

알코올의존의 Lesch의 유형학에 따른 신경생물학적 특성 및 임상적 특성

한양대학교 분자생명과학부,¹ 한국음주문화연구재단, 카프병원²

최미란¹ · 채영규¹ · 이분희² · 이준석²

Neurobiological and Clinical Characteristics According to Lesch's Typology in Alcohol Dependence

Mi Ran Choi, PhD,¹ Young Gyu Chai, PhD,¹ Bun-Hee Lee, MD,² Jun-Seok Lee, MD²

¹Division of Molecular & Life Sciences, Hanyang University, Ansan, Korea

²KARF Hospital, The Korean Alcohol Research Foundation, Goyang, Korea

Objectives Many studies have suggested different neurobiological findings and clinical courses in alcoholism. Recently, subtyping in alcohol dependence has become essential to overcome the heterogeneity of patients. Among several criteria of subtypes, Lesch's typology is proposed to integrate biological, social, and psychological factors. This review provides neurobiological findings and treatment-responses of alcohol dependence according to Lesch's typology.

Method We searched the international published medical literature using the search terms 'Lesch's typology' and 'alcohol dependence' and using the limits 'human'.

Results We identified 17 studies with subjects of alcohol dependence according to Lesch's typology.

Conclusion They indicated that each subtype of Lesch's typology can have specific neurobiological factors and different clinical responses as follows. Lesch's subtype 1 is characterized by severe withdrawal symptoms and associated with elevated glutamate and homocysteine. Lesch's subtype 2 is defined by individuals who drink alcohol as self-medication for anxiety. Their craving has significant positive correlations with prolactin, leptin level, or intake-volume (vasopressin). Lesch's subtype 4 is related to cerebral dysfunction and associated with increased glutamate and left-handedness. Clinical trials showed that naltrexone was effective in Lesch's subtype 3 and 4 patients, while acamprosate was effective in the subtypes 1 and 2.

Key Words Alcohol dependence · Lesch's typology · Neurobiological finding · Treatment response.

Received: December 10, 2010 / Revised: May 9, 2011 / Accepted: June 7, 2011

Address for correspondence: Bun-Hee Lee, MD

KARF Hospital, The Korean Alcohol Research Foundation, 1241 Baekseok-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-360, Korea

Tel: +82-31-810-9200, Fax: +82-31-810-9201, E-mail: lee.bunhee@gmail.com

서론

알코올의존(alcohol dependence)은 예방이 가능한 만성적 질환으로서 오늘날 주요한 공공 보건문제들 가운데 하나다. 사회 및 직업적 손실을 유발하는 알코올의존의 기전을 밝히려는 연구가 지속되었지만, 아직 일관된 결론을 찾지 못하고 있다. 이는 알코올의존의 발병 형태가 이질성(heterogeneity)을 갖기 때문이다. 이 때문에 알코올의존의 원인 및 경과를 이해하는 과정은 매우 복잡하다.

알코올의존의 이질성은 일차적으로 생물학적, 사회적 및 심리적 요인들이 복합적으로 작용하여 이 질환을 유발시키기 때문에 발생한다.¹⁾ 예를 들어 과음(heavy drinking)의 시작 연령, 음주 양상(예를 들어, 지속적 음주 혹은 폭음), 알코올대사, 해독 능력, 공존정신질환 등의 요인들이 다르게 작용한다. 그러므로 알코올의존을 이러한 이질적 특성에 따라서 아형(subtype)으로 분류하고, 그 경과 및 예후를 관찰하는 유형학(typology)이 발달하였다. 또한 알코올의존의 서로 다른 아형에 따른 맞춤형 치료가 효과적이라는 연구도 있다.^{2,3)} 이런

맥락에서 알코올의존을 보다 체계적으로 분류하기 위한 유형학에 대한 연구가 꾸준히 지속되어왔다.

알코올의존의 유형학

Magnus Huss가 1823년 반복적인 음주문제로 인하여 심각하게 유해한 결과를 초래하는 상태에 대해서 ‘알코올리즘(alcoholism)’이란 용어를 도입했지만 분명한 질병의 개념이 확립되기까지는 오랜 세월이 소요되었다.⁴⁾ 1930년대와 1940년대에 이르러 일부 연구자들이 알코올리즘을 음식알레르기 혹은 특이 약물 반응과 유사한 알레르기성 질환이라고 주장하였다.^{5,6)} 1960년에 Jellinek⁷⁾이 ‘The Disease Concept of Alcoholism’을 발표하면서 알코올리즘이 질병으로서 본격적으로 연구되기 시작하였다. Jellinek은 알코올리즘을 음주 양상에 따라서 다섯 가지 아형(α , β , γ , δ , ϵ)으로 분류함으로써 유형학의 시발점이 되었다. 이들 다섯 아형 중에서 두 가지 유형(γ , δ)은 신체적 의존성의 존재에 따라 진단하였으며, 특히 델타(δ) 아형은 프랑스를 포함한 일부 유럽 국가에서 가장 공통된 알코올의존의 아형이라고 보고하였다.⁷⁾ Cloninger 등¹⁾은 알코올의존 환자들의 인격(personality)을 기초로 제 I형과 제 II형으로 분류하였다. 스웨덴의 알코올의존 환자들의 입양된 아들(adopted sons)을 대상으로 시행한 연구결과에서 제 I형 알코올의존은 만발성(25세 이후)이며, 사회적 환경인자들이 주요한 영향 인자였다. 반면 제 II형은 조발성(25세 이전)으로, 그들의 생부가 알코올의존장애를 가지고 있었으며, 알코올의존에 대한 높은 가족력을 보이는 등 유전적 성향이 높다는 것을 암시하였다. Babor 등⁸⁾은 미국의 치료시설에 있는 321명의 알코올의존 환자에게 대한 군집분석(cluster analysis)을 바탕으로 유형학을 개발하였다. 통계적 분석을 통해 17가지 도메인(domain)을 만들었고, 그 17개의 도메인에는 인격특성(personality traits), 공존정신과 질환, 알코올과 다른 물질 사용의 심각도, 알코올의존의 가족력, 알코올 사용의 결과 등이 포함되었다. 이를 바탕으로 분석한 결과에서 알코올의존을 A형과 B형으로 분류하는 두 개의 군집 유형학을 보고하였다. 이외에도 위와 같이 이분법적 유형학을 만들어서 알코올의존 환자들의 치료에 응용하고자 하는 일부 연구가 있었으나,^{9,10)} 이분법적 유형학은 지나친 단순성 때문에 임상적으로 유용한 지표가 되기엔 부족하였다.¹¹⁾

