

Alkoholiriippuvuuden perinnöllisyys

Matti Virkkunen ja Hannu Naukkarinen

Perinnöllisten tekijöiden osuus alkoholiriippuvuudessa on arvioitu kaksostutkimusten perusteella noin 50 %:ksi. Alkoholiriippuvuuden tiedetään esiintyvän suvuittain. Tämä pitää erityisesti paikkansa adoptiotutkimusten mukaan nk. tyyppin 2 alkoholismissa, joka on miehiin rajoittuva ja epäsosiaalisuuteen kytkeytyvä alkoholismin muoto. Alkoholiriippuvuuteen vaikuttavia geenejä ei ole vielä tarkasti paikannettu tai eristetty. Viime vuosina on julkaistu laajoja kytkentäanalyysejä alkoholiriippuvuudesta. Alkoholisoituneilla sisaruspareilla näissä analyyseissä on löydetty aivojen välittäjäaineiden reseptoreihin (etenkin serotoniini- ja gamma-aminovoihapporeseptoreihin) liittyviä geenimuutoksia. Kytkentäanalyytit ovat tukeneet myös alkoholidehydrogenaasigeenin mutaation aiheuttaman toiminnallisen puutoksen suojaavaa vaikutusta. Alkoholiiin poikkeavasti reagoivilla hiirikannoilla tehdyt tutkimukset ovat auttaneet ihmisenkin alkoholiriippuvuuden perimän selvittelyssä.

J o antiikin aikana todettiin alkoholiriippuvuuden ja siihen liittyvien ongelmien esiintyvän perheittäin ja otaksuttiin, että tämä johtuisi perinnöllisyydestä. Väestön lisääntynyt alkoholinkäyttö suurentaa todennäköisyyttä, että yksilöille voi kehittyä alkoholiongelmia ja alkoholiriippuvuutta, mutta pitkään on myös tiedetty, että tämä koskee vain osaa ihmisistä (Goldman ja Bergen 1998). Yksilölliset altistavat tai suojaavat tekijät voivat olla perinnöllisiä tai ympäristötekijöistä johtuvia. Perinnölliset tekijät vaikuttavat harvoin suoraan, vaan ne välittyvät persoonallisuustekijöiden (kuten kiihokkeidenetisimiskäyttäytymisen tai impulsiivisuuden), neurofysiologisten muuttujien (herätepotentiaalit jne.) tai alkoholia metaboloivien entsyymien muutosten kautta (Kendler 1999). Tietyt geenit vaikuttavat spesifisellä tavalla, kun taas esimerkiksi asetaldehididehydrogenaasi- eli ALDH-geeni ja persoonallisuuteen liittyvät geenit yleisemmällä tasolla (Goldman ja Bergen 1998). Alkoholinkäytön komplikaatiot ja fyysinen riippuvuus voivat olla seurausta joko itsenäisistä

geneettisistä tai ympäristötekijöistä taikka näiden yhteisvaikutuksesta. Huolimatta alkoholiriippuvuuden monimutkaisuudesta kyseessä on sairaus, jossa geenien vaikutus on psykiatrisista häiriöistä selvimmin osoitettavissa. Tässä artikkelissa alkoholismilla tarkoitetaan DSM-IV-tautiluokituksen mukaisesti alkoholiriippuvuutta.

Kaksos- ja adoptiotutkimukset

Kaksos- ja adoptiotutkimukset ovat osoittaneet alkoholismin periytyvyyden olevan ainakin osittain geneettistä (Gurling ja Cook 1999, Schuckit 1999). Schuckitin (1999) tutkimukset osoittivat, että alkoholistien ensimmäisen asteen sukulaisilla on 3–4-kertainen riski alkoholismiin ja että vaara lisääntyy vielä tästä kaksinkertaiseksi identtisillä kaksosilla.

