonisti, tehostaen GABA-reseptorin inhiboivaa vaikutusta. Antagonisti estää GABA:n vaikutusta, ja käänteisagonisti puolestaan saa aikaan käänteisen vaikutuksen GABA-reseptorin normaalissa toiminnassa (Koulu 2007).

GABA_A-reseptorin toimintaan vaikuttavia lääkeaineita ovat bentsodiatsepiinit, barbituraatit, steroidianestetit, pikrotoksiini, penisilliini, sekä etanoli (Siegel ym. 1999). Bentsodiatsepiineilla on oma allosteerinen sitoutumiskohtansa GABA_A-reseptorikompleksissa, johon sitoutumalla bentsodiatsepiiniagonisti saa aikaan GABA_A-reseptorin konformaatiomuutoksen ja siten kloridi-ionien tehokkaamman solun sisäänvirtauksen. Seurauksena on GABA:n tehostettu inhibitorinen vaikutus (Uusi-Oukari ja Korpi 2010). Bentsodiatsepiineja käytetäänkin unilääkkeinä, anksiolyyteinä, epilep-

sialääkkeinä sekä anestesiassa (Syvälahti ym. 2007). Delirium tremensin eli juoppohulluuden hoidossa bentsodiatsepiinit ovat olleet jo vuosikymmeniä käytössä (Stern ym. 2010). GABA-välitteisten hermoimpulssien pitkittymisen seurauksena delirium tremensin oireet, joita ovat mm. hikoilu, takykardia, ahdistuneisuus ja kouristusherkyys, lievittyvät (Leppävuori ja Alho 2007). Lisäksi bentsodiatsepiinien tiedetään aiheuttavan anterogradista amnesiaa (Savic ym. 2005). Bentsodiatsepiinien vaikutukset muistiin välittyvät GABAa-reseptoreiden $\alpha 1$ - ja mahdollisesti myös $\alpha 5$ -alayksiköiden kautta. $\alpha 5$ -alayksiköllisiä GABAa-reseptoreita sijaitsee hippokampuksen alueella, joka on keskeinen aivojen rakenne muistin osalta ja $\alpha 1$ -alayksikkö on osana 60 % GABAa-reseptoreita (Savic ym. 2005).

Barbituraatit pidentävät GABAa-reseptorikompleksin kloridikanavan aukioloaikaa ja suurina pitoisuuksina voivat olla toksisia (Koulu 2007). Barbituraatteja käytetään pääasiallisesti niiden keskushermostoa lamaavan ominaisuuden vuoksi yleisanestesiassa sekä antikonvulsiivisen ominaisuuden vuoksiantiepileptisenä lääkkeenä (Syvälahti ym. 2007). Steroidianesteetit altesiini ja eltanoloni vaikuttavat GABAa-reseptorin kautta, mutta kumpikaan niistä ei ole enää käytössä niiden aiheuttamien allergisten reaktioiden vuoksi (Olkola ym. 2007). Etanoli sitoutuu GABAa-reseptorissa samaan kohtaan eräiden yleisanesteettien kanssa (Koulu 2007) ja sen vaikutukset ovat lievästi euforisoivia, ahdistusta lievittäviä, sedatoivia, antikonvulsiivisia sekä motorista suorittamista heikentäviä (Korpi 2007). Alkoholii siis myös tehostaa GABAn vaikutusta sitoutumalla GABAa-reseptoreihin (Finn ym. 2010). Alkoholii yhteiskäytössä barbituraattien kanssa tehostaa barbituraattien vaikutusta ja pitkäaikainen alkoholin käyttö lisää barbituraattien sietokykyä (Syvälahti ym. 2007). Myös pikrotoksiini on mainittu GABAa-reseptorin toimintaan vaikuttavana aineena. Se toimii antagonistina, joka lyhentää GABAa-reseptorin kloridikanavan aukioloaikaa

(Siegel ym. 1999). Penisilliinin on raportoitu tukkivan GABAa-reseptorin kloridikanavan (Siegel 1999).

GABA_B-reseptoreihin vaikuttavia lääkkeitä ovat baklofeeni ja faklofeeni (Koulu 2007). Baklofeeni on selektiivinen GABA_B-reseptorin agonisti, joka vaikuttaa presynaptisesti (Leggio 2009). Baklofeenia käytetään spastisuuden hoitoon (Helen ym. 1993) ja sen on raportoitu vähentävän alkoholin liikakäyttöä (Addolorato ym. 2002). GABA_B-reseptorin antagonistina on mainittu faklofeeni (Koulu 2007).

GABA_C-reseptoreihin vaikuttavia yhdisteitä ovat TPMPA ja GABA. TPMPA (1,2,5,6-Tetrahydropyridiini-4-yl), metyyli fosfinichappo, toimii selektiivisenä kilpailevana antagonistina ja sitä käytetään anksiolyyttinä, unilääkkeenä sekä vahvistamaan kognitiivisia toimintoja. GABA toimii agonistina. GABA_C-reseptoreiden farmakologiasta tiedetään vasta vähän, sillä ainakaan toistaiseksi ei ole voitu osoittaa reseptoriin sitoutuvan erityisen spesifisiä ligandeja, jolloin reseptorin merkitys viestin välittäjänä kasvaisi (Osolodkin ym. 2008).

1.4 Alkoholismi

Suomessa alkoholin kulutus on viimeisimpien tutkimustulosten mukaan noin 10,4 litraa 100-prosenttista alkoholia asukasta kohden vuodessa, mikä on kansainvälisissä vertailuissa paljon (Karlsson 2009). Alkoholia juodaan monestakin syystä, mutta yleisesti ottaen sen euforisoivien vaikutusten vuoksi. Alkoholi rentouttaa ja vähentää stressiä, mikä koetaan myönteisenä seurauksena (Edenberg ja Foroud 2006). Alkoholin runsaalla ja pitkäaikaisella käytöllä on kuitenkin epäedullisia seurauksia sekä terveydelle että sosiaalisille suhteille, minkä vuoksi alkoholin käytössä tulisi pidättäytyä kohtuudessa (Spanagel 2009).

Alkoholin suurkulutuksen raja ylittyy, mikäli mies käyttää alkoholia yli 24 tai nainen yli 16 ravintola-annosta viikossa tai mikäli miehen kertakäyttö ylittää 7 ja naisen 5 ravintola-annosta (Salaspuro 2007). Yksi ravintola-annos on n. 12 g 100-prosenttista alkoholia, vastaten 0,33 l pullollista keskiolutta tai siideriä, 12 cl mietoa viiniä tai 4 cl annosta väkevää viinaa (Stakes, 2004–2007). Alkoholin suurkulutus altistaa alkoholin käytöstä aiheutuville liitännäissairauksille, alkoholiriippuvuudelle sekä toleranssin kehittymiselle (Therapondos ym. 1999). Alkoholismiin kehittymiseen vaikuttavat sekä perinnölliset tekijät että ympäristö (Edenberg ja Foroud 2006).

Lisäksi on olemassa niin sanottuja ongelmajuojuja, jotka eivät välttämättä ole alkoholisteja tai alkoholin suurkuluttajia, vaan heidän juomisensa aiheuttaa ongelmia joko heille itselleen tai heidän ympäristölleen. Heidän juomistyyhinsä voi esimerkiksi johtaa aina sammumiseen (Salaspuro 2007).

Alkoholismille on tavanomaista henkilön pakottava tarve käyttää alkoholia usein, huolimatta siitä, että toistuva käyttö saattaa aiheuttaa terveydellisiä tai sosiaalisia ongelmia (Huttunen 2011). Tuo pakottava tarve voidaan määritellä myös riippuvuudeksi. Alkoholiriippuvuudessa olennaista on se, että alkoholista pidättäytyessä kehittyy kielteisiä tunnetiloja (Koob ja Le Moal 2008). Nämä kielteiset tunnetilat ovat seurausta allostaattisesta kuormasta eli elimistön neuro-endokrinologisen järjestelmän muutoksista pitkäaikaisen stressin seurauksena (Koob ja Le Moal 2008). Allostaattinen kuorma liittyy olennaisesti myös siihen, että alkoholiriippuvaisella henkilöllä käyttäytymistä ohjaavat aivojen palkitsemisjärjestelmät ovat toiminnaltaan häiriintyneet (Koob ja Le Moal 2008).

Alkoholismiin liittyy myös olennaisesti alkoholitoleranssin sekä alkoholiriippuvuuden kehittyminen. Nautitun alkoholin määrä kasvaa samalla kun käyttökerrat lisääntyvät ja lopulta alkoholin käyttö muuttuu keskeiseksi asiaksi elämässä (Therapondos ym. 1999). Runsaaseen alkoholin käyttöön liittyvät myös vieroitusoireet, jotka

ilmenevät alkoholin käytön loputtua saattaen olla hyvinkin rajut, saaden henkilön edelleen juomaan (Salaspuro 2007).

