

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

Θέμα: «Αλκοολισμός και Συστήματα Ανταμοιβής»

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
της Παππά-Κατσιάφα Αλεξάνδρα

Επιβλέπων Καθηγητής
κ. Καστελλάκης Ανδρέας



ΡΕΘΥΜΝΟ, 5-7-2015

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-SUMMARY.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	5
Κεφάλαιο 1^ο: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ	
1.1 Ορισμός.....	9
1.2 Κλινική Περιγραφή.....	9
1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια.....	10
1.4 Σύνδρομο Στέρησης.....	13
1.5 Υποτροπή.....	15
1.6 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	16
1.7 Τύποι Αλκοολισμού.....	17
1.8 Κληρονομικότητα.....	21
1.9 Περιβαλλοντικά Αίτια και Ατομικά Χαρακτηριστικά.....	25
Κεφάλαιο 2^ο: Νευρωνικά και Νευροχημικά στοιχεία εξάρτησης και στέρησης	
2.1 Μεσο-φλοιϊκή-μεταιχμακή Οδός.....	30
2.1.1 Αλλαγές ενεργοποίησης.....	33
2.1.2 Νευροανατομικές αλλοιώσεις.....	36
2.2 Ντοπαμινικό Σύστημα.....	41
2.3 Σεροτονινεργικό Σύστημα.....	45
2.4 Σύστημα GABA.....	50
2.5 Γλουταμινικό Σύστημα.....	54
2.6 Σύστημα Οπιοειδών.....	58
Κεφάλαιο 3^ο: Φαρμακοθεραπεία	
3.1 Δράση στο Σύστημα GABA.....	62
3.2 Δράση στο Σύστημα Οπιοειδών.....	65
3.3 Δράση στο Γλουταμινικό Σύστημα.....	67

3.4 Δράση στο Σεροτονινεργικό Σύστημα.....	68
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	72
ΒΙΒΛΙΟΦΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	75

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα, που πλήττει την ανθρώπινη ύπαρξη σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι οι διαταραχές χρήσης αλκοόλ και ο επακόλουθος εθισμός. Ο αλκοολισμός έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί μία νόσο του εγκεφάλου. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η αναγνώριση των χαρακτηριστικών του αλκοολισμού, των αιτιών που οδηγούν ένα άτομο στην άμετρη χρήση αλκοόλ, καθώς και στους τρόπους με τους οποίους ο εγκέφαλος συμβάλλει στην εγκατάσταση και διατήρηση της εξάρτησης.

Παρουσιάζονται τα συμπτώματα που εμφανίζει ένα άτομο που είναι εξαρτημένο από το αλκοόλ, καθώς και το σύνδρομο στέρησης και η υποτροπή, που είναι σύννοδα χαρακτηριστικά της εξάρτησης. Επίσης, μελετώνται οι προδιαθέσεις που μπορεί να δημιουργούνται από κληρονομικές-γενετικές επιδράσεις, καθώς και η επιρροή του περιβάλλοντος στην εμφάνιση της εξάρτησης. Ακολουθεί η ανασκόπηση των υπαρχόντων στοιχείων για την επίδραση του αλκοόλ στον εγκέφαλο, μέσα από τη διερεύνηση των συστημάτων ανταμοιβής, εξετάζοντας τις αλλαγές ενεργοποίησης και τις δομικές αλλοιώσεις που υφίστανται. Ενώ, γίνεται επιμέρους μελέτη της λειτουργίας του καθενός νευροδιαβιβαστή ξεχωριστά, για τη δράση του υπό την παρουσία αλκοόλ, κυρίως σε έρυνες ζώων. Τέλος, προβάλλονται ορισμένα προτεινόμενα φάρμακα για την θεραπεία του αλκοολισμού, που δρουν σε συγκεκριμένους νευροδιαβιβαστές.

Αυτή η ανασκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η εξάρτηση από το αλκοόλ είναι μια αρκετά περίπλοκη διαταραχή, διότι οι αλλαγές που συμβαίνουν σε επίπεδο εγκεφάλου μπορεί να επιμείνουν ακόμη και μετά τη διακοπή της χρήσης, οδηγώντας στην υποτροπή. Καθίσταται αναγκαία η περαιτέρω μελέτη των συστημάτων ανταμοιβής και τις δράσεις των νευροδιαβιβαστών με σκοπό την πλήρη κατανόηση του αλκοολισμού, αλλά και για την εξεύρεση μιας αποτελεσματικότερης φαρμακευτικής αγωγής.

Λέξεις-κλειδιά: εθισμός, αλκοολισμός, συστήματα ανταμοιβής, νευροδιαβιβαστές

SUMMARY

One of the most important problems that strikes the human existence worldwide is the alcohol use disorders and the consequent addiction. Alcoholism is considered to be a brain disease. The aim of the present bachelor's thesis is recognition of alcoholism aspects, the causes that lead a person in heavy-like binge-drinking, as well as the ways in which the brain contributes to the establishment and preservation of dependence.

The symptoms that an alcohol dependent individual develops, in addition to withdrawal syndrome and relapse, which are accompanying characteristics of the dependence, are being presented. Furthermore, predispositions that might be created from inheritable-genetic effects, as well as the influence of surroundings in the presentation of the dependence, are being studied. There are, also, reviewed current evidence for the effect of the alcohol to brain, within research of systems of reward, examining the changes of activation and the structural deteriorations. While, individual study of the function of each neurotransmitter, for its 'kick' under the presence of alcohol, mainly in animal studies, has been conducted. Finally, there are being screened some suggested medication for the treatment of alcoholism, which act on specific neurotransmitters.

The present review paper ends up to the conclusion that alcohol dependence is a quite complex disorder, because the alterations that occur within the brain could still persist even after the cessation of drinking, driving to relapse. It is becoming essential the further study of systems of reward and the action of neurotransmitters, not only for the entire understanding for alcoholism, but also for the finding of a more efficient medication agency.

Key-words: addiction, alcoholism, systems of reward, neurotransmitters

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Το αλκοόλ αποτελεί μέρος της ζωής των ανθρώπων εδώ και χιλιάδες χρόνια και έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη συνοχή της κοινωνίας, την θρησκεία, την θρέψη και σε πολλές ακόμη πτυχές της καθημερινότητας τους. Όμως οι άνθρωποι, συχνά, ξεπερνούν τα όρια της ευχαρίστησης που τους προσφέρουν τα αλκοολούχα ποτά και οδηγούνται στην κατάχρηση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη πρόκληση προβλημάτων υγείας, κοινωνικών προβλημάτων, οικογενειακών, καθώς και οικονομικών. Οι διαταραχές χρήσης αλκοόλ και η εξάρτηση από το αλκοόλ (εναλλακτικά αλκοολισμός) αποτελούν, σε παγκόσμιο επίπεδο, την 3η πιο συχνή αιτία θανάτου (WHO,2014).

Η χημική σύσταση του αλκοόλ, ή διαφορετικά όπως ονομάζεται της αιθανόλης, αποτελείται από άνθρακα, υδρογόνο και οξυγόνο, με χημικό τύπο C_2H_6O . Η αιθανόλη ανήκει στην κατηγορία των νευροτοξικών, ψυχοδιεγερτικών-κατασταλτικών ναρκωτικών, βρίσκεται στα αλκοολούχα ποτά, και προκαλεί αλκοολική τοξίκωση (μέθη) όταν καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες. Το αλκοόλ μεταβολίζεται, κυρίως, σε ακεταλδεΐδη και αυτή η αντίδραση πραγματοποιείται κατά βάση στο ήπαρ και καταλύεται από την αφυδρογονάση της αλκοόλης (ADH). Ένα μικρό τμήμα της προσλαμβανόμενης ποσότητας αλκοόλ, μεταβολίζεται από άλλα ένζυμα, όπως το κυτόχρωμα P450 ή από την σχετική καταλάση. Στην επόμενη αντίδραση, η ακεταλδεΐδη μετατρέπεται γρήγορα από την αφυδρογονάση της αλδεΐδης (ALDH) σε οξικό. Αν και το αλκοόλ μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η ακεταλδεΐδη δεν έχει αυτή την ικανότητα. Ωστόσο, μία μικρή ποσότητα του αλκοόλ μεταβολίζεται στον εγκέφαλο και παράγεται τοπικά ακεταλδεΐδη. Σε αυτές τις χαμηλές συγκεντρώσεις, η ακεταλδεΐδη μπορεί να παράγει τις ενισχυτικές τις ιδιότητες (Spanagel, Zink & Sommer, 2013).

Για την περαιτέρω κατανόηση της σπουδαιότητας του αλκοόλ στη ζωή των ανθρώπων, καθίσταται σημαντική μία σύντομη ιστορική αναφορά της ανάπτυξης του και του ρόλου που απέκτησε σταδιακά στις κοινωνίες. Δεν είναι βέβαιο πότε ξεκίνησε η πρώτη παραγωγή και κατανάλωση αλκοόλ, πιθανολογείται ότι συνέβη προς τα τέλη της Λίθινης Εποχής (8.000 π.Χ.). Από στοιχεία που έχουν βρεθεί φαίνεται ότι, το πρώτο αλκοολούχο ποτό που δημιουργήθηκε ήταν η μύρα και αυτό οφείλεται στις αυξημένες καλλιέργειες σιτηρών. Η παραγωγή κρασιού ξεκίνησε λίγο αργότερα από τη ζύμωση ρυζιού, μελιού και σταφυλιών. Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών καθιερώθηκε σε όλες τις περιοχές του πλανήτη όπου υπήρχαν μόνιμες κατοικίες ανθρώπων, στη Κίνα, την Αίγυπτο, το Μεξικό από την φυλή των Μάγια. Βέβαια,

στους αρχαίους χρόνους οι άνθρωποι συνήθιζαν να πίνουν σε θρησκευτικές τελετές, σε γιορτές αλλά και επί καθημερινής βάσεως, όμως πάντα με μέτρο.

Στην αρχαία Αθήνα (700 π.Χ.) το κρασί αποτελούσε κεντρικό χαρακτηριστικό της Ελληνικής κουλτούρας και ταυτότητας, καθώς επίσης η κατανάλωσή του θεωρούνταν πολιτικό καθήκον. Στις δημόσιες γιορτές, το κρασί έπρεπε να μοιράζεται σε ίσες ποσότητες για όλους τους πολίτες και από αυτό αναπτύχθηκε η έννοια της Δημοκρατίας, και αργότερα η Δημοκρατία. Οι Έλληνες προώθησαν την κατανάλωση αλκοόλ με μέτρο και αποδοκίμαζαν τη μέθη. Σε όλες τις περιοχές του κόσμου, η χρήση του αλκοόλ γινόταν όχι μόνο για ευχαρίστηση, αλλά και για τα ιατρικά, τα αντισηπτικά και τα αναλγητικά οφέλη της.

Με το πέρασμα του χρόνου και την πρόοδο στην παραγωγή αλκοόλης, δημιουργήθηκαν νέα είδη αλκοολούχων ποτών και η χρήση του αποτελούσε μέρος της καθημερινότητας των ανθρώπων, ενώ σταδιακά άρχισαν να εμφανίζονται όλο και περισσότερα περιστατικά υπερβολικής κατανάλωσης. Τον 11ο αιώνα ένας ιατρός ανέφερε ότι η κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί φλεγμονή του ήπατος. Αργότερα, η εκβιομηχάνιση οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή αλκοολούχων ποτών και επομένως σε αυξημένη κατανάλωση. Τότε, η μέθη θεωρήθηκε υπεύθυνη για προβλήματα στους χώρους εργασίας, για τη φτώχεια, την ανεργία, την αστική εγκληματικότητα και τα αυξημένα ποσοστά βρεφικής θνησιμότητας. Για το λόγο αυτό σε πολλές χώρες του κόσμου ιδρύθηκαν ομάδες εγκράτειας, ενώ κατά την πρώτη δεκαετία του 20ου αιώνα σε κάποιες χώρες εφάρμοσαν την ποτοαπαγόρευση, ανάμεσα σε αυτές ήταν οι Ηνωμένες Πολιτείες και η Ρωσία. Όμως, αυτό το μέτρο δεν εξάλειψε το πρόβλημα, αντιθέτως προκάλεσε και άλλα κοινωνικά προβλήματα.

Το 1935 ιδρύθηκε η οργάνωση των Ανώνυμων Αλκοολικών (ΑΑ) για την αντιμετώπιση του αλκοολισμού, που εμφάνιζε ήδη μεγάλο επιπολασμό, ενώ το 1973 έγινε γνωστό το Σύνδρομο Εμβρυικού Αλκοολισμού (Fetal alcoholism syndrome). Αυτό το σύνδρομο παρουσιάζει καθυστερημένη νοητική και φυσική ανάπτυξη, με κρανιακές, καρδιακές ανωμαλίες και δυσμορφίες άκρων. Όλα αυτά προκαλούνται σε έμβρυα των οποίων οι μητέρες καταναλώνουν αλκοόλ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, τις τελευταίες 3 δεκαετίες έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ενημέρωσης και πρόληψης του αλκοολισμού, ενώ έχουν επιβληθεί αυστηροί νόμοι για τη κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας αλκοόλ κατά την διάρκεια χρήσης οχημάτων και έχει κατοχυρωθεί νομικά η επιτρεπόμενη ηλικίας έναρξης κατανάλωσης αλκοόλ (17 ετών) (Hanson, 2013).

Σύμφωνα με τα ιστορικά στοιχεία, ο αλκοολισμός εδώ και χρόνια φαίνεται ότι προκαλεί προβλήματα στις ζωές των ανθρώπων. Το αλκοόλ λοιπόν, είναι μία ψυχοδραστική ουσία που παράγει ιδιότητες εξάρτησης. Η επιβλαβής χρήση του μπορεί να οδηγήσει στην εξάρτηση ή σε διαταραχές χρήσης αλκοόλ. Εκτός όμως από αυτά, είναι υπεύθυνο για την πρόκληση περισσότερων από 200 ασθένειες και τραυματισμούς, κυρίως σε άτομα που πάσχουν από αλκοολισμό, όπως κίρρωση του ήπατος και διάφορες μορφές καρκίνου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2012 περίπου τα 3,3 εκατομμύρια θανάτων έχουν συσχετιστεί με την κατανάλωση αλκοόλ. Πέρα όμως, από τα προβλήματα υγείας, η αλόγιστη χρήση αλκοόλ είναι ένα κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα παγκοσμίου φύσεως (WHO, 2014).

Οι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν στον αλκοολισμό είναι κληρονομικοί-γενετικοί, περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί, καθώς και η ύπαρξη ψυχικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη. Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται άμεσα με τα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου που προκαλούν ευχαρίστηση, ενώ η αιθανόλη έχει την ικανότητα να αλλάζει τις νευροχημικές διαδικασίες του εγκεφάλου. Για αυτό, συχνά, ονομάζεται ως νόσος του εγκεφάλου. Δεδομένου της σπουδαιότητας αυτού του προβλήματος, σε ποικίλες πτυχές της ζωής των ανθρώπων, η παρούσα εργασία στοχεύει την παρουσίαση των γενικότερων συντελεστών και χαρακτηριστικών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του αλκοολισμού και ειδικότερα στη συσχέτισή του με τα νευρωνικά και νευροχημικά συστήματα ανταμοιβής και εξάρτησης, ώστε να επιτευχθεί μία πλήρη εικόνα για το τι συμβαίνει τελικά όταν ένας άνθρωπος είναι εξαρτημένος από το αλκοόλ.

Το πρώτο κεφάλαιο περιέχει τα γενικότερα χαρακτηριστικά του αλκοολισμού. Συγκεκριμένα, παρατίθεται ο ορισμός, η κλινική περιγραφή και τα διαγνωστικά κριτήρια της εξάρτησης, το σύνδρομο στέρησης και η υποτροπή. Επιπλέον, παρουσιάζονται κάποιοι τύποι αλκοολισμού, ενώ περιγράφονται τα κληρονομικά, τα περιβαλλοντικά αίτια και οι ατομικές διαφορές που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του. Το δεύτερο κεφάλαιο εστιάζει στο νευρωνικό και νευροχημικό υπόστρωμα της ανταμοιβής και εξάρτησης. Συγκεκριμένα, γίνεται ανάλυση των συστημάτων ανταμοιβής που εμπλέκονται στην εξάρτηση από το αλκοόλ και παρουσιάζονται οι νευροπροσαρμοστικές αλλαγές που υφίστανται από αυτό, καθώς επίσης, και η επίδραση που ασκεί η αιθανόλη στα νευροχημικά συστήματα, συγκεκριμένα στη νευροδιαβίβαση. Στο τελευταίο κεφάλαιο, παρουσιάζονται κάποια είδη φαρμακευτικής θεραπείας για τον αλκοολισμό, ενώ στο τέλος γίνεται μία ανακεφαλαίωση των

προαναφερθέντων στοιχείων και εξαγωγή συμπερασμάτων για περαιτέρω επιστημονική έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ

1.1 Ορισμός

Ο αλκοολισμός είναι μια υποτροπιάζουσα διαταραχή που προκαλεί σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου (Erdozain & Callado, 2014). Γενικότερα, αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια, καθώς τα αίτια του οφείλονται, κυρίως, στην αλληλεπίδραση των γενετικών αλλά και των περιβαλλοντικών παραγόντων (Hardie, Moss, Lynch, 2008). Επίσης, αυτή η ετερογένεια δημιουργείται και από άλλους παράγοντες όπως, διαταραχές προσωπικότητας, συννοσηρότητα, σοβαρά γνωστικά ελλείμματα, την ηλικία έναρξης κατανάλωσης αλκοόλ, την κοινωνική υποστήριξη για κατανάλωση ή αποχή, το φύλο και από πολλούς άλλους ακόμη παράγοντες (European Medicines Agency, 2010).

Η εξάρτηση από το αλκοόλ ή η διαταραχή χρήσης αλκοόλ (Alcohol Use Disorder, AUD) ανήκει στην κατηγορία διαταραχών χρήσης ουσιών, σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Νοητικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V). Αυτές οι διαταραχές χαρακτηρίζονται από γνωστικά, συμπεριφορικά και φυσιολογικά συμπτώματα, που υποδεικνύουν ότι το εξαρτημένο άτομο θα συνεχίσει να κάνει χρήση ουσιών ανεξάρτητα από τα προβλήματα που μπορεί να του προκαλέσει. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του αλκοολισμού είναι η ανάπτυξη συμπτωμάτων στέρησης, ανοχής και εξάρτησης, που είναι όμοια σε όλες τις διαταραχές χρήσης ουσιών (American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Κλινική Περιγραφή

Σύμφωνα με τα κυριότερα ταξινομικά συστήματα, τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) (World Health Organization, 1993) και το DSM-V (American Psychiatric Association, 2013), η διαταραχή χρήσης αλκοόλ χαρακτηρίζεται από ένα σύμπλεγμα συμπεριφορικών και σωματικών συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να εμφανίσουν στέρηση, ανοχή και λαχτάρα (craving). Η αλκοολική στέρηση εκδηλώνεται 4 με 12 ώρες μετά από τη μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας αλκοόλ, αφού έχει προηγηθεί μία παρατεταμένη περίοδος, μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλης. Επειδή η στέρηση μπορεί να επιφέρει δυσάρεστα και έντονα συμπτώματα, τα άτομα ίσως συνεχίσουν να

καταναλώνουν αλκοόλ ανεξάρτητα από τις αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τους, προκειμένου να απαλλαγθούν ή να ανακουφιστούν από αυτά τα συμπτώματα. Ορισμένα από τα συμπτώματα στέρησης (π.χ. προβλήματα ύπνου) ίσως διαρκέσουν για μήνες, αλλά σε μικρότερη ένταση, γεγονός που μπορεί να ενισχύσει την υποτροπή. Ωστόσο, η επιστροφή στη χρήση αλκοόλ μετά από μια περίοδο αποχής οδηγεί σε μία ταχύτερη επανεμφάνιση των άλλων χαρακτηριστικών του συνδρόμου σε σχέση με τα μη εξαρτημένα άτομα. Επιπλέον, όταν μία συμπεριφορά επαναλαμβανόμενης και έντονης χρήσης αναπτυχθεί, τα άτομα με διαταραχή χρήσης αλκοόλ, ίσως αφιερώσουν μεγάλες χρονικές περιόδους για την απόκτηση και κατανάλωση αλκοολούχων ποτών.

Η λαχτάρα για αλκοόλ εμφανίζεται ως έντονη επιθυμία για να πιεί κάποιος, το οποίο καθιστά δύσκολη τη σκέψη οποιουδήποτε άλλου θέματος και αυτό συχνά οδηγεί στην αρχική κατάσταση, δηλαδή και πάλι στην κατανάλωση οινοπνευματωδών. Η απόδοση στο σχολείο ή στον εργασιακό χώρο, ίσως επηρεάζεται επίσης από τις επιπτώσεις της κατανάλωσης αλκοόλ ή από την πραγματική κατάσταση μέθης όταν το άτομο βρίσκεται στο σχολείο ή στη δουλειά. Η φροντίδα των παιδιών ή οι υποχρεώσεις του σπιτιού ίσως εγκαταλειφθούν, ενώ απουσίες από το σχολείο ή τη δουλειά μπορεί να οφείλονται στο αλκοόλ. Επιπλέον, το εξαρτημένο άτομο πιθανόν να θέτει τον εαυτό του σε φυσικά επικίνδυνες καταστάσεις, όπως οδήγηση αυτοκινήτου, κολύμπι κατά την διάρκεια μέθης. Τέλος, τα άτομα με διαταραχή χρήσης αλκοόλ συνεχίζουν να καταναλώνουν αλκοόλ, αν και γνωρίζουν ότι η συμπεριφορά αυτή μπορεί να προκαλέσει σημαντικά σωματικά (π.χ. κενά μνήμης, ηπατική νόσο), ψυχολογικά (π.χ. κατάθλιψη), κοινωνικά ή διαπροσωπικά προβλήματα (π.χ. παιδική κακοποίηση, βίαιες διαφωνίες σε κατάσταση μέθης).

1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα ταξινομικά συστήματα DSM-V και OCD-10 έχουν ορίσει κάποια κριτήρια για την διάγνωση της εξάρτησης από το αλκοόλ. Βέβαια, υπάρχει μία διαφορά, στο DSM-V η εξάρτηση ορίζεται ως μία προβληματική συμπεριφορά χρήσης αλκοόλ που οδηγεί σε σημαντικά κλινικά ελλείμματα, και εκδηλώνονται με τουλάχιστον δύο από τα συμπτώματα που συμβαίνουν μέσα σε μία περίοδο 12 μηνών. Ενώ, OCD-10 ορίζει ως διάγνωση της εξάρτησης την παρουσία τριών ή περισσότερων συμπτωμάτων, που είναι ταυτόχρονα παρόντα την ίδια στιγμή, κατά την διάρκεια του προηγούμενου έτους. Παρακάτω παρουσιάζεται ένας πίνακας που δείχνει τα κριτήρια του DSM-V σε σύγκριση με τα κριτήρια του OCD-10:

Κριτήρια Κατάταξης	DSM-V	OCD-10
ΑΝΟΧΗ	<ul style="list-style-type: none"> • Ανάγκη αύξησης της ποσότητας για την πρόκληση μέθης ή των επιθυμητών επιδράσεων • Μειωμένη επίδραση λόγω συνεχής χρήσης ίδιας ποσότητας αλκοόλ 	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση της ποσότητας αλκοόλ για την πρόκληση των αρχικών επιθυμητών επιδράσεων που προκύπτανε από μικρότερες ποσότητες
ΣΤΕΡΗΣΗ	<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο Στέρησης Αλκοόλ • Λήψη αλκοόλης ή άλλης όμοιας ουσίας (π.χ. βενζοδιαζεπίνη) για ανακούφιση ή αποφυγή των συμπτωμάτων στέρησης 	<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο Στέρησης Αλκοόλ • Λήψη αλκοόλης ή άλλης όμοιας ουσίας (π.χ. βενζοδιαζεπίνη) για ανακούφιση ή αποφυγή των συμπτωμάτων στέρησης
ΚΑΤΑΝΑΓΚΑΣΜΟΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Λαχτάρα, έντονη επιθυμία ή ορμή για κατανάλωση αλκοόλ 	<ul style="list-style-type: none"> • Έντονη επιθυμία ή αίσθηση καταναγκασμού για κατανάλωση αλκοόλ
ΠΑΡΑΜΕΛΗΣΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ	<ul style="list-style-type: none"> • Παραμέληση ή εγκατάλειψη σημαντικών κοινωνικών, επαγγελματικών ή ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων, λόγω της χρήσης αλκοόλ 	<ul style="list-style-type: none"> • Προοδευτική παραμέληση άλλων σημαντικών εναλλακτικών απολαύσεων ή ενδιαφερόντων εξαιτίας της χρήσης αλκοόλ

<p>ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι υπολογιζόταν • Επίμονη επιθυμία ή ανεπιτυχείς προσπάθειες διακοπής ή περιορισμού της προσλαμβανόμενης ποσότητας 	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσκολία ελέγχου των ποσοτήτων κατανάλωσης αλκοόλ κατά την αρχή και λήξη • Κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι υπολογιζόταν. • Επίμονη επιθυμία ή ανεπιτυχείς προσπάθειες μείωσης ή ελέγχου της προσλαμβανόμενης ποσότητας
<p>ΔΑΠΑΝΗΣΗ ΧΡΟΝΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΛΚΟΟΛ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Αφιέρωση μεγάλης χρονική περιόδου για την απόκτηση, χρήση του αλκοόλ ή για την ανάκαμψη από τις επιδράσεις του 	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση του χρόνου ενασχόλησης με την απόκτηση, κατανάλωση του αλκοόλ ή την ανάκαμψη από τις επιδράσεις του
<p>ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΗΣ ΡΟΛΩΝ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Περιοδική χρήση αλκοόλ με αποτέλεσμα την αδυναμία ανταπόκρισης σε υποχρεώσεις της δουλειάς, στο σχολείο ή το σπίτι 	<ul style="list-style-type: none"> • Κανένα κριτήριο
<p>ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ ΧΡΗΣΗ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Χρήση αλκοόλ σε φυσικά επικίνδυνες καταστάσεις (π.χ. οδήγηση) 	<ul style="list-style-type: none"> • Κανένα κριτήριο
<p>ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Συνέχιση χρήσης ανεξάρτητα από τα επίμονα ή επαναλαμβανόμενα προβλήματα που μπορεί να προκληθούν ή να επιδεινωθούν από το αλκοόλ (σωματικά, κοινωνικά ή διαπροσωπικά) 	<ul style="list-style-type: none"> • Επίμονη χρήση παρά τις σαφείς αποδείξεις και τη γνώση για τις επιβλαβείς σωματικές και ψυχολογικές συνέπειες του αλκοόλ

Εκτός από αυτά τα κριτήρια, υπάρχουν κάποια επιπρόσθετα χαρακτηριστικά που μπορεί να ενισχύσουν τη διάγνωση. Ένα από αυτά είναι η ύπαρξη συμπεριφορικών προβλημάτων, όπως κατάθλιψη, άγχος, προβλήματα ύπνου, που συχνά συνοδεύονται από βαριά κατανάλωση αλκοόλ, ενώ μερικές φορές προηγούνται αυτού. Επιπλέον, η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλης μπορεί να βλάψει όλα τα οργανικά συστήματα, ιδίως τον γαστρεντερικό σωλήνα, το καρδιαγγειακό σύστημα, το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Κάποιες από αυτές τις επιπτώσεις περιλαμβάνουν τη γαστρίτιδα, έλκος στομάχου ή δωδεδακτύλιο, ενώ περίπου το 15% των ατόμων βαριάς χρήσης αλκοόλ, εμφανίζουν κίρρωση του ήπατος ή και παγκρεατίτιδα. Επίσης, καρδιοπάθειες και μυοπάθειες εμφανίζονται κυρίως στα άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες. Παράλληλα, οι επιπτώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.) είναι πιο ανθεκτικές, καθώς περιλαμβάνουν γνωστικά ελλείμματα, σοβαρά ελλείμματα μνήμης και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην παρεγκεφαλίδα. Όμως, η πιο επικίνδυνη βλάβη που μπορεί να προκληθεί από το αλκοόλ, σπανίως βέβαια, είναι το σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, το οποίο χαρακτηρίζεται από την αδυναμία κωδικοποίησης νέων μνημών. Ακόμη, η εξάρτηση από το αλκοόλ μπορεί να ενισχύσει τις αυτοκτονικές συμπεριφορές κατά την διάρκεια μέθης ή σε περίοδο κατάθλιψης που οφείλονται στο αλκοόλ. Τέλος, υπάρχει ένα αυξημένο ποσοστό ατόμων που πάσχει από αλκοολισμό και εμφανίζει αυτοκτονικές συμπεριφορές, καθώς και επιτυχημένες απόπειρες αυτοκτονίας (American Psychiatric Association, 2013).

1.4 Σύνδρομο Στέρησης

Όπως αναφέρθηκε και στα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εξάρτησης, ένα από τα κύρια συμπτώματα είναι η εμφάνιση στέρησης από το αλκοόλ. Σύμφωνα με το DSM-V, ως Σύνδρομο Στέρησης Αλκοόλ ορίζεται η διακοπή ή μείωση της χρήσης αλκοόλ, έπειτα από μία περίοδο βαριάς κατανάλωσης και παρατεταμένης χρήσης. Για να υπάρχει βέβαιη διάγνωση του συνδρόμου στέρησης θα πρέπει να είναι παρόντα δύο ή περισσότερα από τα συμπτώματα που το χαρακτηρίζουν. Συγκεκριμένα, τα συμπτώματα ορίζονται ως εξής: αυτόνομη υπερδραστηριότητα (π.χ. εφίδρωση, αυξημένος παλμικός χτύπος), αυξημένος τρόμος στα χέρια, αϋπνία, ναυτία ή εμετός, παροδικές οπτικές, απτικές ή ακουστικές παραισθήσεις ή αυταπάτες, ψυχοκινητική διέγερση, άγχος, γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις επιληψίας. Ένα σύνοδο σύμπτωμα που μπορεί να προκύψει είναι οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις. Τα

συμπτώματα αυτά, γενικώς προκαλούν δυσφορία ή ελλείμματα στην κοινωνική ή επαγγελματική ζωή, και σε άλλους σημαντικούς τομείς λειτουργικότητας.

Επιπλέον, τα συμπτώματα στέρησης εκδηλώνονται έπειτα από τη δραματική μείωση της ποσότητας αλκοόλ που είναι συγκεντρωμένη στο αίμα (περίπου σε 4 έως 12 ώρες), αφού έχει διακοπεί ή μειωθεί η πρόσληψη αλκοόλ. Παράλληλα, με το γρήγορο μεταβολισμό του αλκοόλ στα εξαρτημένα άτομα, τα συμπτώματα στέρησης συνήθως κορυφώνονται κατά την διάρκεια της δεύτερης μέρας αποχής, ενώ είναι πιο πιθανό να σημειώσουν βελτίωση κατά την τέταρτη ή πέμπτη ημέρα. Ωστόσο, τα συμπτώματα άγχους, αϋπνίας, και αυτόματης δυσλειτουργικότητας μπορεί να διαρκέσουν για 3 έως 6 μήνες, σε χαμηλότερη ένταση. Αντιθέτως, λιγότερο από 10% των ατόμων, που πάσχουν από το σύνδρομο στέρησης, είναι πιθανό να αναπτύξουν σοβαρά συμπτώματα (π.χ. έντονη αυτόνομη υπερκινητικότητα, τρόμο, ντελίριο). Ενώ, οι κρίσεις επιληψίας εμφανίζονται με ακόμη μικρότερη συχνότητα, περίπου στο 3% των ατόμων. Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων χορηγείται αλκοόλ ή φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των βενζοδιαζεπινών. Γενικότερα, όμως το σύνδρομο στέρησης χαρακτηρίζεται από μεγάλα λειτουργικά ελλείμματα και φτωχή πρόγνωση (American Psychiatric Association, 2013).