Perinnölliset tekijät selittävät 40–60 % alkoholiriippuvuudesta (Prescott ja Kendler 1999, Schuckit 1999, True ym. 1999). Alkoholistit yleensä myös tupakoivat. Nikotiiniriippuvuuden perinnöllinen komponentti on myös suuri (noin

60 %), ja se liittyy osittain alkoholiriippuvuuden perinnöllisyyden kanssa (True ym. 1999). Bierut ym. (1998) toteavat, että alkoholiriippuvuuteen, kuten moneen muuhunkin keskeiseen huumeriippuvuuteen, liittyy perheittäinen esiintyminen. Alkoholi-, marihuana-, kokaiini- ja nikotiiniriippuvuudessa esiintyy sekä yhteisiä ympäristötekijöitä että kullekin riippuvuudelle spesifisiä, perheisiin liittyviä ympäristötekijöitä.

Merkittävin adoptiotutkimus, jossa on selvitetty alkoholismien riskitekijöitä, on ollut ruotsalais-yhdysvaltalainen projekti. Se osoitti, että on olemassa kahta eri alkoholismityyppiä, joita kutsutaan tyyppien 1 ja 2 alkoholismiksi (Cloninger ym. 1981). Jälkimmäinen on vahvasti perinnöllinen, ja sitä esiintyy noin 20 %:lla alkoholisteista. Siihen liittyy rikollisuutta ja väkivaltaisuutta humalassa, varhaista alkoholinkäyttöä ja biologisten isien alkoholiongelmia. Sitä esiintyy miehillä, ja heillä on usein epäsosiaalinen persoonallisuus. Tyyppin 1 alkoholismi, jota esiintyy noin 80 %:lla alkoholisteista, on enemmänkin ympäristötekijöistä johtuvaa. Sitä esiintyy myös naisilla. Nämä havainnot on pystytty toistamaan uudessa yhdysvaltalais-ruotsalaisessa aineistossa (Sigvardsson ym. 1996). Havainto kahdesta erityyppisestä alkoholismista sopii hyvin lukuisiin kaksostutkimuksiin, joiden mukaan epäsosiaaliset piirteet ja rikollinen käyttäytyminen liittyisivät nimenomaan perinnöllisempään alkoholismityyppiin (Sigvardsson ym. 1996).

Eläintutkimukset

Alkoholisoituneilla hiirikannoilla (joiden jäsenet valitsevat mielellään häkissä alkoholin veden sijasta) on pyritty tekemään alustavia kytkentä-analyysejä. Niissä etsitään kromosomialueita, jotka vaikuttavat siihen, miten yksilö reagoi alkoholiin. Analyysejä on tehty vuodesta 1991 lähtien (Crabbe ym. 1996). Näissä tutkimuksissa kromosomit 1, 4 ja 11 ovat nousseet esiin. Nämä kromosomit vaikuttanevat mm. vieroi-

tusoireiden voimakkuuteen (Goate ja Edenberg 1998). Kaikkein vahvin on yhteys kromosomiin 4, jossa sijaitsee mm. aineenvaihduntaan keskeisesti vaikuttava neuropeptidi Y:n säätely. Yksi kytkentä-analyysissä käytetty menettely on määrittää ns. lod-pistemäärä eli logaritminen todennäköisyysuhde (logarithm of odds). Se ilmoittaa havaintoaineiston antaman todennäköisyyden yhteyden olemassaololle verrattuna todennäköisyyteen sille, ettei kytkentää olisi (de la Chapelle ym. 1994). Todennäköisyysuhde 3 on kytkennän olemassaolon raja-arvo, ja se vastaa

merkitsevyystasoa $p = 0.05$, jolloin lokusten välinen kytkentä on siis tuhat kertaa todennäköisempi kuin niiden periytyminen toisistaan riippumatta.

Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa ovat nousseet esiin alueet, joilla sijaitsevat GABA_A:n alfa 1- ja 6- sekä gamma 2 -reseptorien ja eräät glutamaattireseptorin geenipaikat (Buck ym. 1997, Carr ym. 1999).

"Vahvasti perinnöllistä alkoholismia esiintyy vain 20 %:lla alkoholisteista."