최근에는 알코올의존 환자의 복잡한 특징을 반영하기 위해서 삼분법, 사분법, 또는 오분법의 유형학들이 개발되었다. Hill¹²⁾은 Cloninger 등¹⁾의 제 I형과 제 II형 분류에 제 III형을 추가하여 삼분법 형태의 분류법을 개발하여 알코올의존 환자들에게 적용하였다. Hauser와 Rybakowski¹³⁾는 알코올리즘의 가족력 정도, 발병 시기, 공존정신장애, 신체적 질환, 그

리고 음주 결과를 포함하는 5개의 도메인을 기초로 삼분법 형태의 유형학을 제시하였다. 국내에서는 입원한 180명의 알코올의존 환자를 대상으로 알코올사용척도(Alcohol Use Inventory)의 결과에 따라 삼분법 형태로 분류를 시도하였다.¹⁴⁾ 이 분류에서 제 1형은 주로 혼자 술을 마시고 폭음하는 특징을 보이고, 제 2형은 대인관계에서 지속적으로 술을 마시는 특징을 가지고 있고, 제 3형은 가장 경한 형으로 금단 증상 및 신체적 합병증의 문제를 가지는 등의 특징을 보였다. 각 아형 사이에 가족력 등의 차이는 없었으며, 최초 입원 나이 및 성격 등에서 차이를 보인다고 한다. Del Boca와 Hesselbrock¹⁵⁾은 Babor의 자료를 다시 분석한 결과에서 type A형과 B형의 각 아형 내에서 성별에 따른 차이가 있음을 발견하였고, 이에 따라서 사분법 형태(mild, high risk/severity, internalizing, externalizing)의 분류를 제안하였다. Driessen 등¹⁶⁾은 신체적 기능부전 증상(vegetative symptom) 및 정신병리학적 증상을 근거로 알코올금단의 심각성에 따라서 오분법 형태의 분류를 제안하였다. 하지만 Driessen 등¹⁶⁾의 연구는 알코올금단 증상을 경험하는 환자만을 대상으로 하였기 때문에 다양한 증상을 보이는 모든 알코올의존 환자를 반영하지 못한다는 제한점이 있다.

한편 Lesch 등¹⁷⁾은 444명의 알코올의존 환자들을 5년 동안 추적연구를 하여 서로 다르게 진행되는 질병 경로에 따라서 사분법 형태의 분류를 제안하였다. Lesch가 제안한 4개 아형의 특징은 다음과 같다. 제 1형(알레르기 모델)은 심각한 알코올금단 증상을 보이는 환자로 구성되며, 이러한 환자들은 해독 과정에 나타나는 금단 증상을 약화시키기 위해 알코올을 이용하는 경향이 있다. 제 2형(불안 모델 혹은 갈등 모델)은 불안을 완화시키기 위한 자가-투약(self-medication)의 용도로써 알코올을 사용한다. 제 3형(항우울제로써의 알코올)은 주로 항우울제의 용도로 알코올을 이용하는 경향을 보인다. 제 4형(적응수단으로써의 알코올)에 해당하는 환자는 알코올의존에 이환되기 이전에 이미 대뇌 손상 또는 행동장애를 앓고 있어서 사회 적응의 어려움을 경험하는 군이다.

Cloninger 등¹⁾과 Babor 등⁸⁾이 발병연령, 가족력 또는 정신병리의 유무에 따라서 알코올의존을 이분법으로 분류한 것을 시작으로 Del Boca와 Hesselbrock¹⁵⁾과 Lesch 등¹⁷⁾의 제안에서는 불안, 우울 증상 또는 반사회적 행동의 유무 등의 기준을 추가로 고려하여 사분법 등을 제안하고 있다. Table 1에서 여러 연구자들이 제안한 다양한 분류들을 정리하여 비교하였다. 저자들은 알코올의존의 다양한 임상적 특성을 고려하여 환자를 분류한 특성을 가지고 있는 Lesch 유형학에서 4개의 각 아형에 대한 신경생물학적 관점 및 치료적 관점에 초점을 맞추어 최근 연구결과를 이해하고자 한다.

Table 1. Binary, three-type, and four-type models of alcohol dependence

Binary models of alcohol dependence				
Cloninger et al. (1981) ¹¹	Type I		Type II	
	<ul style="list-style-type: none"> - Influence of a childhood family environment - Late-onset (after age 25) - Men and women affected equally - Ability to abstain from drinking (at least temporarily) - Desire to avoid harm - Self-medication - Generally respond better to treatment 		<ul style="list-style-type: none"> - Uninfluenced by childhood environment - Inherit disease from father - Onset before the age of 25 years - Primarily affects males - Inability to abstain - Often drink heavily 	
Babor et al. (1992) ⁸	Type A		Type B	
	<ul style="list-style-type: none"> - Later onset of disease - Fewer childhood risk factors - Less severe symptoms of substance abuse disorders - Fewer alcohol-related social and physical consequences - Less psychopathology - Less stress - Less chance of prior treatment 		<ul style="list-style-type: none"> - Earlier disease onset - More childhood risk factors - Familial alcoholism - More psychopathology - More life stress - Chronic treatment history 	
Three-type models of alcohol dependence				
Hill (1992) ¹²	Type I		Type II	
	<ul style="list-style-type: none"> - Similar to Cloninger's type I 		<ul style="list-style-type: none"> - The similar to Cloninger's type II 	
Hauser & Rybakowski (1997) ¹³	Type 1		Type 2	
	<ul style="list-style-type: none"> - Similar to Cloninger's type I/Babor's type A - Late age of onset - Mild type course 		<ul style="list-style-type: none"> - Early age of onset - Familial alcohol dependence - Primarily male 	
Lee et al. in Korean (2000) ¹⁴	Type 1		Type 2	
	<ul style="list-style-type: none"> - Isolated drinking and binge drinking - Severe physical & psychological dependence - Alcohol-related problems, - Loss of control 		<ul style="list-style-type: none"> - Continuous drinking - Drinking in personal relationships 	
Del Boca & Hesselbrock (1996) ¹⁵	Mild		High risk/Severity	
	<ul style="list-style-type: none"> - Low risk - Low severity - Similar to babor type A 		<ul style="list-style-type: none"> - Multiple problems at high levels - Similar to babor type B 	
Lesch et al. (1988) ¹⁷	Type 1 : Model of allergy		Type 2 : Model of anxiety/Conflict	
	<ul style="list-style-type: none"> - Severe withdrawal - Alcohol use to prevent or weaken withdrawal - Occasional consumption develops into habitual drinking - Increased craving upon initiation of drinking - Family history of alcoholism - Frequent outpatient treatment 		<ul style="list-style-type: none"> - Self-medicate for sedative effect - Extensive behavioral changes while intoxicated (i.e. self-destruction) - Alcohol frequently consumed with other sedative drugs - Impaired relationships - No related somatic disorders - No severe withdrawal symptoms 	
	Internalizing		Externalizing	
	<ul style="list-style-type: none"> - More female - High depression and anxiety - Drink to relieve boredom and anxiety - Severely dependent - Medical and physical problems as result of abuse 		<ul style="list-style-type: none"> - More male - High antisocial behavior - High levels of alcohol use - Antisocial - Moderate family history 	
	Type 3 : Model of depression		Type 4 : Model of adaptation	
	<ul style="list-style-type: none"> - Affective disorder - Alcohol is used as an antidepressant - Alcohol-free periods or periodic alcohol consumption - Family history of dependence and affective disorders - Self-destructive tendency - Mild/moderate withdrawal symptoms 		<ul style="list-style-type: none"> - Cerebral brain damage and somatic and psychiatric disorders before age 14 - Psychiatric, somatic, and social abnormalities is not limited to periods of alcohol consumption - Enuresis nocturna before age 14 - Severe intoxication with low doses of alcohol - Mild withdrawal symptoms 	