Η κύρια αιτία που εμφανίζονται τα παρόντα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης από το αλκοόλ, έγκειται σε ανώτερες λειτουργίες, που βρίσκονται στην περιοχή του εγκεφάλου. Το σύνδρομο στέρησης μεσολαβείται από μια ποικιλία μηχανισμών. Συγκεκριμένα, ο εγκέφαλος διατηρεί μία νευροχημική ισορροπία μέσω ανασταλτικών και διεγερτικών νευροδιαβιβαστών. Ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου είναι το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ο οποίος δρα κυρίως μέσω του GABA-A υποδοχέα. Στον αντίποδα αυτού, ένας από τους κύριους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές είναι το γλουταμινικό οξύ, το οποίο δρα μέσω του NMDA υποδοχέα. Το αλκοόλ, με τη σειρά του, ενισχύει τη δράση του GABA στους GABA-A υποδοχείς, προκαλώντας μια συνολική μείωση της διεγερσιμότητας του εγκεφάλου. Επομένως, η χρόνια έκθεση στο αλκοόλ έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση αντισταθμιστικής μείωσης του GABA-A υποδοχέα στο GABA, γεγονός που αποδεικνύεται από την αύξηση της ανοχής στις επιδράσεις του αλκοόλ. Όσον αφορά τους NMDA υποδοχείς, το αλκοόλ προκαλεί αναστολή αυτών, ενώ η χρόνια έκθεση στο αλκοόλ οδηγεί σε μία προς τα πάνω ρύθμιση αυτών των υποδοχέων.

Ως αποτέλεσμα αυτών των νευροπροσαρμογών από την χρόνια έκθεση στο αλκοόλ, η απότομη διακοπή του προκαλεί υπερδιέγερση στον εγκέφαλο, επειδή οι υποδοχείς του που

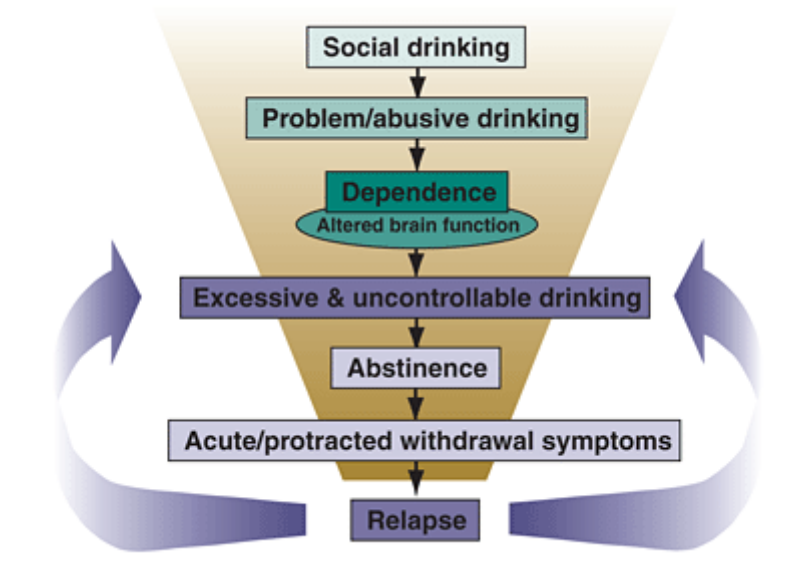
προηγούμενως αναστάλθηκαν από το αλκοόλ δεν αναστέλλονται πλέον. Συνέπεια αυτής της υπερδιέγερσης του εγκεφάλου είναι η εμφάνιση των συμπτωμάτων στέρησης, που εκδηλώνονται κλινικά με τη μορφή άγχους, ευερεθιστότητας, σύγχυσης και τρόμου. Σημαντικός φαινόμενο που προκύπτει κατά τη φάση στέρησης είναι η εκπυρσοκρότηση, η οποία αναφέρεται στις μακροπρόθεσμες αλλαγές που συμβαίνουν στους νευρώνες έπειτα από επαναλαμβανόμενες προσπάθειες αποτοξίνωσης. Η εκπυρσοκρότηση εξηγεί τα αίτια που τα επακόλουθα επεισόδια στέρησης από το αλκοόλ τείνουν να χειροτερεύουν προοδευτικά (Bayard, McIntyre, Hill & Woodside, 2004). Οι αλλαγές που προκύπτουν σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών από το αλκοόλ θα εξεταστούν αναλυτικότερα παρακάτω.

1.5 Υποτροπή

Επακόλουθο της δυσφορίας που προκαλεί το σύνδρομο στέρησης είναι η υποτροπή. Σύμφωνα με το ICD-10, η υποτροπή σχετίζεται με την επιστροφή στη χρήση αλκοόλ μετά από μια περίοδο αποχής, που συχνά συνοδεύεται από την επανεγκατάσταση των συμπτωμάτων εξάρτησης. Ουσιαστικά, το άτομο επιστρέφει σε μια προϋπάρχουσα κατάσταση τακτικής ή έντονης χρήσης αλκοόλ, που έχει ως αποτέλεσμα την επανεγκατάσταση των υπολοίπων χαρακτηριστικών της εξάρτησης, όπως είναι ο μειωμένος έλεγχος, η ανοχή και τα συμπτώματα στέρησης (WHO, 1994).

Η υποτροπή μπορεί να επαναλαμβάνεται συνεχώς μετά από περιόδους αποχής ή ανεπιτυχούς προσπάθειας διακοπής του αλκοόλ. Έρευνα για την υποτροπή, τα αίτια της υποτροπής και τις πιθανές φυλετικές διαφορές σε πληθυσμό ασθενών κατά τη διάρκεια αποχής από το αλκοόλ σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, έχει διαπιστώσει ότι δεν υπάρχουν φυλετικές διαφορές στην εμφάνιση της υποτροπής, καθώς επίσης και στην επανάληψή της. Αλλά έχει βρεθεί ότι υπάρχει διαφορά στα αίτια της επανεμφάνισης, δηλαδή οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να υποτροπιάζουν λόγω των αρνητικών επιπτώσεων του συνδρόμου στέρησης, ενώ οι άνδρες είναι πιο πιθανό να υποτροπιάζουν λόγω της κοινωνικής πίεσης. Ωστόσο, η λαχτάρα για αλκοόλ παρουσιάζει ίδια αναλογία για υποτροπή και στους άνδρες και τις γυναίκες (Zywiak, Stout, Trefry, Glosser, Connors, Maisto & Westerberg, 2006). Άλλα αίτια που μπορεί να συμβάλλουν στην εκδήλωση της υποτροπής είναι το υψηλό άγχος, που χαρακτηρίζει τα άτομα αυτά ακόμη και για αρκετό καιρό μετά την διακοπή, και τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ατόμου, όπως η παρορμητικότητα, μειωμένη αισιοδοξία, η αταξία (Willinger, Lenzinger, Hornik, Fischer, Shonbeck, Aschauer et al., 2002). Επιπλέον, ένα από

τα συμπτώματα στέρησης, που μπορεί να διαρκέσει και για μήνες μετά την διακοπή του αλκοόλ, είναι οι διαταραχές ύπνου, όπου αποτελούν ισχυρό προβλεπτικό παράγοντα υποτροπής. Ακόμη, έχει φανερωθεί ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζει ένας αποτοξινωμένος αλκοολικός τόσο αυξάνονται και οι πιθανότητες να υποτροπιάσει. Όπως, και η κοινωνική τάξη συμβάλλει στην υποτροπή, τα άτομα σε χαμηλές και μεσαίες κοινωνικές τάξεις βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνό από ότι τα άτομα σε υψηλότερες τάξεις (Foster, Marshall & Peters, 1998). Εκτός από αυτούς τους παράγοντες, υπεύθυνοι για την υποτροπή θεωρούνται και τα προβλήματα στη ζωή των ατόμων που έχουν προκληθεί από το αλκοόλ, αλλά και η συχνότητα κατανάλωσης μετά την αποτοξίνωση. Γνωρίσματα των ατόμων που υποτροπιάζουν συχνότερα είναι η έλλειψη κατανόησης ότι το αλκοόλ τους δημιουργεί προβλήματα, αλλά και η μειωμένη ικανότητα αυτο-αποτελεσματικότητας (Moss & Moos, 2006).



Εικόνα 1 Ο Κύκλος του Εθισμού (Becker, , <http://pubs.niaaa.nih.gov>)

1.6 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Ο αλκοολισμός είναι μία κοινή διαταραχή, που εμφανίζεται σε παγκόσμιο επίπεδο και πλήττει μεγάλο ποσοστό ατόμων. Ακόμη, η χρήση αλκοόλ αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου και πρόκλησης ποικίλων ασθενειών και τραυματισμών. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η εξάρτηση από το αλκοόλ αγγίζει το 2,3% του πληθυσμού, ενώ η επιβλαβής χρήση αλκοόλ το 1,8%. Συγκεκριμένα, ο αλκοολισμός εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες, με ποσοστό επιπολασμού 12,6% στις περιοχές της

Ευρώπης. Σε αντίθεση, η συχνότητα στο γυναικείο πληθυσμό είναι διαφορετική, καθώς η ύπαρξη υψηλότερου ποσοστού επιπολασμού, 3,2%, προκύπτει στις περιοχές της Αμερικής. Όσον αφορά το γενικό πληθυσμό, οι περιοχές της Ανατολικής Ευρώπης κατέχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά αλκοολισμού σε σχέση με τις υπόλοιπες περιοχές του κόσμου (WHO, 2014).

Το μέγεθος της κατανάλωσης αλκοόλ στην Ευρώπη είναι δύο φορές μεγαλύτερο από αυτό που καταναλώνεται παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, στην Ευρώπη το 2005, οι άντρες που έπασχαν από αλκοολισμό υπολογίστηκαν σε ποσοστό 5,4% και οι γυναίκες 1,5%, στο ηλικιακό φάσμα των 18 έως 64 ετών. Γενικότερα, περίπου 11 εκατομμύρια ευρωπαίοι εκδηλώνουν εξάρτηση στο αλκοόλ, αν όμως συμπεριληφθούν και άτομα μικρότερου και μεγαλύτερου ηλικιακού φάσματος, ο υπολογισμός αυξάνεται στα 12 εκατομμύρια. Επιπλέον, ένας στους 7 θανάτους αντρών, ηλικίας 15 έως 64 ετών, και ένας στους 13 θανάτους γυναικών, αντίστοιχης ηλικίας, οφείλεται στο αλκοόλ. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, επτά στους 10 θανάτους, ανεξαρτήτου φύλου, προέρχεται από την εξάρτηση στο αλκοόλ (Rehm, Shield, Rehm, Gmel & Frick, 2012).

Εκτός από την Ευρώπη, η Αμερική καταλαμβάνει την αμέσως επόμενη θέση με τα μεγαλύτερα ποσοστά εξάρτησης στο αλκοόλ. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία, στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο αλκοολισμός υπολογίζεται περίπου στο 4,6%, για τις ηλικίες 12 έως 17 ετών, και 8,5% για τους ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω. Επίσης, και εδώ καταγράφονται μεγαλύτερα ποσοστά της διαταραχής για τους ενήλικες άνδρες, 12,4%, από ότι για τις γυναίκες, που είναι περίπου 4,9%. Όσον αφορά τα δεδομένα με βάση την ηλικία, η συχνότητα εμφάνισης του αλκοολισμού μειώνεται κατά την μέση ενηλικίωση, και είναι μεγαλύτερη μεταξύ των ατόμων ηλικίας 18 έως 29 ετών, ενώ είναι σημαντικά πιο χαμηλά για τα άτομα ηλικίας των 65 ετών (American Psychiatric Association, 2014).

1.7 Τύποι Αλκοολισμού

Ο αλκοολισμός χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, καθώς είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης κληρονομικών-γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ενώ μπορεί να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες όπως ψυχικές διαταραχές, η ηλικία, η κατάχρηση άλλων ουσιών. Προκειμένου να μειωθεί αυτή η ετερογένεια έχουν γίνει προσπάθειες ταξινόμησης των αλκοολικών σε υπότυπους για την διευκόλυνση της διάγνωσης και την ύπαρξη ομοιογένειας.

Οι πρώτες κατηγορίες δημιουργήθηκαν από τον Cloninger και τους συνεργάτες του (1981), καθώς και λίγο αργότερα από τον Bohman et al. (1987), οι οποίοι αναγνώρισαν τον Τύπο I και Τύπο II αλκοολισμό. Στον Τύπου I αλκοολισμό κατηγοριοποιήθηκαν άτομα με ηλικία έναρξης προβληματικής κατανάλωσης μετά το 25 έτος, με περιορισμένη αντικοινωνική συμπεριφορά και με μειωμένη συμπεριφορά αναζήτησης (αλκοόλ) και υψηλή τάση αποφυγής πρόκλησης τραυματισμού σε σύγκριση με τον Τύπου II αλκοολισμό, ο οποίος χαρακτηρίστηκε από αυξημένη αντικοινωνική συμπεριφορά, πρώιμη ηλικία έναρξης προβληματικής κατανάλωσης, υψηλή εκδήλωση συμπεριφοράς αναζήτησης και χαμηλή συμπεριφορά αποφυγής τραυματισμού. Η αμέσως επόμενη γνωστότερη ταξινόμηση των αλκοολικών δημιουργήθηκε από τον Baboι και τους συνεργάτες του (1992), με τον Τύπο A και Τύπο B. Οι αλκοολικοί Τύπου A ορίστηκαν ως άτομα με καθυστερημένη ηλικία έναρξης προβληματικής κατανάλωσης αλκοόλ, με λιγότερους παράγοντες κινδύνου κατά την παιδική ηλικία, και λιγότερα προβλήματα που σχετίζονται με το αλκοόλ, καθώς επίσης με μικρής σοβαρότητας εξάρτησης και άλλων ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Ενώ, στους Τύπου B αλκοολικούς ταξινομήθηκαν άτομα με πρώιμη εμφάνιση αλκοολισμού, περισσότερους παράγοντες κινδύνου της παιδικής ηλικίας, υψηλότερα ποσοστά οικογενειακού αλκοολισμού, μεγαλύτερη σοβαρότητα εξάρτησης, συννοσηρότητα με ψυχιατρικές παθήσεις και πολλαπλή χρήση ουσιών (όπως αναφέρεται από τους Carpenter & Hasin, 2001; Moss, Chen & Li, 2007; Sintov et al. 2010). Όμως, από έρευνες που έγιναν για την επιβεβαίωση αυτών των τυπολογιών απέδειξαν ότι υπάρχουν περισσότερες από δύο κατηγορίες ταξινόμησης. Παρ' όλα αυτά δείχνουν ότι οι Τύποι A/B και οι Τύποι I/ II, έχουν δυνατότητα εφαρμογής στο γενικό πληθυσμό (Carpenter & Hasin, 2001; Epstein et al., 2002). Με βάση την βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε, επιλέχθηκε το είδος ταξινόμησης, από την μελέτη των Moss, Chen και Li (2007), καθώς φαίνεται ότι περιλαμβάνει περισσότερα ταξινομικά κριτήρια, μειώνοντας την ετερογένεια και χωρίζεται σε πέντε τύπους. Για την διάκριση των κατηγοριών χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του DSM-IV, η ηλικία έναρξης κατανάλωσης αλκοόλ και η ηλικία εμφάνισης του αλκοολισμού, το οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, ψυχιατρικές διαγνώσεις, διαταραχές χρήσης άλλων ουσιών και διαταραχές συμπεριφοράς. Οι τύποι αλκοολισμού ορίστηκαν ως εξής:

1^η Κατηγορία. 'Νέοι Ενήλικες': αυτή η κατηγορία είναι η πιο διαδεδομένη (31,5%), αποτελείται κυρίως από νέους ενήλικες και με σχετικά πρώιμη έναρξη του αλκοολισμού (περίπου 19,6 χρονών). Υπάρχουν πολύ χαμηλά ποσοστά οικογενειακού ιστορικού αλκοολισμού, αντικοινωνικής διαταραχής προσωπικότητας, συννοσηρότητα ψυχιατρικών διαταραχών και διαταραχών χρήσης ουσιών. Τα άτομα στην κατηγορία αυτή δεν πίνουν με

μεγάλη συχνότητα αλλά τις μέρες αυτές καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ και εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες να κάνουν χρήση σε επικίνδυνες καταστάσεις, ενώ παράλληλα βιώνουν συμπτώματα αλκοολικής στέρησης. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτή της κατηγορίας καταλαμβάνουν οι άντρες, οι οποίοι είναι 2,5 φορές περισσότεροι από τις γυναίκες. Χαρακτηριστικό αυτών των ατόμων είναι ότι οι περισσότεροι είναι ακόμη μαθητές, γιατί δεν μπόρεσαν να συνεχίσουν τις σπουδές τους ή να εργαστούν, πιθανόν λόγω της χρήσης αλκοόλ.

2^η Κατηγορία. ‘Λειτουργικός Τύπος’: Αποτελείται από ενήλικες μέσης ηλικίας (41χρονών) και ανταποκρίνεται στο 19,2% του κλινικού πληθυσμού. Σε αυτή την κατηγορία, οι περισσότεροι εμφανίζουν σχετικά πρώιμη ηλικία έναρξης της κατανάλωσης αλκοόλ, ενώ η εκδήλωση του αλκοολισμού συνέβη σε μεταγενέστερο χρόνο (37 χρονών). Επίσης, υπάρχει μέτριο οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, ενώ δεν παρουσιάζουν σχεδόν καθόλου ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές χρήσης ουσιών, εκτός από το κάπνισμα. Τείνουν να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ, σχεδόν μέρα παρά μέρα, αλλά με λιγότερο επιζήμιο τρόπο. Τα περισσότερα άτομα σε αυτή την κατηγορία είναι άντρες (60%) και λιγότερες οι γυναίκες (40%). Τα μέλη της κατηγορίας αυτής έχουν το υψηλότερο οικογενειακό εισόδημα, υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης και οι περισσότεροι είναι παντρεμένοι. Σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κατηγορίες, σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο, εμφανίζουν μεγαλύτερη λειτουργικότητα.

3^η Κατηγορία: ‘Ενδιάμεσος Οικογενής Τύπος’: Απαρτίζεται επίσης από άτομα μέσης ηλικίας (38χρονών) και καταλαμβάνει ποσοστό 19% του κλινικού πληθυσμού. Παρουσιάζουν ένα μεγάλο εύρος χρονικής διάρκειας από την έναρξη της κατανάλωσης αλκοόλ (17χρονών) ως την εμφάνιση αλκοολισμού (32χρονών). Μεγάλο τμήμα των ατόμων αυτής της κατηγορίας προέρχεται από οικογένειες, με συγγενείς 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού, που πάσχουν από αλκοολισμό. Ένα μέτριο ποσοστό αυτών εμφανίζει αντικοινωνική συμπεριφορά, ενώ περίπου οι μισοί αυτής της κατηγορίας έχουν εκδηλώσει Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή κάποια στιγμή στη ζωή τους, καθώς και γενικευμένες διαταραχές άγχους. Οι περισσότεροι είναι τακτικοί καπνιστές, ενώ εμφανίζουν και κάποια κριτήρια χρήσης άλλων ουσιών. Παρ’ όλα αυτά καταναλώνουν μέτρια ποσότητα αλκοόλ, με σχετικά προσεκτικό τρόπο. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφανίζεται στους άντρες (64% άντρες-36% γυναίκες), έχουν ικανοποιητικό εισόδημα, μικρό μερίδιο αυτών διαθέτει πτυχίο ανώτατης εκπαίδευσης, ενώ λίγοι είναι παντρεμένοι και κάποιοι διαζευγμένοι.

4^η Κατηγορία. ‘Νέος-Αντικοινωνικός Τύπος’: Σύμφωνα και με την ονομασία αυτής της κατηγορίας, απαρτίζεται από νέους ενήλικες (στο 21% του επιπολασμού), ενώ έχουν

ξεκινήσει να κάνουν χρήση αλκοόλ σε πολύ μικρή ηλικία (15,5 ετών), συνεπώς και η εκδήλωση του αλκοολισμού συνέβη αρκετά νωρίς στη ζωή τους (18,4 ετών). Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών διαθέτει συννοσηρότητα με διαταραχή αντικοινωνικής συμπεριφοράς (54%). Επιπλέον, περίπου οι μισοί έχουν επιβεβαιώσει ότι επηρεαστήκαν από τους συγγενείς 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού, που έπασχαν και οι ίδιοι από αλκοολισμό. Εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά επικινδυνότητας από τη χρήση αλκοόλ σε σύγκριση με της υπόλοιπες κατηγορίες, ενώ καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες και με μεγαλύτερη συχνότητα και ταυτοχρόνως εκδηλώνουν ανοχή. Αυτή η κατηγορία παρουσιάζει υψηλά ποσοστά καπνιστών (77%), και άλλες μορφές κατάχρησης ουσιών. Επίσης, το ένα τρίτο των μελών έχει εκδηλώσει, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, μείζων κατάθλιψη και διπολική διαταραχή. Περίπου το 15% είχε στο ιστορικό του τουλάχιστον ένα επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Οι αγχώδεις διαταραχές εμφανίζονται σε μέτρια συχνότητα μεταξύ αυτών. Ελάχιστα άτομα αυτής της κατηγορίας διαθέτουν εκπαιδευτική μόρφωση, ενώ παράλληλα αντιπροσωπεύονται σε μεγάλο ποσοστό από άνδρες, και διαθέτουν αρκετά χαμηλό επίπεδο κοινωνικοοικονομικής κατάστασης.

5^η Κατηγορία. 'Τύπος Χρόνιας Σοβαρότητας': Στην κατηγορία αυτή τα άτομα εκδηλώνουν τα σοβαρότερα και περισσότερα κλινικά χαρακτηριστικά, όμως εμφανίζουν και το μικρότερο επιπολασμό (9,2%). Αποτελούνται από ενήλικες μέσης ηλικίας, με πολύ μικρή ηλικία έναρξης χρήσης αλκοόλ (15,9 ετών), αλλά με καθυστερημένη εμφάνιση αλκοολισμού (29 ετών). Εμφανίζουν υψηλή αναλογία συννοσηρότητας αλκοολισμού και αντικοινωνικής συμπεριφοράς. Αυτή η κατηγορία έχει το υψηλότερο ποσοστό εκδήλωσης μείζονος κατάθλιψης, δυσθυμίας, και Διπολικής Διαταραχής. Επίσης, εκδηλώνουν υψηλότερα ποσοστά των γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, διαταραχής πανικού και κοινωνικής φοβίας, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κατηγορίες. Σχεδόν το 40% εμφανίζει ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή προσωπικότητας και αρκετά μεγάλο ποσοστό των ατόμων αυτών προέρχεται από οικογένειες με ιστορικό αλκοολισμού. Επιπλέον, είναι χρήστες άλλων ουσιών, με τα τρία τέταρτα αυτών είναι συστηματικοί καπνιστές, και σχεδόν το 40% αυτών διαπιστώθηκε με διαταραχή χρήσης κοκαΐνης. Καταναλώνουν αλκοόλ σε αρκετά μεγάλες ποσότητες και με μεγάλη συχνότητα, ενώ γίνεται χρήση αλκοόλ σε επικίνδυνες καταστάσεις. Ταυτοχρόνως, εμφανίζουν συμπτώματα στέρησης, επίμονες προσπάθειες διακοπής της χρήσης, πίνουν περισσότερο από όσο υπολογίζουν, δαπανούν αρκετό χρόνο για να συνέλθουν από το αλκοόλ, παραμελούν τις δραστηριότητες τους και πίνουν παρά τα προβλήματα που τους προκαλεί. Η κατηγορία αυτή εκπροσωπείται στο 65% από άντρες και στο 35% από γυναίκες. Διαθέτουν τα υψηλότερα ποσοστά διαζυγίων, με αρκετά χαμηλή ψυχοκοινωνική

λειτουργικότητα και κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Τέλος, αυτός ο τύπος εκδηλώνει τις χειρότερες συνέπειες της εξάρτησης από το αλκοόλ.

1.8 Κληρονομικότητα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο αλκοολισμός είναι μία περίπλοκη και αρκετά ετερογενής ασθένεια. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, περίπου το 50% του αλκοολισμού οφείλεται σε κληρονομικούς-γενετικούς παράγοντες (Hardie, Moss & Lynch, 2008), ενώ η αναλογία είναι περίπου ίδια και για τα δύο φύλα. Επομένως, είναι εύκολη η πρόβλεψη ότι, ένας βιολογικά κοντινός συγγενής με έναν αλκοολικό βρίσκεται σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξει και ο ίδιος εξάρτηση στο αλκοόλ (Maldonado, 2003).

Σε μία μελέτη του Lovall και των συνεργατών του (2014), εξέτασαν τον κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού σε σχέση με την ιδιοσυγκρασία και τις πιθανές δυσπροσάρμοστες συμπεριφορές που μπορεί να είχαν. Τα άτομα που εξετάστηκαν με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό, διέθεταν παραλλαγές στο λειτουργικό πολυμορφισμό 5-HTTLPR, που βρίσκεται στην περιοχή του σεροτονινεργικού μεταφορέα 5-HTT του γονιδίου SLC6A4. Με βάση τα αποτελέσματα, φαίνεται ότι όσο πιο δραστήριος είναι ο γενότυπος 5-HTTLPR, τόσο περισσότερο επηρεάζει αρνητικά τη διάθεση. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού παρουσίασαν υψηλή δραστηριότητα στο γενότυπο 5-HTTLPR και εμφάνισαν περισσότερες εναλλαγές στη ψυχολογική τους κατάσταση και τη συμπεριφορά, καθώς και αρνητική διάθεση, σε σχέση με τα άτομα με τα άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, που εκδήλωσαν χαμηλή δραστηριότητα στο γενότυπο και πιο σταθερή ψυχολογική κατάσταση. Συνεπώς, με βάση τα αποτελέσματα, φαίνεται ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν και οι ίδιοι την διαταραχή αλκοόλ, αλλά και άλλες ψυχολογικές διαταραχές.

Γενικώς, είναι πιθανόν κάποιες υποφλοιικές δομές του εγκεφάλου να λειτουργούν με βάση τα κληρονομικά χαρακτηριστικά. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ίδιοι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος της αμυγδαλής, ίσως αυξάνουν και τον κίνδυνο για αλκοολισμό. Σε έρευνα που έγινε με αλκοολικούς και σε άτομα που δεν πάσχουν από κάποια διαταραχή ουσιών αλλά με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού ή χωρίς ιστορικό, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει υψηλή κληρονομικότητα για το μέγεθος των υποφλοιικών δομών. Συγκεκριμένα, τα άτομα που πάσχουν από τη διαταραχή χρήσης αλκοόλ εμφανίζουν μικρότερο όγκο αμυγδαλής

σε σχέση με τους υγιείς. Ενώ, τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού παρουσιάζουν και αυτοί μία μείωση στο μέγεθος της αμυγδαλής σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν κάποιο ιστορικό. Συνεπώς, οι ανωμαλίες στην αμυγδαλή προϋπάρχουν σε αυτούς με οικογενειακό ιστορικό, και δεν μειώνονται μόνο από την έκθεση στο αλκοόλ ή από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Dager, McKay, Kent, Curan, Knowles, Sprooten et al., 2014). Εκτός από τις δομές του εγκεφάλου, υπάρχουν ευρήματα που υποστηρίζουν την εμφάνιση νευροχημικών διαταραχών λόγω του οικογενειακού ιστορικού αλκοολισμού. Σε μελέτη ενηλίκων και εφήβων με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό, εξετάστηκε η αναλογία γλουταμινικού οξέος/γλουταμίνης στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (ACC). Διαπιστώθηκε ότι, οι έφηβοι με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού εμφάνισαν ίδια περίπου, και ελαφρώς μεγαλύτερη, αναλογία γλουταμινικού οξέος/γλουταμίνης με τους ομόλογους τους ενήλικες. Αντιθέτως, οι έφηβοι χωρίς οικογενειακό ιστορικό εμφάνισαν χαμηλότερη αναλογία γλουταμινικού οξέος από ότι οι αντίστοιχοι ενήλικες. Αυτό ίσως οφείλεται στη διάρκεια των αναπτυξιακών σταδίων μέχρι την πλήρη ωρίμανση του εγκεφάλου. Τα παρόντα ευρήματα δείχνουν ένα ξεχωριστό νευροχημικό πρότυπο στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, καθώς τα αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού οξέος/γλουταμίνης ίσως αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη διαταραχών χρήσης ουσιών (Cohen-Gilbert, Sneider, Crowley, Rosso, Jensen & Silveri, υπό δημοσίευση).

Παράλληλα, η έρευνα για την κληρονομικότητα του αλκοολισμού έχει οδηγήσει σε μία ευρύτερη αναζήτηση γενετικών παραλλαγών, που σχετίζονται με την ανάπτυξη συμπεριφορών χρήσης αλκοόλ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χρήση μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome-wide association study, GWAS), που εξετάζουν πολλές κοινές γενετικές παραλλαγές για να βρεθεί εάν υπάρχει κάποια παραλλαγή που σχετίζεται με ένα χαρακτηριστικό μιας 'ασθένειας'. Ουσιαστικά, αυτό το είδος μελετών γίνεται με τη σύγκριση των DNA δύο διαφορετικών πληθυσμών, όπως σε αλκοολικούς και υγιείς με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, και εστιάζουν σε συσχετίσεις πολυμορφισμών μονών νουκλεοτιδίων (single nucleotide polymorphisms, SNPs) και στα χαρακτηριστικά της ασθένειας. Συγκεκριμένα σε μία GWAS μελέτη, εξετάστηκαν κοινοί γενετικοί παράγοντες που πιθανόν εμπλέκονται στο κίνδυνο για εξάρτηση από το αλκοόλ, σε συνδυασμό με τη χρήση διαγνωστικών κριτηρίων του DSM-IV. Η μελέτη έγινε σε πολυμελείς οικογένειες με ιστορικό αλκοολισμού και χωρίς ιστορικό. Τα άτομα χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που παρουσίαζαν, σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου εμφάνισης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ, με βάση τα κριτήρια του DSM-IV. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κληρονομικότητα για τον αλκοολισμό βρίσκεται στο 61%. Η κληρονομικότητα των

ατομικών κριτηρίων κυμαινόταν από το 59% (για το σύμπτωμα «περισσότερη κατανάλωση αλκοόλ από ότι υπολογίζεται») έως 29% (για το σύμπτωμα ανοχής). Όμως, το σημαντικότερο αποτέλεσμα που προέκυψε αφορά ένα SNP στο χρωμόσωμα 13 στον μη-εκλεκτικό διάυλο διαφυγής ιόντων νατρίου (NALCN), rs17484734, που δείχνει την πιθανότητα εμφάνισης αλκοολισμού στα άτομα υψηλού κινδύνου. Επίσης, αυτό το SNP συσχετίστηκε και με το σύμπτωμα στέρησης (Wetherill, Kapoor, Agrawal, Bucholz, Koller, Bertelsen et al., 2014).