Ehdokasgeenitutkimukset

Ehdokasgeeni- eli alleelien assosiaatiotutkimuksissa tiedetään tietyn reseptorin – esimerkiksi serotoniinireseptorin – paikka ja selvitetään, esiintyykö alkoholisoituneilla jotain alleelirakennelmaa enemmän kuin alkoholisoitumattomilla. Ongelmana on, että eriroduilla ja etnisillä ryhmillä voi olla suuriakin eroja alleelien esiintymisessä ilman, että ne liittyvät tutkittuun sairauteen. Tämä asia johti harhaan esimerkiksi myöhemmin mainitussa D₂-dopamiinireseptorigeenin A1-alleelia koskevassa tutkimuksessa, kun keltaisen ja mustan rodun edustajilla esiintyi tätä alleelia kaksinkertaisesti ja joillain intiaaniroduilla jopa kolminkertaisesti valkoiseen rotuun verrattuna (Gelernter ym. 1993).

Alkoholia metaboloivien entsyymien geenimuutoksia on tutkittu eniten alkoholismissa. Eristämällä aldehydidehydrogenaasigeeni on todettu mutaatio, joka muuttaa voimakkaasti juomiskäyttäytymistä aiheuttaessaan aasialaisella rodulla tavattavan, antabusreaktion kaltaisen

vaikutuksen). Näille henkilöille kehittyi alkoholista takykardiaa, hikoilua ja pahoinvointia, ja he ovat selvästi vähemmän alttiita alkoholisoitumaan. Tätä mutaatiomuotoa esiintyy noin 35 %:lla aasialaisista, mutta vain 7 %:lla niistä, joilla on alkoholin aiheuttama maksasairaus (Shibuya ja Yoshida 1988). Toisen tutkimuksen mukaan japanilaisessa väestössä kyseistä mutaatiota esiintyy 30 %:lla mutta alkoholisteista vain 6 %:lla (Higuchi ym. 1992). Vaikka aldehydidehydrogenaasigeeni ALDH2-2 suojaa alkoholismilta, on alkoholismi lisääntynyt kymmenen vuoden aikana Japanissa tässä mutaatioryhmässä nollasta muutamiaan prosenttiin (Higuchi ym. 1994). Tätä mutaatiota ei esiinny valkoisen rodun edustajilla, ja näin on kiinnitetty enemmän huomiota alkoholidehydrogenaasiin (ADH). On näyttöä siitä, että ADH2- ja ADH3-geenit tuottaisivat asetaldehydiä tavallista nopeammin ja estäisivät yhdessä ALDH2-2:n kanssa alkoholin runsaan juomisen (Salaspuro ym. 1998). Whitfield (1997) esittää katsauksessaan, että variantti ADH2-2 vähentäisi alkoholiriippuvuuden vaaraa mutta lisäisi alkoholimaksasairauden riskiä.

Kaikkein ristiriitaisin geneettinen löydös alkoholismissa on ollut D₂-dopamiinireseptorigeenin A1-alleelin paikka. Blum ym. (1990) totesivat viime vuosikymmenen alussa merkitsevän yhteyden tämän alleelin ja vaikean alkoholismien välillä. Sen jälkeen on julkaistu useita kymmeniä tutkimuksia, joista osa on tukenut löydöstä, osa ei (esim. Parsian ym. 1991, Gelerntner ym. 1993). Schuckitin (1999) katsauksen mukaan enemmistö tutkimuslöydöksiä on ollut negatiivisia, mutta toisessa tuoreessa katsauksessa päädytään päinvastaiseen kantaan (Goate ja Edenberg 1999). Ihmisen koko perimän kytkeäntäanalyysilöydökset esimerkiksi COGA-projektissa (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) eivät tue kyseistä havaintoa (Schuckit 1999).

Myös serotoniinin kuljettajaproteiinin geenin (SLC6A4) lyhyt alleeli on noussut esiin epäso-

siaalsen alkoholismien assosiaatiotutkimuksissa, mutta sen osuutta eivät kytkeäntäanalyysilöydökset ole myöskään tukeneet (Hallikainen ym. 1999).