논문 검색 방법 및 선별논문

저자들은 1990년부터 2010년까지 출판된 논문 중 PubMed에서 'Lesch's typology'와 'alcohol dependence' 등의 단어로 논문을 검색하고 동물이 아닌 사람을 대상으로 한 연구들을 선별하여 88편의 논문을 선별하였다. 이 논문 중 연구방법이 알코올의존 환자를 대상으로 하였고, 대상환자를 Lesch's typology 기준에 따라 분류하고, 그에 따른 생물학적 인자 또는 약물치료 효과 등을 비교한 임상연구 17편을 선택하였다. 선택된 논문들의 구체적인 연구방법 및 연구결과는 Table 2에 정리하였다.

고 찰

Lesch의 유형학의 제 1형의 신경생물학 및 치료

Lesch의 유형학에서 제 1형 환자는 심각한 알코올금단 증상을 갖는다는 임상적 특징을 보인다. 제 1형 환자는 금단 증상을 피하기 위하여 알코올을 사용하게 된다. 알코올금단 증상은 GABA와 glutamate 신경전달 체계의 변화에 의해서 나타난다고 알려져 있다.¹⁸⁾ Walter 등¹⁹⁾은 159명의 알코올의존 환자의 말초혈액에서 glutamate 농도를 측정하고 Lesch 유형학 및 Cloninger의 분류법에 따라 환자들을 분류하여 비교하였다. 이 연구에서 Cloninger의 분류법의 제 1형과 제 2형의 환자 사이에는 glutamate 농도의 차이를 보이지 않았다. 즉, 조발성 환자와 만발성 환자에 따른 glutamate 농도는 차이를 보이지 않았다. 그러나, Lesch 유형학에 따라 환자의 glutamate 농도를 비교하면 제 1형과 4형 환자의 농도가 제 2형과 3형의 환자보다 유의하게 높았다. 이 결과는 Lesch의 제 1형과 제 4형 환자에서 glutamate 체계의 변화가 발생하며, 이런 glutamate의 증가는 이들 아형의 환자에서 나타나는 심각한 금단 증상을 설명할 수 있다. 이 연구에서는 제 1형과 제 4형에서 glutamate의 변화의 기전을 다르게 가정하였는데, 제 1형에서 glutamate 농도의 증가는 'kindling' 현상과 관련이 있다고 설명한다.

반복적인 해독은 알코올갈망 및 알코올-관련 경련(seizures)을 증가시킬 수 있으며, 이런 현상은 'kindling 효과'로 설명된다.²⁰⁾ 192명의 알코올의존 환자를 대상으로 한 연구에서 대상 환자 전체에서 이전의 해독 횟수와 알코올갈망의 정도 사이에 유의한 상관관계를 보였으며(Spearman's $r = 0.241$, $p = 0.001$), 이와 같은 연관관계는 특히 Lesch의 제 1형 환자에서 보다 현저하였다(Spearman's $r = 0.534$, $p = 0.001$).²¹⁾ 이 결과는 반복적인 해독이 Lesch의 제 1형 환자의 갈망에 중요하게 작용하며, 또한 제 1형 환자에서 kindling 효과가 주요하게

작용함을 시사하고 있다.

알코올의존, 특히 만성 환자에서는 정상인과 비교하여 혈청 homocysteine이 높다고 알려져 있다.²²⁾²³⁾ Homocysteine은 티올기(thiol, -SH)를 함유한 아미노산으로 대사과정에서 메틸기(CH₃-)의 공여자로 작용하는데 이 과정은 엽산(folate)과 비타민 B12 등에 의해서 조절된다.²⁴⁾ Homocysteine은 NMDA 수용체를 통해서 glutamate의 자극제로 작용한다고 알려져 있다.²⁵⁾ Saffroy 등²⁴⁾의 연구결과에서 hyperhomocysteinemia가 뚜렷한 금단 증상을 보이는 알코올의존 환자에서 빈번하게 나타남을 보고하였다. 또한 임상연구에서는 만성 알코올의존장애 환자에서의 hyperhomocysteinemia는 심각한 알코올금단 증상인 알코올금단 경련 등과 관련이 있다고 한다.²⁶⁾ Bleich 등²⁷⁾은 144명의 알코올의존 환자들을 Lesch 유형학으로 분류하고 각 환자의 알코올금단 경력의 기왕력을 조사하였다. 또한 이 환자들의 혈청 homocysteine농도를 측정하여 비교하였다. Lesch의 제 1형 알코올의존 환자에서 알코올금단 경련을 경험한 환자가 44%로 다른 아형들(24%)과 비교하여 빈도가 높았다. 알코올금단 경련의 기왕력이 있는 환자의 혈청 homocysteine농도가 그렇지 않은 환자와 비교하여 유의하게 높았다. 알코올금단 경련을 경험한 환자들 중에도 Lesch 제 1형으로 분류되는 알코올의존 환자의 혈청 homocysteine이 유의하게 높았다. 이 연구에서는 로지스틱 회귀분석을 통해서 Lesch 제 1형의 알코올의존 환자에서는 혈청 homocysteine 농도의 측정이 알코올금단 발작의 위험을 예측하는데 도움이 된다고 제안하였다.

Methylene-tetrahydrofolate reductase(이하 MTHFR)는 homocysteine 대사에 작용하는 효소로, 5, 10-methylene-tetrahydrofolate를 5-methyl-tetrahydrofolate로 전환시킨다. MTHFR 유전자의 677 C → T 전이는 homocysteine 대사의 정도에 영향을 미치고 hyperhomocysteinemia와 관련이 있다고 한다.²⁸⁾ 이런 연관성으로 알코올의존 환자에서 MTHFR 유전자 다형성이 연구되고 있으나 아직은 일관된 결과가 부족하다. Saffroy 등²⁴⁾이 242명의 알코올의존 환자를 대상으로 MTHFR(C677T) 유전자형을 분석한 결과에서 Lesch 제 1형 환자에서는 MTHFR TT variant를 가진 환자가 전혀 없었다. 또한 MTHFR TT variant를 가진 알코올의존 환자는 상대적으로 간기능이 양호하고 금단 증상이 없는 등의 특징을 보였다. 이외의 연구결과에 대해서는 각 아형에서 추가하겠다.