Alkoholismi on yhteiskunnallinen terveysongelma ja verrattavissa krooniseen sairauteen, joka aiheuttaa huomattavasti liitännäissairauksia ja ennenaikaisia kuolemia sekä yhteiskunnallisia kustannuksia (Leggio ym. 2009). 10–20 % kroonisista alkoholin käyttäjistä aiheuttaa itselleen pysyviä elinvaurioita, ja vaikkakin kaikki elimet altistuvat alkoholin toksisille vaikutuksille, ovat muutokset haimassa, maksassa ja aivoissa huomattavimpia. Maailmanlaajuisesti alkoholi myötävaikuttaa 3,2 %:ssa kuolemantapauksista (Spanagel 2009).

1.5 Alkoholistien luokittelu

Alkoholistit voidaan luokitella useaan alaryhmään. Tavoitteena on tunnistaa tietyn tyyppiset alkoholistit sekä heitä yhdistävät tekijät ja siten löytää samantyyppisille alkoholisteille heille kohdistettu hoitomuoto. Alkoholistien luokittelu eri alatyyppeihin voi olla hyvinkin haastavaa, sillä heiltä kaikilta on löydettävissä paljon yhteneviä piirteitä, mutta alkoholismin puhkeamiseen johtaneet tekijät ovat usein selkeimpiä piirteitä, joihin luokittelu on perustettu. Harvoin luokittelu perustuu kuitenkin vain yhteen tekijään. Muita alkoholistien luokitteluun vaikuttavia piirteitä ovat muun muassa alkoholismin puhkeamisikä, juomistyyli, perhetaustat, perinnöllisyys, luonteenpiirteet sekä mahdolliset psyykkiset sairaudet (Leggio ym. 2009).

Alkoholisteja on luokitellut kahteen luokkaan Jellinek vuonna 1960, Cloninger vuonna 1981 sekä Babor vuonna 1992. Kolmeen luokkaan alkoholistit luokittelivat Hill vuonna 1992 sekä Hauser ja Rybakowski vuonna 1997. Useampaan kuin kolmeen luokkaan alkoholisteja on luokitellut muun muassa Lesch ym. vuonna 1998 ja Moss ym. vuonna 2007. Luokitteluissa on huomattavia eroja, mutta

myös päällekkäisyyksiä. Seuraavassa (luku 1.5.1) kuvataan tarkemmin Cloningerin luokittelu, muihin luokituksiin (luku 1.5.2) luodaan vain lyhyempi katsaus.

1.5.1 Cloninger

Cloninger tarkkaili ruotsalaisilta alkoholisteilta adoptoituja lapsia ja heistä kerättyjä tietoja ja kehitti sen perusteella muita luokituksia suurpiirteisemmän teorian, joka perustuu alkoholistien persoonallisuuteen (Cloninger ym. 1981). Cloningerin luokittelemat alkoholistit tyypit 1 ja 2 ovat käytännössä toistensa vastakohtat alkoholisoitumiseen johtaneiden tekijöiden ja alkoholikäyttämisen suhteen (Cloninger ym. 1981). Tyypin 1 alkoholistit ovat luonteeltaan taipuvaisia ahdistuneisuuteen ja huolestuneisuuteen sekä muiden miellyttämiseen. He aloittavat juomisen yli 25-vuotiaana, ovat sukupuoleltaan joko miehiä tai naisia, ja tavoittelevat alkoholin juomisella helpotusta vaikeaan oloon (Reulbach ym. 2007). He ovat alttiita perheen vaikutteille. Heillä on myös todettu olevan heikkoa dopamiinijärjestelmässä (Cloninger 1995). Tyypin 1 alkoholistit reagoivat tyypin 2 alkoholisteja paremmin hoitoon.

Tyypin 2 alkoholistit taas aloittavat juomisen jo alle 25-vuotiaana, ovat sukupuoleltaan lähinnä miehiä (Roache ym. 2008), juovat paljon ja lähinnä alkoholin aiheuttaman hyvänolontunteen vuoksi. Heillä on vaikeuksia pidättäytyä alkoholista. He saattavat hakea hyvänolon tunnetta myös muista aineista kuin alkoholista (Cloninger 1995). Luonteeltaan he ovat epäsosiaalisia, impulsiivisia ja alttiita hankaluuksille (Reulbach ym. 2007). He myös pyrkivät vahvasti uusiin kokemuksiin, eivätkä välttä vahingoittumista (Cloninger 1995). Lisäksi jo lapsena he osoittavat muun muassa välinpitämättömyyttä muita kohtaan (Cloninger 1995). Tyypin 2 alkoholisteilla on myös ajateltu olevan vahva perinnöllinen tausta alkoholismille heidän isänsä puolelta (Cloninger ym. 1981). Heidän serotoniinijärjestelmä on toiminnaltaan poikkeava (Pombo ja Lesch 2008) ja serotoniinin sekä serotoniinin esiasteen, tryptofaanin, pitoisuudet

ovat normaalia alhaisemmat (Cloninger 1995). Juuri nämä neurokemialliset puutteet on myös liitetty tyyppin 2 alkoholistien luonteenpiirteisiin myötävaikuttaviin tekijöihin (Cloninger 1995).

1.5.2 Muut alkoholistien jaottelut

Jellinekin eroteltua alkoholistit viiteen luokkaan huomattiin kahden niistä luokista käsittävän alkoholisteja, jotka ovat fyysisesti alkoholista riippuvaisia. Nämä kaksi luokkaa gamma ja delta eroavat toisistaan lähinnä delta-tyypin kykenemättömyytenä pidättäytyä alkoholista, kun taas gamma-tyyppi kykenee pidättäytymään, mutta juodessaan menettää kontrollin (Jellinek EM 1960).

Babor puolestaan tutki amerikkalaisia laitoksissa asuvia alkoholisteja ja päätyi luokittelemaan heidät tyyppin A ja B alkoholisteihin, jotka muistuttavat läheisesti Cloningerin tyyppin 1 ja 2 alkoholisteja. Merkittävänä erona kuitenkin on B-tyypin alkoholistien mahdollisuus olla joko naisia tai miehiä, kun taas Cloningerilla 2-tyypin alkoholistit ovat lähes yksinomaan miehiä (Leggio ym. 2009).

Kaksijakoisia malleja on kritisoitu niiden yksinkertaisuudesta. Mallien ei ole katsottu olevan tarpeeksi moniulotteisia kliiniseen käyttöön. Vuonna 1992 Hill luokitteli alkoholistit kolmeen tyyppiin, joista kaksi ensimmäistä vastaavat käytännössä Cloningerin tyyppiä 1 ja 2 ja kolmas on muilta ominaisuuksiltaan yhtenevä tyyppin 2 kanssa, mutta eroaa siinä, että se on vaikeammin alkoholisoitunut ja isän rooli alkoholisoitumiseen myötävaikuttavana tekijänä puuttuu. Hill päätyi luokitukseen tutkittuaan kaukasialaisia alkoholi-riippuvaisia veljeksiä ja heidän ensimmäisen asteen sukulaisia (Leggio ym. 2009).

Yksi nelijakoisista malleista on Leschin ja hänen kollegoidensa kehittämä malli vuonna 1988, joka perustuu sukurasitteeseen, psykopatologiaan ja neurobiologisiin tekijöihin (Pombo ja Lesch 2008). Lyhykäisydessään sen mukaan tyyppin 1 alkoholistit ovat vetäytyvää tyyppiä ja ovat niin sanottuja tapajuoja ja jatkavat juomistaan

estääkseen vierotusoireita. Tyypin 2 alkoholistit ovat itsensä lääkit-sijöitä ja juovat alkoholin rentouttavan ominaisuuden vuoksi. Tyypin 3 alkoholistit ovat masentuneita ja hakevat alkoholist antidep-ressanttia, ja tyypin 4 alkoholisteilla on vakavin alkoholismiin joh-tanut syy. Heillä on usein aivojen toiminnassa häiriöitä, käyttäyty-mishäiriöitä sekä sosiaalisia ongelmia jo nuoruudessa (Leggio ym. 2009).

1.6 GABAerginen järjestelmä alkoholisteilla

Alkoholin vaikutukset keskushermostossa ovat laajat ja epäspesifi-set, ja siksi onkin vaikea erottaa primaariset vaikutukset sekundaar-rista (Davis ja Wu 2001). Selvää kuitenkin on, että sekä alkoholi-lin lyhytaikaisella että pitkäaikaisella käytöllä on vaikutuksia kes-kushermoston välittäjäainejärjestelmiin ja välittäjäainepitoisuuksiin (Fadda ja Rossetti 1998). GABAerginen järjestelmä, keskusher-moston suurimpana inhibitorisena välittäjäainejärjestelmänä, yh-dessä glutaminergisen järjestelmän, keskushermoston tärkeimmän eksitatorisen välittäjäainejärjestelmän, kanssa hyödyntää viestien välittämiseen yli 80 % aivojen välittäjäaineradoista (Fadda ja Ros-setti 1998). Kroonisen alkoholinkäytön aiheuttamat muutokset ky-seisissä välittäjäainejärjestelmissä ovat yksi selittävä tekijä alkoho-liriippuvuuden kehittymiselle (Fadda ja Rossetti 1998).