Tuorein ehdokasgeeni liittyy miehen Y-kromosomin haplotyyppirakenteisiin (lähekkäin sijaitsevat ja yhdessä periytyvät polymorfismirakenteet), joita Itä-Suomessa ja Kainuussa syntyneillä miehillä pitäisi olla enemmän kuin muualla Suomessa syntyneillä heijastumana itäisistä geenivaikutteistamme (Kittles ym. 1998). Nämä löydökset eivät kuitenkaan ole liittyneet miten-

kään epäsoviaaliseen persoonallisuuteen, tyyppin 2 alkoholismiin tai kiihokkeidenetsimiskäyttäytymiseen. Tutkijoiden mukaan nämä haplotyyppien alaryhmät selittäisivät alkoholismien geneettisestä vaihtelusta 15 % ja kokonaisvaihtelusta 7 % suomalaisilla miehillä (Kittles ym. 1999). Y-kromosomiin ja tyyppin 2 alkoholismiin (miehiin rajoittuva alkoholismimuoto) otaksuttavasti liittyvät geneettiset seikat (serotoniini 1B

-muutokset) lienevät ainoat tätä nykyä tunnetut geneettiset seikat, jotka selittävät miesten suurta osuutta alkoholisteista. Naisten ja miesten suhdehan on ollut noin 1/4–1/10. Viime vuosina länsimaissa on tosin korostunut naisten alkoholismien lisääntyminen.

Schuckit (1999) on useita vuosia tutkinut ansiokkaasti vasteita alkoholin vaikutuksiin. Hänen mukaansa ne nuoret aikuiset, jotka kestävät hyvin alkoholia (eivät saa huojusta- tm. reaktiota samasta alkoholimäärästä kuin muut), olisivat vaarassa alkoholisoitua. Myös heidän biologinen isänsä on usein alkoholisti. He juovat jo nuoresta pitäen suurempia määriä päätäkseen humalaan. Alustavissa tutkimuksissa serotoniininkuljettajaproteiinin geenin LL-muutos (pitkä) ja GABA_A-n alfa 6 reseptorigeeni liittyivät henkilöihin, joilla oli ollut vähäinen humaltumistaipumus 20 vuoden iässä ja jotka 35 vuoden iässä olivat usein alkoholisoituneet. Serotoniini 2A- tai 2C-reseptorien geenien muutokset eivät liittyneet tähän (Schuckit ym. 1999). Tutkijoiden mukaan tätä havaintoa on pidettävä

**"Epäsosiaaliset
piirteet ja
rikollinen
käyttäytyminen
liittyisivät nimen-
omaan perinnölliseen alko-
holismiin."**

toistaiseksi alustavana. Myös esimerkiksi neuropeptidi Y:n ja muiden serotoniinireseptoreiden geenien sekä toisiolähettisysteemeihin liittyvien geenien muutokset voivat olla mukana vaikuttamassa (Schuckit 1999).

Sisarusparien kytkentäanalyysit

Logaritmisien riskisuhdeanalyysin ohella käytetään toista kytkentäanalyysimenetelmää, nonparametrasta alleelien jakautumismenetelmää. Sitä pidetään yleensä merkittävimpana kytkentäanalyysimetodina. Viime vuosina sen avulla on tehty esimerkiksi alkoholiriippuvuuden perinnöllisiä tutkimuksia. Siinä mitataan todennäköisyyttä sille, että molemmat alkoholisoituneet sisarukset ovat perineet saman geneettisen merkijaksoalleelin kummaltakin vanhemmaltaan. Alkoholiriippuvuuseen olemassaolo paljastuu, kun nk. IBD-alleelien (identical by descent) jakautuminen sisarusten välillä ylittää oletetun 50 %.

Suomalaisessa alkoholisoituneiden sisarusparien kytkentäanalyysissä on todettu kromosomin 11 lyhyemmässä haarassa sijaitsevan tryptofaanihydroksylaasi- eli TPH-geenin yhteys alkoholismiin ja impulsiiviseen itsetuhoisuuteen (Nielsen ym. 1998). Kyseiset henkilöt olivat pääasiassa tyyppin 2 alkoholisteja. Tutkijat katsovat, että toiminnalliset muutokset itse TPH-geenissä tai sen lähellä olevassa paikassa näyttäisivät altistavan joitain yksilöitä alkoholismille ja myös impulsiiviselle itsetuhoisuudelle (Nielsen ym. 1998, Rotondo ym. 1999).