신경내분비적 펩타이드로 식욕조절(appetite-regulating system)에 관여하는 렙틴(leptin)과 그렐린(ghrelin)은 알코올갈망과 연관이 있다.²⁹⁾ 알코올의 금단 기간에 혈청 렙틴의 증가는 알코올갈망의 정도와 연관성이 있다는 임상 연구들이 있다.³⁰⁾³¹⁾ 국내 연구에서는 금주 중인 만성 알코올의존 환자의

Table 2. Neurobiological and genetic findings according to Lesch's typology in alcohol dependence

	Methods	Findings
Glutamate and Homocysteine		
Lesch's type 1		
Walter et al. (2006) ¹⁹⁾	One hundred and fifty-nine alcohol-dependent patients were assessed according to Cloninger's and Lesch's typologies. The levels of glutamic acid and gamma-glutamyltransferase (GGT) were measured in blood.	Cloninger's types 1 and 2 had no significant differences of GGT and glutamic acid levels. Lesch's type I had more patients with high GGT. Glutamic acid levels were significantly higher in Lesch's types I and IV.
Bleich et al. (2004) ²⁷⁾	Total plasma homocysteine levels were measured in 144 non-abstinent chronic patients with alcohol dependence. Patients were classified in Lesch's typology and were divided into two groups : Lesch type 1 and Lesch type 2-4. Within the groups, patients with or without a history of alcohol withdrawal seizures were differentiated.	All patients with a history of alcohol withdrawal seizures had significantly elevated plasma homocysteine levels at admission when compared with those without seizures. Lesch type 1 patients with history of alcohol withdrawal seizure had significantly higher plasma homocysteine levels when compared to the corresponding types 2-4. The logistic regression analysis showed that withdrawal seizures were best predicted by high homocysteine level at admission, especially in Lesch type 1.
Saffroy et al. (2008) ²⁴⁾	MTHFR C677T polymorphism was determined in 93 control subjects and 242 alcohol dependent subjects. Serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels together with hepatic biological parameters were determined in the control and alcohol-dependent subjects.	Alcohol-dependent subjects showed a significant decrease in MTHFR 677TT prevalence (9%) compared to controls (18%). Drinkers with TT genotype presented lower values for markers of alcohol misuse, better liver function tests, a lower frequency of relapses and no marked withdrawal symptoms as assessed by the Lesch typology.
Biermann et al. (2009) ³⁹⁾	Herp (homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein) mRNA expression levels were measured by quantitative PCR in the blood of 76 male alcoholic patients who were classified according to Lesch's typology.	With respect to Lesch's typology, a significant difference in Herp mRNA expression regarding the four subtypes could be shown. Type II alcoholic patients had a statistically significant higher expression of Herp mRNA than others, indicating upregulation of the expression of this neuroprotective cell non-chaperone by toxic effects of ethanol.
Glutamate and Homocysteine		
Lesch's type 3		
Benyamina et al. (2009) ⁴⁷⁾	This study determines and compares MTHFR 677C-T distribution and examines homocysteine levels in 120 patients with alcohol dependence (AD) in classified according to the Babor and Lesch typologies.	MTHFR TT genotype was more prevalent in AD patients with milder alcohol dependence (Babor type A) and with Lesch type 3, associated with depression. MTHFR TT was also associated with hyperhomocysteinemia.
Lesch's type 4		
Bönsch et al. (2006) ⁴⁸⁾	Total plasma homocysteine levels and MTHFR genotypes -393, 677, and 1,793 were determined in 134 chronic patients with alcohol dependence according to Lesch typology.	The MTHFR 677 C → variant (TT) showed a significantly higher frequency in Lesch type 4 patients when compared with subtypes 2 and 3. For the MTHFR -393 C → A-polymorphism, significantly more AC/AA variants were found in subtype 4. No differences in allele-distribution were detected for MTHFR 1,793.
Neuroendocrinology		
Lesch's type 1 and type 2		
Hillemacher et al. (2007) ³⁴⁾	Serum leptin and ghrelin levels were examined in 188 patients at admission for alcohol detoxification. Craving was measured using the Obsessive Compulsive Drinking Scale. Patients were classified according to Lesch's typology of alcohol dependence.	Leptin levels had a significant positive correlation with craving in patients of Lesch's types 1 and 2. Ghrelin levels showed a significant trend regarding an association with craving in patients of Lesch's type 1.
Hillemacher et al. (2006) ⁴⁰⁾	The Obsessive Compulsive Drinking Scale and serum prolactin levels were assessed in 115 male patients with at early alcohol withdrawal, who were classified according to Lesch's typology into one of four subgroups.	Correlation analysis showed a significant association between serum prolactin levels and the extent of craving in Lesch's type 2 patients ; however, no association was found for any other subgroup. The results were confirmed comparing patients with low and high craving.
Hillemacher et al. (2006) ⁴⁶⁾	A total of 158 male patients were assessed using the obsessive compulsive drinking scale (OCDS), the daily volume intake of alcoholic beverages, and the daily ethanol intake. Lesch's typology was used to classify patients for subgroup analysis.	The daily volume intake of alcoholic beverages correlated significantly with the extent of the OCDS. Craving had a significant association with the daily volume intake of all alcoholic beverages, but not with the daily ethanol intake. Differentiating the patients according to Lesch's typology a significant association was particularly found in Lesch type 2 patients.