Alkoholin vaikutukset kohdistuvat lähinnä GABAa-reseptoreiden toimintaan, mutta myös GABA_B-reseptoreihin (Allan ym. 1991). Alkoholin käytön on todettu aiheuttavan GABAa-reseptoreissa fos-forylaation kautta ionikanavan muodonmuutoksen ja tämän on aja-teltu todennäköisesti olevan yhdentyypinen kontrollointimeka-nismi alkoholi-altistuksen aiheuttamille neuronivasteille (Wafford ja Whiting 1992). Toisenlaisena mekanismina pidetään GABAa-reseptoreiden mRNA:n ilmentymisen muuttumista kroonisen alko-holin käytön seurauksena, jolloin kyseisten reseptoreiden alayksi-köt ilmentyvät poikkeavana kokoonpanona (Devaud ym. 1995) ai-nakin ventraalisen tegmentumin ja hippokampuksen alueella

(Charlton ym. 1997). Lisäksi esimerkiksi *Macaca fascicularis* – apinoilla suoritettu tutkimus osoitti, että alkoholin käytön itsesäätelyn seurauksena amygdalan GABAa-reseptoreiden sensitiivisyys bentsodiatsepiineille laski (Anderson ym. 2007). Toisaalta eräs rotilla suoritettu tutkimus on osoittanut, että mikäli GABAa-reseptorissa on Alpha4-alayksikkö, niin silloin alkoholin käyttö jo lähtökohtaisesti on vähäistä tai vähintään kohtuullista (Rewal ym. 2009).

Myös GABA-transaminaasi ja itse GABA-pitoisuuksissa on havaittu eroja. Verihiutaleiden GABA-T-pitoisuuden on todettu olevan matala alkoholisteilla (Sherif ym. 1997). Verihiutaleiden GABA-T:n on todettu muistuttavan tietyn piirtein aivoissa vaikuttavaa GABA-T:tä (Sherif ym. 1994). On myös pohdittu että voisiko verihiutaleiden GABA-T:n pitoisuuden lasku olla viite alkoholismiin taipuvaisuudelle vai onko se seurausta alkoholin käytöstä (Sherif ym. 1997). Erään tutkimuksen mukaan etanoli saa aikaan rotilla ekstrasellulaaritulassa olevan GABA-pitoisuuden laskun ventraalisen pallidumin alueella (Kempainen ym. 2010). Samaisessa tutkimuksessa verrattiin etanolin vaikutuksia ventraalisen pallidumin alueella rotilla, jotka nauttivat runsaasti alkoholia (AA), ja rotilla, jotka eivät halua alkoholia (ANA). Merkittävänä löydöksenä oli, että GABA:n pitoisuuden lasku oli selvästi merkittävämpää ANA-rotilla. Kokonaisuudessaan tutkimuksen tulos on merkittävä lähinnä siksi, koska ventraalinen pallidum on aivojen rakenne, joka osallistuu mielihyvän välitykseen sekä luonnollisesti, että päihteiden vaikutuksen voimistamana (Suo-Yrjö 2010).

Huomioitavaa myös on, että alkoholi inhiboi glutaminergisen järjestelmän NMDA-reseptoreita, jotka puolestaan saavat aikaan GABAa-reseptoreiden toiminnan voimistumisen (Davis ja Wu 2001). Siten alkoholin aiheuttamat muutokset GABAergisessä järjestelmässä ovat ainakin osittain myös sekundaarisia vasteita muiden välittäjäainejärjestelmien tavalle reagoida alkoholiin (Fadda ja Rossetti 1998). Samoin sekundaarisena vasteena voidaan ajatella alko-

holinkäytön aiheuttamia muutoksia pyridoksaalifosfaatin (PLP) pitoisuuteen veressä. Pyridoksaalifosfaatti on lyhykäisydessään B6-vitamiinin aktiivinen muoto, joka toimii koentsyyminä (Lumeng ja Li 1974) glutamaattidekarboksylaasille (GAD) ja GABA-transaminaasille (GABA-T), ja osallistuu siten itse asiassa jokseenkin merkittävästi GABAergisen järjestelmän toimintaan (Storici ym. 2004). Eräässä tutkimuksessa huomattiin, että suurella osalla alkoholisteja PLP-pitoisuus veressä on hyvin matala (Lumeng ja Li 1974). Tutkimuksessa oli poissuljettu tutkittavilta hematologiset sairaudet sekä maksan toiminnan tuli olla normaalia.

Osalla alkoholisteista on myös todettu plasman GABA-pitoisuuksissa vajautta, joka ilmenee 3–4 viikon kuluttua katkaisuhoidon aloittamisesta. Heti katkaisuhoidon alussa mitatut pitoisuudet ovat normaalit (Petty ym. 1993). Useita muitakin tutkimuksia on tehty alkoholistien GABA-pitoisuuksista koskien plasmaa ja aivo-selkäydinnestettä. Yleensäkin matalista plasman GABA-pitoisuuksista alkoholisteilla raportoivat Petty ja Sherman (1984) sekä Coffman ja Petty (1985). Aivo-selkäydinnesteen GABA-pitoisuuksista on tehty useampi tutkimus, joissa ei kylläkään ole otettu kantaa siihen, miten tulokset ovat yhteydessä alkoholistien alkoholinkäyttöön. Joka tapauksessa Hawley ym. (1981) sekä Roy ym. (1990) osoittivat tutkimuksessaan, että alkoholisteilla aivo-selkäydinnesteen GABA-pitoisuus on normaali. Toisaalta Goldman ym. (1981) osoittivat tutkimuksessaan, että alkoholisteilla, joilla oli suurentunut GABA-pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä, oli vähemmän kohtauksia. Myös GABAa-reseptoreiden pitoisuuksien eri aivojen alueilla on todettu olevan alentuneita (Freund ja Ballinger 1988). Toisaalta taas toisessa tutkimuksessa on todettu alkoholisteilla olevan enemmän GABA:n kiinnittymiskohtia aivoissa verrattuna terveisiin ihmisiin, mutta GABA:n affiniteetti ei ole muuttunut (Sherif ym. 1997).

1.7 GABAergisen järjestelmän merkitys alkoholismin periytyvyydessä

Alkoholistien GABAergisen järjestelmän poikkeavuudet eivät ainoastaan johdu alkoholin käytön seurauksista, vaan tutkimukset osoittavat, että myös geeniperimässä on todettu poikkeavuuksia, jotka ovat johtaneet muun muassa GABAergisen järjestelmän poikkeavaan ilmentymiseen nimenomaan alkoholistisuvuissa (Edenberg ja Foroud 2006). Muun muassa COGA (The collaborative study on the genetics of alcoholism) -tutkimuksessa (Reich 1996) havaittiin yhteys 4 kromosomissa sijaitsevien useampien GABAA-reseptorigeenien ja alkoholismin välillä (Edenberg ja Foroud 2006). Edenberg ym. 2004 havaitsivat kromosomissa 4 sijaitsevan GABAA-reseptorin alayksikön koodaamista ohjaavan GABRA2-geenin haplotyyppin yhteyden alkoholiriippuvuuden kehittymiseen. GABRA2-geenin kolme yksittäistä yhden nukleotidin polymorfismia (SNP) (rs279869, rs279858 ja rs279837) ovat Japanissa tehdyn tutkimuksen perusteella osoittautuneet liittyvän siihen, miten alkoholin vaikutukset koetaan subjektiivisesti (Roh ym. 2010). Alkoholin vaikutusten kokemisen on todettu olevan yhteydessä riskiin sairastua alkoholismiin.

Mikäli alkoholin vaikutukset koetaan vähäisinä ja eletään yhteiskunnassa, jossa juodaan keskimäärin paljon, lisää se riskiä sairastua alkoholismiin (Schuckit 1994). Samankaltaiseen lopputulokseen on tultu myöhemmin tutkimuksessa, jossa pyrittiin huomioimaan myös muita mahdollisia tekijöitä, kuten perhe, myötävaikuttamassa ongelmalliseen alkoholin käyttöön (Trim ym. 2009). Mekanismia ei ainakaan aikaisemmin tiedetty, mutta ajateltiin, että syynä voisi olla se, että vähäisten alkoholivaikutusten vuoksi henkilö ajautuu juomaan useammin ja runsaammin (Schuckit 1994). Tätä asiaa on tutkittu tarkemmin myöhemmin tarkastelemalla 12–14-vuotiaita, joilla alkoholivaikutukset ovat vähäisiä. Tutkimustulosten perusteella tultiin siihen lopputulokseen, että heillä on taipumus rankempaan juomiseen ja alkoholiin liittyviin ongelmiin suoranaisesti,

mutta myös osittain välillisesti ikätovereidensa kautta (Schuckit ym., the ALSPC study team 2008).