Toinen, ilmeisesti vielä tärkeämpi sisarusparien kytkentäanalyysilöydös on todettu suomalaisesta aineistosta kromosomissa 6. Kyseessä on serotoniini 1B:n (HTR1B) yhteys epäsosiaaliseen alkoholismiin (Lappalainen ym. 1998). Serotoniini 1B:tä kutsuttiin vielä muutama vuosi sitten serotoniini 1D beetaksi (Lappalainen ym. 1995). Paikka, joka vaikuttaa epäsosiaaliseen alkoholismiin eli epäsosiaaliseen persoonallisuuteen ja siihen kiinteästi nivoutuvaan tyyppin 2 alkoholismiin, on mahdollisesti hyvin lähellä

tätä kromosomin lyhyemmän haaran paikkaa 13–15. Toinen mahdollisuus on, että vielä löytymätön toiminnallinen alleeli sijaitsee itse serotoniini 1B -geenissä (Lappalainen ym. 1998). Esimerkiksi serotoniini 1B -löydös todettiin myös pimaantiaaneilla, jotka ovat tulleet erityisen tunnetuiksi aikuistyyppin diabeteksen runsaasta esiintyvyydestä. Joka toinen pimaantiaani on myös alkoholisti, ja noin 20 %:lla on tässä heimossa epäsosiaalinen persoonallisuus.

Serotoniini 1B:n tekee kiintoisaksi ihmisen tyyppin 2 alkoholismissa se, että serotoniini 1B:n

suhteen poistogeeniset hiiret tulevat hyvin aggressiivisiksi (Sandow ym. 1994) ja myös viinanhimoisiksi (Crabbe ym. 1996), eli niissä ilmenee samoja piirteitä kuin epäsosiaalisilla alkoholisteilla.

Myös GABA-reseptorit ovat nousemassa vahvasti esiin. Alustavassa sisarusparien kytkentäanalyysissä GABRG2:lla (GABA_A:n gamma 2 -reseptorigeeni) kromosomin 5 pitkässä haarassa todettiin olevan merkitsevä yhteys alkoholi-

lismiin (Radel ym. 1999). Ihmisen koko genomien kartoituksissa GABA-reseptorien alueiden on otaksuttu olevan yhteydessä alkoholismiin.

Alkoholihimoon vaikuttava uusi lääke naltreksoni on opiaattireseptoriantagonisti. Sisarusparien laajoissa kytkentäanalyysissä ei ole kuitenkaan saatu mitään näyttöä siitä, että opiaattireseptorien geenien muutokset olisivat alkoholismin taustalla (Bergen ym. 1997). Tämä tukisi sitä, että naltreksonin vaikutus olisi sekundaarista ja liittyisi johonkin muuhun biologiseen tekijään. Monilla välittäjäaineilla, mm. dopamiinilla, on kytkentöjä opiaattireseptoreihin (Salaspuro ym. 1998).

Laajasta yhdysvaltalaisesta monikeskustutkimuksesta COGA-projektista ei ole tähän mennessä julkaistu sisarusparien kytkentäanalyysijä, mikä johtuu ilmeisesti siitä, että hankkeessa on tutkittu pääasiassa tyyppin 1 alkoholismia, jossa ei juuri tavata alkoholisoituneita sisaruspareja toisin kuin tyyppin 2 alkoholismissa. Intiaaniprojektista on kuitenkin ilmestynyt yksi sisarusparien kytkentäanalyysi (Lappalainen ym. 1998).

"Perinnöllisyyttä alkoholismissa ei pidä liiaksi painottaa, koska ilmeisesti on kyse vain alttiuden lisääntymisestä."