Αντιθέτως, σε μία άλλη GWAS μελέτη για την κληρονομικότητα του αλκοολισμού βρέθηκαν διαφορετικά αποτελέσματα. Το δείγμα ήταν αρκετά μεγάλο και περιλάμβανε ζευγάρια διδύμων με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού. Οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων απέτυχαν να φανερώσουν κάποια σημαντική γονιδιακή παραλλαγή που να σχετίζεται με την εξάρτηση από το αλκοόλ και ποσότητα κατανάλωσης οινοπνεύματος. Οπότε, υποστηρίχθηκε η υπόθεση ότι ο κίνδυνος για αλκοολισμό όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, ίσως είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γονιδίων και περιβάλλοντος (Heath, Whitfield, Martin, Pergadia, Goate, Lind et al., 2011). Ομοίως, σε μία ακόμη μελέτη ίδιου τύπου, διαπιστώθηκε μειωμένη σύνδεση γενετικών παραλλαγών και του κινδύνου για εξάρτηση από το αλκοόλ. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε Ευρωπαίους Αμερικάνους και Αφροαμερικανούς. Δύο από τα πιο σημαντικά SNP που αναγνωρίστηκαν, βρέθηκαν μόνο στον αφροαμερικάνικο πληθυσμό και σχεδόν καθόλου στα άτομα με ευρωπαϊκή καταγωγή. Επίσης, φάνηκε μία μέτρια συσχέτιση στο γονίδιο GABRA2 (που κωδικοποιεί τον υποδοχέα γ-αμινοβουτυρικού οξέος α2), με τον γενετικό κίνδυνο για την εξάρτηση από το αλκοόλ. Συνεπώς, κανένα από τα αποτελέσματα δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικό επίπεδο κινδύνου για την κληρονομικότητα της διαταραχής, και επομένως, θεωρήθηκε ότι πολλαπλά γονίδια μικρής επίδρασης συμβάλλουν στη πρόκληση ευπάθειας για αλκοολισμό (Bierut Agrawal, Bucholz, Doheny, Laurie, Pugh et al., 2010).

Ένας ακόμη γενετικός παράγοντας που θεωρείται ότι εμπλέκεται στην κληρονομικότητα του αλκοολισμού, είναι οι αλλαγές στον μεταβολισμό της αλκοόλης. Συγκεκριμένα, οι κληρονομικές παραλλαγές των ενζύμων των γονιδίων της δεϋδρογονάσης της αλκοόλης (ADH) και δεϋδρογονάσης της ακεταλδεϋδης (ALDH) μπορούν να δράσουν τροποποιητικά στην κατανάλωση αλκοόλ και τον κίνδυνο για ανάπτυξη αλκοολικής εξάρτησης. Ένα από αυτά, το γονίδιο της γαστρικής δεϋδρογονάσης της αλκοόλης (ADH7), που εκφράζεται μόνο στο βλεννογόνο του στομάχου, μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό του αλκοόλ πριν την απορρόφησή του από το αίμα. Σε μία μελέτη ο Briley και οι συνεργάτες του (James, Dickson, Montgomery, Heath, Whitfield, & Martin, 2008) θέλησαν να εξετάσουν την

έκφραση αυτού του γονιδίου και τη συσχέτισή του με τον μεταβολισμό της αλκοόλης. Το δείγμα αποτελούνταν από ζευγάρια διδύμων Ευρωπαϊκής καταγωγής και τους δόθηκε μία ορισμένη ποσότητα αλκοόλ προς κατανάλωση, ώστε να ελέγξουν το μεταβολισμό της αλκοόλης (in vino). Με βάση τα αποτελέσματα, εντοπίστηκε ένας αναδιπλασιασμός στη περιοχή 5 μέσα στο εσώνιο 7 του γονιδίου ADH7. Αυτή η παραλλαγή της ADH7 έχει σημαντικό αντίκτυπο στο μεταβολισμό του αλκοόλ. Ακόμη, φαίνεται ότι η παραλλαγή δεν εμφανίζεται σε όλους τους πληθυσμούς, επομένως οι επιδράσεις των γενετικών παραλλαγών της ADH7 κατά τα αρχικά στάδια του μεταβολισμού της ακεταλδεϋδης και οι συνέπειες της για την πρόκληση του αλκοολισμού είναι πιο σημαντικές στους Καυκάσιους πληθυσμούς. Παράλληλα, σε μία μελέτη μετα-ανάλυσης εξετάστηκε η δράση του γονιδίου δεϋδρογονάσης 2 της αλδεϋδης (ALDH*2), που είναι το πιο σημαντικό γονίδιο για τον μεταβολισμό της ακεταλδεϋδης. Με βάση όλα τα δείγματα των ερευνών που εξετάστηκαν εντοπίστηκε το προστατευτικό αλληλόμορφο 504lys με συχνότητα εμφάνισης 14%. Αυτό το αλληλόμορφο που εντοπίζεται στο SNP glu504lys του γονιδίου ALDH*2 έχει την ικανότητα μειώνει σημαντικά τον μεταβολισμό της ακεταλδεϋδης και αυτή η μείωση με τη σειρά της δρα προστατευτικά ενάντια στον κίνδυνο για αλκοολισμό. Βέβαια, εντοπίστηκε κάποια πληθυσμιακή ετερογένεια, καθώς ο πολυμορφισμός αυτός εμφανίζει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (23%), χαμηλότερη συχνότητα στους Μεξικάνους και Αμερικάνους (1%), ενώ δεν εντοπίζεται καθόλου στους πληθυσμούς Ευρωπαϊκής καταγωγής (Li, Zhao & Gelemtter, 2012).

Επομένως, φαίνεται από την βιβλιογραφία ότι υπάρχουν πολυμορφισμοί που εντείνουν τον κίνδυνο αλκοολισμού και άλλοι που δρουν προστατευτικά έναντι αυτού. Επιπλέον, πιθανόν οι δομικές και νευροχημικές διαφορές που παρουσιάζουν τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, ίσως να επιδρούν σημαντικά στο να εμφανίσουν και οι ίδιοι εξάρτηση. Ενώ, φαίνεται ότι είναι αναγκαία μια πιο συστηματική μελέτη των γονιδίων για την πλήρη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο επιδρούν στην εκδήλωση της εξάρτησης από το αλκοόλ.

1.9 Περιβαλλοντικά Αίτια και Ατομικά Χαρακτηριστικά

Πέρα από το γεγονός ότι η κληρονομικότητα και τα γονίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη του αλκοολισμού, ένας ακόμη καταλυτικός προβλεπτικός παράγοντας είναι η επίδραση του περιβάλλοντος και τα ατομικά χαρακτηριστικά. Εξετάζοντας το περιβαλλοντικό πλαίσιο, σε μία μελέτη που έγινε μεταξύ εφήβων που ζούσαν στην επαρχία

σε σύγκριση με άλλους που ζούσαν σε πόλεις, διερευνήθηκαν οι αλληλοεπιδρώντες περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμφανίζουν συσχέτιση με την εξάρτηση από το αλκοόλ. Με βάση τα αποτελέσματα, διαπιστώθηκε ότι νέοι της επαρχίας παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά εξάρτησης, ενώ ξεκίνησαν να κάνουν χρήση αλκοόλ σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τους νέους που ζούσαν σε πόλεις. Επιπλέον, μέλη της οικογένειας με προβλήματα εθισμού και οι συνομηλικοί με παραβατική συμπεριφορά φάνηκε ότι επιδρούν θετικά στην κατάχρηση αλκοόλ μεταξύ των εφήβων. Ενώ, σημαντικό ήταν ότι η βαθύτατη ύπαρξη θρησκευτικών πεποιθήσεων λειτουργούσε θετικά έναντι στην επίδραση της οικογένειας και του κοινωνικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη αλκοολισμού (Yu & Stiffman, 2007). Η επίδραση του κοινωνικού πλαισίου, κυρίως, μέσω των συνομηλικών επιβεβαιώθηκε και από μία ακόμη έρευνα. Συγκεκριμένα μελετήθηκε ένας υγιής πληθυσμός, ο οποίος επανεξετάστηκε 11 χρόνια μετά για να ελεγχθεί η επίδραση του κοινωνικού πλαισίου στην ανάπτυξη του αλκοολισμού. Μετά από αυτή τη χρονική διάρκεια κάποια άτομα παρουσίασαν αλκοολισμό και είχαν θεραπευτεί, κάποιοι από αυτούς υποτροπίαζαν μερικές φορές, ενώ κάποιοι άλλοι είχαν ακόμη εξάρτηση στο αλκοόλ. Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν διαπιστώθηκε ότι τα πρότυπα κατανάλωσης από τον κοινωνικό τους περίγυρο διαδραμάτισαν κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση του αλκοολισμού σε όλα τα άτομα. Η συσχέτιση ήταν πιο σημαντική ακόμη και από άλλους παράγοντες, όπως η ύπαρξη ενός αλκοολικού γονέα ή διαταραχών κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (McCutcheon, Lessov-Schlaggar, Steinley & Bucholz, 2014). Ομοίως, η έρευνα των Samek, Keyes, Iacono, McGue (2013) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εξάρτηση αλκοόλ στη εφηβεία οφείλεται στις κοινές περιβαλλοντικές επιδράσεις μεταξύ των συνομηλικών και εν μέρει στις θετικές προσδοκίες από την χρήση αλκοόλ, που είναι κατασκεύασμα του κοινωνικού περιγύρου.

Το κοινωνικό περιβάλλον και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση φαίνεται ότι ασκούν επίδραση στην εμφάνιση του αλκοολισμού ή δρουν προστατευτικά έναντι αυτού. Συγκεκριμένα, σε μία μακροχρόνια μελέτη, με νέους ενήλικες άνδρες, εξετάστηκαν οι διαφορές κοινωνικής και εργασιακής τάξης και διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που βρίσκονται σε χαμηλότερη κοινωνική τάξη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εξάρτησης από το αλκοόλ ή πάσχουν ήδη από αλκοολισμό. Επίσης, οι άνδρες που δεν εργάζονταν ή ήταν ανειδίκευτοι εργάτες εμφάνισαν και αυτοί προβληματική χρήση αλκοόλ. Το είδος εργασίας αποτέλεσε ακόμη ένα παράγοντα επίδρασης, οι χειρωνακτικοί εργαζόμενοι παρουσίασαν, σε μεγάλο βαθμό, αυξημένο κίνδυνο αλκοολισμού σε σχέση με τους μη χειρωνακτικά εργαζομένους. Ωστόσο, η υψηλότερη κοινωνικοοικονομική θέση φάνηκε ότι δρα προστατευτικά έναντι των

επιπτώσεων της επικίνδυνης χρήσης αλκοόλ. Τα αποτελέσματα αυτά, ίσως, προτείνουν ότι οι νέοι άνδρες χαμηλότερης κοινωνικής τάξης έχουν αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη αλκοολισμού λόγω της αλληλεπίδρασης με πολλούς παράγοντες κινδύνου (Hemmingsson, Lundberg, Diderichsen, Allebeck, 1998). Σε μία παλαιότερη έρευνα του Gorman (1988), πραγματοποιήθηκε το ζήτημα αν η εργασία και το επαγγελματικό περιβάλλον διευκολύνουν την ανάπτυξη αλκοολισμού, μετά την πρόκληση ενός στρεσογόνου γεγονότος στη ζωή. Το δείγμα των ατόμων ήταν αρκετά μικρό, αλλά αποτελούνταν από άντρες και γυναίκες που έπασχαν στο παρελθόν από αλκοολισμό. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι συγκεκριμένες πτυχές του επαγγέλματος και της εργασίας καθιστούν τους άνδρες πιο ευάλωτους για την ανάπτυξη εξάρτησης από το αλκοόλ. Ενώ για τις γυναίκες, και συγκεκριμένα αυτές που ήταν παντρεμένες, φάνηκε ότι η πλήρης εργασιακή απασχόληση αυξάνει τον κίνδυνο για εξάρτηση από το αλκοόλ, λόγω της αλληλεπίδρασης του άγχους για αποτελεσματικότητα στην εργασία και στο οικογενειακό πλαίσιο. Επομένως, διαπιστώθηκε ότι το επαγγελματικό περιβάλλον και κάποια στρεσογόνα γεγονότα της ζωής είναι αρκετά για να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του αλκοολισμού. Ένα άλλο ζήτημα, και αρκετά επίκαιρο σε αυτή την εποχή, είναι η οικονομική κρίση και κατά πόσο μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της χρήσης αλκοόλ και την ανάπτυξη αλκοολισμού. Σε μία ανασκόπηση ερευνών από μελέτες σε προηγούμενες οικονομικές κρίσεις, βρέθηκαν εμπειρικές αποδείξεις ότι κατά την διάρκεια μιας τέτοιας κρίσης αναπτύσσονται δύο κύριοι συμπεριφορικοί μηχανισμοί. Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, είναι δυνατόν οι άνθρωποι να πίνουν περισσότερο όταν νιώθουν αγχωμένοι, καταπιεσμένοι και απογοητευμένοι. Αυτή η ψυχολογική καταπίεση μπορεί να προέρχεται από την ανεργία, τις μειώσεις εισοδήματος ή τις εργασιακές αλλαγές. Τότε, το αλκοόλ λειτουργεί ως μηχανισμός αντιμετώπισης για να την ανακούφιση αυτής της δυσφορίας, κυρίως στους άνδρες και λιγότερο στις γυναίκες. Έτσι αυξάνεται η κατάχρηση αλκοόλ και επομένως η εμφάνιση του αλκοολισμού. Ο δεύτερος μηχανισμός λειτουργεί μειώνοντας τα χρήματα που δαπανούνται σε αλκοολούχα ποτά, κατά τη διάρκεια οικονομικής δυσπραγίας, και αυτός ο μηχανισμός χρησιμοποιείται από όλους τους ανθρώπους σε όλες τις χώρες. Βέβαια, αυτή η μείωση γίνεται στη συχνότητα κατανάλωσης και στον αριθμό των αλκοολούχων ποτών, αλλά παρ' όλα αυτά δεν μειώνεται σε σημαντικό βαθμό η κατάχρηση αλκοόλ, οπότε συνεχίζει να υπάρχει ο κίνδυνος αλκοολισμού (De Goeij, Suhrcke, Toffolutti, Van de Mheen, Schoenmakers & Kunst, 2015).

Ένα ακόμη περιβαλλοντικό πλαίσιο, ίσως και το πιο σημαντικό, όπου συμβάλλει άμεσα στην ανάπτυξη και στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ατόμου, είναι η οικογένεια.

Πέρα από τον παράγοντα της κληρονομικότητας, η λειτουργικότητα της οικογένειας, είτε υπάρχει είτε όχι ιστορικό αλκοολισμού, μπορεί να προκαλέσει ή να προστατεύσει το άτομο από τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων που σχετίζονται με το αλκοόλ. Οι Vungkhanching, Sher, Jackson και Parra (2004) πραγματοποίησαν μία μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ γονικού αλκοολισμού και του είδους προσκόλλησης, και κατά πόσο αυτή η σχέση μπορεί να μεσολαβήσει στην παρουσία διαταραχών χρήσης αλκοόλ στην πρώιμη ενήλικη ζωή. Τα άτομα με μη-ασφαλή τύπο δεσμού ήταν πιο πιθανό να κάνουν κατάχρηση αλκοόλ για να αντιμετωπίσουν μία προβληματική σχέση. Ενώ, τα άτομα με φοβικό-αποφευκτικό τύπο δεσμού φάνηκε ότι χρησιμοποιούν αλκοόλ για να αντιμετωπίσουν την χαμηλή αυτοεκτίμηση ή την κατάθλιψη που νιώθουν. Ενώ, τα άτομα με ασφαλή τύπο δεσμού, ακόμη και αν έχουν έναν αλκοολικό γονέα, είναι πιθανόν να αναπτύξουν πιο υγιεινούς τρόπους χρήσης αλκοόλ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το είδος προσκόλλησης σχετίζεται με τον γονικό αλκοολισμό και τις διαταραχές χρήσης αλκοόλ. Παρ' όλα αυτά ο γενετικός κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τον ασφαλή τύπο δεσμού, ενώ ο ανασφαλής αποτελεί σημαντικό συντελεστή ανάπτυξης αλκοολισμού. Παράλληλα, η παρουσία ψυχικών διαταραχών, ίσως, αποτελεί σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση αλκοολισμού. Για παράδειγμα, οι διαταραχές πρόσληψης τροφής και τα συμπτώματα κατάθλιψης είναι εμφανής πιο συχνά στις γυναίκες. Μια έρευνα σε φοιτήτριες εξέτασε τη σχέση αυτών των διαταραχών, την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού αλκοολισμού και την παρουσία προβλημάτων χρήσης αλκοόλ. Διαπιστώθηκε ότι, τα συμπτώματα κατάθλιψης συσχετίζονται άμεσα με την κατάχρηση αλκοόλ σε φοιτήτριες, είτε υπάρχει οικογενειακό ιστορικό είτε όχι. Επίσης, παρουσιάστηκε σημαντική αλληλεπίδραση των διαταραχών πρόσληψης τροφής και του οικογενειακού ιστορικού αλκοολισμού, που υποδηλώνει ότι οι γυναίκες αυτές αποτελούν μία ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αλκοολισμού. Ωστόσο, το οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, από μόνο του, δεν συσχετίστηκε άμεσα με τα προβλήματα χρήσης αλκοόλ (Harrell, Slane & Klump, 2009).

Άλλοι ατομικοί παράγοντες που μπορεί να επιδράσουν στην εμφάνιση του αλκοολισμού είναι η ύπαρξη συμπεριφοράς άρσης αναστολών ή συμπεριφοράς αναστολής/άγχους. Η σχέση αυτών των συμπεριφορών με την οργάνωση της οικογένειας κατά την διάρκεια της εφηβείας, εξετάστηκαν μακροχρόνια για να διαπιστωθεί κατά πόσο σχετίζονται με την εμφάνιση του αλκοολισμού σε ηλικία 27 ετών. Κατά τη διερεύνηση αυτών των μεταβλητών διαπιστώθηκε ότι, οι επιδράσεις της συμπεριφοράς άρσης αναστολών που προκαλούν εξάρτηση από το αλκοόλ σε ηλικία 27 ετών, εξαρτάται από την οικογενειακή

λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Συγκεκριμένα, τα άτομα που παρουσίαζαν αυξημένη συμπεριφορά άρσης αναστολών κατά την διάρκεια της εφηβείας, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εξάρτηση αν έχουν μεγαλώσει σε δυσλειτουργική οικογένεια με ελλιπή γονικό έλεγχο. Ενώ, η ύπαρξη σταθερού και καλά οργανωμένου οικογενειακού πλαισίου δεν αυξάνει τον κίνδυνο αλκοολισμού, παρά την παρουσία συμπεριφοράς άρσης αναστολών. Επίσης, δεν εντοπίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ συμπεριφοράς αναστολής/άγχους και εξάρτησης από το αλκοόλ. Επομένως, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η συμπεριφορά άρσης αναστολών επιδρά στην μετέπειτα εμφάνιση αλκοολισμού στα άτομα που προέρχονται από δυσλειτουργικές οικογένειες. Αυτό υποδηλώνει την αλληλεπίδραση των ατομικών διαφορών και του περιβαλλοντικού πλαισίου (Hill et al., 2010).

Παράλληλα, σε μία άλλη έρευνα εξετάστηκε η σχέση οικογενειακού ιστορικού αλκοολισμού και η παρουσία δυσκολιών στη ζωή του κάθε ατόμου. Η μελέτη αυτή ήταν μακροχρόνια, σε υγιή πληθυσμό, και ως μεταβλητές δυσκολιών ορίστηκαν η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η εμπειρία σωματικής/σεξουαλικής κακοποίησης και ο χωρισμός των γονέων πριν την ηλικία των 16 ετών. Από τα στοιχεία που συλλέχθηκαν, διαπιστώθηκε ότι οι πρόωρες δυσκολίες της ζωής σχετίζονται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης αλκοολισμού. Επιπλέον, τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα δυσκολιών εμφανίζονταν πιο συχνά σε αυτούς που είχαν ιστορικό αλκοολισμού. Ενώ, γενικότερα τα άτομα που είχαν βιώσει περισσότερες αντιξοότητες έκαναν σε μικρότερη ηλικία το πρώτο τους αλκοολούχο ποτό και πειραματίστηκαν με ένα μεγάλο αριθμό εθιστικών ουσιών. Συνεπώς, όταν συντρέχουν και οι δύο παράγοντες αυξάνεται ο κίνδυνος αλκοολισμού (Sorocco, Carnes, Cohon, Vincent, Lovallo, 2015). Παρόμοια ευρήματα εντοπίστηκαν και σε μία άλλη έρευνα που εξέταζε την παιδική κακοποίηση και την κατάχρηση αλκοόλ στην εφηβεία. Η παιδική κακοποίηση βρέθηκε ότι αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ στην εφηβεία. Όμως, η συσχέτιση αυτή εμφανίστηκε μόνο με την συνύπαρξη πολλών τύπων κακοποίησης. Επιπλέον και εδώ φάνηκε ότι η ύπαρξη γονικού αλκοολισμού αυξάνει τον κίνδυνο για εξάρτηση στους απογόνους. Αλλά και χωρίς να υπάρχει ιστορικό οικογενειακού αλκοολισμού, η παιδική κακοποίηση από μόνη της αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου (Shin, Edwards & Heeren, 2009). Μία ακόμη μελέτη διερεύνησης της σχέσης παιδικής κακοποίησης και αλκοολισμού, σε ενήλικο κλινικό δείγμα, διαπίστωσε ότι η συναισθηματική κακοποίηση αποτελεί σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα ανάπτυξης αλκοολισμού. Επίσης, η συναισθηματική κακοποίηση εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση με τα συμπτώματα του αλκοολισμού, σε σχέση με άλλες μορφές κακοποίησης. Ακόμη και η θυματοποίηση από

συνομηλικούς συσχετίστηκε με την σοβαρότητα του αλκοολισμού (Potthast, Neuner & Catami, 2014).

Το περιβαλλοντικό πλαίσιο όπου αναπτύσσεται ένα άτομο, καθώς και ο μετέπειτα κοινωνικός του περιγύρος φαίνεται ότι επηρεάζει την εμφάνιση αλκοολισμού. Ιδιαίτερα, η οικογένεια και οι συνομηλικοί διαμορφώνουν τις εμπειρίες και τις πεποιθήσεις των ατόμων που μπορεί να συμβάλλουν στην απόκτηση μιας δυσλειτουργικής συμπεριφοράς κατανάλωσης αλκοόλ. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, αλλά και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, πιθανόν να αποτελούν επίσης προβλεπτικούς παράγοντες για την εκδήλωση εξάρτησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΧΗΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΤΑΜΟΙΒΗΣ ΚΑΙ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ

2.1 Μεσο-φλοϊκή-μεταιχμιακή Οδός

Η άμετρη χρήση αλκοόλ, και κατ' επέκταση ο αλκοολισμός ενός ατόμου, μπορεί να υφίσταται σημαντικές επιρροές από κληρονομικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που δημιουργούν μία προδιάθεση στο άτομο να κάνει χρήση και κατάχρηση του αλκοόλ. Ο λόγος, όμως, για τον οποίο εγκαθίσταται και διατηρείται ο εθισμός στο αλκοόλ προκύπτει από μία ανώτερη συνιστώσα, τον εγκέφαλο. Σύμφωνα με την άποψη του Stoehr (2006), *«ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ικανός να δημιουργήσει πολύπλοκα και όμορφα πράγματα. Έχει την ικανότητα για αθάνατη αγάπη και συμπόνια για τους άλλους και αληθινή ανιδιοτέλεια και γενναιοδωρία. Ωστόσο, ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ικανός για μισαλλοδοξία και σκληρότητα, ενώ και ο εγκέφαλος ο ίδιος δεν είναι άφθαρτος από τις δικές του καταστροφικές δυνάμεις. Οι ανάγκες και οι επιθυμίες του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορούν να υπερβούν την ικανότητά του για λογική και ορθολογική σκέψη, σε σημείο αυτοκαταστροφής, ακόμα και θανάτου. Αυτό μπορεί να συμβαίνει στον εθισμό σε ναρκωτικά και στο αλκοόλ»*. Οι εθιστικές ουσίες, όπως και το αλκοόλ χρησιμοποιούνται από τον άνθρωπο για να επιτύχουν μία κατάσταση ευφορίας και ευεξίας.

Υπάρχει ένα κεντρικό νευρικό σύστημα στον εγκέφαλο, το οποίο διαμεσολαβεί στα κίνητρα για την απόκτηση ενίσχυσης, ανταμοιβής και την εμπειρία της ηδονής. Τα νευρωνικά συστήματα που εμπλέκονται στις συμπεριφορές ενίσχυσης έχουν αναγνωριστεί εδώ και χρόνια. Συγκεκριμένα, οι Olds και Milner το 1954, ανακάλυψαν ότι επίμυες πραγματοποιούσαν αυτο-χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα στο πλαίσιο κάποιων πειραμάτων που πραγματοποίησαν οι Olds και Milner (1954), εμφύτευσαν ηλεκτρόδια σε συγκεκριμένες περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος και διαπίστωσαν συμπεριφορές ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού (ICSS) που είχαν πολλά κοινά χαρακτηριστικά με αντίστοιχες συμπεριφορές που σχετίζονται με την αναζήτηση θεμελιωδών αναγκών (νερό, τροφή). Επίσης, στο πλαίσιο αυτών των συμπεριφορών ICSS παραμελούσαν την αναζήτηση σχετικών φυσικών ενισχυτών. Αυτές οι περιοχές μετέπειτα εξετάστηκαν εκτενώς, και αφού διαπιστώθηκε ότι εμπλέκονται στην ανταμοιβή, την ευχαρίστηση και την ευφορία, τα κυκλώματα αυτά ονομάστηκαν «συστήματα ανταμοιβής» (βλ. Engel & Jerlhag, 2014). Υπάρχει μία διάκριση περί των ενισχύσεων, η οποία παραλληλίζεται με την ενίσχυση που προκαλούν τα ναρκωτικά και το αλκοόλ. Η θετική ενίσχυση εμπλέκεται στα κίνητρα της συμπεριφοράς για την απόκτηση ανταμοιβής και ευχαρίστησης, όπως είναι η τροφή για την

ικανοποίηση της πείνας. Παράλληλα, παρουσιάζεται και η αρνητική ενίσχυση, που είναι το κίνητρο της συμπεριφοράς για την απομάκρυνση από μία δυσάρεστη κατάσταση, όπως η λήψη ενός αναλγητικού για την ανακούφιση από τον πόνο (Global Anatomy Home Page). Επομένως, με βάση τα παραπάνω, είναι πιθανόν η θετική ενίσχυση του αλκοόλ να προέρχεται από το κίνητρο για την εμπειρία των θετικών επιδράσεων του, για αυτό και επαναλαμβάνεται η χρήση του. Ενώ, η αρνητική ενίσχυση εκδηλώνεται έπειτα από το σύνδρομο στέρησης, όπου ένα άτομο καταναλώνει αλκοόλ για να ανακουφιστεί από τις επώδυνες επιδράσεις της στέρησης.

Οι περιοχές του εγκεφάλου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις ενισχυτικές επιδράσεις των εθιστικών ουσιών, όπως και του αλκοόλ, και έχουν αναγνωριστεί από πολλές νευροφαρμακολογικές έρευνες. Η πιο σημαντική οδός ανταμοιβής είναι το μεσο-φλοιϊκό-μεταιχμιακό ντοπαμινικό σύστημα. Οι ντοπαμινικοί νευρώνες εμπλέκονται στην έναρξη των διαδικασιών ενίσχυσης και βρίσκονται στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (ventral tegmental area) και προεκβάλλουν στον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens) και το προμετωπιαίο φλοιό (prefrontal cortex). Αυτές οι περιοχές αποτελούν τη βάση του κυκλώματος ανταμοιβής (Spanagel et al., 2013).

Το μέσο-φλοιϊκό-μεταιχμιακό σύστημα, είναι μέρος μιας σειράς παράλληλων, ολοκληρωμένων κυκλωμάτων, που περιλαμβάνουν πολλές βασικές περιοχές του εγκεφάλου. Το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο αποτελεί την θέση των ντοπαμινεργικών νευρώνων, και προειδοποιεί το άτομο εάν ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα του προκαλεί ανταμοιβή ή αποστροφή. Βρίσκεται στη περιοχή του μεσεγκεφάλου, κοντά στη μοίρα της μέλαινας ουσίας και είναι σημαντική διότι εννευρώνει τις υπόλοιπες περιοχές ανταμοιβής, όπως τον προμετωπιαίο φλοιό, τμήματα της αμυγδαλής και τον υπόκαμπο. Ο επικλινής πυρήνας με τη σειρά του, που ονομάζεται επίσης και κοιλιακό ραβδωτό (στον άνθρωπο), τοποθετείται στο κοιλιακό και έσω τμήμα του εγκεφάλου του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους. Είναι ο βασικός στόχος των ντοπαμινεργικών νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού, καθώς αποτελεί κύριο σημείο τερματικών προβολών αυτών των νευρώνων. Ο επικλινής πυρήνας μεσολαβεί στις επιδράσεις ανταμοιβής των φυσικών ενισχυτών ή των ουσιών κατάχρησης. Ο προμετωπιαίος φλοιός, με τη σειρά του και αυτός, λαμβάνει άμεσα προβολές από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο. Η αμυγδαλή αλληλοεπιδρά με τη μεσο-φλοιϊκη-μεταιχμιακή οδό, καθώς καθορίζει την αξία ενός είδους ανταμοιβής. Εκτός από την αμυγδαλή, και ο κορχομετωπιαίος φλοιός, κυρίως τα πρόσθια τμήματα του φλοιού, εμπλέκεται στην αναγνώριση της αξίας της ανταμοιβής ενός ερεθίσματος (Kringelbach, O'Doherty, Rolls & Andrews, 2003). Ο υπόκαμπος μαζί με την αμυγδαλή καθιερώνουν τις μνήμες για τη χρήση ουσιών, οι οποίες

συμβάλλουν στην εκδήλωση υποτροπής. Ωστόσο, οι ντοπαμινικοί νευρώνες προβάλλουν από το κοιλιακό καλυπτρικό και στην αμυγδαλή, τον υπόκαμπο και την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου (Global Anatomy Home Page; Spanagel et al., 2013; Stoehr, 2006). Η εξάρτηση από το αλκοόλ, στη συνέχεια, προκαλεί νευροανατομικές αλλοιώσεις και αλλαγές ενεργοποίησης σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου, που μπορεί να διατηρηθούν ακόμη και μετά τη διακοπή της χρήσης αλκοόλ.

Όλες οι εθιστικές ουσίες επιδρούν παράλληλα και στη συναπτική διαβίβαση, στους νευροδιαβιβαστές, ή στα συστήματα υποδοχέων του εγκεφάλου, τα οποία καθορίζουν τα συναισθήματα, τις σκέψεις ή τις ενέργειες του χρήστη. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες νευροδιαβιβαστών, οι μικροί μοριακοί διαβιβαστές και τα νευροπεπτίδια. Οι μοριακοί διαβιβαστές συντίθενται στους νευρώνες από διατροφικά αμινοξέα, ενώ τα νευροπεπτίδια είναι μικρές αλυσίδες αμινοξέων που συντίθεται από τις πρωτεΐνες των κυττάρων (Stoehr, 2006). Για την εύρυθμη λειτουργία του εγκεφάλου, είναι απαραίτητη η διατήρηση της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών, οι οποίοι είναι μικρά μόρια που εμπλέκονται στο επικοινωνιακό σύστημα του εγκεφάλου και ουσιαστικά βοηθούν στη ρύθμιση της λειτουργίας του σώματος και της συμπεριφοράς. Η αλκοολική τοξίκωση διαταράσσει την ευαίσθητη ισορροπία των νευροδιαβιβαστών, και μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, νωθρότητα, απώλεια συντονισμού, ευφορία, γνωρίσματα δηλαδή της αλκοολικής μέθης. Όμως, με τη συνεχή υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ο εγκέφαλος αρχίζει να προσαρμόζεται στις χημικές αλλαγές που συμβαίνουν. Όταν, η κατάχρηση αποκτά μακροχρόνιο χαρακτήρα, τότε ο εγκέφαλος αναζητά αντιστάθμιση για τις επιδράσεις του αλκοόλ. Προκειμένου να επιτευχθεί ένα επίπεδο ισορροπίας, η λειτουργία ορισμένων νευροδιαβιβαστών αλλάζει, έτσι ώστε να μπορεί ο εγκέφαλος να λειτουργεί πιο φυσιολογικά υπό την παρουσία του αλκοόλ. Παρ' όλα αυτά, αν ξαφνικά το αλκοόλ απομακρυνθεί, τότε ο εγκέφαλος πρέπει να αναπροσαρμοστεί για άλλη μια φορά, γεγονός που ίσως οδηγεί σε δυσάρεστα συναισθήματα που σχετίζονται με τη στέρηση από το αλκοόλ (NIAAA, 2009).