Table 2. Continued

	Methods	Findings
Others		
Hillemacher et al. (2006) ²¹⁾	After admission for detoxification treatment, 192 patients were classified into one of the four subgroups of Lesch's typology. The number of preceding detoxifications and craving was assessed with a structured interview.	There was a significant correlation between the number of preceding detoxifications and the extent of craving for the whole population (Spearman's rho $r = 0.241$, $p = 0.001$), particularly for patients of Lesch's type 1 (Spearman's rho $r = 0.534$, $p = 0.001$). No significant association was found for patients of the other subgroups (Lesch's type 2-4).
Sperling et al. (2000) ⁴⁹⁾	In a joint study carried out by the Anton Proksch Institut in Vienna (Austria), and the University of Erlangen-Nuremberg (Germany) involving a total of 250 alcohol-dependent inpatients, the question of laterality has been investigated with consideration of developmental risk factors.	The non-right handedness in the presence of an elevated frequency of developmental risk factors has been confirmed only in male alcoholics. A comparison of subtypes has also revealed that Type IV in the Lesch typology, and Type II in the Cloninger classification, are more vulnerable subtypes.
Sperling et al. (2010) ⁵⁰⁾	In 250 participants (125 men and 125 women) with alcohol dependence and in 250 healthy age- and gender-matched participants, free testosterone in the serum was determined and handedness was assessed as a peripheral marker of central hemispheric dominance.	Patients with alcohol dependence were 2.7-fold and men 4.1-fold more likely to be non-right-handed (NRH). In males, NRH and alcohol dependence contributed significantly to higher serum testosterone levels. Testosterone of patients with alcohol dependence differed significantly between 4 different Lesch subtypes : in particular, Lesch subtype IV patients had significantly higher serum testosterone levels when compared to Lesch subtypes I-III patients.
Samochowiec et al. (2008) ⁵³⁾	122 alcoholics classified according to Lesch's typology were investigated. The DRD2 Taq1A, exon 8, and promoter -141C ins/del polymorphisms as well as COMT Val158Met, 5HTT 44 bp del in promoter, and DAT 40 bp VNTR polymorphisms were detected by means of PCR.	No significant differences were observed when the whole group of alcoholics and the controls were compared. Similarly, there were no differences between either the Lesch type I or type II alcoholics and the control subjects. No significant differences were observed between type I and type II alcoholics. Alleles frequencies were not calculated for the Lesch type III and type IV alcoholics since the number of patients was too small.
Responses to medication		
Lesch et al. (2001) ³⁴⁾	This study was one randomized prospective study (n = 260) comparing acamprosate and placebo, with a 1-year treatment phase and 1-year follow-up phase. To investigate the possible influence of diagnostic subgrouping, the Lesch typology was applied.	Acamprosate is effective only in Lesch type I and type II patients.
Kiefer et al. (2005) ³⁸⁾	Outcome data were evaluated in a controlled trial on acamprosate and naltrexone in patients according to typological differentiation as proposed by Cloninger and Lesch.	Baseline craving showed no predictive value. Pharmacological treatment was efficacious in type II alcoholics according to Cloninger. Applying Lesch's typology, acamprosate was shown to be mainly effective in type I, whereas naltrexone revealed best treatment effects in type III and IV.
Chick et al. (2000) ³⁵⁾	A 6-month randomized controlled study of acamprosate versus placebo in preventing relapse following withdrawal from alcohol was undertaken in 20 centres throughout the UK. Patients were randomly assigned to treatment with either acamprosate (A) 666 mg three times/day or identical placebo (P).	Complete abstinence for 6 months was achieved by 12% (A) and 11% (P) ; drinking remained within controlled limits in a further 3% (A) and 6% (P). An effect of acamprosate on consumption was not seen when subgroups, including those defined by the Lesch typology. However, the mean percentage reduction in craving for alcohol was greater in the acamprosate than placebo patients at week 2 and 4. Comparing with other published trials of acamprosate, this study showed the lack of a treatment effect.
Walter et al. (2001) ⁵⁴⁾	In a prospective European double-blind multicenter clinical trial, comparing the D1, D2, D3 antagonist flupenthixol and placebo in 281 chronic alcohol-dependent patients, the application of the Lesch typology made an outcome differentiation possible.	Flupenthixol proved to increase the relapse rate significantly. Flupenthixol had detrimental effects only in types I and III. In types II and IV, no difference between flupenthixol and placebo was found.

혈장 그렐린 농도는 정상 대조군보다 증가되어 있으며, 증가된 혈장 그렐린 농도는 금주 기간과 정적 상관관계가 있다고 하였다.³²⁾ 다른 연구에서는 알코올 의존 환자의 혈장 그렐린 농도와 알코올 갈망 점수 사이에 정적 상관관계를 보였다.³³⁾ 이 연구

에서는 영양상태가 불량한 알코올 의존 환자에서 혈장 그렐린 농도가 정상 대조군에 비해 낮게 관찰되었다. Hillemacher 등³⁴⁾은 188명의 알코올 의존 환자들을 Lesch 유형학으로 분류하고 혈청 렙틴과 그렐린 농도를 분석하였다. 그 결과 렙틴

농도의 증가와 알코올갈망의 증가 사이에 정적 상관관계가 Lesch의 제 1형과 제 2형 환자에서 나타났다. 한편, 그렐린 농도는 알코올갈망에 따른 변화가 있지만 통계적 유의성은 없었으며, 그 경향도 Lesch의 제 1형 환자에서만 관찰되었다. 식욕 조절인자인 렙틴 또는 그렐린의 혈중 농도는 알코올의존 환자 중 Lesch의 제 1형 환자의 알코올갈망의 심각도와 유의한 관련성은 보이고 있다.

Lesch 유형학에 따라 분류된 알코올의존의 아형에 따라 다른 치료전략을 적용하려는 시도가 지속되고 있다.³⁵⁻³⁷ 영국에서 시행된 다기관 임상시험에서는 acamprosate에 대한 치료 반응은 Lesch 유형학에 따른 4개의 각 아형 사이에 유의한 차이점은 없었다.³⁵ 반면 다른 임상연구에서는 Lesch의 다른 아형보다 제 1형과 제 2형의 환자에서 acamprosate의 치료가 보다 효과적인 것으로 관찰되었다.^{36/38}

Lesch의 유형학의 제 2형의 신경생물학 및 치료

Lesch 제 2형 환자는 상호관계에 있어서 어려움을 가지고, 갈등을 경험할 때 있으며, 진정효과를 얻기 위한 자기-투약으로 알코올을 사용하며, 다른 진정효과와 약물과 함께 음주를 하는 경우가 흔하다. 알코올중독(intoxication) 중에는 자기-파괴적인 행동의 변화를 보이지만, 알코올금단 증상은 심각하지 않다.

앞에서 본 것과 같이 금단 증상과 관련되어 있다고 하는 glutamate에 대한 임상연구에서 Lesch 제 2형 환자에서는 혈중 glutamate 농도가 제 1형과 제 4형의 환자보다는 감소되어 있었다.¹⁹ Homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein(이하 Herp)은 골지체에 위치하는 막단백질이다. 76명의 남자 알코올의존 환자의 혈액에서 Herp mRNA의 발현을 분석하고 Lesch 유형학에 따라 비교하였다. 그 결과 다른 유형의 환자보다 제 2형 환자에서 Herp mRNA의 발현이 유의하게 높았다.³⁹ Herp mRNA의 발현의 증가는 알코올의 독성 효과에서 신경을 보호하는 효과가 있다고 가정되고 있으며, 이 결과는 Lesch 제 2형 환자에서 심각한 알코올금단 증상이 나타나지 않는 것을 설명할 수 있다.