Ihmisen koko genomien kartoitukset

Edellä mainitussa COGA-projektissa on käytetty kytkentäanalyysejä koko perimän paikantamiseen. Siinä on tullut esiin kromosomin 4 paikka lähellä alkoholidehydrogenaasin geenä, mikä näin näyttää olevan alkoholismilta suojaava tekijä (Reich ym. 1998). Projektin kytkentäanalyytilöydökset viittaavat myös kromosomeihin 1 ja 7 ja jossain määrin kromosomiin 2, joilla näin olisi alkoholismille altistava vaikutus. Lisäksi löydettiin kytkentä kromosomiin 16 kohdalaisesti ja pahasti alkoholisoituneiden ryhmissä. On syytä huomioda, että COGA-projektissa on ilmeisesti tutkittu lähes yksinomaan tyyppin 1 alkoholisteja. Toisaalta Schuckitin ym. (1999) mukaan epäsosiaaliset alkoholistit puuttuvat tästä aineistosta.

Toinen tärkeä kytkentäanalyyssiaineisto on peräisin Yhdysvaltain Alkoholitutkimuskeskuksesta (NIAAA). Se koskee eräitä Amerikan intiaaniheimoja (Long ym. 1998). Tässä tutkimuksessa korostuivat kromosomien 4 ja 11 paikat. Kromosomissa 11 havaittiin geenikytkentä paikassa, joka on lähellä DRD4-dopamiinireseptoria ja tyrosiinihydroksylaasigeeniä. Geenikytkentää todettiin myös kromosomissa 4 lähellä GABA_A:n beeta 1 -reseptorin sijaintia. Yhteneväisesti COGA-projektin pääasiallisesti valkoisista perheistä tehdyn tutkimuksen kanssa Long ym. löysivät kromosomista 4 läheltä alkoholidehydrogenaasigeeniä, toisen alueen, joka kytkeytyy suojaaviin tekijöihin.

Kolmas tärkeä kytkentäanalyyssiaineisto koostuu suomalaisista väkivaltaisista alkoholisteista, heidän ensimmäisen ja toisen asteen sukulaisistaan sekä normaaleista verrokeista. Siihen kuuluu 1 000 henkilöä ja noin 150 alkoholistisairusparia. Aineistosta on tehty viime vuosina laajoja kytkentäanalyysejä parillasadalla merkijaksolla NIAAA:n molekyylogeneettisessä laboratoriossa. Analyysit viittaavat alustavasti tyyppin 1 ja 2 alkoholismien geneettisiin eroihin, mikä sopii otaksumaan, että kyse olisi eri sairauksista.

COGA-projekti on laajentanut tutkimuksia aivojen herätepotentiaaleihin. Henkilöiden, joilla on matala P3-amplitudi, on vaikea erottaa merkittäviä ärsykeitä vähemmän merkittävistä (Begleiter ym. 1998). Viimeaikaiset tutkimukset ovat toistuvasti osoittaneet, että P3/P300-herätepotentiaali on epänormaali alkoholisteilla ja myös abstinenssitilassa. Tällaiset tulokset viittaisivat siihen, että matala P3-amplitudi esiintyy jo ennen runsasta juomista ja voisi olla periytyvää. Koko perimän paikantamistutkimuksissa, jossa etsitään kytkentöjä alkoholismiin, on saatu

viitteitä merkitsevistä kytkennästä P3-variaation sekä kromosomien 2 ja 6 välillä. Lisäksi on viitteitä kromosomeihin 5 ja 13. On kuitenkin epäselvää, mitkä geenit vaikuttavat P3-amplitudiin.

Alkoholismien perinnöllisyyden selvitys etenee nopeasti. Pyrkimykset paikantaa tarkasti ja lopulta eristää alkoholismien eri alttiusgeenejä johtanevat lähivuosina tuloksiin. Geeniprojekteja on edistänyt koko ihmisen perimän systemaattinen tutkiminen ja se, että apuna on voitu käyttää hiirimalleja.