Myös muissa kromosomeissa olevien GABA-reseptoreita ohjaavien geenien yhteyttä alkoholismiin kehittymiselle on tutkittu (Kaprio 2003) ja joitain yhteyksiäkin on havaittu, kuten kromosomissa 15 sijaitsevan GABRB3-geenin ja alkoholismiin välillä, mutta vain mikäli geeni on peritty isän puolelta (Song ym. 2003). Toisen tutkimuksen mukaan GABRB3-geenin G1+-alleelin omaavilla henkilöillä ilmenee vaikeutta kieltäytyä alkoholista sosiaalisen paineen alla, samoin kuin G1+-alleelin omaavat turvautuvat helpommin alkoholiin negatiivisten asioiden yhteydessä (McD ym. 2004). Samankaltainen löydös kuten GABRB3-geenillä, viitaten periytyvyyteen, on tehty niin ikään kromosomissa 15 sijaitsevan GABRA5-geenin alleelin osallisuudesta alkoholismiin syntyyn. Havainto pätee etenkin valkoihoiseen ihmisrotuun käytettäessä alkoholismiin kriteereinä ICD-10tä (Song ym. 2003). Myös GABRB1-geenillä on arveltu olevan osuutta alkoholismiin synnyssä (Parsian ja Chang 1999). Myös muita geenejä, kuin GABA-reseptoreita koodaavia, on yhdistetty alkoholismiin perinnöllisyyteen vaikuttaviksi. Näitä ovat esim. geenit, jotka koodaavat alkoholia metaboloivia entsyymejä (alkoholidehydrogenaasi- ja aldehydidehydrogenaasientsyymi) ja NMDA-reseptoria (Dodd ym. 2006).

On selvää, että tietynlainen geeniperimä myötävaikuttaa osaltaan alkoholismiin puhkeamiseen. Yksittäistä alkoholisoitumista aiheuttavaa geeniä ei ole kuitenkaan löydetty, vaan tiettyjä geenejä on todettu ilmentyvän alkoholisteilla verrokkeja enemmän (Edenberg ja Foroud 2006).

1.8 GABAerginen järjestelmä eri alkoholistityypeillä

Gabaergisen järjestelmän toiminnasta eri alkoholistityypeillä on muutamia tutkimustuloksia. Niiden perusteella on todettu GABAergisessä järjestelmässä olevan joitakin eroja eri alkoholistityypeillä. Eroja on GABAergistä järjestelmää koodittavien geenien ilmen-

tymisessä (Noble ym. 1998), jolloin niiden voidaan ajatella vaikuttavan GABAergisen järjestelmän muodostumiseen tai ilmentymiseen ja toisaalta eroja on myös järjestelmän toiminnassa (Sherif ym. 1996), jolloin tulee huomioida, voisivatko erot olla myös seurausta alkoholin käytöstä.

GABRB3-geenin G1-alleelin esiintyvyydessä on todettu olevan selkeä ero runsaasti juovien alkoholistien, alkoholistien ja ei-alkoholistien välillä siten, että runsaasti juovilla alkoholisteilla G1-alleelia esiintyy vähiten ja ei-alkoholisteilla eniten (Noble ym. 1998).

Useita muitakin GABAergiseen järjestelmään enemmän tai vähemmän liittyviä eroja on todettu alkoholistien ja verrokkien välillä. Muun muassa verihiutaleiden GABA-transaminaasipitoisuuden on todettu olevan alkoholisteilla terveisiin verrokkeihin nähden matalampi ja kun asiaa on tutkittu tarkemmin, on huomattu, että etenkin tyypin 1 alkoholisteilla tämä pitoisuus on matalampi. Samaisessa tutkimuksessa huomattiin, että tyypin 2 alkoholisteilla ero verrokkeihin nähden ei ollut niin merkittävä, mutta huomioitavaa on, että tutkimuksessa oli liian vähän tutkittavia, jotta tulosta voitaisiin pitää yksiselkoisen luotettavana (Sherif ym. 1997).

1.9 Muita eroavaisuuksia

Myös MAO-B:n (monoamiinioksidaasi B) aktiivisuudessa on todettu olevan eroavaisuuksia tyypin 1 ja tyypin 2 alkoholisteilla, siten, että MAO-B-entsyymi on tyypin 2 alkoholisteilla aktiivisuudeltaan 25–30 % vähäisempi verihiutaleissa kuin tyypin 1 alkoholisteilla tai verrokeilla (Sherif ym. 1997). Tämä ei välttämättä liity GABAergiseen järjestelmän osuuteen alkoholismissa mitenkään, mutta on havaintona mielenkiintoinen, kun tiedetään, että yksi masennuksen hoitokeinoista on MAO-B-entsyymin toiminnan inhiboiminen (Wimbiscus ym. 2010). Masennus yhtenä mielenterveyden häiriönä taas osaltaan on usein alkoholismiin liittyvä (Niciu ym. 2009).

2 Alkoholiriippuvuuden lääkkeellinen hoito

2.1 Alkoholismin hoidossa käytettyjä ja tutkimuksen alla olevia lääkkeitä

Alkoholismia hoidettaessa on huomioitava sosiaaliset ja käyttäytymisseikat alkoholismin myötävaikuttavina tekijöinä (Heilig ja Egli 2006). Käypä hoidon mukaan psykososiaaliset hoitomuodot ovatkin alkoholismin hoidossa koko hoidon perusta, mutta lääkehoidolla voidaan parantaa hoidon tulosta (Käypä hoidon-työryhmä 2011). On tutkittu, että 70 % alkoholisteista jatkaa juomista vuoden sisällä hoidon aloittamisesta, mikäli psykososiaaliseen terapiaan ei liitetä lääkehoitoa (Johnson 2010).

Alkoholiriippuvuuden hoidossa Euroopan lääkevirasto on hyväksynyt disulfiraamin, naltreksoni sekä akamprosaatin. Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto on hyväksynyt lisäksi injektoitavan pitkävaikutteisen naltreksonin (Popova ym. 2011). Vertailuna esimerkiksi Intiassa alkoholismin hoidossa yleisesti hyväksytyt lääkkeet ovat yhtä lailla disulfiraami, naltreksoni sekä akamprosaatti (Palatyy ym. 2011). Suomessa Käypä hoito -työryhmä listaa alkoholismin lääkehoidoksi edellä mainittujen lisäksi nalmefeenin, odanseptronin, baklofeenin, ketiapiinin sekä topiramaatin. Toki näiden käyttö on paljon rajatumpaa kuin kolmen yleisimmän (Käypä hoito 2011).

Disulfiraami estää etanolin aineenvaihduntatuotteen, asetaldehydin, dehydrogenaasia (Diehl ym. 2010). Mikäli henkilö nauttii alkoholia disulfiraamia ollessa elimistössä, kertyy asetaldehydiä elimistöön ja haittavaikutuksina ilmenee ihon punoitusta, päänsärkyä, pahoinvointia ja mahdollisesti oksentelua (Bradley 1992). Disulfiraamin käytön tulee olla valvottua, jotta se toteutuu säännöllisenä ja jotta saavutetaan hyvät hoitotulokset (Laaksonen ym. 2008). Huomioitavaa on myös, että implantoitu disulfiraami ei tuota yhtä

hyviä hoitotuloksia kuin säännöllisesti suun kautta otettu, koska implantoidussa disulfiraamin pitoisuus veressä ei nouse riittäväksi (Alho 2010). Erään tutkimuksen mukaan disulfiraamin valvottu käyttö sai aikaan parempia tuloksia (alkoholistien alkoholin käyttö väheni ja elämänlaatu parani) alkoholismien hoidossa naltreksoniin ja akamprosaattiin verrattuna (Laaksonen ym. 2008). Disulfiraamia on käytetty yli 50 vuotta alkoholismien hoidossa (Wright ym. 2006).

Naltreksoni taas on opioidireseptoriantagonisti, ja sitä käytetään alkoholismien hoidossa, koska sen on todettu vähentävän alkoholista saatavaa hyvänolontunnetta ja täten myös alkoholin käyttöä alkoholisteilla (De Sousa ym. 2004). Lisäksi naltreksonia pidetään turvallisena ja hyvin siedettynä (Galloway ym. 2005). Opioidireseptoriantagonistina toimii myös nalmefeeni, jota on verrattu naltreksoniin alkoholisten hoidossa, ja kummankin näistä on todettu yhtä lailla vähentävän alkoholin käyttöä alkoholisteilla, jotka eivät edes yritä vähentää alkoholin käyttöä (Drobes ym. 2003). Niiden on todettu jopa vähentävän spontaania juomista ja lisäävän raittiita päiviä mikäli naltreksonia (Alho 2010) tai nalmefeenia (Karhuvaara ym. 2007) otetaan juuri ennen todennäköistä relapsia.