주요 내분비적 변화들 가운데 하나로서 프로락틴(prolactin)의 분비 변화가 알코올의존과 관련하여 연구되고 있다.²⁹ 도파민의 용기갈대기(tuberoinfundibular) 경로를 통해 도파민의 변화가 프로락틴의 분비에 영향을 줄 뿐만 아니라, 스트레스 또한 프로락틴의 분비를 증가시킨다. Hillemacher 등은 115명의 남성 알코올의존 환자들을 대상으로 Lesch 유형학으로 분류하고, 강박음주척도(Obsessive Compulsive Drinking Scale)로 측정된 갈망의 정도와 혈청 프로락틴 농도 사이의 연관성을 관찰하였다.⁴⁰ Lesch의 제 2형 환자에서 강박음주척도에 의해 측정된 갈망의 정도와 혈청 프로락틴 농도 사이에

유의한 정적 연관성을 보였다. 제 2형 환자의 특성은 불안 증상을 가지고 있고, 항불안 효과를 위하여 알코올을 사용한다. 또한 불안장애에서 스트레스 정도가 높아질수록 프로락틴이 증가하는 관련성을 고려하면,⁴¹ 위 연구결과는 Lesch의 제 2형 환자의 알코올갈망은 불안장애와 공통된 병태생리학적 기전으로 고려될 수 있을 것이다.

알코올의존 환자들의 알코올해독과 금단 과정에서 바소프레신(vasopressin)의 분비가 변화되며,^{42/43} 이러한 변화들은 장기간 금주하는 알코올의존 환자를 대상으로 한 연구에서 일관되게 나타나고 있다.^{44/45} 158명의 남성 알코올의존 환자들을 대상으로 Lesch 유형학으로 분류하고, 알코올성 음료의 섭취량(volume)과 알코올갈망 사이의 관련성을 분석하였다.⁴⁶ 이 연구결과에서 알코올갈망의 정도는 매일 마시는 순수 에탄올 양(gram of ethanol)이 아니라 알코올성 음료의 총 용량(liter of total volume)과 유의한 정적 상관관계를 보였다. 이런 관계는 Lesch 유형학의 네 가지 형태 중, 특히 제 2형 환자에서 뚜렷하게 나타났다. 이는 바소프레신과 같이 체내 수분 양을 조절하는 호르몬이 알코올갈망의 병태생리에 작용할 가능성을 시사하며, 이런 가능성은 특히 항불안 효과로 알코올을 섭취하는 제 2형 환자에서 알코올갈망의 기전으로 설명될 수 있을 것이다.

이외에 다른 신경내분비 펩타이드인 렙틴과 그렐린에 있어서 Lesch 제 2형 환자에서는 알코올 갈망이 증가할수록 렙틴의 혈청 농도는 유의하게 증가하지만 그렐린 농도와는 상관없다고 한다.³⁴

Acamprosate의 치료 반응에 대한 임상연구 중에서 Lesch 등³⁶에 의한 임상시험에서는 Lesch 제 1형뿐만 아니라 제 2형의 환자에서도 acamprosate의 치료가 보다 효과적이라고 한다.

Lesch의 유형학의 제 3형의 신경생물학 및 치료

Lesch 제 3형의 환자는 항우울제의 용도로 알코올을 사용하며, 기분증상이 있는 동안에 음주를 하며, 음주를 하지 않는 기간을 가진다. 알코올금단 증상은 심하지 않으며 경하거나 중등도의 증상만은 보인다. 따라서 glutamate에 대한 연구에서 Lesch 제 3형 환자에서는 혈중 glutamate 농도가 제 1형과 제 4형보다는 감소되어 있었다.¹⁹ 알코올의존장애에서 MTHFR(C677T) 다형성에 대한 결과들이 현재는 일관적이지 않다. 120명의 알코올의존 환자를 대상으로 MTHFR(C677T) 다형성을 분석한 Benyamina 등의 연구⁴⁷에서는 MTHFR TT variant의 빈도가 Babor A형과 Lesch의 제 3형의 환자에서 더 높음이 관찰되었다. 이는 MTHFR TT variant를 가진 알코올의존 환자에서 심각한 금단 증상이 나타나지 않는다는 Saffrony 등²⁴의 결과와 일치한다.

항갈망제 치료에 대한 임상시험에서는 Kiefer 등³⁸⁾의 연구에서 Lesch 제 3형 환자에서는 naltrexone의 치료가 효과적이라고 한다.

Lesch의 유형학의 제 4형의 신경생물학 및 치료

Lesch 제 4형의 환자는 14세 이전에 두부외상 또는 신체적/정신적 질환에 이환된 과거력을 가지고 있고, 이로 인해 사회 적응의 어려움을 갖는 등의 특징을 보인다. 상대적으로 적은 양의 알코올 사용에도 심각한 알코올중독(alcohol intoxication)을 가지며 금단증상은 상대적으로 경하게 나타난다고 한다.

Walter 등¹⁹⁾의 연구에서는 Lesch 제 1형과 함께 Lesch 제 4형 환자에서도 알코올금단 증상이 심하며, Lesch 제 4형 환자의 혈중 glutamate 농도가 제 2형과 제 3형의 환자보다 유의하게 높았다. 이는 음주와 금단의 잦은 반복이 제 4형에서 glutamate을 증가시킨다고 가정한다. Bönsch 등⁴⁸⁾은 134명의 알코올의존 환자들을 Lesch 유형학으로 분류하고, MTHFR 유전자 다형성을 비교하였다. MTHFR(C677T) 유전자 다형성은 Lesch 제 4형 환자에서 MTHFR TT variant의 빈도가 제 2형과 제 3형에 비해 유의하게 높고, MTHFR(C393A) 다형성에 대해서는 AC/AA variants의 빈도가 Lesch 제 4형 환자에서 더 높았다. 이 연구는 MTHFR 유전자 다형성에 대한 최초의 연구이지만 그 이후의 연구와는 상이한 결과이다. 그러나 MTHFR 유전자 다형성에 대한 연구들은 이 유전자 다형성의 결과가 homocysteine의 농도 또는 알코올금단 증상의 심각도와 관련이 있다고 일관되게 제시하고 있다.