Ehkäisy ja perinnöllisyys

Perinnöllisten tekijöiden osuutta alkoholismissa ei pidä liikaa painottaa, koska ilmeisesti on kyse vain alttiuden jonkinasteisesta lisääntymisestä. Ympäristötekijöiden merkitykseen viittaa jo edellä mainittu havainto, että aldehydidehydrogenaasin toiminnallisen puutoksen omaavillakin esiintyy alkoholismia ja että alkoholismi on lisääntynyt tässäkin ryhmässä kymmenen viime vuoden aikana Japanissa.

Schuckitin (1999) mukaan jo saatu geneettinen tieto antaa aihetta korostaa alkoholistien lapsille sitä, että heillä on mahdollisesti suurentunut alttius vakavaan alkoholismiin ja että riskiä voidaan välttää joko täydellisellä pidättäytymisellä alkoholista tai ainakin vähentämällä kokonaiskäyttöä. Kaikkia alkoholistien jälkeläisiä ei kuitenkaan tarvinne ahdistaa alkoholismien vaaroista puhumisella. Alustavasti on saatu

"Suurimmassa alkoholisoitumisvaarassa ovat erityisesti nuoret, jotka kestävät suuria määriä alkoholia humaltumatta."

viitteitä siitä, että suurimmassa alkoholisoitumisvaarassa ovat erityisesti nuoret, jotka kestävät suuria määriä alkoholia humaltumatta, ja nuoret pojat, joilla on myös alttius kiihokkeiden etsimiseen ja impulsiivisuuteen (Schuckit ym. 1998). Kyseisessä aineistossa käyttäytymisen kontrolloimattomuus ja heikko reagointi alkoholiin tuntuisivat kuitenkin olevan pitkälti toisistaan riippumattomia tekijöitä. On syytä kuitenkin huomioida, että Schuckitin aineistosta puuttuivat tyypin 2 alkoholistit. Heikon kontrollin omaavat nuoret vastannevat pitkälti varhain alkanutta tyypin 2 alkoholismia (Virkkunen ja Linnoila 1997). Näiden henkilöiden pitäisi juuri olla käytöshäiriöisiä, yleensä miespuolisia nuoria. Ainakin osasta heistä tulee epäsosiaalisia alkoholisteja, jotka myös kestävät

humaltumatta suuria määriä alkoholia. Ilmeisesti nämä riskiryhmät tulevat tarkentumaan lähivuosina ilman tarkempia geneettisiä osoittimiakin.

Kun alkoholiriippuvuuden (sekä tyypin 1 että tyypin 2) tärkeimmät spesifiset geenit lähiaikoina ilmeisesti paikannetaan ja eristetään, kyettäneen löytämään myös uusia alkoholismin kehittymiseen liittyviä ympäristötekijöitä. Tämä tieto yhdessä uusien viinanhimoon vaikuttavien hoitojen (naltreksoni- ja Euroopassa laajasti käytössä oleva akamprosaattilääkitys ym.) kanssa mahdollistaneet tulevaisuudessa yhä paremman ja kokonaisvaltaisemman klinisen ja psykososiaalisen ehkäisyn ja hoidon alkoholiriippuvuudessa (Salaspuro ym. 1998).