Akamprosaatin on todettu pidentävän jo raitistuneiden alkoholisten raittiinaoloaika (Popova ym. 2011). Akamprosaatti on tauriinin kalsiumsuola, jonka ajatellaan tasaavan NMDA-reseptoreiden toimintaa, jotka kroonisen alkoholin käytön seurauksena ovat yliaktiivisessa tilassa (De Sousa 2010). Samoin sen on myös arveltu vaikuttavan glutaminergiseen järjestelmään, joka myös alkoholin käytön seurauksena toimii poikkeavasti (De Sousa 2010). Akamprosaatin käyttö alkoholiriippuvuuden hoidossa perustuu siis sen kykyyn normalisoida neurokemiallisia systeemejä, joiden toiminta on häiriintynyt kroonisen alkoholin käytön seurauksena (Mayson ym. 2010). Sitä miten akamprosaatti tukee raittiutta, ei ole täysin ymmärretty (Wright 2006).

Alkoholismin hoitoon on yritetty löytää myös muita tehokkaita hoitokeinoja. Yksi mielenkiintoisimmista on pikrotoksiinin injisointi anterioriselle ventraalisen tegmentumin alueelle (Radel ja Goldman 2001). Pikrotoksiini on GABAa-reseptorin antagonistiksi ja siten sen on todettu rotilla anteriorisen ventraalisen tegmentumin alueelle injisoituna vähentävän alkoholin käyttöä (Radel ja Goldman 2001).

Hieman tavanomaisempi, tutkimuksen kohteena oleva hoitovaihtoehto, on baklofeenin käyttö alkoholin vieroitusoireiden lieventämisessä (Liu ja Wang 2011). Baklofeeni on GABAb-reseptorin agonisti, jota toistaiseksi käytetään ainakin spastisuuden hoidossa (Liu ja Wang 2011). Baklofeeni voisi mahdollisesti olla bentsodiatsepiinien kaltainen lääke ja ehkä jopa parempi, koska arvellaan, että se voisi saada aikaan vähemmän lääkeriippuvuutta, koska siltä puuttuu euforisoiva vaikutus (Liu ja Wang 2011). Luotettavia tutkimustuloksia sen kokeilusta on tosin liian vähän (Liu ja Wang 2011). Myös eräs lääkeaine, jonka käyttöä alkoholismin vieroitusoireiden hoidossa on myös tutkittu, on gabapentiini (Clemens ja Vendruscolo 2008). Gabapentiinin, joka on GABAn analogi, arvelaan vaikuttavan sekä välittömiin että pidemmällä aikavälillä ilmeneviin vieroitusoireisiin (Clemens ja Vedruscolo 2008).

Viime aikoina on tutkittu myös topiramaatin käyttömahdollisuuksia alkoholismin hoidossa. Tutkimuksissa on todettu, että topiramaatti on varteenotettava vaihtoehto alkoholismin hoidossa, koska se vähensi erityisesti päiviä, jolloin juominen on runsasta. Lisäksi se vähensi yleisesti päivässä juodun alkoholin määrää, sekä täysin alkoholittomien päivien määrää placeboon verrattuna (Johnson ym. 2007). Haittavaikutuksina luokiteltiin anoreksia, ongelmat makuaistissa, keskittymisvaikeudet ja harhatuntemukset (Johnson ym. 2007).

Topiramaatin ja naltreksonin tavoin myös ondansetronin on todettu vähentävän alkoholin käyttöä, etenkin tyypin 2 alkoholisteilla (Johnson 2008). Ondansetron on serotonin-3 reseptorin antagonistiksi

(Johnson 2008), ja haittavaikutuksina se voi aiheuttaa huonovointisuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta ja uupumista (Willimas SH 2005).

Uusimpia potentiaalisia lääkkeitä alkoholismien hoidossa on GHB eli gammahydroksyybutyraatti. Italiassa se on jo käytössä alkoholismien hoidossa. Se vaikuttaa sekä GABA_A- että GABA_B-reseptoreihin, sekä muistuttaa läheisesti rakenteeltaan GABA_A ja pystyy ilmeisesti jossakin määrin muuntumaan GABA_Aksi. Sen on todettu muun muassa vähentävän ahdistuneisuutta, tehoavan osaan alkoholin vieroitusoireista ja mahdollisesti estävän relapseja (Sewell ym. 2010). Sitä ollaan myös tutkittu käytettäväksi yhdistelmähoitona naltreksonin (Sewell ym. 2010) ja disulfiraamin kanssa (Maremmani ym. 2011).

2.2 Alkoholismien kohdennettu hoito

Alkoholistien tyypityksillä on käytännössä pyritty siihen, että niiden avulla voitaisiin ennustaa taudin kulkua ja hoitaa täsmällisemmin eri tyyppien alkoholisteja (Bogenschutz ym. 2009). Täsmennytyllä alkoholistien hoidolla voitaisiin saada parempia tuloksia (Mann ym. 2010). Esimerkiksi disulfiraamihoidon on todettu tehoavan paremmin alkoholisteihin, jotka ovat avioliitossa tai avoliitossa, kuin yksinasuviin alkoholisteihin (Azrin 1982). Voisiko taustalla olla se, että on todettu, että disulfiraami ei vaikuta halun juoda alkoholia (Johnson 2008), mutta säännöllisesti otettuna se tukee raittiutta (Alho 2010). Ottaisivatko parisuhteessa olevat alkoholistit lääkkeensä säännöllisemmin puolison valvonnan vuoksi?

Naltrexonin osalta on saatu ristiriitaisia tuloksia. Erään tutkimuksen mukaan Baborin tyyppin A (alkoholismien myöhäinen alkamisikä, muistuttavat Cloningerin tyyppi I:tä) alkoholistit hyötyivät tyyppin B (alkoholismien varhainen alkamisikä, muistuttavat Cloningerin tyyppi II:ta) alkoholisteja enemmän naltreksonista, kun alkoholismien hoidossa oli käytössä yksinomaan naltreksoni (Bogenschutz ym. 2009). Toisaalta ollaan sitä mieltä, että vahvasti alkoholo-

liriippuvaiset ja sellaiset alkoholistit, joilla on sukurasitetta alkoholismiin, hyötyisivät enemmän naltrexonista (Johnson 2008). Tämänlaiseen tutkimustulokseen päästiin tutkimuksessa, jossa huomioitiin tutkitun runsaan alkoholinkäytön alkamisikä, sukurasite ja muiden aineiden väärinkäyttö. Tutkimuksessa yksiselitteisesti todettiin, että naltrexonista hyötyvät enemmän alkoholistit, joilla on varhainen alkoholismin alkamisikä (< 25 vuotta), sukurasite alkoholismille ja myös muiden aineiden väärinkäyttöä (Rubio ym. 2005). Toinen vastaavanlainen tulos on saatu tutkimuksessa, jossa tutkittiin ”suuren ja pienen riskin” alkoholisteja. Alkoholistit jaoteltiin suuren ja pienen riskin alkoholisteiksi sen perusteella, onko heillä vahva alkoholistitausta isän puolelta ja kuinka paljon alkoholi tuottaa mielihyvää. Tutkimuksessa todettiin, että alkoholistit, joilla oli isän puolelta alkoholismin riskitekijä, reagoivat eri tavalla naltrexoniin verrokkeihin verrattuna (King ym. 1997). Tämä perustuu ajatukseen siitä, että naltrexonilla, joka on siis opioidiantagonisti, voitaisiin lamata opioidijärjestelmän toimintaa suuren riskin alkoholisteilla tehokkaammin, koska oletetaan, että heillä opioidijärjestelmä toimii ikään kuin yliteholla (King ym. 1997). Toisaalta on todettu, että naltrexonilla saadaan parempi vaste alkoholismin hoidossa, kun opioidireseptorin OPMR1-geeni omaa Asp40-alleelin Asn40-alleelin asemesta (Anton ym. 2008).

Akamprosaatista sanotaan ensinnäkin, että se tulisi aloittaa vasta katkaisuhoidon jälkeen, koska on todettu, että siitä ei ole mitään hyötyä alkoholismin hoidossa, mikäli sen käyttö aloitetaan katkaisuhoidon aikana (Kampman ym. 2009). Muutoin akamprosaatin käytöstä eri tyyppin alkoholisteilla on saatu vaihtelevaa tietoa. Erään tutkimuksen mukaan akamprosaatista hyötyisivät parhaiten potilaat, jotka voidaan luokitella Leschin tyyppin 1 tai 2 alkoholisteiksi (Lesch ym. 1995). UKMAS-tutkimuksen (United Kingdom Multi-centre Acamprosate Study) perusteella tällaista ei havaittu, vaan tuloksena oli, että hyöty oli kaikissa Leschin tyyppitelemissä alkoholistiryhmissä yhdenvertainen (Chick ym. 2000).