알코올의존이 비정상적인 대뇌반구의 구조와 관련이 있다

는 연구결과가 있다. Sperling 등⁴⁹⁾은 알코올의존장애로 진단된 250명의 입원환자에서 반구우성(hemispheric dominance)을 분석한 결과에서 남성 환자에서 비-오른손잡이(non-right handedness)의 빈도가 높았으며, Lesch의 제 4형 환자군 및 Cloninger의 제 II형 환자군에서 비-오른손잡이의 빈도가 유의하게 높았다. 또한 다른 연구에서는 남성 알코올의존 환자 125명과 여성 환자 125명을 대상으로 Lesch 유형학에 따라 분류하고 혈청 테스토스테론 농도와 반구우성을 분석하였다.⁵⁰⁾ 그 결과에서 알코올의존 환자에서 비-오른손잡이의 빈도가 높았고, 비-오른손잡이인 알코올의존 환자에서 혈청 테스토스테론 농도가 유의하게 높았다. 또한 오른손잡이와 왼손잡이 모두에서 다른 유형의 환자들에 비하여 Lesch의 제 4형 환자들에서 혈청 테스토스테론 농도가 유의하게 높았다. 이 결과들은 왼손잡이와 왼손잡이로 인한 비정상적인 반구구조가 제 4형 환자들의 특징인 대뇌 손상의 표식자로서의 가능성을 제시한다. 또한 Lesch의 제 4형 환자의 반구우성의 변형과 신경가소성(neuronal plasticity) 변화가 테스토스테론의 변화와 관련이 있다고 제시한다.

Lesch 유형학에 따른 항갈망제 치료 반응을 비교한 Kiefer 등³⁸⁾의 임상시험에서 Lesch 제 3형 환자뿐만 아니라 제 4형 환자에서도 naltrexone의 치료가 효과적이라고 한다.

결론

알코올의존에 대해서 다양한 신경생물학적 인자들이 연구되었으며, Lesch 유형학의 각 아형에 따라 생물학적 특징을 가진다는 것을 알 수 있었다(Table 2, Fig. 1) ; Lesch의 제 1

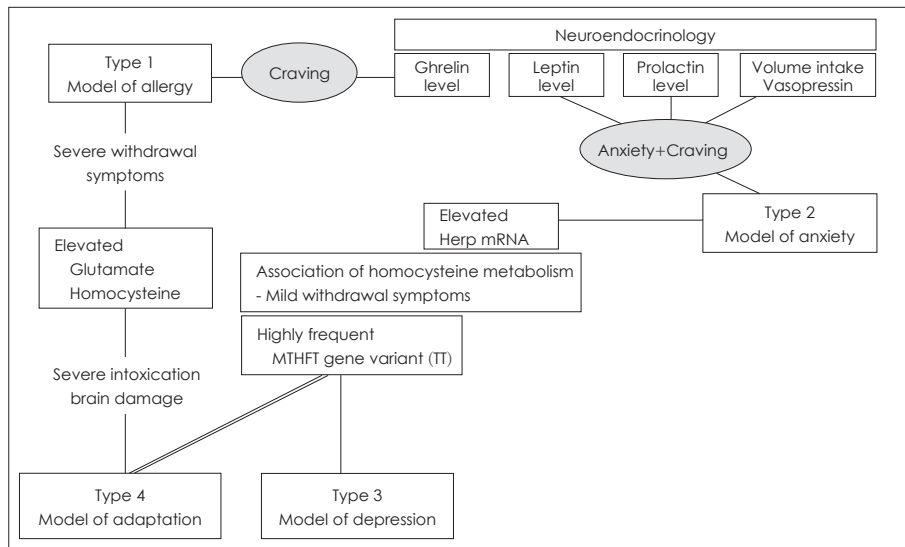


Fig. 1. The possible network of neurobiological findings according to Lesch's typology. MTHFR : Methylene-ahydrofolate reductase, Herp : Homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein.

형 환자는 심각한 금단증상을 갖는 것이 특징이고, glutamate 과 homocysteine의 증가와 관련이 있다. 제 2형 환자는 불안을 완화시키기 위한 자가-투약의 용도로써 알코올을 사용하는 특징을 가지고 있고, 이들의 갈망은 프로락틴 또는 렙틴 등의 내분비적 인자들과 연관이 있다. 제 4형 환자는 대뇌 손상과 왼손잡이 등과 연관된다. 더욱이 Lesch 유형학의 4개의 각 아형이 신경생물학적 소견뿐만 아니라 약물치료의 반응에 있어서도 다른 결과를 보이고 있으므로, 향후 알코올의존장애에 대한 연구에서 Lesch 유형학 등에 따른 환자의 분류는 연구 및 임상실제에서 중요하게 적용되어야 한다. 다른 유형학들 또한 기초 연구와 임상연구에서 많은 관심을 받고 있으며,⁵¹⁾ 알코올의존의 다양한 유형학들을 비교 분석한 연구에 따르면 알코올의존에 대한 사분법의 분류가 지지를 받고 있다.⁵²⁾ 따라서 알코올의존 환자들을 4개의 아형으로 분류한 Lesch 유형학은 기초 연구와 알코올의존에 대한 이해를 향상시키는데 좋은 토대를 제공할 수 있다. 아직까지 알코올의존장애에 대한 전기생리학적 또는 유전학적 표식자 그리고 인지적 표식자와 관련된 연구가 미흡하며, 이들 연구에서는 동일한 환자들을 연구대상자로 포함하여 비교하는 것이 중요하다. 따라서 Lesch 유형학과 같은 분류를 향후 연구에서 적용한다면 다양한 특성의 알코올의존 환자를 동일한 특징을 가진 대상군으로 분류하고, 알코올의존에 대한 적합한 중간 표현형(intermediate phenotype 혹은 endophenotype)을 정의하는데 유용할 것이다.

중심 단어: 알코올의존장애 · Lesch 유형학 · 신경생물학적 소견 · 치료 반응.