2.1.1 Αλλαγές Ενεργοποίησης

Οι περισσότερες μελέτες που διερευνούν τις διάφορες αλλαγές που συμβαίνουν στα κυκλώματα ανταμοιβής του εγκεφάλου του ανθρώπου γίνονται με τεχνικές απεικόνισης, είτε μέσω μαγνητικής τομογραφίας είτε λειτουργικής μαγνητικής σε συνδυασμό με συμπεριφορικές δοκιμασίες. Συγκεκριμένα, σε μία έρευνα μελετήθηκε η δυσλειτουργία του μεσομεταιχμιακού

κυκλώματος σε αλκοολικούς σε συνδυασμό με ερεθίσματα ανταμοιβής που σχετίζονται ή όχι με το αλκοόλ. Επίσης, εξετάστηκε η σχέση που έχει η ενεργοποίηση των συστημάτων με την έντονη επιθυμία για το αλκοόλ. Η μελέτη αυτή σύγκρινε δεδομένα από αλκοολικούς που βρίσκονται σε αποχή και σε υγιείς. Οι αλκοολικοί εμφάνισαν μειωμένη ενεργοποίηση στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τον επικλινή υπό την παρουσία ερεθισμάτων που δεν σχετίζονται με το αλκοόλ. Αντιθέτως, παρουσιάστηκε έντονη ενεργοποίηση του κοιλιακού καλυπτρικού όταν προβάλλονταν ερεθίσματα που σχετίζονταν με το αλκοόλ. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν την αυξημένη επιθυμία των εξαρτημένων ατόμων για κατανάλωση αλκοόλ. Επίσης, κατά τη διάρκεια αναμονής για απώλεια χρηματικής ανταμοιβής, στους υγιείς ενεργοποιήθηκε το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ενώ στους αλκοολικούς ενεργοποιήθηκε ο θάλαμος και ο κογχομετωπιαίος φλοιός. Η ενεργοποίηση αυτή ίσως, οφείλεται στη δυσλειτουργία του κοιλιακού καλυπτρικού. Με βάση τα αποτελέσματα, εξήχθη το συμπέρασμα ότι στους αλκοολικούς το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο είναι υπεύθυνο για την επεξεργασία ερεθισμάτων αλκοόλ και οι αλκοολικοί δυσκολεύονται να επικεντρωθούν σε άλλα είδη ανταμοιβής, και επομένως δεν μπορούν να απολαύσουν άλλες καταστάσεις που δεν σχετίζονται με το αλκοόλ (Wrase, Schlagenhauf, Kienast, Wüstenberg, Bermpohl, Kahnt et al., 2007). Σε μία παρόμοια μελέτη σε ερεθίσματα με ή χωρίς αλκοόλ εξετάστηκε η ενεργοποίηση της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου και του έσω προμετωπιαίου φλοιού σε αλκοολικούς που είχαν διακόψει την χρήση αλκοόλ και σε υγιείς. Οι αλκοολικοί εμφάνισαν έντονη ενεργοποίηση στο κέλυφος, την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου και στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, όταν τους προβάλλονταν ερεθίσματα που σχετίζονταν με το αλκοόλ, ενώ η ενεργοποίηση των τμημάτων αυτών στους υγιείς δεν ήταν σημαντική. Τα ευρήματα αυτά, υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση αυτών των περιοχών ίσως είναι καθοριστική για μία επακόλουθη υποτροπή σε εξαρτημένα από το αλκοόλ άτομα (Grusse, Wrase, Klein, Hermann, Smolka, Ruf et al., 2004). Η αυξημένη πιθανότητα υποτροπής λόγω της αυξημένης ενεργοποίησης της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου και προμετωπιαίου φλοιού διαπιστώθηκε σε μία ακόμη μελέτη. Όπως φάνηκε σε γυναίκες με εξάρτηση στο αλκοόλ ενεργοποιήθηκαν περισσότερο αυτές οι περιοχές του εγκεφάλου από ότι στις υγιείς γυναίκες σε λέξεις που έχουν σημασιολογική σχέση με το αλκοόλ. Βέβαια, βρέθηκε και αυξημένη ενεργοποίηση στην υπομεσολόβια δεσμίδα και τη περιοχή της νησίδας. Ενώ στις υγιείς ενεργοποιήθηκαν περισσότερο δεξιές φλοιϊκές περιοχές. Επιπλέον, μετά την παρουσία λέξεων με αλκοόλ οι εξαρτημένες από το αλκοόλ γυναίκες είχαν πιο έντονη επιθυμία για αλκοόλ. Επομένως, διαπιστώθηκε ότι η ενεργοποίηση αυτών των περιοχών σε ερεθίσματα που

σχετίζονται με το αλκοόλ αυξάνουν την επιθυμία αλλά ταυτόχρονα και την πιθανότητα υποτροπής (Tapert, Brown, Baratta & Brown, 2004).

Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι η προβολή ερεθισμάτων που προκαλούν επιθυμία για το αλκοόλ εμφανίζουν υψηλότερη ενεργοποίηση στο δεξί έσω κορχομετωπιαίο φλοιό σε αλκοολικούς, ενώ στους υγιείς η ενεργοποίηση αυτή είναι μειωμένη. Η προβολή ερεθισμάτων που φανερώνουν τις αρνητικές συνέπειες της χρήσης αλκοόλ ανέδειξαν μειωμένη ενεργοποίηση της δεξιάς αμυγδαλής στους αλκοολικούς σε σύγκριση με τους υγιείς. Άρα, επισημαίνεται ότι αυτή η μειωμένη ενεργοποίηση της αμυγδαλής οφείλεται στο γεγονός ότι τα εξαρτημένα άτομα είναι λιγότερο ευαίσθητοι σε ερεθίσματα που προβάλλουν τις αρνητικές επιπτώσεις του αλκοόλ. Ενώ, η δυσλειτουργία του κορχομετωπιαίου φλοιού, η οποία προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη έκθεση στην αιθανόλη, έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζεται με την έντονη επιθυμία για το αλκοόλ και την υποτροπή (Kim, Han, Min, Kim, & Cheong, 2014). Ταυτόχρονα, έχουν βρεθεί κι άλλες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού που εκδηλώνουν μια διαταραγμένη απόκριση σε ερεθίσματα ανταμοιβής που δεν σχετίζονται με το αλκοόλ, όπως η χρηματική ανταμοιβή. Πιο συγκεκριμένα, νέοι ενήλικες αλκοολικοί εκδήλωσαν χαμηλότερη απόκριση στον έξω κορχομετωπιαίο φλοιό, τον έσω προμετωπιαίο φλοιό, αλλά και το ραχιαίο έξω προμετωπιαίο, σε ερεθίσματα χρηματικής ανταμοιβής. Ενώ, παρουσιάστηκε μία αρνητική λειτουργική συνδεσιμότητα αυτών των προμετωπιαίων περιοχών και του επικλινή πυρήνα. Η αλλαγή στη λειτουργική συνδεσιμότητα δείχνει ότι ο συντονισμός του κυκλώματος ανταμοιβής διαταράσσεται από τον αλκοολισμό. Παράλληλα, η δυσλειτουργική απόκριση στις προμετωπιαίες περιοχές έχει συσχετισθεί με τα χαρακτηριστικά κατανάλωσης των αλκοολικών. Επομένως, τα ευρήματα αυτά έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα, ότι η χαμηλή απόκριση σε αυτές τις περιοχές, οι οποίες παίζουν ρόλο στην αυτο-ρύθμιση και σε ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, πιθανόν να συμβάλλουν στην ψυχαναγκαστική αναζήτηση αλκοόλ, τη χαμηλή συμπεριφορική ευελιξία και την απώλεια ελέγχου (Forbes, Rodriguez, Musselman & Narendran, 2014). Ακόμη, έχει φανεί ότι στους αλκοολικούς διαταράσσεται η σύνδεση μεταξύ ραχιαίου και προμετωπιαίου φλοιού, προκαλώντας μειωμένη ικανότητα λήψης αποφάσεων και αδυναμία ελέγχου της επιθυμίας του για το αλκοόλ (Park, Kahnt, Beck, Cohen, Dolan, Wrase et al., 2010)

Μία άλλη περιοχή του κυκλώματος ανταμοιβής που φαίνεται ότι επηρεάζεται από την εξάρτηση στο αλκοόλ είναι το κοιλιακό κέλυφος. Προκειμένου να εξεταστεί αυτή η υπόθεση, σε μία μελέτη ελέγχθηκε η πιθανότητα ενεργοποίησης του κοιλιακού ραβδωτού σε ερεθίσματα που σχετίζονται με το αλκοόλ, σε αλκοολικούς που βρίσκονταν σε αποχή, και εάν αυτή η

ενεργοποίηση αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής. Το δείγμα ατόμων ήταν μικρό, ενώ τα εξαρτημένα άτομα επανεξετάστηκαν έπειτα από μια ορισμένη χρονική περίοδο. Με βάση τα ευρήματα, διαπιστώθηκε ότι τα ερεθίσματα με αλκοόλ ενεργοποίησαν σε μεγαλύτερο βαθμό το κέλυφος των ατόμων με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, ενώ οι αλκοολικοί με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής εκδήλωσαν μικρότερη ενεργοποίηση και οι υγιείς δεν εμφάνισαν σημαντική ενεργοποίηση της περιοχής. Έτσι, τα εξαρτημένα άτομα με υψηλή ενεργοποίηση υποτροπιάζαν συχνότερα και κατανάλωσαν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ στην επακόλουθη περίοδο. Συνεπώς, η ενεργοποίηση του κελύφους φάνηκε ότι αποτελεί σημαντικό δείκτη κινδύνου για υποτροπή (Braus, Wrase, Grusser, Hermann, Ruf, Flor et al., 2001).

Εκτός από γενικότερα ερεθίσματα ανταμοιβής, έχει εξεταστεί η επίδραση του αλκοόλ στο κύκλωμα ανταμοιβής σε δραστηριότητες που του προκαλούν ευχαρίστηση στα άτομα ανάλογα με τις προσωπικές τους αναφορές. Όπως αναφέρθηκε στο πρώτο μέρος, ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του αλκοολισμού είναι η παραμέληση δραστηριοτήτων λόγω της χρήσης αλκοόλ (American Psychiatric Association, 2013). Επομένως, έχει εξεταστεί η νευρωνική δραστηριότητα στο κύκλωμα ανταμοιβής κατά την διάρκεια προβολής ερεθισμάτων με βάση της προσωπικές προτιμήσεις, για παράδειγμα κάποιο άθλημα. Έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ αλκοολικών που βρίσκονται σε αποχή και σε υγιή άτομα. Διαπιστώθηκε ότι οι αλκοολικοί εμφάνισαν μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα στο κύκλωμα ανταμοιβής σε ερεθίσματα προσωπικής προτίμησης σε σχέση με τους υγιείς που εκδήλωσαν υψηλή νευρωνική δραστηριότητα. Το κύκλωμα ανταμοιβής που σχετίζεται με την προσωπική εκτίμηση εντοπίζεται στο κοιλιακό ραβδωτό, που περιλαμβάνει και τον επικλινή, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Οπότε φάνηκε ότι το αλκοόλ καταστέλλει την νευρωνική δραστηριότητα οποιουδήποτε άλλου ερεθίσματος ανταμοιβής πέρα από αυτό, ενώ τονίζεται ο σημαντικός ρόλος του κυκλώματος ανταμοιβής στο εθισμό του αλκοόλ (De Greck, Supady, Thiemann, Tempelmann, Bogerts, Forschner et al., 2009).

Τα νευρωνικά συστήματα των αλκοολικών επηρεάζονται και ανταποκρίνονται διαφορετικά, από το φυσιολογικό, ακόμη και σε καταστάσεις άγχους. Αυτή η υπόθεση εξετάστηκε σε μία μελέτη όπου συσχετίστηκε η νευρωνική δραστηριότητα με την έντονη επιθυμία για αλκοόλ και τον μελλοντικό κίνδυνο υποτροπής σε καταστάσεις άγχους, χαλάρωσης και σε ερεθίσματα αλκοόλ. Τα εξαρτημένα άτομα που συμμετείχαν απείχαν από το αλκοόλ και επανεξετάστηκαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα για να διαπιστωθεί αν είχαν υποτροπιάσει. Παρουσιάστηκε αυξημένη ενεργοποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας του έσω προμετωπιαίου φλοιού και της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου σε καταστάσεις

χαλάρωσης, η οποία συσχετίστηκε με ερεθίσματα αλκοόλ και στρες που προκαλούν την έντονη επιθυμία στους αλκοολικούς. Έτσι, αυτή η υπερδραστηριότητα στον κοιλιακό έσω προμετωπιαίο και την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου εμφάνισε υψηλή συσχέτιση με την επακόλουθη υποτροπή. Επίσης, σε συνθήκες άγχους εμφάνισαν μειωμένη ενεργοποίηση αυτών των περιοχών. Στους υγιείς τα αποτελέσματα ήταν αντίστροφα, μειωμένη δραστηριότητα σε ουδέτερες καταστάσεις και υψηλή σε καταστάσεις άγχους. Από αυτό συμπεράναν, ότι αυτή η διαταραγμένη ενεργοποίηση του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου και της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου, ίσως αντιπροσωπεύει μία νευρωνική κατάσταση που οδηγεί σε υψηλή επιθυμία για αλκοόλ και σε κίνδυνο υποτροπής σε εξαρτημένα άτομα που βρίσκονται σε ανάκαμψη (Seo, Lacadie, Tuit, Hong, Todd, Constable et al., 2013).

Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, και συγκεκριμένα η εξάρτηση από το αλκοόλ, διαταράσσει τη φυσιολογική ενεργοποίηση των συστημάτων ανταμοιβής. Αυτή η διαταραχή συμβαίνει είτε σε γενικότερες καταστάσεις που δεν σχετίζονται με το αλκοόλ, αλλά προκαλούν μειωμένη ενεργοποίηση των περιοχών ανταμοιβής σε άλλα είδη ανταμοιβών. Είτε εκδηλώνεται με αυξημένη ενεργοποίηση σε καταστάσεις που συνδέονται με το αλκοόλ. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη επιθυμία για αυτή την ουσία και ο επακόλουθος αυξημένος κίνδυνος υποτροπής. Βέβαια, φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη αυτών των στοιχείων για την πλήρη διακρίβωση αυτών των αλλαγών.

2.1.2. Νευροανατομικές Αλλοιώσεις

Βέβαια, εκτός από την διαταραγμένη ενεργοποίηση που εμφανίζεται σε διάφορες περιοχές του κυκλώματος ανταμοιβής, η εξάρτηση από το αλκοόλ φαίνεται ότι προκαλεί και νευροανατομικές αλλοιώσεις, όπως προκύπτει μέσω ογκομετρικών εκτιμήσεων. Η μέτρηση του όγκου του εγκεφάλου πραγματοποιείται με μαγνητική τομογραφία και μορφομετρική ανάλυση. Σε μελέτη αυτού του είδους έχει φανεί ότι ο ενδοκρανιακός και εγκεφαλικός όγκος των αλκοολικών είναι μεγαλύτερος από ότι σε υγιή άτομα. Όσον αφορά όμως το συνολικό όγκο του δικτύου ανταμοιβής, έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη σημαντικής μείωσης του όγκου του, που οφειλόταν στην επίδραση της ηλικίας αλλά μόνο στους αλκοολικούς και όχι στους υγιείς. Συγκεκριμένα, ογκομετρική μείωση παρατηρείται στο δεξιό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, το δεξιό επικλινή πυρήνα, την πρόσθια νησίδα και την αριστερή αμυγδαλή. Ενώ, παρατηρήθηκε και μία μείωση στον ιππόκαμπο. Οι περιοχές που δεν σχετίζονται με την

ανταμοιβή δεν έχει εμφανιστεί ότι επηρεάζονται μεταξύ των αλκοολικών. Επιπλέον, έχει υποστηριχθεί ότι ο συνολικός όγκος του δικτύου ανταμοιβής σχετίζεται με την απόδοση σε έργα της μνήμης εργασίας, και ο όγκος της αμυγδαλής γενικότερα με τη μνήμη. Παράλληλα, σε εξαρτημένα άτομα ο όγκος του επικλινή και της νησίδας αυξάνεται, καθώς επιμηκύνεται η περίοδος αποχής από το αλκοόλ, οπότε ίσως υπάρχει μία δυνατότητα ανάκτησης διαρθρωτικών ελλειμμάτων. Επομένως, έχει τονιστεί ότι ο μακροχρόνιος αλκοολισμός καταστρέφει περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη διαδικασία ανταμοιβής, και έτσι καθίσταται πιο έντονη η εξάρτηση από το αλκοόλ (Makris, Oscar-Berman, Kim, Hodge, Kennedy, Caviness et al., 2008).

Πιο συγκεκριμένα, έχουν γίνει έρευνες που μελετούν κάποιες δομές ξεχωριστά. Όσον αφορά τον ιππόκαμπο, έχει μετρηθεί ο όγκος του σε χρόνιας αλκοολικούς υπερβολικής κατανάλωσης σε σύγκριση με υγιείς μέτριας κοινωνικής κατανάλωσης αλκοόλ. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, διαπιστώθηκε ότι οι αλκοολικοί είχαν σημαντικά μειωμένο όγκο σε όλη την περιοχή του ιππόκαμπου σε σχέση με τους υγιείς. Συνεπώς, η αιθανόλη φάνηκε ότι επιδρά σε μεγάλο βαθμό στον όγκο του ιππόκαμπου (Beresford, Arciniegas, Alfers, Clapp, Martin, Du, et al., 2006). Σε μία ακόμη έρευνα με χρόνιας αλκοολικούς επιβεβαιώθηκε επίσης, ότι υπάρχει μείωση του όγκου του ιππόκαμπου. Όμως, απέδωσαν την αιτία αυτής της μείωσης στην ατροφία του εγκεφάλου από τον χρόνιας αλκοολισμό και όχι τόσο σε μορφολογικές αλλαγές. Επίσης, εξέτασαν αν η μείωση της όγκου του ιππόκαμπου σχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων στην πρώιμη στέρηση από το αλκοόλ και δεν εντόπισαν καμία συσχέτιση μεταξύ αυτών (Bleich, Sperling, Degner, Graesel, Bleich, Wilhelm et al., 2003). Επιπλέον, οι Laakso, Vaurio, Savolainen, Repo, Soiniven, Arouen (και συν., (2000) διερεύνησαν την μείωση του όγκου του ιππόκαμπου σε αλκοολικούς Τύπου I και σε Τύπου II, με βάση την κατηγοριοποίηση των τύπων αλκοολισμού του Cloninger (βλ. Carpenter & Hasin, 2001). Βέβαια, εντόπισαν ότι υπάρχει μείωση μόνο στη δεξιά πλευρά του ιππόκαμπου και στους δύο τύπους αλκοολικούς σε σύγκριση με τους υγιείς. Παρ' όλα αυτά υποστηρίχθηκε ότι υπάρχουν ορισμένες διαφορές. Στους Τύπου I αλκοολικούς η μείωση του όγκου συσχετίστηκε με την ηλικία και τη διάρκεια του αλκοολισμού. Καθώς επίσης, βρέθηκε μειωμένη απόδοση σε δοκιμασίες καθυστερημένης απόκρισης, που υποδεικνύουν ελλείμματα στη χωρητικότητα της μνήμης, και ως εκ τούτου αποτελεί σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα της βλάβης του συστήματος μνήμης του ιππόκαμπου στους αλκοολικούς. Εν αντιθέσει, με τους Τύπου I αλκοολικούς, οι Τύπου II παρουσίασαν συσχέτιση της μείωσης του όγκου μόνο με την ηλικία. Ταυτόχρονα, στα αίτια της μείωσης φάνηκε ότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες εκτός του

αλκοολισμού, όπως διαταραχές προσωπικότητας. Παράλληλα, σε μία άλλη μελέτη, η μείωση του όγκου στο δεξί ιππόκαμπο παρουσιάστηκε και σε αλκοολικούς που απείχαν από το αλκοόλ για 4 εβδομάδες. Όμως, η μείωση του όγκου έχει συνδεθεί και με την ηλικία έναρξης κατανάλωσης αλκοόλ. Συγκεκριμένα οι αλκοολικοί που έκαναν χρήση αλκοόλ είχαν σημαντικά μικρότερο όγκο στο δεξί ιππόκαμπο σε σχέση με τους υγιείς και τους αλκοολικούς με καθυστερημένη ηλικία έναρξης κατανάλωσης αλκοόλ. Αλλά, τα γνωστικά ελλείμματα των αλκοολικών δεν σχετίστηκαν με το μειωμένο όγκο του ιππόκαμπου (Ozsoy, Durak & Esel, 2013).



Figure 1a

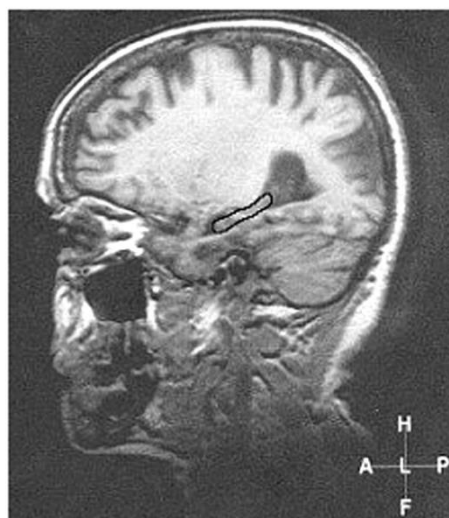


Figure 1b

Εικόνα 2. Οι απεικονίσεις MRI δείχνουν το περίγραμμα της περιοχής του ιππόκαμπου σε οβελιαίο επίπεδο. Το μέγεθος του ιππόκαμπου και των δομών του εγκεφάλου στους υγιείς (1a) ήταν μεγαλύτερο από το μέγεθος του ιππόκαμπου των ατόμων με χρόνια αλκοολισμό (1b) (Bleich et al., 2003)

Ο όγκος της αμυγδαλής όπως αναφέρθηκε και παραπάνω φαίνεται ότι μειώνεται. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκε ο όγκος της αμυγδαλής σε εξαρτημένα από το αλκοόλ άτομα κατά τη διάρκεια αποχής και έπειτα από διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Διαπιστώθηκε ότι η αμυγδαλή μειώνεται στους αλκοολικούς και δεν ανακάμπτει μετά την αποχή από το αλκοόλ. Ωστόσο, στα άτομα που υποτροπίασαν μετά από λίγο καιρό η μείωση που προκλήθηκε ήταν μεγαλύτερη, καθώς επίσης και η επιθυμία τους για αλκοόλ σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν σε αποχή. Επακόλουθο αυτών των ευρημάτων ήταν ότι η μείωση του όγκου της αμυγδαλής συσχετίζεται με την έντονη επιθυμία για αλκοόλ και την αύξηση του κινδύνου για υποτροπή (Wrase, Makris, Braus, Smolka, Kennedy, Caviness et al., 2008). Επιπλέον, σε μία άλλη μελέτη εξετάστηκε ο όγκος του κερκοφόρου πυρήνα, του κελύφους και του επικλινή πυρήνα

μεταξύ αλκοολικών και υγιών ατόμων. Με βάση τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας φάνηκε ότι, ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος είχαν μικρότερο μέγεθος στους αλκοολικούς σε σύγκριση με τους υγιείς. Επίσης, ο επικλινής πυρήνας ήταν και αυτός μικρότερος στους αλκοολικούς. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκαν τα δεδομένα μεταξύ της ομάδας των αλκοολικών, ο επικλινής πυρήνας ήταν αρκετά μειωμένος στα άτομα που εξακολούθουσαν να κάνουν χρήση αλκοόλ, ενώ σε αυτούς απείχαν η μείωση ήταν μικρότερη. Όμως, ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος δεν εμφάνισαν βελτίωση, ήταν στον ίδιο βαθμό μειωμένοι και στις δύο ομάδες αλκοολικών (Sullivan, Deshmukh, De Rosa, Rosenbloom, Pfefferbaum, 2005).

Το αλκοόλ, εκτός από τις ογκομετρικές αλλαγές που φαίνεται ότι προκαλεί στις δομές του κυκλώματος ανταμοιβής, υποστηρίζεται ότι προξενεί φθορές και σε νευρωνικό επίπεδο. Οι περισσότερες έρευνες που έχουν διενεργηθεί, πραγματοποιούνται σε μοντέλα ζώων με χρόνια χρήση αλκοόλ, διότι είναι αρκετά δύσκολο να πραγματοποιηθούν σε ανθρώπους. Σε έρευνα με επίμυες που τρέφονταν με αλκοόλ για μεγάλη χρονικό διάστημα, διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της χρόνιας έκθεσης στην αιθανόλη και της στέρησης στο προμετωπιαίο φλοιό μέσω της εξέτασης των νευρώνων και των συνάψεων αυτού του φλοιού. Η αξιολόγηση έγινε μεταξύ τριών ομάδων, η μία ομάδα λάμβανε αλκοόλ συνεχώς χωρίς διακοπή, η άλλη ομάδα λάμβανε αλκοόλ και έπειτα από ένα ορισμένο διάστημα απομακρύνθηκε αυτό, ενώ η τρίτη, η ομάδα ελέγχου, τρεφόταν με σακχαρόζη. Μετά την χρόνια έκθεση στο αλκοόλ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον αριθμό των νευρώνων στο προμετωπιαίο φλοιό, υποδεικνύοντας ότι το αλκοόλ προκαλεί νευρωνικό εκφυλισμό. Συγκεκριμένα, προέκυψε απώλεια των κυττάρων λόγω της παρατεταμένης χρήσης αλκοόλ, η οποία εμφανιζόταν και στους επίμυες που βρίσκονταν σε στέρηση. Επιπλέον, βρέθηκε σημαντική αύξηση στον αριθμό των συνάψεων κάθε νευρώνα στους επίμυες με χρήση αλκοόλ, ενώ αυτή η αύξηση ήταν εντονότερη στην ομάδα στέρησης. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι, η αύξηση των συνάψεων είναι μια πλαστική απόκριση για να αντισταθμιστεί η μείωση των περιοχών επαφής που προκαλείται από την απώλεια κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές αποτελούν έναν τρόπο βελτίωσης της συναπτικής αποτελεσματικότητας, παρέχοντας μηχανισμούς που προσαρμόζονται στις λειτουργικές ανάγκες που επιβάλλει η χρήση αλκοόλ και η επακόλουθη στέρηση (Cadete-Leite, Alves, Tavares, Paula-Barbosa, 1989). Επίσης, σε ένα άλλο πείραμα που έγινε με επίμυες εξετάστηκαν οι επιδράσεις της έκθεσης στην αιθανόλη και της αλλαγής στη μορφολογία των δενδριτών και τη πυκνότητα των ακανθών στον πυρήνα (core) και το κέλυφος (shell) του επικλινή. Η έκθεση στην αιθανόλη έγινε με ατμούς, ενώ των υπολοίπων με απλό ατμό χωρίς αιθανόλη. Η χρόνια

έκθεση στην αιθανόλη και η στέρηση από τους ατμούς αιθανόλης, σημείωσαν αρκετές επιδράσεις στη μορφολογία των ακάνθων των δενδριτών του επικλινή. Κατά την πρώτη ημέρα στέρησης, στους επίμυες με αιθανόλη παρατηρήθηκαν μέτριες μειώσεις στο μήκος των δενδριτών και τις διακλαδώσεις των ακανθών. Ενώ, όταν αυξήθηκε ο χρόνος στέρησης, το μήκος των δενδριτών και οι διακλαδώσεις των ακανθών αυξήθηκαν στους επίμυες που είχαν εκτεθεί στην αιθανόλη, σε σημείο μεγαλύτερο ακόμη και από τους επίμυες που δεν εκτέθηκαν στην αιθανόλη. Αντιθέτως, οι δενδριτικές διακλαδώσεις των ακανθών στο κέλυφος παρέμειναν σε ίδια μειωμένα επίπεδα. Επομένως, φάνηκε ότι η επίδραση της αιθανόλης και της στέρησης από αυτή έχουν διακριτές επιπτώσεις στο κέλυφος και τον πυρήνα του επικλινή (Peterson, McCool, Hamilton, 2015).

Ταυτοχρόνως, έχει διαπιστωθεί ότι η αιθανόλη σε χρόνιας έκθεσης επίμυες επιδρά και σε νευρώνες άλλων περιοχών του συστήματος ανταμοιβής. Ειδικότερα, έχει παρουσιαστεί μία μακροπρόθεσμη μείωση του όγκου και της πυκνότητας νευρώνων στην μέλαινα ουσία και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο. Αντιθέτως, έχει εμφανιστεί αύξηση των νευρογλοιακών κυττάρων σε αυτές τις περιοχές, που ίσως προκύπτουν για την προστασία της λειτουργίας των νευρώνων. Επίσης, η πυκνότητα των νευρώνων μειώνεται σημαντικά στον επικλινή πυρήνα και την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, αλλά ο όγκος των υπόλοιπων νευρώνων, που έχει υποτεθεί ότι οφείλεται στην διεύρυνση της επιφάνειας των υποδοχέων τους. Ωστόσο αυτές οι αλλαγές, έχει προταθεί ότι αποτελούν μείωση της νευρωνικής λειτουργίας και αύξηση της δραστηριότητας των νευρογλοιακών, με σκοπό τη διατήρηση μίας αντισταθμιστικής λειτουργίας των νευρώνων ως απόκριση στην έκθεση στην αιθανόλη (Lebedev, Droblenkov, Shabanov, 2008).

Μελέτες σε εγκεφάλους αλκοολικών που λήφθηκαν μετά θάνατον έχουν αναγνωρίσει αλλαγές στη πυκνότητα νευρογλοιακών και νευρικών κυττάρων στον ιππόκαμπο και στον κογχομετωπιαίο φλοιό. Συγκεκριμένα, στο κογχομετωπιαίο φλοιό, στους αλκοολικούς έχει ανακαλυφθεί εκτενής μείωση της πυκνότητας κυττάρων της γλοίας και νευρικών κυττάρων. Ενώ, το έλλειμμα των κυττάρων της γλοίας παρουσιάστηκε σε ολόκληρο των κογχομετωπιαίο φλοιό. Η μειωμένη πυκνότητα των νευρικών κυττάρων έχει συσχετισθεί με τη διάρκεια της εξάρτησης από το αλκοόλ (Miguel-Hidalgo, Overholser, Meltezer, Stockmeier, Rajkowska, 2006). Όσον αφορά τον ιππόκαμπο δεν έχει βρεθεί σημαντική μείωση νευρικών κυττάρων, όμως έχει παρατηρηθεί απώλεια νευρογλοιακών κυττάρων σε αλκοολικούς. Αυτή η έκπτωση των κυττάρων εμφανίστηκε σε μεγαλύτερο βαθμό μεταξύ των αστροκυττάρων και των ολιγοδενδροκυττάρων σε σχέση με τα μικρογλοιακά κύτταρα. Ωστόσο, η απώλεια γενικότερα

των κυττάρων της γλοίας που προκλήθηκε ήταν ίδιου μεγέθους και σε νευρωνικό και σε μοριακό επίπεδο (Korbo, 1999).