Kirjallisuutta

- American diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. painos. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Begleiter H, Porjesz B, Reich T, ym. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:244–50.
- Bergen AW, Kokoszka J, Long JC, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1997;2:490–4.
- Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, ym. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:982–8.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, ym. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055–60.
- Buck K, Metten P, Belknap J, Crabbe J. Quantitative trait loci involved in genetic predisposition to alcohol withdrawal in mice. *J Neurosci* 1997;17:3946–55.
- Carr LG, Foroud T, Bice P, ym. A quantitative trait locus for alcohol consumption in selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 22:884–7.
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:861–8.
- Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, ym. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5HT1B serotonin receptors. *Nature Gen* 1996;14:98–101.
- de la Chapelle A, Hästbacka J, Lehesjoki A-E, ym. KytKentä ja kytKentäepäasapaino suomalaisessa tautiperinnössä. *Duodecim* 1994;110:654–4.
- Gelernter J, Goldman D, Risch N. The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal. *JAMA* 1993;269: 1673–7.
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: crossfostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:861–8.
- Goate AM, Edenberg HJ. The genetics of alcoholism. *Curr Opin Psychiatry* 1998;8:262–6.
- Goldman D, Bergen A. General and spesific inheritance of substance abuse and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:964–5.
- Gurling HMD, Cook C. The genetic predisposition to alcohol dependence. *Curr Opin Psychiat* 1999;12:269–5.
- Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, ym. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999;4:385–8.
- Higuchi S, Muramatsu T, Shigemori K, ym. The relationship between low Km aldehyde dehydrogenase phenotype and drinking behavior in Japanese. *J Stud Alcohol* 1992;53:170–5.
- Higuchi S, Matsushita S, Imazeki H, ym. Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet* 1994;343:741–2.
- Kendler KS. Preparing for gene discovery. A further agenda for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:554–5.
- Kittles RA, Perola M, Peltonen L, ym. Dual origin of Finns revealed by Y chromosome haplotype variation. *Am J Hum Gen* 1998;62: 1171–9.
- Kittles RA, Long JC, Bergen AW, ym. Cladistic association analysis of Y chromosome effects on alcohol dependence and related personality traits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:4204–9.
- Lappalainen J, Dean M, Charbonneau L, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. Mapping of the serotonin 5-HT1D beta autoreceptor gene on chromosome 6 and direct analysis for sequence variants. *Am J Med Gen (Neuropsychiat Gen)* 1995;60:157–61.
- Lappalainen J, Long JC, Eggert M, ym. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:989–94.
- Long JC, Knowler WC, Hanson RL, ym. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autoimmune-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet* 1998; 81:216–21.
- Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen JA, ym. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:593–602.
- Parsian A, Todd RD, Devor RJ, ym. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. *Studies of association and linkage. Arch Gen Psychiatry* 1991;48:655–63.
- Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry* 1999;156:34–40.
- Radel M, Vallejo RL, Long JC, Goldman D. Sib-pair linkage analysis of GABRG2 to alcohol dependence in Finnish pedigrees. Abstracts of the Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism, June 26–July 1, 1999, Santa Barbara, California. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:59A.
- Reich T, Edenberg HJ, Goate A, ym. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet* 1998;81:207–15.
- Rotondo A, Schuebel KE, Bergen AW, ym. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999;4:360–8.
- Salaspuro M, Kiianmaa K, Seppä K. Päihdelääketiede. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim. Gummerus 1998.

- Sandow F, Amara DA, Dierich A, ym. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5HT1B receptor. *Science* 1994;265:1875–8.
- Schuckit MA. Biological, psychological and environmental predictors of the alcoholism risk: a longitudinal study. *J Stud Alcohol* 1998; 59:485–94.
- Schuckit MA. New findings in the genesis of alcoholism. *JAMA* 1999;281:1875–6.
- Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, ym. Selective genotyping for the role of 5HT2A, 5HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;45:647–51.
- Shibuya A, Yoshida A. Genotypes of alcohol metabolizing enzyme in Japanese with alcohol liver diseases: a strong association of the usual Caucasian type aldehyde dehydrogenase gene (ALDH 1/2) with the disease. *Am J Hum Genet* 1988;43:744–8.
- Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger CR. Replication of the Stockholm adoption study of alcoholism. Confirmatory cross-fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:681–7.
- True WR, Zian H, Scherrer JF, ym. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:655–61.
- Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in early-onset alcoholism. Kirjassa: Galanter M, toim. Recent developments in alcoholism. Alcoholism and violence. New York and London: Plenum Press, 1997, s. 173–89.
- Whitfield JB. Meta-analysis of the effects of alcohol dehydrogenase genotype on alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997;32:613–9.

MATTI VIRKKUNEN, professori
matti.virkkunen@helsinki.fi

HANNU NAUKKARINEN, apulaisylilääkäri
hannu.naukkarinen@helsinki.fi
HUS Psykiatrian klinikka
PL 320, 00029 HYKS

Jätetty toimitukselle 20.9.1999
Hyväksytty julkaistavaksi 12.1.2000