Acknowledgments

본 논문은 2010년 (재)한국음주문화연구센터의 연구비지원으로 이루어졌습니다.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:861-868.
- 2) Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 2005;51:59-66.
- 3) Potgieter AS, Deckers F, Geerlings P. Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1999;34:254-260.
- 4) Tabakoff B, Hoffmann PL. *Biological Aspects of Alcoholism*. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers;1995.
- 5) Silkworth WD. Alcoholism as a manifestation of allergy. *Medical Record* 1937;145:249-251.
- 6) Lemere F, Voegtlin WL, Broz WR, O'Hollaren P, Tupper WE. Heredity as an etiologic factor in chronic alcoholism. *Northwestern Medicine* 1943;42:110-111.
- 7) Jellinek EM. *The disease concept of alcoholism*. New Brunswick: Hillhouse Press;1960.
- 8) Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:599-608.
- 9) Yoshino A, Kato M, Takeuchi M, Ono Y, Kitamura T. Examination of the tridimensional personality hypothesis of alcoholism using empirically multivariate typology. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1121-1124.
- 10) Sannibale C, Hall W. An evaluation of Cloninger's typology of alcohol abuse. *Addiction* 1998;93:1241-1249.
- 11) Epstein EE, Labouvie E, McCrady BS, Jensen NK, Hayaki J. A multi-site study of alcohol subtypes: classification and overlap of unidimensional and multi-dimensional typologies. *Addiction* 2002;97:1041-1053.
- 12) Hill SY. Absence of paternal sociopathy in the etiology of severe alcoholism: is there a type III alcoholism? *J Stud Alcohol* 1992;53:161-169.
- 13) Hauser J, Rybakowski J. Three clusters of male alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 1997;48:243-250.
- 14) Lee DK, Shin JK, Chung YI. A Study on the Types of Alcohol Dependence by Alcohol Use Inventory and Their Characteristics. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:1132-1142.
- 15) Del Boca FK, Hesselbrock MN. Gender and alcoholic subtypes. *Alcohol Health Res World* 1996;20:56-62.
- 16) Driessen M, Lange W, Junghanns K, Wetterling T. Proposal of a comprehensive clinical typology of alcohol withdrawal--a cluster analysis approach. *Alcohol Alcohol* 2005;40:308-313.
- 17) Lesch OM, Kefer J, Lentner S, Mader R, Marx B, Musalek M, et al. Diagnosis of chronic alcoholism--classificatory problems. *Psychopathology* 1990;23:88-96.
- 18) De Witte P. Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol. *Addict Behav* 2004;29:1325-1339.
- 19) Walter H, Ramskogler-Skala K, Dvorak A, Gutierrez-Lobos K, Hartl D, Hertling I, et al. Glutamic acid in withdrawal and weaning in patients classified according to Cloninger's and Lesch's typologies. *Alcohol Alcohol* 2006;41:505-511.
- 20) Breese GR, Overstreet DH, Knapp DJ. Conceptual framework for the etiology of alcoholism: a "kindling" stress hypothesis. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:367-380.
- 21) Hillemecher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Bönsch D, Poleo D, Sperling W, et al. Recurrent detoxifications are associated with craving in patients classified as type 1 according to Lesch's typology. *Alcohol Alcohol* 2006;41:66-69.
- 22) Bleich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HJ, Degner D, Sperling W, et al. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the 'French Paradox'? *Alcohol Alcohol* 2001;36:189-192.
- 23) Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220-224.
- 24) Saffroy R, Benyamina A, Pham P, Marill C, Karila L, Reffas M, et al. Protective effect against alcohol dependence of the thermolabile variant of MTHFR. *Drug Alcohol Depend* 2008;96:30-36.
- 25) Bleich S, Degner D, Sperling W, Bönsch D, Thürauf N, Kornhuber J. Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:453-464.
- 26) Bleich S, Degner D, Bandelow B, von Ahsen N, Rütther E, Kornhuber J. Plasma homocysteine is a predictor of alcohol withdrawal seizures. *Neuroreport* 2000;11:2749-2752.

- 27) Bleich S, Bayerlein K, Reulbach U, Hillemacher T, Bönsch D, Mugele B, et al. Homocysteine levels in patients classified according to Lesch's typology. *Alcohol Alcohol* 2004;39:493-498.
- 28) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-113.
- 29) Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemacher T, Kraus T, Ramskogler K, Lesch O, et al. Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1963-1967.
- 30) Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D, et al. Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry* 2001;49:782-787.
- 31) Hillemacher T, Bleich S, Frieling H, Schanze A, Wilhelm J, Sperling W, et al. Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:87-90.
- 32) Kim DJ, Yoon SJ, Choi B, Kim TS, Woo YS, Kim W, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2005;40:76-79.
- 33) Addolorato G, Capristo E, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Malandrino N, et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1933-1937.
- 34) Hillemacher T, Kraus T, Rauh J, Weiss J, Schanze A, Frieling H, et al. Role of appetite-regulating peptides in alcohol craving: an analysis in respect to subtypes and different consumption patterns in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:950-954.
- 35) Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multi-centre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000;35:176-187.
- 36) Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, Hertling I, Ramskogler K, Semler B, et al. The European acamprosate trials: conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci* 2001;8:89-95.
- 37) Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001;36: 329-334.
- 38) Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001;36: 329-334.
- 39) Biermann T, Reulbach U, Lenz B, Muschler M, Sperling W, Hillemacher T, et al. Herp mRNA expression in patients classified according to Lesch's typology. *Alcohol* 2009;43:91-95.
- 40) Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Frieling H, Sperling W, Kornhuber J, et al. Prolactin serum levels and alcohol craving-an analysis using Lesch's typology. *Neuropsychobiology* 2006;53:133-136.
- 41) Apostolopoulos M, Judd FK, Burrows GD, Norman TR. Prolactin response to dl-fenfluramine in panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:337-342.
- 42) Trabert W, Caspari D, Bernhard P, Biro G. Inappropriate vasopressin secretion in severe alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:376-379.
- 43) Taivainen H, Laitinen K, Tähtelä R, Kilanmaa K, Välimäki MJ. Role of plasma vasopressin in changes of water balance accompanying acute alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:759-762.
- 44) Döring WK, Herzenstiel MN, Krampe H, Jahn H, Pralle L, Sieg S, et al. Persistent alterations of vasopressin and N-terminal proatrial natriuretic peptide plasma levels in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:849-861.
- 45) Jahn H, Döring WK, Krampe H, Sieg S, Werner C, Poser W, et al. Preserved vasopressin response to osmostimulation despite decreased basal vasopressin levels in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1925-1930.
- 46) Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Poleo D, Frieling H, Ziegenbein M, et al. Volume intake and craving in alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2006;41:61-65.
- 47) Benyamina A, Saffroy R, Blecha L, Pham P, Karila L, Debuire B, et al. Association between MTHFR 677C-T polymorphism and alcohol dependence according to Lesch and Babor typology. *Addict Biol* 2009;14:503-505.
- 48) Bönsch D, Bayerlein K, Reulbach U, Fiszler R, Hillemacher T, Sperling W, et al. Different allele-distribution of mthfr 677 C -> T and mthfr -393 C -> a in patients classified according to subtypes of Lesch's typology. *Alcohol Alcohol* 2006;41:364-367.
- 49) Sperling W, Frank H, Martus P, Mader R, Barocka A, Walter H, et al. The concept of abnormal hemispheric organization in addiction research. *Alcohol Alcohol* 2000;35:394-399.
- 50) Sperling W, Biermann T, Bleich S, Galvin R, Maihöfner C, Kornhuber J, et al. Non-right-handedness and free serum testosterone levels in detoxified patients with alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2010;45:237-240.
- 51) Babor TF, Caetano R. Subtypes of substance dependence and abuse: implications for diagnostic classification and empirical research. *Addiction* 2006;101 Suppl 1:104-110.
- 52) Hesselbrock VM, Hesselbrock MN. Are there empirically supported and clinically useful subtypes of alcohol dependence? *Addiction* 2006;101 Suppl 1:97-103.
- 53) Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Pelka-Wysiecka J, Mak M, Samochowiec A, et al. Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:423-427.
- 54) Walter H, Ramskogler K, Semler B, Lesch OM, Platz W. Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and in clinical trials. *J Biomed Sci* 2001;8:83-88.