Σύμφωνα με τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, ο αλκοολισμός έχει φανεί ότι προκαλεί νευροανατομικές αλλοιώσεις. Βέβαια, αυτές οι αλλαγές διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή που εξετάζεται. Σαφώς, ίσως προκύπτει η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα των επιμέρους δομών του δικτύου ανταμοιβής για να αποκαλυφθούν πιο εστιασμένες επιδράσεις του αλκοόλ. Παρ' όλα αυτά, η επίδραση του αλκοόλ δεν περιορίζεται μόνο σε νευροανατομικό επίπεδο, αλλά εμπλέκεται σημαντικά με τα κύρια νευροχημικά συστήματα του εγκεφάλου.

2.2 Ντοπαμινικό Σύστημα

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου, κύρια οδός του συστήματος ανταμοιβής είναι το μεσο-φλοιϊκό-μεταιχμιακό ντοπαμινικό σύστημα. Αυτή η οδός κατά κύριο λόγο διατρέχεται από ντοπαμινικούς νευρώνες, ενώ η ντοπαμίνη συντίθεται σε αυτή την περιοχή αλλά και στο μελαινοραβδωτό (Stoehr, 2006). Το αλκοόλ φαίνεται ότι ασκεί τις ενισχυτικές του επιδράσεις μέσω της ντοπαμινικής νευροδιαβίβασης. Οι μεταβολές μπορεί να προκύπτουν είτε σε προσυναπτικό είτε σε μετασυναπτικό επίπεδο. Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που ανήκει στην οικογένεια των κατεχολαμινών και αποτελείται από τους εξής ντοπαμινικούς υποδοχείς, D1, D2, D3, D4 και D5 (βλ. Παναγής, 2002).

Μία από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους ελέγχου για την ανάλυση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών, από οποιαδήποτε περιοχή του εγκεφάλου είναι η *in vivo* εγκεφαλική μικροδιαπίδυση. Χρησιμοποιείται σε ελεύθερα κινούμενα πειραματόζωα για να μελετηθεί η νευροχημεία της συμπεριφοράς. Όσον αφορά τον εθισμό, η εγκεφαλική μικροδιαπίδυση στοχεύει στην αναζήτηση των νευροχημικών αλλαγών που προκαλεί στον εγκέφαλο η χορήγηση κάποιας ψυχοτρόπου ουσίας (Παναγής, 2002). Για να ελεγχθούν οι αλλαγές που προκαλεί το αλκοόλ στα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες *in vivo* εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης σε επίμυες. Καθώς, θεωρείται ότι διεγείρει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της συμπεριφοράς κατανάλωσης αλκοόλ. Όπως έχει διαπιστωθεί σε έρευνες με επίμυες με τη μέθοδο της εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης, όταν χορηγείται συστηματικά αιθανόλη μέσω καθοδηγητικών σωλήνων, αυξάνονται τα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (Weiss, Parsons, Schulteis, Hyytia,

Lorang, Bloom et al., 1996; Yim & Gonzales, 2000; Yim, Schallert, Randall & Gonzales, 1998). Έπειτα, από μία περίοδο στέρησης, καθώς μειώνονται τα εξωκυτάρια επίπεδα ντοπαμίνης, όταν οι επίμυες αυτο-χορηγούνται αλκοόλ, ρυθμίζουν την πρόσληψη αιθανόλης με τέτοιο τρόπο που αποκαθιστούν και διατηρούν την απελευθέρωση ντοπαμίνης στα ίδια επίπεδα με την προ-στερητική φάση. Η συμπεριφορά αυτή υποδεικνύει ότι η απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή ενισχύει την κατανάλωση αλκοόλ σε εξαρτημένα υποκείμενα, και κατ' επέκταση τη διατήρηση της εξάρτησης (Weiss et al., 1996).

Στους ανθρώπους είναι δύσκολο να μετρηθούν τα επίπεδα ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα. Για το λόγο αυτό σε μία έρευνα σε υγιείς ανθρώπους, δόθηκε αλκοολούχο ποτό και ποτό χωρίς αλκοόλ, και έπειτα πραγματοποιήθηκε χορήγηση ρακλοπρίδης. Με τη χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων παρατηρήθηκε μείωση πρόσδεσης [¹¹C]-ρακλοπρίδης στο κοιλιακό ραβδωτό στα άτομα που κατανάλωσαν αλκοόλ, προβλέποντας την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα. Επιβεβαιώνονται, με αυτό τον τρόπο, τα στοιχεία από μελέτες με επίμυες για την δράση της αιθανόλης στην απελευθέρωση ντοπαμίνης (Boileau, Assaad, Pihl, Benkelfat, Leyton, Diksic et al., 2003).

Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου είναι κύτταρα που προέρχονται από τη μεσο-φλοιϊκη-μεταιχμιακή ντοπαμινική οδό. Οι ιδιότητες ανταμοιβής της αιθανόλης προκύπτουν από την ικανότητά της να διεγείρει τα ντοπαμινεργικά κυτταροσώματα στο κοιλιακό καλυπτρικό, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην αύξηση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης στο επικλινή πυρήνα. Η δράση αυτή της αιθανόλης έχει διαπιστωθεί σε μελέτη εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης, υποδεικνύοντας ότι η αύξηση της εξωκυτάριας ντοπαμίνης στον επικλινή οφείλεται στην αυξημένη ντοπαμινική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα, καθώς αυξάνεται το ποσοστό εκπυρσοκρότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Yim & Gonzales, 2000). Επίσης, η επίδραση αυτή της αιθανόλης έχει αποδειχθεί από την μελέτη της λειτουργίας των ντοπαμινεργικών νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού, έπειτα από την απομόνωση αυτών των νευρώνων μέσω ηλεκτροφυσιολογικών καταγραφών, για να εξεταστεί αν η αύξηση της εξωκυτάριας ντοπαμίνης οφείλεται μόνο στους ντοπαμινικούς νευρώνες ή είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλους νευρώνες. Οι συγκεντρώσεις αιθανόλης φάνηκε ότι διεγείρουν άμεσα τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού, χωρίς την συμμετοχή άλλων νευρώνων σε αυτή τη διαδικασία. Επιβεβαιώνοντας, έτσι, ότι η διεγερσή τους αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης, γεγονός σημαντικό για τις ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης (Bordie, Pesold & Appel, 1999). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι Rodd, Bell, McQueen, Davids, Hsu, Murphy (και συν., (2005),

πραγματοποιώντας μία έρευνα με την τεχνική μικροέγχυσης τεχνητού εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CFS) ή αιθανόλης σε επίμυες με χρόνια ή χωρίς κατανάλωση αιθανόλης. Διαπίστωσαν ότι η χρόνια χορήγηση αιθανόλης αυξάνει τη διέγερση των ντοπαμινεργικών νευρώνων και την ευαισθησία του οπίσθιου κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου. Όταν επιτράπηκε και στις δύο ομάδες να κάνουν αυτο-χορήγηση αιθανόλης, οι επίμυες χρόνιας αιθανόλης παρουσίασαν υψηλότερο βαθμό εγχύσεων από τους υπόλοιπους που δεν είχαν καταναλώσει αιθανόλη στο παρελθόν. Γεγονός που υποδεικνύει ότι η χρόνια χρήση αιθανόλης μέσω του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου παράγει τις ενισχυτικές της επιδράσεις. Τα στοιχεία αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και μέσω της καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας των ντοπαμινεργικών νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, με ταυτόχρονη παρακολούθηση της δραστηριότητας των GABA νευρώνων. Βρέθηκε ότι η αιθανόλη μειώνει σημαντικά τον ρυθμό εκπυρσοκρότησης των GABA νευρώνων, τόσο στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, όσο και στον επικλινή, πιθανόν ενισχύοντας τον ρυθμό εκπυρσοκρότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Ωστόσο, η αναστολή της εκπυρσοκρότησης των GABA νευρώνων ξεκίνησε λίγο αργότερα, έπειτα από την έναρξη εκπυρσοκρότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Επομένως, τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η αιθανόλη ασκεί μία άμεση επίδραση στην συχνότητα εκπυρσοκρότησης της ντοπαμίνης, και η ανασταλτική δραστηριότητα των GABA μία έμμεση επίδραση, για την παραγωγή των ενισχυτικών επιδράσεων της αιθανόλης (Burkhardt & Adermark, 2014).

Επιπλέον, ανάλογα με τη περιοχή οι ντοπαμινικοί νευροδιαβιβαστές και οι μεταβολίτες ντοπαμίνης υφίστανται διαφορικές αλλαγές. Συγκεκριμένα, σε επίμυες με χρόνια χορήγηση αιθανόλης μετρήθηκαν οι μεταβολές στην περιεκτικότητα ντοπαμίνης στους νευρώνες και των μεταβολιτών της στο κοιλιακό καλυπτρικό και το ραβδωτό μετά από στέρηση αιθανόλης σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Στο κοιλιακό καλυπτρικό παρουσιάστηκε, μία μέρα μετά τη διακοπή αιθανόλης, αύξηση της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης, και ταυτόχρονη μείωση του 3,4 διυδροξυφαινολοξικού οξέος (DOPAC) και του ομοβανιλικού οξέος (HVA) στους επίμυες με χρόνια χρήση αιθανόλης σε σχέση με τους επίμυες χωρίς αιθανόλη. Στις επόμενες μέρες, η μόνη αλλαγή που παρατηρήθηκε ήταν αύξηση της σύνθεσης νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης και μειωμένη ανακύκλωση ντοπαμίνης. Όμως, δύο μήνες αργότερα σημειώθηκε σημαντική μείωση της περιεκτικότητας σε ντοπαμίνη. Όσον αφορά το ραβδωτό, οι μόνες αλλαγές που προκλήθηκαν συνέβησαν την πρώτη ημέρα της διακοπής, με μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης. Στα υπόλοιπα χρονικά διαστήματα δεν υπήρχαν διαφορές στους επίμυες με ή χωρίς χρόνια χρήση αιθανόλης. Συνεπώς, τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η αναλογία ντοπαμίνης και των μεταβολιτών της, δεν αλλάζουν μόνο για ένα μικρό χρονικό

διάστημα αλλά είναι εμφανής ακόμη και δύο μήνες μετά τη στέρηση. Επίσης, αυτές οι μεταβολές στη ντοπαμινική οδό που παραμένουν κατά τη διάρκεια της στέρησης σχετίζονται με την ανθεκτικότητα του αλκοολισμού και τη πιθανότητα υποτροπής (Bailey, Andrews, McKnight, Hughes & Little, 2000). Επιπλέον, στον επικλινή πυρήνα επίμυων μετά τη διακοπή χρήσης αιθανόλης, έχουν διαπιστωθεί αλλαγές στο προσυναπτικό επίπεδο του ντοπαμινικών νευρώνων. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται μειώσεις στην απελευθέρωση ντοπαμίνης, αύξηση στην πρόσληψη ντοπαμίνης και ενίσχυση της ανασταλτικής δραστηριότητας των D2 αυτοϋποδοχέων. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν μία υπολειτουργία του ντοπαμινικού συστήματος, που ίσως προκαλούν συμπτώματα στέρησης, όπως ανηδονία, και κατ' επέκταση οδηγούν στην υποτροπή (Karkhanis, Rose, Huggins & Konstantopoulos, 2015). Η μείωση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης και της δραστηριότητας των ντοπαμινικών νευρώνων, πιθανόν να σχετίζονται με την κατάσταση δυσφορίας που προκαλείται κατά την περίοδο στέρησης από το αλκοόλ (Diana, Pistis, Carboni, Gessa & Rossetti, 1993).

Η συμπεριφορά χρήσης αλκοόλ πιθανόν εμπλέκει και την λειτουργία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος τους έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μικροέγχυσης αγωνιστών και ανταγωνιστών ντοπαμίνης. Σε μία μελέτη με επίμυες που αυτοχορήγησαν αιθανόλης ενέθηκε ρακλοπρίδη, ένας ανταγωνιστής των D1 υποδοχέων, και κουινπιρόλη, αγωνιστής των D2 υποδοχέων, στον επικλινή πυρήνα. Ο αγωνιστής των D2 υποδοχέων αύξησε την αυτοχορήγηση αιθανόλης στους επίμυες. Η διέγερση των D2 υποδοχέων στον επικλινή προκάλεσε τη διατήρηση και την εγκατάσταση της αυτόχορήγησης αιθανόλης ενισχύοντάς την. Αντιθέτως, ο ανταγωνιστής των D2 υποδοχέων, μείωσε την ενισχυτική δράση της αιθανόλης, καθώς οι επίμυες ελάττωσαν τη χρονική διάρκεια και το ποσοστό απόκρισης για αυτό-χορήγηση. Ενώ, ο αγωνιστής του D1 υποδοχέα δεν προκάλεσε καμία επίδραση τη συμπεριφορά κατανάλωσης αιθανόλης, ο ανταγωνιστής με τη σειρά του, μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις, οδήγησε σε κάποια μείωση της αυτοχορήγησης. Επομένως, τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι οι D2 υποδοχείς, και ίσως εμμέσως οι D1 υποδοχείς, του επικλινή πυρήνα εμπλέκονται στη διατήρηση και εγκατάσταση της συμπεριφοράς κατανάλωσης αιθανόλης (Hodge, Samson & Chappelle, 1997).

Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι το έλλειμμα στη λειτουργία του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινικού συστήματος, είτε αυτό οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα της ντοπαμίνης σε προσυναπτικό επίπεδο, είτε στη μικρή πυκνότητα των D2 υποδοχέων σε μετασυναπτικό επίπεδο, συσχετίζεται με την εξάρτηση από το αλκοόλ. Η μειωμένη πυκνότητα του D2 επιβεβαιώνεται από μελέτη σε εγκεφάλους αλκοολικών που λήφθηκαν μετά θάνατον. Όμως,

αυτή η μείωση εμφανίστηκε μόνο σε Τύπου I αλκοολικούς στον επικλινή πυρήνα, την αμυγδαλή, όχι όμως την μέλαινα ουσία, ενώ οι Τύπου II αλκοολικοί παρουσίασαν ίδια επίπεδα με τους μη αλκοολικούς. Επίσης, οι πυκνότητες των D1 και D3 υποδοχέων δεν εμφάνισαν καμία διαφορά μεταξύ των αλκοολικών και των μη αλκοολικών (Tupala, Hall, Bergström, Särkioja, Räsänen, Mantere et al., 2001; Tupala, Hall, Mantere, Rasanen, Sarkioja, Tiuhonen, 2003). Παράλληλα, και σε μελέτες με επίμυες με προτίμηση στο αλκοόλ, έχει βρεθεί ότι η πυκνότητα των D2 υποδοχέων είναι μειωμένη στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος, τον επικλινή, καθώς και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο. Έχει θεωρηθεί ότι αυτή η μείωση της πυκνότητας προβλέπει μία προς τα κάτω ρύθμιση των D2 υποδοχέων από τις χρόνιες επιδράσεις της αιθανόλης στην απελευθέρωση ντοπαμίνης, αφού το αλκοόλ αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης (McBride, Chernet, Dyr, Lumeng & Li, 1993). Όμως, και στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, οι επίμυες με χρόνια έκθεση στην αιθανόλη έχουν παρουσιάσει πλήρη απώλεια των ρυθμιστικών δράσεων των D2 και D4 υποδοχέων, που ενέχονται σε διεργασίες εκπυρσοκρότησης, ενώ η νευροδιαβίβαση των D1 υποδοχέων δεν έχει εμφανίσει αλλαγές. Ακόμη, και μετά τη διακοπή της έκθεσης στην αιθανόλη αυτή η δυσλειτουργία των ντοπαμινικών υποδοχέων είναι εμφανής. Επομένως, η εμπλοκή του προμετωπιαίου φλοιού στις γνωστικές λειτουργίες, υποδεικνύει ότι η διαταραχή της λειτουργίας των D2 και D4 υποδοχέων σε αυτήν τη περιοχή, ίσως παρεμποδίζει τη ρύθμιση του γνωστικού ελέγχου και έτσι συμβάλλει στον κύκλο του εθισμού (Trantham-Davidson, Burnett, Gass, Lopez, Mulholland, Centanni et al., 2014).

Η κυριότερη συμμετοχή του ντοπαμινικού συστήματος στις ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης οφείλεται κυρίως στην αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων ντοπαμίνης, αυξάνοντας κυρίως τη συχνότητα εκπυρσοκρότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου. Ενώ, φαίνεται ότι από τους ντοπαμινικούς υποδοχείς τον σημαντικότερο ρόλο στην ενίσχυση της συμπεριφοράς κατανάλωσης αλκοόλ, διαδραματίζουν οι D2 υποδοχέας.

2.3 Σεροτονινεργικό Σύστημα

Το σεροτονινεργικό σύστημα αποτελεί επίσης, ένα πεδίο μελέτης για τις δράσεις του αλκοόλ και την ανάπτυξη εξάρτησης. Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη ή 5-HT) είναι νευροδιαβιβαστής που ανήκει στις μονοαμίνες και οι πιο γνωστοί υποδοχείς σεροτονίνης είναι οι 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ και 5-HT₄, ορισμένοι από τους οποίους διακρίνονται και σε

επιμέρους υπότυπους. Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες βρίσκονται κατά κύριο λόγο στους πυρήνες τις ραφής και προβάλλουν σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Παναγής, 2002; Stoehr, 2006).

Τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο φαίνεται ότι μεταβάλλονται σε καταστάσεις υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ. Προκειμένου να ελεγχθούν τα επίπεδα σεροτονίνης έχουν πραγματοποιηθεί για αυτό μελέτες με την τεχνική της *in vivo* εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης. Σε μία έρευνα όπου μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της σεροτονίνης στον επικλινή πυρήνα, χορηγήθηκαν ενδοπεριτονιακά διαφορετικές δόσεις αιθανόλης για να εξεταστεί και η πορεία της εξωκυττάριας σεροτονίνης με το χρόνο. Σε όσες δόσεις και αν χορηγήθηκε η αιθανόλη, τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης είχαν αυξηθεί στον επικλινή πυρήνα. Όμως, σε υψηλές δόσεις αιθανόλης η μέγιστη ενίσχυση της απελευθέρωσης σεροτονίνης προκλήθηκε πιο αργά σε σχέση με τις μικρότερες δόσεις αιθανόλης. Σε σύγκριση με την ντοπαμίνη, εκείνη φαίνεται ότι συσχετίζεται απόλυτα με τη χρονική πορεία της αιθανόλης στο αίμα, δηλαδή με την ανιούσα φάση της καμπύλης συγκέντρωσης της αιθανόλης στον εγκέφαλο, ενώ η έναρξη της αύξησης της σεροτονίνης πραγματοποιείται πιο αργά, αν και η αύξηση των εξωκυττάρια επιπέδων τους (ντοπαμίνης και σεροτονίνης) στον επικλινή επιτυγχάνεται μέσα σε 20 λεπτά. Έχει υποθεθεί ότι ίσως το σεροτονινεργικό σύστημα εμπλέκεται στην κατάχρηση αιθανόλης μέσω ενός έμμεσου μηχανισμού ή ότι η εξωκυττάρια συγκέντρωση σεροτονίνης στον επικλινή είναι λιγότερο σημαντική από την ντοπαμίνη για τις ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης. Πάντως, η αύξηση της σεροτονίνης σχετίστηκε με την προς τα πάνω ρύθμιση της συγκέντρωσης αιθανόλης στον εγκέφαλο, ενώ ασκεί ενισχυτικές επιδράσεις στην αιθανόλη (Yan, 1999). Ακόμη, και σε άλλες έρευνες μικροδιαπίδυσης επιβεβαιώνεται ότι η οξεία χορήγηση αιθανόλης αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης στον επικλινή πυρήνα (Yoshimoto, McBride, Lumeng, Li, 1992; Weiss et al., 1996). Όμως, έχει βρεθεί διαφορά στα επίπεδα απελευθέρωσης σεροτονίνης ανάλογα με τη δόση της αιθανόλης. Η υψηλή δόση αιθανόλης φαίνεται ότι ενισχύει την απελευθέρωση σεροτονίνης και ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στην εξωκυττάρια συγκέντρωση σεροτονίνης στον επικλινή σε σύγκριση με τη χαμηλή δόση αιθανόλης (Yoshimoto et al., 1992). Επίσης, μετά από μία παρατεταμένη περίοδο χορήγησης αιθανόλης, κατά την φάση στέρησης τα επίπεδα σεροτονίνης μειώνονται στον επικλινή πυρήνα. Αυτό το έλλειμμα που προκύπτει υποδεικνύει ότι η στέρηση εμφανίζει αντίθετες από τις αρχικές επιδράσεις του αλκοόλ, ενώ αυξάνεται ο κίνδυνος υποτροπής. Παράλληλα, με την επανέκθεση στην αιθανόλη έχει φανεί σε επίμυες, ότι τα επίπεδα

σεροτονίνης επιστρέφουν στα ίδια επίπεδα με την προ-στερητική φάση, αλλά σε πιο αργό ρυθμό από ότι τα επίπεδα ντοπαμίνης (Weiss et al., 1996).

Η χρόνια χορήγηση αιθανόλης αντιθέτως μειώνει τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης. Σε επίμυες που χορηγούνταν αιθανόλη, πραγματοποιήθηκε έγχυση ενός ανταγωνιστή του 5-HT_{1A} υποδοχέα, του WAY100635, και του επιλεκτικού αναστολέα επαναπρόληψης σεροτονίνης, φλουοξετίνη. Ο ανταγωνιστής μείωσε σε σημαντικό βαθμό την πρόσληψη αιθανόλης σε επίμυες, ενώ η συγχορήγηση του με φλουοξετίνη είχε προσθετικές δράσεις, καθώς επίσης μείωσε την πρόσληψη. Επομένως, τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν ότι η αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης μειώνει την πρόσληψη αιθανόλης (Zhou, McKinzie, Patel, Lumeng & Li, 1998).

Όσον αφορά τους σεροτονινεργικούς νευρώνες, υφίστανται και αυτοί επιδράσεις από την έκθεση στο αλκοόλ. Σε επίμυες με προτίμηση στο αλκοόλ, η περιεκτικότητα της σεροτονίνης είναι χαμηλότερη στους νευρώνες του ραχιαίου πυρήνα της ραφής, σε σχέση με τους επίμυες χωρίς προτίμηση στο αλκοόλ. Ως επακόλουθο αυτού, προκύπτει και η ταυτόχρονη απομείωση των σεροτονινεργικών νευρώνων. Έχει υποθεθεί ότι αυτή η απώλεια σεροτονίνης και των νευρώνων της είναι υπεύθυνη για τη μικρότερη πυκνότητα εννεύρωσης σεροτονίνης στο μετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό, τον ιππόκαμπο, τον επικλινή και σε άλλες περιοχές (Zhou, Pu, Murphy, Lumeng & Li, 1994).

Στους ανθρώπους με εξάρτηση από το αλκοόλ έχει μετρηθεί η σύνθεση σεροτονίνης, διότι οι αλλαγές που συμβαίνουν από την επίδραση του αλκοόλ ίσως επηρεάζουν και αυτή. Σε σύγκριση με υγιείς-μη αλκοολικούς ανθρώπους, οι αλκοολικοί έχουν επιδείξει, σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά σύνθεσης σεροτονίνης στον έσω προμετωπιαίο φλοιό, ο οποίος εμπλέκεται στο σχεδιασμό, τον αυτοέλεγχο και την εγκρατή κοινωνική συμπεριφορά. Ταυτόχρονα, έχουν παρουσιάσει και μειωμένη σεροτονινεργική σύνθεση στη ραχιαία πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, αλλά όχι τον πυρήνα της ραφής. Αυτές οι μετρήσεις έχουν γίνει με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Επιπλέον, η ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ συσχετίστηκε με αυξημένη σύνθεση σεροτονίνης στο ραχιαίο ραβδωτό. Αντιθέτως, στην αμυγδαλή και στο κογχομετωπιαίο φλοιό η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ συνδέθηκε με περιορισμένη σύνθεση σεροτονίνης (Nishikawa, Diskic, Sakai, Kumano, Charney et al., 2009).

Παράλληλα, οι υποδοχείς σεροτονίνης φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κατανάλωση αλκοόλ. Ένας από αυτούς τους υποδοχείς, ο 5-HT₃, έχει μελετηθεί εκτενώς

για τις δράσεις του στο αλκοόλ, σε επίμυες και ανθρώπους. Έχει διαπιστωθεί, ότι ο 5-HT₃ υποδοχέας εκδηλώνει μία προς τα πάνω ρύθμιση στον επικλινή πυρήνα και εμπλέκεται στη διαδικασία ανοχής και ενίσχυσης στο αλκοόλ. Αυτό έχει φανεί διότι προκαλεί αλληλεπίδραση μεταξύ της ντοπαμινικής και σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης εντός του επικλινή πυρήνα, η οποία επηρεάζεται από το αλκοόλ. Συγκεκριμένα, αυτή η διαπίστωση έχει γίνει διότι η αύξηση της χρήσης αλκοόλ, που προκαλεί την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή, διαμορφώνεται από τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση μέσω της ενεργοποίησης του 5-HT₃ υποδοχέα. Τα ευρήματα αυτά έχουν βρεθεί σε έρευνα με επίμυες χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ (Yoshimoto, Yayama, Sorimachi, Tan, Ogata, Nishi, Mura et al., 1996). Επιπλέον, το άγχος έχει θεωρηθεί ότι εμπλέκεται στην συμπεριφορά αναζήτησης αλκοόλ και την υποτροπή. Ως εκ τούτου, σε μία μελέτη εξετάστηκε ο ρόλος του 5-HT₃ υποδοχέα, οι επιδράσεις του αναστολέα επαναπρόληψης σεροτονίνης, δεξφαινφλουραμίνη και των ανταγωνιστών του υποδοχέα, ονδανσετρόνη και τροπισετρόνη, σε επίμυες που είχαν εκπαιδευτεί στην αυτό-χορήγηση αιθανόλης. Έπειτα από μία περίοδο στέρησης από την αιθανόλη, προκλήθηκε άγχος στους επίμυες με χτύπημα στο πόδι. Η συστηματική έγχυση αυτού του αναστολέα επαναπρόληψης σεροτονίνης και των ανταγωνιστών του 5-HT₃ μείωσαν το άγχος που προκλήθηκε στους επίμυες, το οποίο προκαλεί την επανεμφάνιση της συμπεριφοράς αναζήτησης αλκοόλ. Σε αντίθεση με τη δεξφαινφλουραμίνη, οι ανταγωνιστές σε οποιαδήποτε δόση προκαλούσαν αναστολή του άγχους. Το αποτέλεσμα της μείωσης του άγχους οφειλόταν στην αύξηση της σεροτονίνης (Le, Funk, Harding, Juzysch, Fletcher, Shaham, 2006). Εκτός από την πρόκληση άγχους, το αλκοόλ έχει θεωρηθεί υπεύθυνο και για την αυξημένη επιθετική συμπεριφορά. Για να μελετηθεί αυτή η σχέση με την επιθετικότητα, αλκοόλ και 5-HT₃ υποδοχέα, σε επίμυες που αυτοχορηγούνταν με αλκοόλ προκλήθηκε η εμφάνιση επιθετικότητας, ενώ τους χορηγήθηκαν ανταγωνιστές του 5-HT₃ υποδοχέα, ονδανσετρόνη ή ζακοπρίδη. Αρχικά, οι επίμυες που κατανάλωναν αλκοόλ επέδειξαν αυξημένη επιθετική συμπεριφορά. Όμως, όταν τους χορηγήθηκε ένας από τους δύο ανταγωνιστές μειώθηκε η επιθετικότητά τους. Επομένως, τα στοιχεία αυτά επέδειξαν ότι ο 5-HT₃ υποδοχέας έχει ρυθμιστικό ρόλο στις ενισχυτικές επιδράσεις του αλκοόλ και αυξάνει την επιθετικότητα (McKenzie-Quirk, Girasa, Allan, Miczek, 2005).

Εκτός από τον υποδοχέα 5-HT₃, οι υποδιαίρεσεις αυτού του υπότυπου και άλλοι υποδοχείς σεροτονίνης εμπλέκονται στον αλκοολισμό. Προκειμένου να διαπιστωθεί η λειτουργικότητα του 5-HT_{3A}, σε μία ομάδα με επίμυες που χορηγούνταν αιθανόλη απενεργοποιήθηκε αυτός ο υποδοχέας, ενώ στους υπόλοιπους ανεπηρέαστους χορηγούσαν

επίσης αιθανόλη. Παράλληλα, χορηγήθηκε ανταγωνιστής του 5-HT₃ υποδοχέα και στις δύο ομάδες. Διαπιστώθηκε ότι οι επίμυες με απενεργοποιημένο 5-HT_{3A} δεν μείωσαν την πρόσληψη αιθανόλης, ενώ ο ανταγωνιστής μείωσε την πρόσληψη αιθανόλης μόνο στους επίμυες που είχαν παραμείνει άθικτοι. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι ο 5-HT_{3A} είναι μεσολαβητής στην κατανάλωση αλκοόλ (Hodge, Kelley, Bratt, Pler, Schroeder & Besheer, 2004). Όσον αφορά, για τον υπότυπο 5-HT_{1B}, σε έρευνα αυτοψίας εγκεφάλους Τύπου I και Τύπου II αλκοολικών σε σύγκριση με μη αλκοολικούς, δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην πυκνότητα αυτού του υποδοχέα (Storvik, Häkkinen, Tupala & Tiihonen, 2012). Σε αντιδιαστολή αυτών των δεδομένων, έχουν εντοπιστεί στοιχεία που δείχνουν ότι η ικανότητα πρόσδεσης του 5-HT_{1B} είναι αυξημένη στο κοιλιακό ραβδωτό, υποδεικνύοντας την ύπαρξη αυξημένης παρουσίας αυτού του υποδοχέα στους αλκοολικούς σε σχέση με τα υγιή άτομα (Hu, Henry, Gallezot, Ropchan, Neumaier, Potenza et al., 2009).

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι ένα ακόμη συστατικό του σεροτονινεργικού συστήματος, ο μεταφορέας σεροτονίνης (SERT), εμπλέκεται στην παθογένεση της εξάρτησης από το αλκοόλ. Έχει βρεθεί ότι οι αλκοολικοί παρουσιάζουν μειωμένη διαθεσιμότητα του μεταφορέα σεροτονίνης κυρίως στο μεσεγκέφαλο, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται και η ικανότητα πρόσδεσης του μεταφορέα (Ho, Shih, Ma, Huang, Ho, Yen et al., 2011). Ακόμη και σε αλκοολικούς που έχουν απεξαρτηθεί για χρόνια εμφανίζεται αυτή η μείωση, υποδηλώνοντας μία έλλειψη ανάκτησης της έκφρασης του μεταφορέα σεροτονίνης, αν και έχουν απομακρυνθεί οι τοξικές επιδράσεις του αλκοόλ. Επιπλέον, η μειωμένη πρόσδεση του μεταφορέα σεροτονίνης προκύπτει σε όλες της περιοχές του εγκεφάλου, ακόμη και στην παρεγκεφαλίδα. Συνεπώς, όλα αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν την άποψη ότι η εξάρτηση από το αλκοόλ απορρυθμίζει τη σεροτονινεργική λειτουργία (Szabo, Owonikoko, Peyrot, Varga, Mathews, Ravert et al., 2004).