Myös SSRI-lääkkeitä on tutkittu eri tyyppien alkoholistien hoidossa. Eräässä tutkimuksessa verrattiin Baborin tyyppien A ja B alkoholistien vastetta sertraliinille ja tuloksena 3 kuukauden sertraliinihoidon jälkeen tyyppien A alkoholisteilla hoitotulokset olivat parempia. Asiasta tarkasteltiin vielä 6 kuukautta hoidon päättymisestä ja todettiin, että tyyppien A alkoholistit säilyttivät hyvän hoitotuloksen vielä silloin ja tyyppien B alkoholistit olivat itse asiassa juoneet vielä aiempaa enemmän alkoholia (Dundon ym. 2004). Mielenkiintoista on, että odansetronilla, joka on serotoniini-3-reseptori-antagonisti (Johnson 2008), tehdyssä tutkimuksessa tultiin aluksi päinvastaisiin tuloksiin. Tutkimuksessa olleet alkoholistit käyttivät 11 viikkoa odansetronia ja kävivät lisäksi kerran viikossa kognitiivisessa behavioristisessa ryhmäterapiassa. Alkuun merkittävänä tuloksena pidettiin sitä, että selkeästi tyyppien B alkoholistit hyötyivät odansetronista, kun taas tyyppien A alkoholistit eivät hyötöneet ollenkaan. Myöhemmin tuloksia tarkasteltiin uudelleen ja huomattiin, että 72 % tyyppien B alkoholisteista oli ns. early onset -alkoholisteja ja 28 % ns. late onset -alkoholisteja. Tyyppien A alkoholisteista 67 % oli ns. late onset -alkoholisteja ja loput 33 % ns. early onset -alkoholisteja. Samalla huomattiin, että oikeastaan ne, jotka hyötyivät odansetronista, eivät olleetkaan B-tyyppiä, vaan he kaikki olivat ns. early onset -alkoholisteja. Tämän tutkimuksen perusteella odansetronilla saadaan parempia hoitotuloksia alkoholisteilla, jotka ovat alkaneet juoda 25-vuotiaana tai aikaisemmin (Roache ym. 2008) ja etenkin annostuksella 4 mikrog/kg kaksi kertaa vuorokaudessa on saatu hyviä hoitotuloksia (Johnson ym. 2000).

2.3 GABAergisen järjestelmän erojen hyödyntäminen eri alkoholityypeillä alkoholismin hoidossa

Luvussa 1.6. ”GABAerginen järjestelmä alkoholisteilla” kerroin spekulatiivista, joka liittyy alkoholistien GABA-transaminaasipitoisuuksiin verihiutaleissa ja aivoissa sekä GABA-pitoisuuksiin ventraalisen pallidumin alueella. Antikonvulsanttina käytetty vigabatriini on irreversiibeli GABA-transaminaasi-

inhibiittori (Stuppaeck ym. 1996). Vigabatriinin on todettu nostavan GABA-pitoisuuksia GABA-T-inhibition seurauksena (Bolton ym.1989). Vigabatriinia on tutkittu alkoholin vieroitusoireiden hoidossa (AWS), ja sen on todettu erään tutkimuksen mukaan lieventävän vieroitusoireita ja olevan siten varteenotettava vaihtoehto niiden hoidossa (Stuppaeck 1996). ”GABAerginen järjestelmä eri alkoholistityypeillä” -luvussa mainitsin lisäksi siitä huterasta tutkimustuloksesta, jonka mukaan tyypin 2 alkoholisteilla GABA-T-pitoisuus ei ollut niin matala verrokkeihin nähden. Voidaankin pohdita, voisiko heille olla enemmän hyötyä vigabatriinista lähinnä sen vuoksi, että GABA-T:tä inhibitiolla nostettaisiin GABA-tasoa ja helpotettaisiin vieroitusoireita.

3 Pohdinta

Alkoholismi on merkittävä yhteiskunnallinen ongelma (Leggio ym. 2009) mikä pätee varmasti myös Suomessa. Alkoholismi tulee yhteiskunnalle kalliiksi, kun ajatellaan, mihin kaikkeen se vaikuttaa. Pahimmassa tapauksessa alkoholisti ei kykene suoriutumaan minikäänlaisista velvoitteista, vaan koituu yhteiskunnalle taakaksi. Alkoholisti vaikuttaa hyvin todennäköisesti myös monien ympäröivien ihmisten elämään. Alkoholismi on siksi aina yhteisöön vaikuttava sairaus.

Siten alkoholismi ei selkeästikään ole yksiselitteinen sairaus, enkä siinä uskossa ollutkaan aloittaessani kirjallisuuskatsauksen aineistoon paneutumista. Tavoitteena ja toiveena minulla kuitenkin oli, että perehtyessäni sairauden taustoihin ja uusimpiin hoitomuotoihin pystyisin luomaan itselleni alkoholismista paremman kokonaiskäsityksen, joka auttaisi minua ymmärtämään sairautta laajemmin. Lopputulos kuitenkin oli se, että huomasin, kuinka monimuotoinen sairaus onkaan: siihen johtaneet tekijät, sen ilmeneminen ja sen hoito ovat monitekijäisiä. Yksittäistä tekijää, joka yksinään johtaisi alkoholiriippuvuuteen, ei ole, mutta selkeästi henkilön ominaisuudet yhdessä ympäristön vaikutteiden kanssa voivat alkoholismin laukaista. Optimaalisinta olisi, jos jokaisen alkoholistin kohdalla nuo tietyt tekijät pystyttäisiin osoittamaan ja niihin paneutumalla hoitamaan alkoholismia kohdennetusti sekä siten ehkäistä relapseja.

Keskeisintä alkoholismin hoidossa tuntuisi olevan alkoholistin tahto parantua. Alkoholistin olisi tärkeää itse ymmärtää ne ulkoiset tekijät, jotka ovat hänen kohdallaan johtaneet alkoholismiin. Lääkkeellisesti voidaan tukea raitistumista, mutta pysyvän hoitotuloksen saavuttamiseksi on pureuduttava ytimeen ja hoidettava sairauteen

johtaneita tekijöitä. Psykososiaaliset hoitomuodot ovat hoidon pohja, ja lääkehoidolla tuetaan onnistumista käytännössä esimerkiksi pyrkimällä estämään alkoholista saatava mielihyvä. Lääkehoidolla pystytään myös vaikuttamaan allostaattiseen kuormaan, joka alkoholistille on muodostunut. Mielestäni olisi hyvä tutkia vielä enemmän, mitä allostaattinen kuorma alkoholistilla todella käsittää eli mitä kaikkea krooninen alkoholin käyttö välittäjäainejärjestelmissä aiheuttaa. Ajattelisin, että todennäköisyys parantua alkoholismista kasvaa, jos neuro-endokrinologinen toiminta on mahdollisimman lähellä normaalia.

Hoidon osalta huomiota olisi hyvä keskittää myös etenkin tyypin 2 alkoholisteihin, kun he ottavat hoitoa keskimäärin huonommin vastaan. Mikäli lääkkeellisesti pystyttäisiin vaikuttamaan siihen, että he olisivat vastaanottavaisempia psykososiaalisille hoitomuodoille, niin hoito olisi varmasti tuloksellisempaa.

Koko alkoholismin hoidossa tulisi keskittyä alkoholismin preventioon. Perimälle emme voi mitään, joten tulisi entistä enemmän keskittyä alkoholismille altistaviin ulkoisiin tekijöihin. Mikäli pystyisimme vaikuttamaan yhden (potentiaalisesti tulevan alkoholistin) henkilön asenteisiin alkoholin käytön suhteen, voisimme mahdollisesti estää useamman tulevan alkoholistin syntymisen.

Lähteet:

- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. (2002) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 Sep-Oct;37(5):504-8.
- Alho H. (2004) Alkoholismin hoitoon uusia näkymiä. <http://www.ktl.fi/portal/1067>.
- Alho H (2004) Alkoholismin hoitoon uusia näkymiä. <http://www.ktl.fi/portal/1067>. Luettu 1.11.2011.
- Alho H (2010) Disulfiraami-implantit alkoholiriippuvuuden hoidossa. http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_haku=Disulfiraami. Luettu 1.11.2011.
- Alho H (2010) Disulfiraami alkoholiriippuvuuden hoidossa. http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_haku=Disulfiraami. Luettu 1.11.2011.
- Alkoholiongelman hoito. (2011) Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. www.kaypahoito.fi. Luettu 1.2.2012.
- Allan AM, Burnett D, Harris RA. Ethanol-induced changes in chloride flux are mediated by both GABAA and GABAB receptors. *Alcoholism: Clin Exp Res* 15:233-237;1991.
- Anderson NJ, Daunais JB, Friedman DP, Grant KA, McCool BA. (2007) Long-term ethanol self-administration by the nonhuman primate, *Macaca fascicularis*, decreases the benzodiazepine sensitivity of amygdala GABA(A) receptors. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jun;31(6):1061-70. Epub 2007 Apr 11.
- Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, Goldman D (2008) An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Feb;65(2):135-44.
- Azrin NH, Sisson RW, Meyers R, Godley M. (1982) Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1982 Jun;13(2):105-12.
- Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W and Biggio G. *et al.* (1998) International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function, *Pharmacol Rev* 50 (2) (1998), pp. 291–313
- Bear, Connors, Paradiso (2007) *Neuroscience, Exploring the Brain*, Third edition s. 147.
- Bogenschutz MP, Scott Tonigan J, Pettinati HM (2009) Effects of alcoholism typology on response to naltrexone in the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Jan;33(1):10-8. Epub 2008 Sep 30.