Παράλληλα, συστατικά του σεροτονινεργικού συστήματος, και συγκεκριμένα υποδοχείς σεροτονίνης αλληλοεπιδρούν με το ντοπαμινικό σύστημα μέσω της απελευθέρωσης ντοπαμίνης που εμπλέκεται στις ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης. Ένας από αυτούς του υποδοχείς που έχει φανεί ότι επιδρά απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή, είναι ο 5-HT₃. Συγκεκριμένα, σε μελέτη *in vivo* εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης ενέθηκε αγωνιστής μετα-χλωροφαινυλοδιγουανίδη (m-CPBG), του 5-HT₃ υποδοχέα, και χορηγήθηκε ενδοπεριτονιακά αιθανόλη σε επίμυες. Η χορήγηση αυτού του αγωνιστή αύξησε τα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης στον επικλινή, ενώ παρόμοια αύξηση προκάλεσε και η χορήγηση αιθανόλης. Επιπλέον, η συγχορήγηση του αγωνιστή m-CPBG και αιθανόλης αύξησαν περαιτέρω τα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης. Συνεπώς, ο 5-HT₃ υποδοχέας επηρεάζει και την

απελευθέρωση της ντοπαμίνης στον επικλινή και λειτουργεί συνεργικά με την αιθανόλη στην απελευθέρωση της ντοπαμίνης (Campbell & McBride, 1995). Ομοίως, και στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο έχει παρατηρηθεί, ότι ο m-CPBG αγωνιστής του 5-HT₃ υποδοχέα αυξάνει τις εξωκυττάρια συγκεντρώσεις ντοπαμίνης, όπως και η χορήγηση αιθανόλης. Ενώ, η έγχυση του ανταγωνιστή ICS 205-930 του 5-HT₃ υποδοχέα ανέστειλε τις επιδράσεις του αγωνιστή (Liu, Thielen, Rodd, & McBride, 2006; Campbell, Kohl & McBride, 1996). Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι οι 5-HT₃ υποδοχείς του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου εμπλέκονται στην απελευθέρωση ντοπαμίνης από τις σωματοδενδριτικές περιοχές και μεσολαβούν στις διεγερτικές επιδράσεις της αιθανόλης (Campbell, Kohl & McBride, 1996).

Ωστόσο, και για τους 5-HT_{1B} υποδοχείς που βρίσκονται στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο υπάρχουν αναφορές ότι μεσολαβεί στη ρύθμιση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας και τη δράση της αιθανόλης. Έχει φανεί σε μελέτες μικροδιαπίδυσης ότι η αύξηση της συγκέντρωσης ντοπαμίνης στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τον επικλινή από την αιθανόλη, μειώνεται έπειτα από χορήγηση του ανταγωνιστή SB-216641, του 5-HT_{1B} υποδοχέα. Ενώ, η χορήγηση αγωνιστή CP-94253, αυτού του υποδοχέα ενισχύει περαιτέρω την απελευθέρωση ντοπαμίνης. Επομένως, φαίνεται ότι ο 5-HT_{1B} υποδοχέας ενισχύει τις ενισχυτικές δράσεις της αιθανόλης που ενεργοποιούν τους ντοπαμινικούς νευρώνες (Yan, Zheng, Feng & Yan, 2005; Yan, Zheng & Yan, 2004). Επιπλέον, έχει βρεθεί η χορήγηση του αγωνιστή CP-94253 αναστέλλει την απελευθέρωση του GABA στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ενώ ο ανταγωνιστής του 5-HT_{1B} υποδοχέα διακόπτει αυτή την αναστολή ταυτόχρονα με τη μείωση που προκαλεί στην απελευθέρωση ντοπαμίνης. Συνεπώς, η αναστολή του GABA από την αιθανόλη, μπορεί να ενισχύει, εν μέρει, την ενεργοποίηση των ντοπαμινικών νευρώνων στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (Yan, Zheng & Yan, 2004).

2.4 Σύστημα GABA

Το αλκοόλ φαίνεται ότι επηρεάζει όλα τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα του εγκεφάλου. Ένα από αυτά είναι και το σύστημα GABA. Γενικότερα, το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) είναι ο κυριότερος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής των θηλαστικών. Η δράση του ασκείται μέσω δύο κύριων υποδοχέων, του GABA-A και του GABA-B. Οι GABA-A υποδοχείς, που είναι ιοντοτροπικοί, αποτελούνται από πέντε υπομονάδες πρωτεϊνών και αυτοί με τη σειρά τους σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα γύρω από τους ιοντικούς διαύλους, όπου

εκεί προσδένεται και ο GABA. Ενώ, οι GABA-B υποδοχείς είναι μεταβολοτροπικοί και βρίσκονται τόσο σε προσυναπτικό όσο και σε μετασυναπτικό επίπεδο (Παναγής, 2002).

Έχει θεωρηθεί ότι το αλκοόλ μεταβάλλει την GABAεργική διαβίβαση. Σε μία μελέτη εξετάστηκε η αλληλεπίδραση της αιθανόλης με το GABAεργικό σύστημα, σε νευρώνες του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής, μία περιοχή του εγκεφάλου που επίσης θεωρείται ότι είναι σημαντική για τις ενισχυτικές επιδράσεις του αλκοόλ. Η μελέτη έγινε σε επίμυες, όπου τους ενέθηκε οξεία δόση αιθανόλης στους ιστούς τους και πραγματοποιήθηκε καταγραφή των εσωτερικών κυττάρων και νευρώνων του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής. Η οξεία έγχυση αιθανόλης αύξησε την GABAεργική διαβίβαση, όμως δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στις ιδιότητες της μεμβράνης. Επιπλέον, στους νευρώνες του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής, η αιθανόλη αύξησε τα προκλητά και μετασυναπτικά ανασταλτικά δυναμικά. Συγκεκριμένα, η αιθανόλη αύξησε τα ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά και ρεύματα του GABA-A υποδοχέα στους περισσότερους νευρώνες του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής. Η ενίσχυση της αιθανόλης στα ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά και ρεύματα προκλήθηκε με όμοιο τρόπο και υπό την παρουσία ανταγωνιστή του GABA-B υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι αυτός ο υποδοχέας δεν εμπλέκεται στην επίδραση της αιθανόλης, στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ αιθανόλης και του GABAεργικού συστήματος στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις ενισχυτικές ιδιότητες της αιθανόλης (Roberto, Madamba, Moore, Tallent & Siggins, 2002; Roberto, Madamba, Stouffer, Parsons & Siggins, 2004).

Ιδιαίτερη προσοχή έχει λάβει η μελέτη των υπομονάδων του GABA-A υποδοχέα, καθώς το αλκοόλ επιδρά σημειώνοντας αλλαγές σε αυτές. Ειδικότερα, σε μία έρευνα με επίμυες, μελετήθηκαν οι επιδράσεις της αιθανόλης στους GABA-A υποδοχείς του ιππόκαμπου. Η χρόνια κατανάλωση αιθανόλης προκάλεσε μακροπρόθεσμη απώλεια της απόκρισης του εξωσυναπτικού GABA-A και αύξηση της συναπτικής απόκρισης του GABA-A υποδοχέα στους πυραμιδικούς και τους κοκκιώδης νευρώνες της οδοντωτής έλικας του ιππόκαμπου. Επίσης, σημειώθηκαν μειώσεις στη μεταφορά φορτίου και στη συχνότητα των ανασταλτικών μετασυναπτικών ρευμάτων στους πυραμιδικούς και κοκκιώδης νευρώνες. Ταυτοχρόνως, η χρόνια έκθεση στην αιθανόλη προκάλεσε αυξήσεις στην $\alpha 4$, αλλά όχι στη δ , υπομονάδα των GABA-A υποδοχέων στις συναπτικές θέσεις. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χρόνια αιθανόλη παράγει μία μετατόπιση στην $\alpha 4$ υπομονάδα από τις περισυναπτικές στις συναπτικές θέσεις των GABAεργικών συνάψεων, χωρίς όμως να παρουσιάζεται ταυτόχρονη εναλλαγή και για τη δ υπομονάδα. Με βάση το συσχετισμό των συμπεριφορικών

παρατηρήσεων σε επίμυες χρόνιας χρήσης αιθανόλης, η υπερδιέγερση και το άγχος που παρουσίαζαν πιθανόν προέρχονται από τις μειώσεις της λειτουργίας των GABA-A υποδοχέων (Liang, Zhang, Cagetti, Houser, Olsen, Spigelman, 2006).

Οι μεταβολές που μπορεί να προκύπτουν από την επίδραση της αιθανόλης, ίσως διαφέρουν ανάλογα με την υπό μελέτη περιοχή. Στο βασικό έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα έχουν βρεθεί αλλαγές στα επίπεδα των κυττάρων στην επιφάνεια των υπομονάδων του GABA-A υποδοχέα, σε ένα μοντέλο με επίμυες με εξάρτηση στο αλκοόλ. Σύμφωνα με τις αναλύσεις των ιστών, βρέθηκαν μειώσεις στην επιφάνεια έκφρασης στις α4 και δ υπομονάδες μία ώρα μετά την οξεία χορήγηση αιθανόλης. Όμως, δύο μέρες μετά τη χορήγηση μονής δόσης αιθανόλης, στους επίμυες με χρόνια έκθεση διαπιστώθηκε μία αύξηση στην επιφάνεια έκφρασης των α4 και γ2, ενώ σημειώθηκε μείωση στις α1, α2, και δ υπομονάδες. Τα στοιχεία αυτά προβλέπουν ότι η αιθανόλη προκαλεί πλαστικές αλλαγές στους GABA-A υποδοχείς στο βασικό-έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα (Lindemeyer, Liang, Marty, Meyer, Suryanarayanan, Olsen & Spigelman, 2014). Στις μεμβράνες του εγκεφαλικού φλοιού, δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολές στο εσωτερικό της α4 υπομονάδας, έπειτα από χρόνια έκθεση στην αιθανόλη. Αντιθέτως, έχουν παρατηρηθεί ενδοκυττάρια αλλαγές στην α1 υπομονάδα, καθώς σημειώνεται αύξηση του εσωτερικού της και ταυτόχρονη αύξηση του πεπτιδίου της α1, που οφείλονται στην αυξημένη ενδοκύττωση. Αυτές οι μετατοπίσεις στο εσωτερικό προκύπτουν μόνο έπειτα από χρόνια έκθεση στην αιθανόλη, και όχι από μία τοξική δόση (Kumar, Kralic, O'Buckley, Grobin & Morrow, 2003).

Παράλληλα, και σε αλκοολικούς έχουν σημειωθεί αλλαγές στην έκφραση των υπομονάδων του GABA-A υποδοχέα, έπειτα από μελέτη σε μεταθανάτιους εγκεφάλους. Εντοπίστηκαν σημαντικές μειώσεις στο mRNA της α2 υπομονάδας σε αλκοολικούς στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, υποδεικνύοντας μια προσαρμογή στην γονιδιακή έκφραση, που προκαλείται από τη χρόνια κατανάλωση αλκοόλ. Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία αλλαγή στο mRNA της α1 και δ υπομονάδας στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι η α2 υπομονάδα κατέχει σημαντικό ρόλο στις νευροπροσαρμογές που προκύπτουν στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής από την εξάρτηση στο αλκοόλ (Jin, Bhandage, Bazov, Kononenko, Bakalkin, Korpi & Birnir, 2014).

Η φωσφορυλίωση του GABA-A υποδοχέα είναι σημαντικός μηχανισμός ρύθμισης της κυτταρικής διαδικασίας και λειτουργίας του υποδοχέα, αυξάνοντας την πιθανότητα για άνοιγμα του ιοντικού διαύλου. Επιπλέον, αλλοιώσεις στη πρωτεϊνική φωσφορυλίωση

σχετίζονται με νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Όσον αφορά τον αλκοολισμό, υπάρχουν ενδείξεις ότι το αλκοόλ επιδρά στη ρύθμιση της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης κινάσης. Για να διαπιστωθεί αυτή η άποψη, σε μία έρευνα με επίμυες χρόνιας έκθεσης στην αιθανόλη μελετήθηκε η ρύθμιση της τυροσίνης κινάσης στον ιππόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα. Οι επίμυες με χρόνια έκθεση στο αλκοόλ εμφάνισαν μία προς τα πάνω ρύθμιση της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης κινάσης στις υπομονάδες $\beta 2$ και $\gamma 2$, ενώ δεν εμφανίστηκε καμία αλλαγή στην $\alpha 1$ υπομονάδα των GABA-A υποδοχέων στον εγκεφαλικό φλοιό. Ωστόσο, προέκυψε μία προς τα κάτω ρύθμιση της φωσφορυλίωσης της κινάσης της τυροσίνης στην $\alpha 1$ και $\gamma 2$ υπομονάδα και προς ρύθμιση στη $\beta 2$ υπομονάδα στον ιππόκαμπο. Ενώ, στην παρεγκεφαλίδα η χρόνια έκθεση στην αιθανόλη προκάλεσε προς τα πάνω ρύθμιση της φωσφορυλίωσης της κινάσης της τυροσίνης στην $\alpha 1$ και $\gamma 2$ υπομονάδα και προς τα κάτω ρύθμιση της $\beta 2$ υπομονάδας. Όμως αυτές οι αλλαγές που προκλήθηκαν από τη χρόνια χορήγηση αιθανόλης επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα έπειτα από μία περίοδο στέρησης από την αιθανόλη. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η φωσφορυλίωση της κινάσης της τυροσίνης των GABA-A υποδοχέων ίσως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξάρτηση από το αλκοόλ (Ravindran, Mehta & Ticku, 2007). Αντιθέτως, στους φλοιϊκούς νευρώνες σε επίμυες με χρόνια διακοπτόμενη χορήγηση αιθανόλης έχει διαπιστωθεί ότι η φωσφορυλίωση της κινάσης της τυροσίνης εμφανίζει μία προς τα πάνω ρύθμιση στις υπομονάδες $\beta 2$ και $\gamma 2$ του GABA-A υποδοχέα, ενώ δεν προκαλείται καμία επίδραση στην $\alpha 1$ υπομονάδα. Επιπλέον, μετά από μία περίοδο στέρησης, η φωσφορυλίωση της κινάσης της τυροσίνης δεν επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα (Ravindran & Ticku, 2006).

Η χρόνια χρήση αιθανόλης αυξάνει την απελευθέρωση GABA, γεγονός που μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγές και σε προσυναπτικούς υποδοχείς. Αρχικά, έχει φανεί ότι η αιθανόλη προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη προσυναπτική ρύθμιση της απελευθέρωσης GABA στον ιππόκαμπο. Το φαινόμενο αυτό έχει προκύψει λόγω της μειωμένης αναστολής της ρύθμισης του GABA-B υποδοχέα, όπως φαίνεται από την χορήγηση αγωνιστή βακλοφαΐνη, που μειώνει την απελευθέρωση και του ανταγωνιστή σακλοφαΐνη που αυξάνει την απελευθέρωση GABA από τους αυτοϋποδοχείς GABA-B του ιππόκαμπου. Ενώ, κατά τη διάρκεια στέρησης από την αιθανόλη, η προσυναπτική ρύθμιση της απελευθέρωσης από την βακλοφαΐνη και την σακλοφαΐνη μειώθηκε. Επιπλέον η αύξηση της απελευθέρωσης GABA από την χρόνια αιθανόλη ίσως σχετίζεται με τη μειωμένη μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP), όπως έχει προκύψει σε έρευνα με επίμυες. Η LTP είναι ένας μηχανισμός μάθησης και μνήμης (Peris, Eppler, Hu, Walker, Hunter, Masou & Anderson, 1997). Παράλληλα, και στο βασικό έξω

αμυγδαλοειδή πυρήνα, η αιθανόλη ασκεί επιδράσεις στη προσυναπτική ρύθμιση της απελευθέρωσης του GABA. Η έγχυση οξείας δόσης αιθανόλης στους εγκεφαλικούς ιστούς σε επίμυες, αποκάλυψε ότι η αιθανόλη ενισχύει την GABAεργική αναστολή (μέσω των τοπικών και πλευρικών περικαψικών συνάψεων). Όμως, οι πλάγιες περικαψικές συνάψεις ρυθμίζονται τονικά από την προσυναπτική δραστηριότητα του GABA-B υποδοχέα και όχι από τους αυτοϋποδοχείς, ενώ η έγχυση του αγωνιστή βακλοφαίνη δεν άσκησε καμία επίδραση στην ενίσχυση της αιθανόλης. Αντιθέτως, διαπιστώθηκε ότι στις τοπικές συνάψεις η έγχυση του αγωνιστή βακλοφαίνη μείωσε την απελευθέρωση του GABA. Συνεπώς η αιθανόλη φάνηκε ότι ενισχύει τις τοπικές GABAεργικές συνάψεις στον έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα με αύξηση της απελευθέρωσης του GABA από τις προσυναπτικές απολήξεις και αυτή η ενίσχυση ρυθμίστηκε από τους GABA-B αυτοϋποδοχείς. Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι συναπτικές αλλαγές που προκύπτουν από την αιθανόλη στο βασικό έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα, πιθανόν να συμβάλλουν στις αγχολυτικές επιδράσεις της οξείας αιθανόλης, επιδράσεις που ίσως αποτελούν το υπόβαθρο για τις αρνητικές ενισχυτικές της ιδιότητες, καθώς αποτελούν σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη του αλκοολισμού (Silberman, Ariwodola & Weiner, 2009).

2.5 Γλουταμινικό Σύστημα

Το γλουταμινικό οξύ ανήκει στη κατηγορία των αμινοξέων όπως και το γ-αμινοβουτιρικό οξύ, με τη διαφορά ότι αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ το γ-αμινοβουτιρικό είναι ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής. Το γλουταμινικό οξύ προσδένεται σε τρεις τύπους ιοντοτροπικών υποδοχέων, τους NMDA, τους AMPA, τον υποδοχέα καϊνικού οξέος και σε τουλάχιστον 7 τύπους μεταβολοτροπικών υποδοχέων, mGluR (1-7). Οι γλουταμινεργικές οδοί ξεκινούν από τα πυραμιδικά κύτταρα του φλοιού και προβάλλουν στο ραβδωτό, αλλά και σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, στο θάλαμο, την μέλαινα ουσία, το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο και τη γέφυρα. Επίσης, κάποιες προβλητικές οδοί ξεκινούν και από τον ιππόκαμπο (Παναγής, 2002).

Ο κυριότερος στόχος της αιθανόλης θεωρείται ότι είναι ο γλουταμινικός NMDA υποδοχέας, ο οποίος πιθανόν μεσολαβεί στην ανάπτυξη, τη διατήρηση και στην εξάρτηση από το αλκοόλ (Davis & Hu, 2001). Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει για τη διερεύνηση της λειτουργίας των NMDA υποδοχέων στις δράσεις της αιθανόλης, χρησιμοποιούν *in vitro* ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές ή/και σε συνδυασμό, με την *in vivo* τεχνική της εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης σε επίμυες. Έχει βρεθεί, στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής ότι η χορήγηση

αιθανόλης αναστέλλει, σε μεγαλύτερο βαθμό, τους NMDA υποδοχείς, που προκαλούν διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά και ρεύματα σε επίμυες που εκτίθενται χρόνια στην αιθανόλη από ότι σε επίμυες που δεν είχαν εκτεθεί σε αυτήν. Η αναστολή των NMDA υποδοχέων έπειτα από την χορήγηση αιθανόλης προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης του γλουταμινικού οξέος, κυρίως στους χρόνια εκτεθειμένους στην αιθανόλη επίμυες, υποδηλώνοντας μία προσυναπτική δράση, γεγονός που μπορεί να προκύπτει από τις αντισταθμιστικές προσαρμογές που προκαλούνται από την ανασταλτική επίδραση της αιθανόλης στους μετασυναπτικούς γλουταμινικούς υποδοχείς. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αιθανόλη αλλάζει τη γλουταμινεργική διαβίβαση στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής σε προσυναπτικές και μετασυναπτικές θέσεις, μέσω της αυξημένης ευαισθησίας που προκαλεί στους μετασυναπτικούς NMDA υποδοχείς και της αυξημένης προσυναπτικής γλουταμινικής απελευθέρωσης (Roberto, Schweitzer, Madamba, Stouffer, Parsons & Siggins, 2004). Εκτός, από τις αλλαγές που προκαλεί στη γλουταμινεργική διαβίβαση στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, κατά τη χρόνια χορήγηση αιθανόλης, έχουν διαπιστωθεί και αλλαγές μετά από μία περίοδο στέρησης σε επίμυες. Συγκεκριμένα, σε μία εβδομάδα στέρησης από την αιθανόλη, βρέθηκε ότι εξακολουθεί να υπάρχει μείωση στην απόκριση διεγερτικών μετασυναπτικών ρευμάτων των NMDA. Επιπλέον, οι υπομονάδες του NMDA, NR1 και NR2B, εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα mRNA κατά την περίοδο στέρησης, τα οποία επανήλθαν μετά από λίγες μέρες. Ωστόσο, τα επίπεδα πρωτεϊνών αυτών των υπομονάδων, αυξάνονται κατά τη χρόνια έκθεση στην αιθανόλη, αλλά κατά την στέρηση δεν εμφάνισαν αλλαγές. Συνεπώς, η εξάρτηση από το αλκοόλ και η στέρηση αλλάζουν την γλουταμινεργική διαβίβαση στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής (Roberto, Bajo, Crawford, Madamba & Siggins, 2006).

Όμως, ανάλογα με την περιοχή μπορεί να διαφέρουν οι αλλαγές που προκαλεί η αιθανόλη στη γλουταμινεργική διαβίβαση. Για το λόγο αυτό έχουν αξιολογηθεί και οι αλλαγές στο βασικό έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα για την χρόνια έκθεση στην αιθανόλη και την μετέπειτα στέρησή της σε επίμυες. Η χρόνια έκθεση στην αιθανόλη αυξάνει τη λειτουργία του NMDA υποδοχέα στις γλουταμινεργικές συνάψεις του βασικού έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα, αλλά δεν έχουν βρεθεί αλλαγές στη λειτουργία του AMPA υποδοχέα. Ακόμη, και έπειτα από 24ώρες στέρησης από την αιθανόλη παρατηρούνται οι ίδιες αλλαγές, υποδεικνύοντας ότι η αυξημένη λειτουργία του NMDA υποδοχέα που προκαλείται από την χρόνια αιθανόλη διατηρείται, τουλάχιστον έπειτα από αυτό το χρονικό όριο στέρησης. Επίσης, η στέρηση προκάλεσε και αυξημένη απόκριση στον AMPA υποδοχέα, που εμπλέκεται στην πρόκληση γλουταμινεργικού διεγερτικού μετασυναπτικού ρεύματος στον βασικό έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα. Η

γλουταμινική απελευθέρωση παραμένει αυξημένη και κατά τη διάρκεια της στέρησης, δείχνοντας ότι αλλάζει τη λειτουργία των προσυναπτικών απολήξεων. Αυτή η αυξημένη γλουταμινική απελευθέρωση ίσως σχετίζεται με την αυξημένη συμπεριφορά άγχους που έχει παρατηρηθεί στους επίμυες κατά την διάρκεια της στέρησης, έπειτα από χρόνια έκθεση στην αιθανόλη. Συνολικά, τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι η γλουταμινεργική διαβίβαση είναι αυξημένη και στο βασικό έξω αμυγδαλοειδή πυρήνα και κατά την έκθεση αλλά και κατά τη στέρηση της αιθανόλης, μέσω αλλαγών στις προσυναπτικές και μετασυναπτικές γλουταμινεργικές συνάψεις (Lack, Diaz, Chapell, Dubois & McCool, 2007).

Το αλκοόλ, όπως φαίνεται από τις μελέτες με ζώα, αλλάζει τη λειτουργία των NMDA υποδοχέων. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί αυτή η μεταβολή και στους ανθρώπους, σε μία έρευνα με αποτοξινωμένους αλκοολικούς χορηγήθηκε κεταμίνη, που είναι ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, και εξετάστηκαν οι επιδράσεις του σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ο λόγος που χρησιμοποιήθηκε αυτός ο ανταγωνιστής είναι γιατί μιμείται τις ιδιότητες της αιθανόλης, η οποία επίσης δρα ως αγωνιστής αυτού του γλουταμινικού υποδοχέα. Η κεταμίνη παράγαγε παροδικά συμπτώματα στους υγιείς, όπως ψύχωση, αρνητικά συμπτώματα, δυσφορία, αλλαγές στην αντίληψη, διαταραχές στην εγρήγορση και στη μνήμη, διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες και υπέρταση. Αντιθέτως, στους αλκοολικούς η κεταμίνη εμφάνισε διαφορετικές επιδράσεις, η πρόκληση δυσφορίας, ψύχωσης και ελλειμμάτων στη γνωστική λειτουργία ήταν εμφανώς εξασθενημένες, ενώ παρουσιάστηκαν διεγερτικές δράσεις και ευφορία. Αυτές οι διαφορικές αλλαγές υποστηρίζουν ότι οι αλκοολικοί εμφανίζουν ανοχή σε κάποιες επιδράσεις του ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων, που ίσως οφείλεται στην προς τα πάνω ρύθμιση του υποδοχέα έπειτα από τη χρόνια κατανάλωση αιθανόλης. Συνεπώς, αυτές οι μεταβολές στη λειτουργία των NMDA υποδοχέων στους αποτοξινωμένους αλκοολικούς μπορεί να εμπλέκονται με την ανοχή και εξάρτηση στο αλκοόλ (Krystal, Petrakis, Limoncelli, Webb, Guergueva, D' Souza et al., 2003).

Η γλουταμινεργική διαβίβαση, όπως φαίνεται, δέχεται επιδράσεις από την αιθανόλη, η οποία μπορεί να επηρεάζει και το γλουταμινικό μεταφορέα. Σε ένα μοντέλο με επίμυες με προτίμηση στο αλκοόλ που λάμβαναν για αρκετό διάστημα υψηλές δόσεις αιθανόλης βρέθηκε μείωση στη λειτουργική δραστηριότητα πρόσληψης στον εγκεφαλικό φλοιό, υποδεικνύοντας μία προς τα κάτω ρύθμιση του γλουταμινικού μεταφορέα. Τα εξωκυττάρια επίπεδα του γλουταμινικού οξέος σημείωσαν αύξηση λόγω της ελλειμματικής επαναπρόσληψης γλουταμινικού οξέος, έπειτα από την έκθεση στην αιθανόλη. Επίσης, η αιθανόλη ανέστειλε την λειτουργία των NMDA υποδοχέων και στον εγκεφαλικό φλοιό. Συνεπώς, προκύπτει ότι η

χρόνια κατανάλωση αιθανόλης μειώνει τη μετάδοση του γλουταμινεργικού σήματος (Schreiber & Freund, 2000).

Παράλληλα, και στον επικλινή πυρήνα έχει παρατηρηθεί μεταβολή της γλουταμινεργικής δραστηριότητας σε επίμυες με εξάρτηση στην αιθανόλη. Συγκεκριμένα, η αιθανόλη προκαλεί διπλάσια αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων γλουταμινικού στον επικλινή πυρήνα σε εξαρτημένους επίμυες από ότι σε μη εξαρτημένους. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση στην αιθανόλη αύξησε την κατανάλωση, με ταυτόχρονη αύξηση και των εξωκυττάρων επιπέδων γλουταμινικού στον επικλινή. Αυτή η αύξηση στα εξωκυττάρια επίπεδα έχει φανεί ότι παραμένει ακόμη και μετά τη στέρηση από την αιθανόλη, γεγονός που παρέχει ενδείξεις ότι η αλλαγή στη γλουταμινεργική δραστηριότητα είναι ανθεκτική. Η χορήγηση του μη εκλεκτικού αναστολέα, TBOA, αύξησε τα εξωκυττάρια επίπεδα γλουταμινικού με ταυτόχρονη αύξηση της κατανάλωσης αιθανόλης στους μη εξαρτημένους επίμυες. Ενώ, η χορήγηση ενός αγωνιστή του mGluR2/3, μείωσε σε μέτριο βαθμό την κατανάλωση αιθανόλης στους εξαρτημένους επίμυες. Οι προσαρμογές που προκαλεί η αιθανόλη στους εξαρτημένους επίμυες εμπλέκεται με την αυξημένη διαβίβαση στον επικλινή, και κατ' επέκταση στην αυξημένη κατανάλωση. Ωστόσο δεν έχουν αναγνωριστεί μέχρι στιγμής οι ακριβείς μηχανισμοί που διαμεσολαβούν σε αυτή τη διαδικασία (Griffin, Haun, Hazelbaker, Ramachandra & Becker, 2014).

Εκτός, από την αυξημένη διαβίβαση του γλουταμινικού οξέος στις περιόδους εξάρτησης από το αλκοόλ, αυτή η αύξηση έχει παρατηρηθεί και στη στέρηση. Εξαρτημένα άτομα έπειτα από μία πρόωμη περίοδο αποχής από το αλκοόλ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου. Τα στοιχεία αυτά διασταυρώθηκαν και από μία ταυτόχρονη σύγκριση με ένα μοντέλο χρόνιας κατανάλωσης αιθανόλης και επακόλουθης στέρησης σε επίμυες. Η στέρηση προκάλεσε αλλαγές στον κύκλο γλουταμινικού και γλουταμίνης, όπου τα επίπεδα γλουταμινικού ήταν αυξημένα, ενώ τα επίπεδα γλουταμίνης ήταν μειωμένα. Στοιχείο που επίσης, έχει επιβεβαιωθεί και σε επίμυες, ενώ αυτή η διαφορά εκλείπει κατά τη περίοδο της αλκοολικής τοξίκωσης (Hermann, Weber-Fahr, Sartorius, Hoerst, Frischknecht, Tunc-Sharka et al., 2012). Ακόμη, σε μία άλλη έρευνα με ένα χρόνο αποχής από το αλκοόλ, τα εξαρτημένα άτομα εξακολουθούν να παρουσιάζουν διαταραγμένο κύκλο γλουταμινικού και γλουταμίνης, το οποίο έχει συσχετισθεί και με τις αρνητικές συνέπειες του αλκοόλ στη ζωή αυτών των ανθρώπων. Στην περίπτωση αυτή όμως τα στοιχεία που προέκυψαν ήταν διαφορετικά, καθώς παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα γλουταμίνης και μειωμένα επίπεδα γλουταμινικού. Ενώ, αυτή η αλλαγή εμφανιζόταν και σε εξαρτημένους ανθρώπους που

εξακολουθούσαν να κάνουν χρήση αλκοόλ (Thoma, Mullins, Ruhl, Monnig, Yeo, Caprihan et al., 2011). Αυτή η διαφορά μεταξύ των ερευνών ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι η πρώτη έρευνα εξέτασε την αναλογία γλουταμινικού-γλουταμίνης κατά τα πρώτα στάδια της στέρησης και μπορεί να οφείλεται στα συμπτώματα στέρησης. Αντίθετα, η τελευταία πραγματοποιήθηκε σε εξαρτημένους αλκοολικούς και σε αλκοολικούς με μακροπρόθεσμη αποχή από το αλκοόλ, δείχνοντας τη μονιμότητα των αλλαγών.

Γενικότερα τα ευρήματα των ερευνών συνηγορούν ότι η αιθανόλη αναστέλλει την λειτουργία των NMDA υποδοχέων και ότι η απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος αυξάνεται από τη χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, και παραμένει αυξημένη ακόμη και μετά τη στέρηση.

2.6 Σύστημα Οπιοειδών

Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια είναι μικρά μόρια που παράγονται φυσιολογικά μέσα στο σώμα και θεωρούνται ως φυσικά αναλγητικά, ενώ εμπλέκονται με τις δράσεις των οπιούχων ναρκωτικών και με του αλκοόλ (Stoehr, 2006). Υπάρχουν τρεις κατηγορίες ενδογενών οπιοειδών, οι εγκεφαλίνες, οι δυνορφίνες και οι ενδορφίνες. Ασκούν τις δράσεις τους μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τρεις κατηγορίες οπιοειδών υποδοχέων, τους μ , δ και κ (Παναγής, 2002). Τα ενδογενή οπιοειδή έχουν ενοχοποιηθεί για τις ενισχυτικές τους δράσεις απέναντι στο αλκοόλ.

Οι υποδοχείς οπιοειδών που θεωρούνται ότι εμπλέκονται στην θετική ενίσχυση του αλκοόλ κατά κύριο λόγο, είναι οι δ και μ υποδοχείς. Προκειμένου να εξεταστεί η λειτουργία αυτών των υποδοχέων στη δράση της αιθανόλης, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε επίμυες με τη έγχυση αγωνιστών και ανταγωνιστών του κάθε υποδοχέα. Αναλυτικότερα, έχει διαπιστωθεί ότι η έγχυση μορφίνης, που είναι αγωνιστής του δ υποδοχέα, στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, αυξάνει την πρόσληψη αιθανόλης σε επίμυες με χρόνια έκθεση στην αιθανόλη. Επιπλέον, αυξάνεται και η προτίμηση της κατανάλωσης αιθανόλης όταν συνυπάρχει με τη τροφή. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι, η χρόνια πρόσληψη αιθανόλης μπορεί να αντικαταστήσει την επίδραση των ενδογενών αγωνιστών του δ υποδοχέα, που είναι οι εγκεφαλίνες, προκαλώντας την κατανάλωση αιθανόλης για να αντικαταστήσει το φυσιολογικό οπιοειδές που προκαλεί την απόκριση για θρέψη. Ενώ, η έγχυση ναλοξόνης, ανταγωνιστή των εγκεφαλινών, προκάλεσε μείωση της πρόσληψης αιθανόλης. Συνεπώς, ο ρόλος των εγκεφαλινών μέσω του δ υποδοχέα στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου αποτελεί ένα

μηχανισμό θετικής ενίσχυσης, η οποία προκαλεί την αύξηση της πρόσληψης αλκοόλ και τη μετέπειτα κατάχρηση του αλκοόλ (Barson, Carr, Soun, Sobhani, Rada, Leibwitz et al., 2010). Επίσης, και η έγχυση του ανταγωνιστή του δ υποδοχέα, ναλτρινδόλη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την κατανάλωση αιθανόλης, σε επίμυες που είχαν μάθει να αποκρίνονται πολύ γρήγορα στην απόκτηση αιθανόλης (Miranda-Morales, Spear, Nizhuikov, Moliua & Abate, 2012).

Επιπλέον, και για τον μ υποδοχέα έχει διαπιστωθεί ότι και αυτός ενισχύει τη συμπεριφορά κατανάλωσης αλκοόλ. Σε επίμυες με απενεργοποιημένο τον μ υποδοχέα έχει βρεθεί ότι δεν παρουσιάζουν καθόλου προτίμηση στην αιθανόλη σε συνθήκες επιλογής αυτοχορήγησης αιθανόλης ή σακχαρόζης. Αντιθέτως, οι επίμυες που ήταν ανεπηρέαστοι αυτοχορηγούσαν κανονικά αιθανόλη, και εμφάνισαν επίσης προτίμηση σε αυτή. Συνεπώς, ο ρόλος του μ υποδοχέα πιθανόν να προκαλεί θετική ενίσχυση στη συμπεριφορά κατανάλωσης (Roberts, McDonald, Heyser, Kieffer, Matthes, Koob et al, 2000). Ενώ, και σε μελέτες με χορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα, όπως ο CTOP, έχει φανεί ότι αναστέλλεται η δράση του μ υποδοχέα, μειώνοντας τη συχνότητα χορήγησης αιθανόλης σε επίμυες, και συνεπώς και τις ενισχυτικές τις ιδιότητες (Miranda-Morales et al., 2012).

Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια που σχετίζονται με τις ενισχυτικές ιδιότητες της αιθανόλης, υποστηρίζεται ότι είναι η β-ενδορφίνη και η εγκεφαλίνη. Μελέτη μικροδιαπίδυσης σε επίμυες με προτίμηση στο αλκοόλ και με αποστροφή στο αλκοόλ, έχει παρουσιάσει διαφορές στα εξωκυττάρια επίπεδα β-ενδορφίνης στον επικλινή πυρήνα, έπειτα από έγχυση αιθανόλης. Η χορήγηση αιθανόλης αύξησε σημαντικά τα εξωκυττάρια επίπεδα β-ενδορφίνης στον επικλινή μόνο στους επίμυες με προτίμηση στην αιθανόλη. Επιπλέον, η χορήγηση αιθανόλης προκάλεσε σημαντική μείωση της κινητικής δραστηριότητας στους επίμυες με προτίμηση στην αιθανόλη, ενώ στους επίμυες με αποστροφή δεν προκάλεσε καμία επίδραση. Τα στοιχεία αυτά προτείνουν ότι η χρόνια κατανάλωση αιθανόλης μεταβάλλει τη λειτουργία της β-ενδορφίνης (Lam, Nurmi, Rouvinen, Kiinmaa & Gianoulakis, 2009). Προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος της β-ενδορφίνης και της εγκεφαλίνης έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες που τις εξετάζουν ταυτόχρονα. Συγκεκριμένα, ερευνήθηκε σε επίμυες με έλλειμμα του γονιδίου της β-εγκεφαλίνης ή ενδορφίνης, ή και των δύο, η δράση της αιθανόλης και η επίδραση που προκαλεί στην απόκτηση προτίμησης θέσεις, σε σύγκριση με επίμυες που δεν είχαν κάποιο έλλειμμα. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν ότι η απουσία β- ενδορφίνης ή εγκεφαλίνης δεν κατάφεραν να αντιστρέψουν την ανάπτυξη προτίμησης θέσης που προκαλεί η αιθανόλη. Ενώ, όταν απουσίαζαν και τα δύο ενδογενή πεπτίδια μειώθηκε η συμπεριφορά προτίμησης θέσης

από την αιθανόλη. Τα δεδομένα, υποδηλώνουν ότι β-ενδορφίνη και εγκεφαλίνη δρουν συνεργικά στις ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης, πιθανόν, με τη συμμετοχή των μ και δ οπιοειδών υποδοχέων (Tseng, Nguyen, Hamid, Garg, Marquez & Lutfy, 2013). Ωστόσο, μία άλλη έρευνα με όμοια μεθοδολογία, δηλαδή με έλλειμμα στη β-ενδορφίνη και στην εγκεφαλίνη, διαπίστωσε διαφορετικά αποτελέσματα. Ειδικότερα, οι επίμυες που δεν διέθεταν β-ενδορφίνη, εκδήλωσαν μειωμένη συμπεριφορά κατανάλωσης αιθανόλης. Ενώ, η έκθεση σε κατάσταση άγχους, πρόκληση ηλεκτροσόκ στο πόδι, δεν επηρέασε την κατανάλωση αιθανόλης σε αυτούς τους επίμυες. Αλλά, οι επίμυες με έλλειμμα στην εγκεφαλίνη παρουσίασαν ίδια συμπεριφορά κατανάλωσης αιθανόλης με τους επίμυες που δεν είχαν κάποιο έλλειμμα. Ωστόσο, και αυτοί δεν επηρεάστηκαν από την πρόκληση άγχους. Επομένως, τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι ενώ και τα δύο οπιοειδή εμπλέκονται στις καταστάσεις άγχους, μόνο η β-ενδορφίνη σχετίζεται με την κατανάλωση και εξάρτηση της αιθανόλης (Racz, Schurmann, Karpushova, Reuter, Cichou, Montag et al, 2008).

Για την κατανόηση της λειτουργίας της εγκεφαλίνης στην πρόληψη της αιθανόλης, μετρήθηκε η έκφραση του γονιδίου της σε επίμυες που κατανάλωναν αιθανόλη σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Βρέθηκε ότι οι επίμυες που κατανάλωναν αλκοόλ είχαν υψηλότερα επίπεδα mRNA εγκεφαλίνης στον παρακοιλιακό υποθάλαμο, στο κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, τον επικλινή πυρήνα, τον έσω προμετωπιαίο φλοιό και στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής σε σύγκριση με τους επίμυες που κατανάλωναν νερό. Επιπλέον, σε όλες αυτές τις περιοχές εντοπίστηκε και αύξηση της πυκνότητας της κυτταρικής έκφρασης της εγκεφαλίνης στους επίμυες που κατανάλωναν αλκοόλ. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει την έκφραση εγκεφαλίνης σε υποθαλαμικές και έξω υποθαλαμικές περιοχές, οδηγώντας επομένως σε αύξηση της κατανάλωσης αιθανόλης (Chang, Barson, Karatayev, Chang, Chen & Leibowitz, 2010).

Ο κ υποδοχέας φαίνεται ότι έχει διαφορετική απόκριση υπό την παρουσία αιθανόλης. Η έγχυση του αγωνιστή U-50,488H του κ υποδοχέα στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου μειώνει την πρόληψη αιθανόλης. Επομένως, η δυνορφίνη μέσω του κ υποδοχέα μπορεί να μειώσει τη κατανάλωση αλκοόλ (Barson et al., 2010). Το εύρημα αυτό έχει φανεί και σε μία έρευνα με το μοντέλο προτίμησης-θέσης σε επίμυες και τη χορήγηση αγωνιστή U50,488h του κ υποδοχέα σε χαμηλές δόσεις. Συγκεκριμένα, η έγχυση του αγωνιστή σε περιόδους χορήγησης αιθανόλης εμπόδισε την ανταμοιβή από την αιθανόλη και ανέστειλε την ανάπτυξη προτίμησης θέσης για την αιθανόλη. Επίσης, ο αγωνιστής του κ υποδοχέα ανέστειλε και την αυξημένη κινητική δραστηριότητα στους επίμυες, μια κατάσταση που προκαλείται από

τη χρήση αλκοόλ. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι του κ υποδοχέα με το ενδογενή πεπτιδίο δυνορφίνη, ίσως ρυθμίζει την πρόληψη αιθανόλης μέσω αναστολής των ιδιοτήτων ανταμοιβής της ουσίας (Logrip, Janak & Ron, 2009). Αντιθέτως, έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση υψηλής δόσης αγωνιστή U62,066 του κ υποδοχέα, ταυτόχρονα με τη χορήγηση αιθανόλης μειώνει τη λειτουργική συμπεριφορά σε επίμυες, ενδεικτικό των δράσεων της. Ενώ, χαμηλές δόσεις του αγωνιστή ή του ανταγωνιστή νορβιναλτορφιμίνη, μειώνουν την απόκριση στην αιθανόλη. Οπότε, ίσως και ο κ υποδοχέας ενισχύει τις δράσεις της αιθανόλης, αλλά μπορεί να είναι απαραίτητη η διέγερση του από υψηλές δόσεις αιθανόλης (Miranda-Morales et al., 2012). Επίσης, έχει προταθεί, ότι η αύξηση της ενεργοποίησης του συστήματος κ υποδοχέα-δυνορφίνης, ίσως προκαλεί μία αρνητική συναισθηματική κατάσταση και παρέχει μία βάση για τις αρνητικές ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης (Sirohi, Bakalkin & Walker, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1 Δράση στο Σύστημα GABA

Η αποτοξίνωση από το αλκοόλ και η θεραπεία των αλκοολικών πραγματοποιείται με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, κατά κύριο λόγο, είναι αυτά που ασκούν τη δράση τους στους νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι διαταράσσονται από την εξάρτηση στο αλκοόλ. Συγκεκριμένα, στοχεύουν να αλλάξουν τις βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες επιδράσεις του αλκοόλ, παρεμβαίνοντας στους νευροδιαβιβαστές ή μιμούνται την δράση τους.

Μία από τις πιο γνωστές και ευρέως αποδεκτή φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία του αλκοολισμού, είναι τα φάρμακα που ανήκουν στην οικογένεια των βενζοδιαζεπινών. Οι βενζοδιαζεπίνες ασκούν τη δράση τους στην GABAεργική λειτουργία στο σύμπλεγμα του GABA υποδοχέα, προκειμένου να αναστείλουν τις φυσιολογικές αντιδράσεις που προκαλούνται έπειτα από το σύνδρομο στέρησης του αλκοόλ. Οι βενζοδιαζεπίνες δρουν μέσω της διέγερσης του συμπλέγματος του GABA υποδοχέα. Επιπλέον, εμφανίζουν διασταυρούμενη ανοχή με την αιθανόλη, καθώς φαρμακευτικά αντικαθιστούν την αιθανόλη στους GABA υποδοχείς (Peppers, 1996). Συγκεκριμένα, η αιθανόλη και οι βενζοδιαζεπίνες μοιράζονται ορισμένους βιολογικούς τρόπους δράσης, και επομένως αυτές οι ομοιότητες εξηγούν γιατί η αιθανόλη ανταγωνίζεται τα συμπτώματα στέρησης, δρώντας στο σύμπλεγμα GABA. Επομένως, οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα στέρησης του αλκοόλ υποκαθιστώντας στο GABA τις ενισχυτικές επιδράσεις της αιθανόλης, κυρίως μέσω του GABA-A υποδοχέα. Επίσης, οι βενζοδιαζεπίνες δρουν μέσω της αύξησης της συγγένειας του GABA στο GABA-A υποδοχέα (Lejoyeux, Solomon & Ades, 1998).

Η αποτελεσματικότητα της δράσης των βενζοδιαζεπινών έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρό σύνδρομο στέρησης και/ ή τρομάδες παραλήρημα και επιληψία. Έχει φανεί ότι, είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές για την θεραπεία του συνδρόμου στέρησης σε ασθενείς ηλικίας 18 έως 65 χρονών, που δεν έχουν προβλήματα δυσλειτουργίας του ήπατος. Η θεραπεία με αυτή την φαρμακευτική αγωγή υποστηρίζεται ότι, θα πρέπει να εφαρμοστεί το συντομότερο δυνατό ώστε να αποφευχθούν σοβαρές σωματικές και ψυχιατρικές επιπλοκές της στέρησης από το αλκοόλ (Peppers, 1996). Ωστόσο, έχει τονιστεί ότι υπάρχει κίνδυνος εξάρτησης από τις βενζοδιαζεπίνες, ο οποίος σχετίζεται με τα ψυχιατρικά συμπτώματα που συνδέονται με την εξάρτηση στο αλκοόλ. Συνεπώς, η χορήγησή τους πρέπει να είναι ελεγχόμενη και περιορισμένη (Lejoyeux, Solomon & Ades, 1998). Επιπλέον, δεν έχει βρεθεί

ότι κάποια βενζοδιαζεπίνη υπερτερεί έναντι άλλων. Όλες είναι εξίσου αποτελεσματικές για τη διαχείριση των συμπτωμάτων στέρησης από τα αλκοόλ, ενώ προκαλούν ανακούφιση των συμπτωμάτων από τις πρώτες δύο μέρες χορήγησής τους (Holbrook, Crowther, Lotter, Cheng & King, 1999). Όμως, έχει βρεθεί ότι η λοραζεπάμη εμφανίζει ταχύτερη έναρξη των δράσεων της, και εξίσου ταχύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων της στέρησης αλκοόλ, έπειτα από σύγκριση της αποτελεσματικότητας της με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε χλωροδιαζεποξείδιο. Αλλά, και τα δύο φάρμακα έχουν τα ίδια αποτελέσματα στη μείωση των συμπτωμάτων στέρησης (Rajmohan, Sushil & Mohandas, 2013). Επιπλέον, και η διαζεπάμη έχει διαπιστωθεί ότι παρουσιάζει ταχεία έναρξη της δράσης με ταυτόχρονη ταχεία μείωση των συμπτωμάτων, ενώ μειώνει αποτελεσματικά το τρομάδες παραλήρημα και προκαλεί χαλάρωση. Ενώ, η μακράς διάρκειας ημίσεια ζωή αυτού του φαρμάκου, εξασφαλίζει τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις του για αρκετές ημέρες χωρίς να απαιτείται περαιτέρω φαρμακευτική αγωγή (Muzyk, Leung, Nelson, Embury & Jones, 2013). Η λοραζεπάμη επίσης, δεν έχει ενεργούς μεταβολιτές και είναι λιγότερο πιθανόν να συσσωρεύεται στο ήπαρ, για αυτό συστήνεται κυρίως σε αλκοολικούς με νόσο του ήπατος (Ramanujam, Padma, Swaminath & Thimmaiah, 2015).

Εκτός από τις βενζοδιαζεπίνες που δρουν μέσω του GABA για την θεραπεία του αλκοολισμού, χρησιμοποιείται και η βακλοφαίνη. Αυτή αποτελεί εκλεκτικό αγωνιστή του GABA-B υποδοχέα και έχει αντισπασμωδικές δράσεις. Όμως, μέχρι στιγμής δεν είναι πλήρως γνωστοί οι μηχανισμοί δράσης της (Addolorato, Leggio, Ferulli, Cardone, Voughia, Mirijello et al., 2007; Colombo, Agabio, Carai, Lobina, Pau, Reali et al., 2000). Σε μελέτη που εξετάστηκαν οι δράσεις της βακλοφαίνης σε επίμυες με εξάρτηση στην αιθανόλη, παρατηρήθηκε μείωση της έντασης των συμπτωμάτων στέρησης από την αιθανόλη και παρεμπόδιση των αγχωτικών επιληπτικών κρίσεων, ενώ προκλήθηκαν ηρεμιστικές και μυοχαλαρωτικές επιδράσεις. Ενώ, στις υψηλότερες δόσεις της βακλοφαίνης η μείωση των συμπτωμάτων συσχετίστηκε με την καταστολή και την μυϊκή χαλάρωση. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η βακλοφαίνη προκάλεσε και μείωση της πρόληψης αιθανόλης σε επίμυες με προτίμηση στο αλκοόλ (Colombo et al., 2000). Όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα της βακλοφαίνης στους αλκοολικούς, έχει βρεθεί ότι ενισχύει την επίτευξη και διατήρηση της αποχής από το αλκοόλ, ενώ αυξάνει τη διάρκεια αποχής και σε αλκοολικούς με κίρρωση του ήπατος, έπειτα από 12 εβδομάδες χορήγησής της. Ακόμη, η βακλοφαίνη έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει και την έντονη επιθυμία για αλκοόλ και ότι δεν προκαλεί καμία παρενέργεια στο ήπαρ. Συνεπώς, φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική στη

διατήρηση αποχής από το αλκοόλ και την εμπόδιση της υποτροπής, ενώ είναι ασφαλής και για ασθενείς με αλκοολική κίρρωση του ήπατος (Addolorato et al., 2007). Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί ότι και η μεγαλύτερη διάρκεια χρήση της βακλοφαίνης είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διατήρηση της αποχής από το αλκοόλ και βελτίωση της λειτουργίας του ήπατος σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και εξάρτηση από το αλκοόλ (Yamini, Lee, Avanesyan, Walter & Runyon, 2014). Εκτός από τη διατήρηση της αποχής, έχει παρατηρηθεί ότι η βακλοφαίνη μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη διαζεπάμη για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στέρησης από το αλκοόλ. Σε μία μελέτη σύγκρισης της βακλοφαίνης και της διαζεπάμης σε ασθενείς με αλκοολισμό, διαπιστώθηκε ότι και τα δύο φάρμακα προκαλούν μείωση του άγχους, της εφίδρωσης και της ταραχής που προκλήθηκαν από τη στέρηση. Ωστόσο, οι ασθενείς που λάμβαναν βακλοφαίνη παρουσίασαν μία πιο καθυστερημένη μείωση της ταραχής από αυτούς που λάμβαναν διαζεπάμη. Οπότε, η βακλοφαίνη μπορεί να θεωρηθεί ότι ως ένα νέο δυνητικά αποτελεσματικό φάρμακο και για την θεραπεία του συνδρόμου στέρησης από το αλκοόλ (Addolorato, Leggio, Abenavoli, Agabio, Caputo, Capristo et al., 2006).

Μία άλλη ουσία που έχει υποτεθεί ότι δρα μέσω του GABA για τη θεραπεία του αλκοολισμού είναι το γ-υδροξυβουτυρικό οξύ (GHB), το οποίο βρίσκεται φυσικά στον εγκέφαλο και θεωρείται ως αγωνιστής του GABA υποδοχέα, ενώ παράλληλα μιμείται τις δράσεις της αιθανόλης (Addolorato, Caputo, Capristo, Stefanini, & Gasbarrini, 2000). Το GHB εμφανίζει διασταυρούμενη ανοχή με την αιθανόλη, όπως έχει παρατηρηθεί σε πειράματα με επίμυες, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές οι δύο ουσίες μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς δράσης (Colombo, Agabio, Lobina, Reali, Fadda & Gessa, 1995). Σε μία κλινική δοκιμή της αποτελεσματικότητας του GHB έχει βρεθεί ότι έχει την ικανότητα να μειώνει σημαντικά την κατανάλωση και την έντονη επιθυμία για αλκοόλ σε εξαρτημένα άτομα. Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν έπειτα από τρεις μήνες θεραπείας και εμφανίστηκαν στους περισσότερους συμμετέχοντες (Gallimberti, Ferri, Ferrara, Fadda & Gessa, 1992). Παράλληλα, έχει επιβεβαιωθεί ότι το GHB είναι εξίσου αποτελεσματικό στη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης από το αλκοόλ όπως και οι βενζοδιαζεπίνες. Αλλά, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει πιο γρήγορα τα σωματικά συμπτώματα της στέρησης από ότι οι βενζοδιαζεπίνες (Addolorato, Capristo, Attilia, Taggi & Gasbarrini, 1999).

3.2 Δράση στο Σύστημα Οπιοειδών

Ένα από τα πιο γνωστά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της εξάρτησης από το αλκοόλ είναι η ναλτρεξόνη, η οποία αποτελεί ανταγωνιστή των οπιοειδών υποδοχέων. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος μέχρι σήμερα. Σε μία μελέτη με επίμυες όπου ενέθηκε αιθανόλη στον επικλινή πυρήνα αυξήθηκαν τα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης, ενώ η μετέπειτα ή ταυτόχρονη χορήγηση ναλτρεξόνης αντίστρεψε αυτή την αύξηση. Συγκεκριμένα, δεν μείωσε τα επίπεδα ντοπαμίνης αλλά εμπόδισε την εμφάνιση αυτών των αυξήσεων, ενώ προκάλεσε και μείωση των συγκεντρώσεων του μεταβολιτή ντοπαμίνης, του ομοβανλικού οξέος. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν ότι, η ανατροπή των επιδράσεων της αιθανόλης μέσω της ενεργοποίησης του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινικού συστήματος από την ναλτρεξόνη, ίσως αποτελεί ένα μηχανισμό αποκλεισμού των ενισχυτικών επιδράσεων της αιθανόλης. Είναι πιθανόν, η ναλτρεξόνη να αποκλείει και τους μ και τους δ υποδοχείς οπιοειδών (Benjamin, Grant & Pohorecky, 1993). Γενικότερα, όμως, η ναλτρεξόνη θεωρείται ότι δρα ως ανταγωνιστής των οπιοειδών υποδοχέων στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα όπου εμποδίζει την πρόσδεση εξωγενών και ενδογενών ουσιών (Thompson, Owens, Pushrakom, Faizal & Primohamed, υπό δημοσίευση).

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της δράσης της σε ασθενείς με εξάρτηση από το αλκοόλ, σε μία κλινική μελέτη παρατηρήθηκε ότι η ναλτρεξόνη είναι αρκετά ωφέλιμη για την μείωση της πιθανότητας υποτροπής, σε σύγκριση με κάποιο εικονικό φάρμακο (placebo). Συγκεκριμένα, έπειτα από τρεις μήνες καθημερινής πρόσληψης ναλτρεξόνης η δράση της ήταν αρκετά αποτελεσματική για τον περιορισμό της υποτροπής και σε άντρες και σε γυναίκες με εξάρτηση από το αλκοόλ (Latt, Jurd, Houseman & Wutzke, 2002). Παράλληλα, σε μία μετά-ανάλυση ερευνών για την ναλτρεξόνη προτείνεται ότι η θεραπεία της είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν οι ασθενείς είναι αποτοξινωμένοι και βρίσκονται ήδη σε αποχή από το αλκοόλ. Ενώ, διαπιστώθηκε ότι είναι αποτελεσματικότερη στη μείωση της υπερβολικής κατανάλωσης και όχι γενικότερα στη πλήρη διακοπή της χρήσης αλκοόλ (Maisel, Blodgett, Wilbourne, Humphreys & Finney, 2013). Επίσης, και σε μία άλλη μελέτη, μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας με ναλτρεξόνη, επιβεβαιώνεται ότι η παρούσα φαρμακευτική αγωγή μειώνει την πιθανότητα υποτροπής, αυξάνει τη διάρκεια αποχής από το αλκοόλ, μειώνει τον αριθμό αλκοολούχων ποτών, ενώ ταυτόχρονα μειώνει και την έντονη επιθυμία για αλκοόλ (Rudio, Jimenez-Arriero, Ponce & Palomo, 2001). Τα ίδια αποτελέσματα εξήχθησαν και από μία ακόμη όμοια μελέτη μετα-ανάλυσης, προσθέτοντας ότι η ναλτρεξόνη είναι αποτελεσματική σε βραχυπρόθεσμη θεραπεία για τη μείωση της υποτροπής και τη διατήρηση

της αποχής (Streeton & Whelan, 2001). Ιδιαίτερος, όταν ελέγχθηκε η δράση της ναλτρεξόνης σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θεραπείας από το συνηθισμένο (12 εβδομάδες), δεν παρατηρήθηκε αύξηση της αποτελεσματικότητας της. Υποστηρίχθηκε ότι, οι κλινικές επιδράσεις της ναλτρεξόνης εγκαθίστανται στους αλκοολικούς κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Η επιπρόσθετη θεραπεία με αυτό το φάρμακο δεν αυξάνει ούτε τις ημέρες αποχής από το αλκοόλ, αλλά ούτε μειώνει τις ημέρες υπερβολικής κατανάλωσης, αντιθέτως η αποτελεσματικότητά της παραμένει σταθερή στα αρχικά επίπεδα (Davidson, Wirtz, Gulliver & Lougabaugh, 2007). Εν αντιθέσει με αυτά τα αποτελέσματα, σε μία άλλη έρευνα με μεγάλο αριθμό ατόμων με χρόνια, βαριά εξάρτηση στο αλκοόλ παρατηρήθηκε ότι, η ναλτρεξόνη δεν εμποδίζει ή καθυστερεί την υποτροπή, αλλά ούτε μειώνει την προσλαμβανόμενη ποσότητα αλκοόλ (Krystal, Cramer, Krol, Kirk & Rosenhenck, 2001).

Όμοια με την ναλτρεξόνη, η ναλμεφένη είναι ένας ανταγωνιστής των μ και δ υποδοχέων των οπιοειδών και έχει εν μέρει αγωνιστικές ιδιότητες στους κ υποδοχείς (Bart, Schluger, Borg, Ho, Bidlack & Kreek, 2005). Σε εξαρτημένα από το αλκοόλ άτομα, η φαρμακευτική αγωγή με ναλμεφένη, έχει υποστηριχθεί ότι είναι αρκετά αποτελεσματική στη μείωση της υποτροπής από τη συμπεριφορά υπερβολικής κατανάλωσης, ενώ παράλληλα αυξάνει και τη διάρκεια της αποχής. Εκτός από τις επιδράσεις της για τη θεραπεία του αλκοολισμού, έχει διαπιστωθεί ότι είναι ασφαλής και ότι σε οποιαδήποτε δόση μπορεί να ασκήσει τη δράση της (Mason, Ritvo, Morgan, Salvato, Goldberg, Welch et al., 1994). Πέρα από την μείωση της υπερβολικής κατανάλωσης, όπως έχει αποδειχθεί η ναλμεφένη μειώνει αποτελεσματικά τη συνολική κατανάλωση αλκοόλ, ενώ συστήνεται ιδιαίτερα για άτομα που είναι ανίκανα να μειώσουν την κατανάλωση αλκοόλ από μόνα τους (Gual, He, Torup, Van de Brink & Mann, 2013; Mann, Bladstrom, Torup, Gual & Van de Brink, 2013). Σημαντικό χαρακτηριστικό της ναλμεφένης είναι ότι δεν απαιτείται οι ασθενείς να βρίσκονται ήδη σε αποχή κατά τη αρχή της φαρμακευτικής θεραπείας (Mann et al., 2013). Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει αποτελεσματικά τη συνολική κατανάλωση αλκοόλ, από την αρχή της θεραπείας, και σε άτομα που εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα κινδύνου κατανάλωσης. Ενώ, οι δράσεις της είναι μακροπρόθεσμες, διότι έχει βρεθεί ότι και μετά τη διακοπή της θεραπείας, διατηρεί σε αρκετά υψηλά επίπεδα τη συνολική μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ (Van den Brink, Sorensen, Torup, Mann & Gual, 2014). Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν οι επιδράσεις της ναλτρεξόνης και της ναλμεφένης σε αλκοολικούς ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε θεραπεία, διαπιστώθηκε ότι και οι δύο είναι ικανές στο μειώσουν την έντονη επιθυμία για αλκοόλ, αλλά και τις υποκειμενικές επιδράσεις καταστολής που προκαλούνται αμέσως μετά την κατανάλωση

αλκοόλ. Επομένως, υποστηρίζεται ότι και οι δύο ανταγωνιστές οπιοειδών είναι εξίσου αποτελεσματικοί στη θεραπεία του αλκοολισμού (Drobles, Anton, Thomas & Voronin, 2004).

3.3 Δράση στο Γλουταμινικό Σύστημα

Φαρμακευτική θεραπεία για τον αλκοολισμό χρησιμοποιείται επίσης, δρώντας στο γλουταμινικό σύστημα, καθώς και αυτό εμπλέκεται στην εξάρτηση. Η πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική ουσία είναι η ακαμπροσάτη. Οι μηχανισμοί, ωστόσο που διέπουν τις επιδράσεις της ακαμπροσάτης δεν είναι πλήρως σαφείς (Thompson, et al., υπό δημοσίευση). Αρχικά, η μοριακή βάση της ακαμπροσάτης αποτελείται από άλας ασβεστίου της ακετυλ-ομοταυρίνης, το οποίο είναι ένα απλό παράγωγο αμινοξέος. Εφόσον το γλουταμινικό οξύ ανήκει και αυτό στην κατηγορία των αμινοξέων, έχει δομικές ομοιότητες με την ακαμπροσάτη. Η θέση που κυριαρχεί για τη δράση της ακαμπροσάτης είναι ότι αναστέλλει τη δράση του γλουταμινικού στους NMDA υποδοχείς, εμποδίζοντας τις αυξήσεις γλουταμινικού που προκύπτουν κατά τη φάση στέρησης από το αλκοόλ (Littleton, 1995; Dahchour & De Witte, 2000), ενώ πιθανολογείται ότι εμπλέκεται και με τον mGluR5 γλουταμινικό υποδοχέα, δρώντας ως ανταγωνιστής (Blendon & Harris, 2008). Συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι η ακαμπροσάτη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της στέρησης και σε ερεθίσματα που προκαλούν μεγάλες ποσότητες απελευθέρωσης γλουταμίνης, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην υποτροπή (Mann, Kiefer, Spanagel, & Littleton, 2008). Ενώ, άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι η ακαμπροσάτη δρα ως αδύναμος ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων και έχει ρυθμιστικές επιδράσεις στις υπομονάδες του NMDA, αλλάζοντας την πρωτεϊνική τους έκφραση (Rammes, Mahal, Putzke, Parsons, Spielmanns, Pestel et al., 2001). Ωστόσο, με βάση κάποιες έρευνες σε ζώα και ανθρώπους, έχει υποστηριχθεί ότι οι επιδράσεις της ακαμπροσάτης ίσως οφείλονται αποκλειστικά στο ενεργό ασβέστιο του φαρμάκου (Spanagel, Vengeliene, Jadeleit, Fischer, Grindstaff, Zhang et al., 2014).