- Bolton JB, Rimmer E, Williams J, Richens A. (1989) The effect of vigabatrin on brain and platelet GABA-transaminase activities. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27 Suppl 1:35S-42S.
- Bormann J., Feigenspan A. (1995) GABA_A receptors. *Trends Neurosci.* (1995) 18, 515-519
- Caputo, Bernardi (2010) Medications acting on the GABA system in the treatment of alcohol patients. *Curr Pharm Des.* 2010;16(19):2118-25.
- Charlton ME, Sweetnam PM, Fitzgerald LW, Terwilliger RZ, Nestler EJ, Duman RS (1997) Chronic ethanol administration regulates the expression of GABA_A receptor alpha 1 and alpha 5 subunits in the ventral tegmental area and hippocampus. *J Neurochem.* 1997 Jan;68(1):121-7.
- Chick J, Aschauer H, Hornik K, Investigator's Group (2004) Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Apr 9;74(1):61-70.
- Chick J., Howlett H., Morgan M. Y., Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): A 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35:176-187.
- Clemens KJ, Vendruscolo LF (2008) Anxious to Drink: Gabapentin Normalizes GABAergic Transmission in the Central Amygdala and Reduces Symptoms of Ethanol Dependence. *The Journal of Neuroscience*, September 10, 2008 • 28(37):9087–9089 • 9087
- Cloninger C. R., Bohman M., Sigvardsson S. (1981) Inheritance of Alcohol Abuse, Cross-Fostering Analysis of Adopted Men. *Cloninger et al.* 38 (8):861 *Archives of General Psychiatry.*
- Davis, Wu. (2001) Kathleen M. Davis, Jang-Yen Wu, Role of Glutamatergic and GABAergic Systems in Alcoholism. *Journal of Biomedical Science* 2001; 8:7-19.
- Devaud LL, Smith FD, Grayson DR, Morrow AL. Chronic ethanol consumption differentially alters the expression of gamma-aminobutyric acidA receptor subunit mRNAs in rat cerebral cortex: Competitive, quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Mol Pharmacol* 48:861-868;1995.
- Dodd, Buckley, Eckert, Foley, Innes (2006). Genes and Gene Expression in the Brains of Human Alcoholics. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1074:104-15.
- Dundon W, Lynch KG, Pettinati HM, Lipkin C. (2004) Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Jul;28(7):1065-73.
- Edenberg Howard J, Foroud Tatiana. The genetics of alcoholism: identifying specific genes through family studies. *Addiction biology* 11:386-396;2006.
- Enoch MA, Hodgkinson CA, Yuan Q, Albaugh B, Virkkunen M, Goldman D. (2009) GABRG1 and GABRA2 as independent predictors for alcoholism in two populations. *Neuropsychopharmacology.* 2009 Apr;34(5):1245-54. Epub 2008 Sep 24.
- Enoch MA, Zhou Z, Kimura M, Mash DC, Yuan Q, Goldman D. (2012) GABAergic gene expression in postmortem hippocampus from alcoholics and cocaine addicts; corresponding findings in alcohol-naïve P and NP rats. *PLoS One.* 2012;7(1):e29369. Epub 2012 Jan 13.

- Errington AC, Cope DW, Crunelli V (2011) Augmentation of Tonic GABA(A) Inhibition in Absence Epilepsy: Therapeutic Value of Inverse Agonists at Extrasynaptic GABA(A) Receptors. *Adv Pharmacol Sci.* 2011;2011:790590. Epub 2011 Sep 5.
- Etherington JM (1996) Emergency management of acute alcohol problems. *Canadian Family Physician* Vol 42 December 1996.
- Fadda F, Rossetti ZL (1998) Chronic ethanol consumption: From neuroadaptation to neurodegeneration (review). *Progr Neurobiol* 56:385-431; 1998.
- Finn DA, Beckley EH, Kaufman KM, Ford MM (2010) Manipulation of GABAergic steroids: Sex differences in the effects on alcohol drinking- and withdrawal-related behaviors. *Horm Behav.* 2010 Jan;57(1):12-22. Epub 2009 Jul 15.
- Freund G, Ballinger WE Jr. (1988) Decrease of benzodiazepine receptors in frontal cortex of alcoholics. *Alcohol* 5:275-282;1988.
- Goldman GD, Volic L, Gold BI, Roth RH. (1981) Cerebrospinal fluid GABA and cyclic nucleotides in alcoholics with and without seizures. *Alcohol Clin Exp Res.* 1981 Summer;5(3):431-4.
- Hallikainen. (2009) Serotonin and Dopamine Gene Polymorphisms and Alcohol Consumption. *Kuopion yliopiston julkaisuja. D . Lääketiede no. 465* Kuopio: Kuopion yliopisto 2009 150 s. + liitteet ISBN: 978-951-27-1365-3 Kiianmaa. Väitöskirja. Kuopion yliopisto. Suomenkielinen tiivistelmä.
- Heilig, Egli (2006) Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 111 (2006) 855–876
- Huttunen M (2011) Tietoa potilaalle: Alkoholiriippuvuus (alkoholismi). *Lääkärikirja Duodecim* 22.10.2011.
- Jellinek EM (1960) Alcoholism, a genus and some of its species. *Can Med Assoc J.* 1960 Dec 24;83:1341-5.
- Johnson BA (2010) Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):630-9.
- Johnson BA (2008) Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan 1;75(1):34-56. Epub 2007 Aug 9.
- Johnson BA (2008) Update on neuropharmacological treatments. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan 1;75(1):34-56. Epub 2007 Aug 9.
- Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J (2000) Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000 Aug 23-30;284(8):963-71.
- Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Oslin DW, Sparkman T, Sharkoski T, O'Brien CP. (2009) Initiating acamprosate within-detoxification versus post-detoxification in the treatment of alcohol dependence. *Addict Behav.* 2009 Jun-Jul;34(6-7):581-6. Epub 2009 Mar 24.
- Kaprio. (2003) Onko alkoholismi perinnöllistä? *Duodecim* 2003;119(24):2514-2519.

- Kemppainen H, Raivio N, Nurmi H, Kiianmaa K. (2010) GABA and glutamate overflow in the VTA and ventral pallidum of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats after ethanol. *Alcohol Alcohol*. 2010 Mar-Apr;45(2):111-8. Epub 2010 Jan 13.
- Kiefer, Jiménez-Arriero, Klein, Diehl, Rubio (2007) Cloninger's typology and treatment outcome in alcohol-dependent subjects during pharmacotherapy with naltrexone. *Addict Biol*. 2008 Mar;13(1):124-9. Epub 2007 Jun 16.
- King A, Volpicelli J, Frazer A, O'Brien C (1997) Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology* (1997) 129 : 15–22
- Kiianmaa. (2004) Alkoholihaitat – kansanterveydellinen ongelma. <http://www.ktl.fi/portal/1053>. Luettu 1.11.2011.
- Koob GF, Le Moal M (2008) Addiction and the Brain Antireward System.
- Leggio L (2009) Understanding and treating alcohol craving and dependence: recent pharmacological and neuroendocrinological findings. *Alcohol Alcohol*. 2009 Jul-Aug;44(4):341-52. Epub 2009 May 18.
- Leggio L, Kenna G, Fenton M, Bonenfant E, Swift R, Typologies of Alcohol Dependence. From Jellinek to Genetics and Beyond. *Neuropsychol Rev* (2009) 19:115-129.
- Leppävuori A, Alho H (2007) Alkoholideliriumin hoito. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2007;123(2):169-75
- Lesch OM, Walter H (1996) Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol* 1996 Mar;31 Suppl 1:63-7
- Liang T, Kimpel MW, McClintick JN, Skillman AR, McCall K, Edenberg HJ, Carr LG. (2010) Candidate genes for alcohol preference identified by expression profiling in alcohol-preferring and –nonpreferring reciprocal congenic rats. *Genome Biol*. 2010;11(2):R11. Epub 2010 Feb 3.
- Liu J, Wang L (2011) Baclofen for alcohol withdrawal. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Lobo IA, Harris RA. (2008) GABA(A) receptors and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Jul;90(1):90-4. Epub 2008 Mar 14.
- Lumeng L, Li TK. (1974) Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J Clin Invest*. 1974 Mar;53(3):693-704.
- Mann K, Hermann D (2010) Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2010) 260 (Suppl 2):S116–S120
- Maksimow A., Jääskeläinen S., Scheinin H. (2008) Miten anestesia vaikuttaa aivoihin? *Aikakauskirja Duodecim* 2008;124(5):511-9
- McD. Young, Lawford, Feeney, Ritchie, Noble (2004) Alcohol-related expectancies are associated with the D2 dopamine receptor and GABAA receptor $\beta 3$ subunit genes. *Psychiatry Research* 127 (2004) 171-183.

- Maremmani AG, Pani PP, Rovai L, Pacini M, Dell'Osso L, Maremmani I. (2011) Long-term γ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Jul;8(7):2816-27. Epub 2011 Jul 6.
- Niciu MJ, Chan G, Gelernter J, Arias AJ, Douglas K, Weiss R, Anton RF, Farrer L, Cubells JF, Kranzler HR (2009) Subtypes of major depression in substance dependence. *Addiction*. 2009 Oct;104(10):1700-9. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02672.x. Epub 2009 Aug 4.
- Noble, Zhang, Ritchie, Lawford, Grosser, McD. Young, Sparkes (1998) D2 dopamine receptor and GABAA receptor β 3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Research* 81 (1998) 133-147.
- Olsen, Sieghart (2008) International Union of Pharmacology. LXX Subtypes of γ -Aminobutyric AcidA Receptors: Classification on the Basis of Subunit Composition, Pharmacology and Function. Update. *Pharmacol Rev* 60:243–260, 2008
- Osolodkin DI, Chupakhin VI, Palyulin VA, Zefirov NS (2009) Molecular modeling of ligand-receptor interactions in GABA_A receptor. *J Mol Graph Model*. 2009 Apr;27(7):813-21. Epub 2008 Dec 24.
- Palatty PL, Saldanha E. (2011) Status of disulfiram in present day alcoholic deaddiction therapy. *Indian J Psychiatry*. 2011 Jan;53(1):25-9.
- Petty F, Fulton M, Moeller FG, Kramer G, Wilson L, Fraser K, Isbell P. Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) is low in alcoholics. *Psychopharmacol Bull* 29:227-281;1993.
- Pombo S, Lesch OM (2008) The Alcoholis Phenotypes among Different Multidimensional Typologies: Similarities and Their Classification Procedures. *Alcohol Alcohol*. 2009 Jan-Feb;44(1):46-54. Epub 2008 Oct 1.
- Popova S, Mohapatra S, Patra J, Duhig A, Rehm J (2011) A Literature Review of Cost-Benefit Analyses for the Treatment of Alcohol Dependence. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Aug;8(8):3351-64. Epub 2011 Aug 16.
- Qian H, Ripps H (2009) Focus on molecules: the GABA_A receptor. *Exp Eye Res*. 2009 Jun;88(6):1002-3. Epub 2008 Oct 18.
- Radel M, Goldman D. (2001) Pharmacogenetics of alcohol response and alcoholism: the interplay of genes and environmental factors in thresholds for alcoholism. *Drug Metab Dispos*. 2001 Apr;29(4 Pt 2):489-94.
- Reulbach U, Biermann T, Bleich S, Hillemacher T, Kornhuber J, Sperling W. (2007) Alcoholism and homicide with respect to the classification systems of Lesch and Cloninger. *Alcohol Alcohol*. 2007 Mar-Apr;42(2):103-7. Epub 2006 Dec 15.
- Rewal M, Jurd R, Gill TM, He DY, Ron D, Janak PH. (2009) Alpha4-containing GABA_A receptors in the nucleus accumbens mediate moderate intake of alcohol. *J Neurosci*. 2009 Jan 14;29(2):543-9.
- Roache JD, Wang Y, Ait-Daoud N, Johnson BA. (2008) Prediction of serotonergic treatment efficacy using age of onset and Type A/B typologies of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Aug;32(8):1502-12. Epub 2008 Jun 28.

- Roh S, Matsushita S, Hara S, Maesato H, Matsui T, Suzuki G, Miyakawa T, Ramchandani VA, Li TK, Higuchi S (2011). Role of GABRA2 in Moderating Subjective Responses to Alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Mar;35(3):400-7. Epub 2010 Nov 30.
- Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero M.A, Hoenicka J, Palomo T (2005) Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone? *Alcohol Alcohol*. 2005 May-Jun;40(3):227-33. Epub 2005 Mar 29.
- Salaspuro. (2007) Mikko Salaspuro, Päihdelääketiede. Kirjassa *Therapia Fennica*, yhdeksäs laitos, s.1603-1614, Mäyränpää M. (toim.), Kandidaattikustannus Oy, Lääketieteenkandidaattiseura Ry.
- Savić MM, Obradović DI, Ugresić ND, Bokonjić DR. (2005) Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural Plast*. 2005;12(4):289-98.
- Schuckit MA. (1994) Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1994 Feb;151(2):184-9.
- Sewell SA, Petrakis IL (2011) Does gamma-hydroxybutyrate (GHB) have a role in the treatment of alcoholism? *Alcohol Alcohol*. 2011 Jan-Feb;46(1):1-2. Epub 2010 Dec 14.
- Sherif F. (1994) GABA-transaminase in brain and blood platelets:basic and clinical aspects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat*. 18, 1219-1233.
- Sherif, Tawati, Ahmed, Sharif (1996) Basic aspect of GABA-transmission in alcoholism, with particular reference to GABA-transaminase. *European neuropsychopharmacology* 7 (1997) 1-7.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fischer SK, Uhler MD (1999) *GABA Receptor Physiology and Pharmacology*. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition
- Song J, Koller DL, Foroud T, Carr K, Zhao J, Rice J, Nurnberger JI Jr, Begleiter H, Borjesz B, Smith TL, Schuckit MA, Edenberg HJ. Association of GABA(A) receptors and alcohol dependence and the effects of genetic imprinting. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003
- Song, Koller, Foroud, Carr, Zhao, Rice, Nurnberger Jr, Begleiter, Porjezs, Smith, Schukit, Edenberg. (2003) Association of GABAa receptors and Alcohol Dependence and the Effects of Genetic Imprinting. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 117B:39-45.
- Spanagel R (2009) Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiol Rev*. 2009 Apr;89(2):649-705.
- Stern TA, Gross AF, Stern TW, Nejad SH, Maldonado JR. (2010) Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: "old wine in new bottles" or "new wine in old bottles". *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(3).
- Storici P, De Biase D, Bossa F, Bruno S, Mozzarelli A, Peneff C, Silverman RB, Schirmer T. Structures of gamma-aminobutyric acid (GABA) aminotransferase, a pyridoxal 5'-phosphate, and [2Fe-2S] cluster-containing enzyme, complexed with gamma-ethynyl-GABA and with the antiepilepsy drug vigabatrin. *J Biol Chem*. 2004 Jan 2;279(1):363-73. Epub 2003 Oct 8.
- Stuppaeck CH, Deisenhammer EA, Kurz M, Whitworth AB, Hinterhuber H. ()The irreversible gamma-aminobutyrate transaminase inhibitor vigabatrin in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol*. 1996 Jan;31(1):109-11.

- Tapola. (2008) Cloningerin psykobiologisen teorian temperamenttipiirteiden yhteys alkoholinkäytön nuorilla aikuisilla. Psykologian progradu –tutkielma (53s) Helsingin yliopisto, FinnTwin16-tutkimus. Huhtikuu 2008.
- Therapondos G, Delahooke TE, Hayes PC. Health effects of alcohol and alcoholism. *Clin Dermatol* Jul-Aug;17(49):381-9;1999.
- Trim RS, Schuckit MA, Smith TL. (2009) The relationships of the level of response to alcohol and additional characteristics to alcohol use disorders across adulthood: a discrete-time survival analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 sep;33(9):1562-70. Epub 2009 May 26.
- Tupala E, Hall H, Halonen P, Tiihonen J. (2004) Cortical dopamine D2 receptors in type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. 2004 Dec 1;54(3):129-37.
- Uusi-Oukari M, Korpi E (2010) Regulation of GABAA Receptor Subunit Expression by Pharmacological Agents. *Pharmacol Rev*. 2010 Mar;62(1):97-135. Epub 2010 Feb 1.
- Wafford KA, Whiting PJ. Ethanol potentiation of GABAA receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the gamma 2 subunit. *FEBS Lett* 313:113-117;1992.
- Walter H, Ramskogler-Skala K, Dvorak A, Gutierrez-Lobos K, Hartl D, Hertling I, Munda P, Thau K, Lesch OM, De Witte P. Glutamic acid in withdrawal and weaning in patients classified according to Cloninger's and Lesch's typologies. *Alcohol Alcohol*. 2006 Sep-Oct;41(5):505-11. Epub 2006 Jun 2.
- Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol* 213:1-47,2002.
- Wimbiscus M, Kostenko O, Malone D (2010) MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med*. 2010 Dec;77(12):859-82.