Η χρήση της ακαμπροσάτης σε άτομα εξαρτημένα από το αλκοόλ, έχει βρεθεί ότι βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της αποχής και της πλήρους αποχής από το αλκοόλ, καθώς και τη μείωση της υπερβολικής κατανάλωσης. Επιπλέον, σε σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών έχει φανεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική και για τα δύο φύλα (Mason & Leher, 2012). Ακόμη, σε μία κλινική δοκιμή θεραπείας με ακαμπροσάτη, βρέθηκε όχι μόνο ότι ενισχύει την αποχή, αλλά και ότι αυτή διατηρείται, σε ορισμένο βαθμό, έπειτα από μία περίοδο χωρίς τη παρουσία φαρμακευτικής αγωγής, γεγονός που εντείνει τη αποτελεσματικότητά της

(Tempesta, Janiri, Bignamini, Chabac & Potgieter, 2000). Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι η ακαμπροσάτη είναι προληπτική έναντι της υποτροπής, έχει διαπιστωθεί ότι δεν επιδρά στην έντονη επιθυμία για αλκοόλ, ενώ συνίσταται μόνο για άτομα που ήδη βρίσκονται σε αποχή και στόχο έχουν τη διατήρηση αυτής (Mason, Goodman, Chabac & Lehert, 2006). Αντιθέτως, σε μία κλινική μελέτη με αλκοολικούς σε θεραπεία με ακαμπροσάτη παρατηρήθηκε ότι, οι επιδράσεις της δεν διαφέρουν από αυτές της χορήγησης εικονικού φαρμάκου για την αύξηση της διάρκειας αποχής, που ίσως οφείλεται στον στόχο των ασθενών, αλλά και στο δείγμα της μελέτης. Συνεπώς, έχει υποστηριχθεί ότι είναι αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ακαμπροσάτης (Berger, Fisher, Broudino, Bohn, Gwyther, Lougo et al., 2013). Επιπλέον, έχουν πραγματοποιηθεί αναλύσεις δεδομένων για την σύγκριση και διάκριση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με ακαμπροσάτη και με ναλτρεξόνη. Τα στοιχεία που προκύπτουν, υποστηρίζουν μία διαφορετική λειτουργικότητα της κάθε φαρμακευτικής ουσίας, η ακαμπροσάτη είναι χρήσιμη για την διατήρηση της αποχής, όταν αυτός είναι ο στόχος, ενώ η ναλτρεξόνη κυρίως για την μείωση της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (Maisel et al., 2012; Rosner, Leucht, Lehert & Soyka, 2008).

3.4 Δράση στο Σεροτονινεργικό Σύστημα

Οι πιο γνωστές φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται, δρώντας στο σεροτονινεργικό σύστημα, για την αντιμετώπιση πτυχών του αλκοολισμού, είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόληψης σεροτονίνης (SSRIs), αν και θεωρούνται κυρίως αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Μία εκ των οποίων είναι η σερτραλίνη, η οποία δρα ως αγωνιστής της σεροτονίνης και πιθανόν μειώνει τη παρορμητικότητα για κατανάλωση αλκοόλ (Thompson et al., υπό δημοσίευση). Συχνά, τα άτομα εξαρτημένα από το αλκοόλ παρουσιάζουν συννοσηρότητα με διαταραχή κατάθλιψης που προϋπάρχει του αλκοολισμού ή εμφανίζεται κατά την περίοδο της στέρησης. Η επίδραση της σερτραλίνης έχει φανεί ότι υπερτερεί, κυρίως, στους αλκοολικούς που δεν εμφανίζουν συννοσηρότητα με κάποια διαταραχή διάθεσης, μειώνοντας σε σημαντικό βαθμό την κατανάλωση αλκοόλ, σε σχέση με τα άτομα που πάσχουν και από κατάθλιψη (Pettinati, Volpicelli, Luck, Kranzler, Rukstalis & Cnaan, 2001). Τα άτομα με συννοσηρότητα φαίνεται ότι επωφελούνται από τη σερτραλίνη, βελτιώνοντας κυρίως τα συμπτώματα κατάθλιψης και όχι τόσο τα συμπτώματα της εξάρτησης από το αλκοόλ (Roy, 1998). Επιπλέον, εμφανίζεται διαφορετική αποτελεσματικότητα της σερτραλίνης ανάλογα με την σοβαρότητα της εξάρτησης. Σε αλκοολικούς με χαμηλό κίνδυνο/σοβαρότητα εξάρτησης η σερτραλίνη

προκαλεί μείωση των ημερών κατανάλωσης και συνδέεται με περισσότερες πιθανότητες διατήρησης της αποχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντιθέτως, στους αλκοολικούς με υψηλότερο κίνδυνο/σοβαρότητα εξάρτησης τα αποτελέσματα της σετραλίνης είναι αρκετά μειωμένα στις μετρήσεις που σχετίζονται με την κατανάλωση, ενώ έχουν περισσότερες πιθανότητες υποτροπής (Pettinati, Volpicelli, Kranzler, Luck, Rukstalis & Cnaan, 2000). Διάκριση στην αποτελεσματικότητα της σετραλίνης έχει παρατηρηθεί και μεταξύ των δύο φύλων σε άτομα με χαμηλή σοβαρότητα εξάρτησης. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι στους άνδρες η σετραλίνη μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο υποτροπής, την ποσότητα κατανάλωσης και ενισχύει την αποχή από το αλκοόλ. Ωστόσο, οι γυναίκες δεν έχουν εμφανίσει κάποια βελτίωση έπειτα από τη θεραπεία με σετραλίνη (Pettinati, Dundon & Lipkin, 2004).

Ένας άλλος εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόληψης σεροτονίνης, που συχνά, χορηγείται θεραπευτικά για τον αλκοολισμό, είναι η φλουοξετίνη. Σε ένα θεραπευτικό πλαίσιο ενός χρόνου με χορήγηση φλουοξετίνης σε άτομα με εξάρτηση από το αλκοόλ και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η δράση της φαρμακευτικής αγωγής επέδρασε στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Οι επιδράσεις της φλουοξετίνης παρέμειναν σταθερές και έπειτα από τρεις μήνες χωρίς φαρμακευτική αγωγή, αλλά δεν σημειώθηκε κάποια πρόοδος. Επιπλέον, προκλήθηκε μόνο μείωση της υπερβολικής κατανάλωσης και όχι πλήρης αποχή από το αλκοόλ (Cornelius, Salloum, Haskett, Daley, Cornelius, Thase et al., 2000). Η φλουοξετίνη έχει βρεθεί ότι μειώνει μόνο την υποκειμενική έντονη επιθυμία για αλκοόλ, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στην πρόληψη της υποτροπής σε δείγμα ατόμων με σοβαρή εξάρτηση στο αλκοόλ και χωρίς κάποια άλλη διαταραχή (Kabel & Petty, 1996).

Συγχρόνως, ένα ακόμη φάρμακο, με επίδραση στο σεροτονινεργικό σύστημα, είναι η ονδανσετρόνη, ανταγωνιστής του 5-HT₃ υποδοχέα σεροτονίνης, ενώ ενδείκνυται κυρίως ως αντιεμετικό. Ωστόσο, λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του, έχει προταθεί για την θεραπεία του αλκοολισμού (Thompson et al., υπό δημοσίευση). Ο 5-HT₃ υποδοχέας σεροτονίνης συμμετέχει στις ενισχυτικές επιδράσεις του αλκοόλ, προκαλώντας αύξηση στη χρήση του (Yoshimoto et al., 1996), επομένως η ονδανσετρόνη που δρα ως ανταγωνιστής του πιθανόν να εμποδίζει αυτές τις ενισχυτικές ιδιότητες του αλκοόλ. Σε πειράματα με επίμυες εξαρτημένους από την αιθανόλη, κατά τη φάση στέρησης, μειώθηκε το άγχος (Le et al., 2006) και η επιθετικότητά τους, έπειτα από την χορήγηση ονδανσετρόνης (McKenzie-Quirk et al., 2005).

Όσον αφορά, την κλινική αποτελεσματικότητα της ονδανσετρόνης στους ανθρώπους με εξάρτηση στο το αλκοόλ, έχει διαπιστωθεί ότι είναι αποτελεσματική μόνο στη μείωση της έντονης επιθυμίας για αλκοόλ στη περίοδο στέρησης και όχι στη διατήρηση της αποχής (Correa, Filho & Baltieri, 2013). Ωστόσο, σε εφήβους που πάσχουν από αλκοολισμό, έχει παρατηρηθεί ότι η ονδανσετρόνη είναι ασφαλής και βελτιώνει σημαντικά τα χαρακτηριστικά κατανάλωσης, μειώνοντας την προσλαμβανόμενη ποσότητα (Dawes, Johnson, Ait-Daoud, Ma & Cornelius, 2005). Παράλληλα, και η αποτελεσματικότητα της ονδανσετρόνης εμφανίζει διακριτές επιδράσεις ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του αλκοολισμού. Η διάκριση αυτή προκύπτει με βάση την πρώιμη και καθυστερημένη ηλικιακή έναρξη της εξάρτησης. Τα άτομα με πρώιμη έναρξη έχουν παρουσιάσει σημαντικότερη βελτίωση στην ελάττωση του αριθμού των αλκοολούχων ποτών και στις συνέπειες που προκαλεί η κατανάλωσή τους, σε σχέση με τα άτομα με καθυστερημένη έναρξη (Kranzler, Pierucci-Lagha, Fein & Hernandez-Avila, 2003). Επίσης, η ονδανσετρόνη, όπως έχει αποδειχθεί, μειώνει αποτελεσματικά και την έντονη επιθυμία για αλκοόλ σε εξαρτημένους με πρώιμη έναρξη, με επακόλουθη μείωση της κατανάλωσης. Όμως, αυτή η μείωση της επιθυμίας εξαρτάται από τη δόση, δηλαδή προκύπτει κυρίως σε μέτριες και υψηλές δόσεις του φαρμάκου, ενώ σε χαμηλές δεν έχει κάποια επίδραση (Johnson, Roache, Ait-Daoud, Zanca & Velazquez, 2002). Γενικότερα, η ονδανσετρόνη αποτελεί μία αποτελεσματική αγωγή για τη θεραπεία του αλκοολισμού κυρίως σε άτομα με πρώιμη έναρξη της εξάρτησης, αλλά και στα άτομα με καθυστερημένη αλλά σε μικρότερο βαθμό (Roache, Wang, Ait-Daoud & Johnson, 2008).

Για την θεραπεία του αλκοολισμού, θεωρείται ότι είναι αποτελεσματικό ένα φάρμακο με διπλή δράση στους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών, η κουετιαπίνη, η οποία είναι ένα άτυπο αντιψυχωσικό με ανταγωνιστική δραστηριότητα στους D1 και D2 ντοπαμινικούς υποδοχείς, αλλά και στους 5-HT_{1A} και 5-HT_{2A} σεροτονινεργικούς υποδοχείς (Moallem & Ray, 2012). Η κουετιαπίνη έχει βρεθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία για την μείωση της έντονης επιθυμίας για αλκοόλ, ακόμη και έπειτα από την κατανάλωση μιας μικρής δόσης αλκοόλ ή έκθεσης σε ερεθίσματα που σχετίζονται με αυτό. Επίσης, η κουετιαπίνη, όπως έχει προκύψει, ελαττώνει αρκετά την τοξίκωση και την καταστολή που προκαλεί το αλκοόλ, σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Συνολικά, τα παρόντα ευρήματα προτείνουν ότι η κουετιαπίνη ίσως είναι αποτελεσματική για την θεραπεία της εξάρτησης από το αλκοόλ (Ray, Chin, Heydari & Miotto, 2011). Επιπλέον, η κουετιαπίνη προλαμβάνει και την υποτροπή, όπως έχει παρατηρηθεί σε άτομα που υποφέρουν από αρκετά έντονη επιθυμία για αλκοόλ και συναισθηματικά συμπτώματα λόγω της στέρησης (Croissant, Klein, Gehrlein, Kniest,

Hermann & Mann, 2006). Ακόμη και σε αλκοολικούς που έχουν συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές, η κουετιαπίνη έχει προκύψει ως μία ωφέλιμη θεραπεία, μειώνοντας ταυτόχρονα τόσο την κατανάλωση και την επιθυμία για αλκοόλ, όσο και τα ψυχιατρικά συμπτώματα (Martinotti, Andreali, Di Nicola, Di Giannantonio, Sarchiapone & Janiri, 2008). Επίσης η κουετιαπίνη έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να μειώσει την παρορμητικότητα που εμφανίζει αυτός ο κλινικός πληθυσμός, και κατ' επέκταση την κατανάλωση αλκοόλ (Moallem & Ray, 2012).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο αλκοολισμός αποτελεί μία σοβαρή και αρκετά συχνή διαταραχή, διότι το αλκοόλ είναι μία ουσία με ελεύθερη πρόσβαση σε όλους και σε οποιαδήποτε στιγμή. Οι λειτουργίες του εγκεφάλου είναι υπεύθυνες για την ενίσχυση της χρήσης αλκοόλ, και συγκεκριμένα οι αλλαγές που συμβαίνουν σε νευροχημικό επίπεδο, στα συστήματα νευροδιαβίβασης, εντός των περιοχών ανταμοιβής του εγκεφάλου. Η απεξάρτηση από το αλκοόλ είναι μία επίπονη διαδικασία καθώς δεν εξαρτάται μόνο από τη θέληση του κάθε ατόμου, διότι η δυσκολία της απεξάρτησης οφείλεται κυρίως στον εγκέφαλο, και τις αλλαγές που υπόκεινται σε αυτόν έπειτα από μία παρατεταμένη περίοδο υπερβολικής χρήσης αλκοόλ.

Η εξάρτηση στο αλκοόλ χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα συμπτώματα, εκ των οποίων κυρίαρχα είναι η λαχτάρα, η ανοχή, το σύνδρομο στέρησης που προκύπτει έπειτα από τη διακοπή του αλκοόλ, και η επακόλουθη υποτροπή. Καταλαμβάνει το 3,3% των θανάτων παγκοσμίως, ενώ ο αλκοολισμός είναι υπεύθυνος για την πρόκληση αρκετών ασθενειών. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε Δυτικούς πολιτισμούς και όχι τόσο συχνά στην Ασία. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην ύπαρξη ενός συγκεκριμένου γονιδίου που είναι προστατευτικό απέναντι στο αλκοόλ. Επομένως, προκύπτει ότι δημιουργείται μία προδιάθεση για την εμφάνιση του αλκοολισμού, που οφείλεται σε κληρονομικούς και γενετικούς παράγοντες. Συχνά, τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού εμφανίζουν νευροανατομικές αλλοιώσεις και νευροχημικές αλλαγές, ακόμη και αν δεν έχουν οι ίδιοι προβλήματα με το αλκοόλ. Όμως, η κληρονομικότητα από μόνη της δεν αυξάνει τον κίνδυνο αλκοολισμού, αλλά αλληλοεπιδρά με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα αίτια που μπορεί να προκύψουν από το περιβάλλον οφείλονται στην λειτουργικότητα της οικογένειας, την επίδραση από τους συνομηλίκους, αλλά και γενικότερα από την κοινωνία. Επιπλέον, και τα χαρακτηριστικά του ατόμου μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου, η προσωπικότητα, η μόρφωση, η πιθανή ύπαρξη άλλων διαταραχών.

Όμως, η κύρια πηγή για την εμφάνιση και διατήρηση του αλκοολισμού προέρχεται από την περιοχή του εγκεφάλου, και κυρίως από την μεσο-φλοιϊκή-μεταιχμιακή ντοπαμινική οδό ανταμοιβής, όπου μέσω αυτής επηρεάζονται τα συστήματα της ανταμοιβής σε νευρωνικό και νευροχημικό επίπεδο. Το αλκοόλ μειώνει την ενεργοποίηση των περιοχών ανταμοιβής, όπως είναι ο επικλινής πυρήνας και το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο, ενώ εμποδίζει την ενεργοποίηση αυτών των περιοχών για να βιώσει το άτομο κάποιο άλλο είδος ανταμοιβής, πέρα από το

αλκοόλ. Επιπλέον, διαταράσσεται η συνδεσιμότητα και επικοινωνία μεταξύ των περιοχών ανταμοιβής. Σημαντικό είναι ότι μειώνεται γενικότερα ο όγκος του δικτύου ανταμοιβής, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η εξάρτηση, ενώ κάποιες από τις μειώσεις δεν ανακάμπτουν ακόμη και μετά την απεξάρτηση. Παράλληλα, μειώνεται και ο αριθμός των νευρώνων και των συνάψεων.

Στα συστήματα νευροδιαβίβασης πραγματοποιείται κυρίως η ενίσχυση της χρήσης αλκοόλ. Το σημαντικότερο από όλα, θα μπορούσε να θεωρηθεί, ότι είναι το ντοπαμινικό σύστημα, καθώς το αλκοόλ αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα και έχει αποδειχθεί εκτενώς ότι αυτή η αύξηση συμβάλλει στην ενίσχυση της συμπεριφοράς κατανάλωσης αλκοόλ. Αλλά το αλκοόλ αυξάνει και τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης, ενώ ενισχύει την ανασταλτική δράση του GABA. Επιπλέον, διευκολύνει την διεγερτική λειτουργικότητα του γλουταμινικού οξέος και αυξάνει την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών, κυρίως όμως την ενδορφίνη και εγκεφαλίνη. Αυτές οι επιδράσεις του αλκοόλ ενισχύουν τη συνολική συμπεριφορά κατανάλωσης, ενώ μια πιθανή διακοπή διαταράσσει και πάλι την νευροχημεία του αυτών των συστημάτων και διευκολύνεται η υποτροπή. Γενικότερα όμως, το αλκοόλ μεταβάλλει αρκετές λειτουργίες των συστημάτων διαβίβασης, όπως είναι οι αλλαγές σε επίπεδο υποδοχέων.

Για την αντιμετώπιση του αλκοολισμού υπάρχει μία ποικιλία φαρμάκων, όπου δρουν σε συγκεκριμένους διαβιβαστές και έχουν συγκεκριμένη σκοπιμότητα. Έχουν αναγνωριστεί φάρμακα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου στέρησης, την πρόληψη υποτροπής, αλλά και τη μείωση της κατανάλωσης. Παρ' όλα αυτά καμία φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται να είναι πλήρως αποτελεσματική, καθώς ο αλκοολισμός αποτελεί μία διαταραχή με μεγάλη συχνότητα υποτροπής. Καθίσταται αναγκαία η περαιτέρω μελέτη της αποτελεσματικότητας του κάθε φαρμάκου, ενώ προτείνεται η εξεύρεση νέων φαρμάκων που θα μπορούν να είναι αποτελεσματικά στην ταυτόχρονη αντιμετώπιση περισσότερων συμπτωμάτων της εξάρτησης από το αλκοόλ.

Συνολικά, η παρούσα ανασκόπηση προβάλλει αρκετές πτυχές του αλκοολισμού, καθώς καθίσταται δυνατή μια, σχετικά, πλήρη κατανόηση αυτής της διαταραχής, τόσο στις αλλαγές που προκύπτουν σε επίπεδο εγκεφάλου, αλλά και στα γενικότερα στοιχεία που χαρακτηρίζουν τον αλκοολισμό. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν ορισμένες ελλείψεις, διότι η τρέχουσα βιβλιογραφία για την εξάρτηση από το αλκοόλ είναι αρκετά μεγάλη, και δεν θα μπορούσε να συμπεριληφθεί ολόκληρη στην παρούσα εργασία. Τέλος, προτείνεται περαιτέρω μελέτη των

νευρωνικών μεταβολών στα συστήματα ανταμοιβής, ώστε να επιβεβαιωθούν τα δεδομένα που υπάρχουν, αλλά και των νευροχημικών στοιχείων, διότι αποτελούν αρκετά περίπλοκες αλλαγές, καθώς τα συστήματα αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και είναι αναγκαία η πλήρη κατανόηση αυτών, με σκοπό την εξεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας για τον αλκοολισμό.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Addolorato, G., Balducci, G., Capristo, E., Attilia, M. L., Taggi, F., Gasbarrini, G., & Ceccanti, M. (1999). Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(10), 1596-1604.

Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Stefanini, G. F., & Gasbarrini, G. (2000). Gamma-hydroxybutyric acid: Efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol*, 20(3), 217-222.

Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., Agabio, R., Caputo, F., Capristo, E., . . . Gasbarrini, G. (2006). Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine*, 119(3), 276.e13-276.e18.

Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Vonghia, L., Mirijello, A., . . . Gasbarrini, G. (2007). Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: Randomized, double-blind controlled study. *Lancet*, 370(9603), 1915-1922.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Bailey, C. P., Andrews, N., McKnight, A. T., Hughes, J., & Little, H. J. (2000). Prolonged changes in neurochemistry of dopamine neurones after chronic ethanol consumption. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66(1), 153-161.

Barson, J. R., Carr, A. J., Soun, J. E., Sobhani, N. C., Rada, P., Leibowitz, S. F., & Hoebel, B. G. (2010). Opioids in the hypothalamic paraventricular nucleus stimulate ethanol intake. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(2), 214-222.

Bart, G., Schluger, J. H., Borg, L., Ho, A., Bidlack, J. M., & Kreek, M. J. (2005). Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: Partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology*, 30(12), 2254-2262.

Bayard, M., McIntyre, J., Hill, K. R., Woodside, J. (2004). Alcohol Withdrawal Syndrome. *American Academy of Family Physicians*, 69(11), 1443-1450.

Becker, H.C. (2009). Alcohol Dependence, Withdrawal, and Relapse. *Alcohol Research & Health* 31, 348–361.

- Benjamin, D., Grant, E. R., & Pohorecky, L. A. (1993). Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Research*, *621*(1), 137-140.
- Beresford, T. P., Arciniegas, D. B., Alfors, J., Clapp, L., Martin, B., Du, Y., . . . Davatzikos, C. (2006). Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *30*(11), 1866-1870.
- Berger, L., Fisher, M., Brondino, M., Bohn, M., Gwyther, R., Longo, L., . . . Garbutt, J. C. (2013). Efficacy of acamprosate for alcohol dependence in a family medicine setting in the United States: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *37*(4), 668-674.
- Blednov, Y. A., & Harris, R.A. (2008). Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) regulation of ethanol sedation, dependence and consumption: Relationship to acamprosate actions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(6), 775-793.
- Bleich, S., Sperling, W., Degner, D., Graesel, E., Bleich, K., Wilhelm, J., . . . Kornhuber, J. (2003). Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure. A volumetric MRI study. *Alcohol and Alcoholism*, *38*(1), 40-44.
- Bierut, L. J., Agrawal, A., Bucholz, K. K., Doheny, K. F., Laurie, C., Pugh, E., . . . Rice, J. P. (2010). A genome-wide association study of alcohol dependence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(11), 5082-5087.
- Birley, A. J., James, M. R., Dickson, P. A., Montgomery, G. W., Heath, A. C., Whitfield, J. B., & Martin, N. G. (2008). Association of the gastric alcohol dehydrogenase gene ADH7 with variation in alcohol metabolism. *Human Molecular Genetics*, *17*(2), 179-189.
- Boileau, I., Assaad, J.M., Pihl, R. O., Benkelfat, C., Leyton, M., Diksic, M., . . . Dagher, A. (2003). Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse*, *49*(4), 226-231.
- Braus, D. F., Wrase, J., Grüsser, S., Hermann, D., Ruf, M., Flor, H., . . . Heinz, A. (2001). Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *Journal of Neural Transmission*, *108*(7), 887-894.

- Brodie, M. S., Pesold, C., & Appel, S. B. (1999). Ethanol directly excites dopaminergic ventral tegmental area reward neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(11), 1848-1852.
- Burkhardt, J. M., & Adermark, L. (2014). Locus of onset and subpopulation specificity of in vivo ethanol effect in the reciprocal ventral tegmental area-nucleus accumbens circuit. *Neurochemistry International*, 76, 122-130.
- Cadete-Leite, A., Alves, M. C., Tavares, M. A., & Paula-Barbosa, M. M. (1990). Effects of chronic alcohol intake and withdrawal on the prefrontal neurons and synapses. *Alcohol*, 7(2), 145-152.
- Campbell, A. D., Kohl, R. R., & McBride, W. J. (1996). Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated somatodendritic dopamine release. *Alcohol*, 13(6), 569-574.
- Campbell, A. D., & McBride, W. J. (1995). Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 51(4), 835-842.
- Carpenter, K. M., & Hasin, D. S. (2001). Reliability and discriminant validity of the type I/II and type A/B alcoholic subtype classifications in untreated problem drinkers: A test of the apollonian-dionysian hypothesis. *Drug and Alcohol Dependence*, 63(1), 51-67.
- Chang, G. Q., Barson, J. R., Karatayev, O., Chang, S. Y., Chen, Y. W., & Leibowitz, S. F. (2010). Effect of chronic ethanol on enkephalin in the hypothalamus and extra-hypothalamic areas. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(5), 761-770.
- Cohen-Gilbert, E., Sneider J. T., Crowley, D. J., Rosso, I. M., Jensen, J. E., Silveri, M. M. (Article In press). Impact of family history of alcoholism on glutamine/glutamate ratio in anterior cingulate cortex in substance-naïve adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*.
- Colombo, G., Agabio, R., Carai, M. A. M., Lobina, C., Pani, M., Reali, R., . . . Gessa, G. L. (2000). Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I - preclinical evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(1), 58-66.
- Colombo, G., Agabio, R., Lobina, C., Reali, R., Fadda, F., & Gessa, G. L. (1995). Cross-tolerance to ethanol and γ -hydroxybutyric acid. *European Journal of Pharmacology*, 273(3), 235-238.

- Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Haskett, R. F., Daley, D. C., Cornelius, M. D., Thase, M. E., & Perel, J. M. (2000). Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: A 1-year follow-up study. *Addictive Behaviors, 25*(2), 307-310.
- Corrêa Filho, J. M., & Baltieri, D. A. (2013). A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men withdrawing from alcohol in Brazil. *Addictive Behaviors, 38*(4), 2044-2051.
- Croissant, B., Klein, O., Gehrlein, L., Kniest, A., Hermann, D., Diehl, A., & Mann, K. (2006). Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: A case series. *European Psychiatry, 21*(8), 570-573.
- Dager, A. D., McKay, D. R., Kent, J. W., Jr., Curran, J. E., Knowles, E., Sprooten, E., . . . Glahn, D. C. (2014). Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology, 40*(2), 412-420.
- Dahchour, A., & De Witte, P. (2000). Ethanol and amino acids in the central nervous system: Assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Progress in Neurobiology, 60*(4), 343-362.
- Davidson, D., Wirtz, P. W., Gulliver, S. B., & Longabaugh, R. (2007). Naltrexone's suppressant effects on drinking are limited to the first 3 months of treatment. *Psychopharmacology, 194*(1), 1-10.
- Davis, K. M., & Wu, J. Y. (2001). Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *Journal of Biomedical Science, 8*(1), 7-19.
- Dawes, M. A., Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Ma, J. Z., & Cornelius, J. R. (2005). A prospective, open-label trial of ondansetron in adolescents with alcohol dependence. *Addictive Behaviors, 30*(6), 1077-1085.
- De Goeij, M. C. M., Suhrcke, M., Toffolutti, V., van de Mheen, D., Schoenmakers, T. M., & Kunst, A. E. (2015). How economic crises affect alcohol consumption and alcohol-related health problems: A realist systematic review. *Social Science and Medicine, 131*, 131-146.
- De Greck, M., Supady, A., Thiemann, R., Tempelmann, C., Bogerts, B., Forschner, L., . . . Northoff, G. (2009). Decreased neural activity in reward circuitry during personal reference in abstinent alcoholics-A fMRI study. *Human Brain Mapping, 30*(5), 1691-1704.

- Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G. L., & Rossetti, Z. L. (1993). Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: Electrophysiological and biochemical evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(17), 7966-7969.
- Drobes, D. J., Anton, R. F., Thomas, S. E., & Voronin, K. (2004). Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *28*(9), 1362-1370.
- Epstein, E. E., Labouvie, E., McCrady, B. S., Jensen, N. K., & Hayaki, J. (2002). A multi-site study of alcohol subtypes: Classification and overlap of unidimensional and multi-dimensional typologies. *Addiction*, *97*(8), 1041-1053.
- Erdozain, A. M., & Callado, L. F. (2014). Neurobiological alterations in alcohol addiction: A review. [Alteraciones neurobiológicas en el alcoholismo: Revisión] *Adicciones*, *26*(4), 360-370.
- European Medicines Agency (2010). *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf
- Forbes, E. E., Rodriguez, E. E., Musselman, S., & Narendran, R. (2014). Prefrontal response and frontostriatal functional connectivity to monetary reward in abstinent alcohol-dependent young adults. *PLoS ONE*, *9*(5). e94640. doi:10.1371/journal.pone.0094640
- Foster, J. H., Marshall, E. J., & Peters, T. J. (1998). Predictors of relapse to heavy drinking in alcohol dependent subjects following alcohol detoxification - the role of quality of life measures, ethnicity, social class, cigarette and drug use. *Addiction Biology*, *3*(3), 333-343.
- Gallimberti, L., Ferri, M., Ferrara, S. D., Fadda, F., & Gessa, G. L. (1992). Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: A double-blind study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *16*(4), 673-676.
- Global Anatomy Home Page. Reward and reinforcement 1, pp. 963-976. Retrieved from www.neuroanatomy.wisc.edu library.
- Gorman, D. M. (1988). Employment, stressful life events and the development of alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *22*(1-2), 151-159.

- Griffin Iii, W. C., Haun, H. L., Hazelbaker, C. L., Ramachandra, V. S., & Becker, H. C. (2014). Increased extracellular glutamate in the nucleus accumbens promotes excessive ethanol drinking in ethanol dependent mice. *Neuropsychopharmacology*, *39*(3), 707-717.
- Grüsser, S. M., Wrase, J., Klein, S., Hermann, D., Smolka, M. N., Ruf, M., . . . Heinz, A. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology*, *175*(3), 296-302.
- Gual, A., He, Y., Torup, L., Van den Brink, W., & Mann, K. (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(11), 1432-1442.
- Hanson, D. J. (2013). Historical evolution of alcohol consumption in society. *Alcohol Science, Policy and Public Health*, 1-14. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199655786.003.0001 Retrieved from www.oxfordscholarship.com
- Hardie, T. L., Moss, H. B., & Lynch, K. G. (2008). Sex differences in the heritability of alcohol problems. *American Journal on Addictions*, *17*(4), 319-327.
- Harrell, Z. A. T., Slane, J. D., & Klump, K. L. (2009). Predictors of alcohol problems in college women: The role of depressive symptoms, disordered eating, and family history of alcoholism. *Addictive Behaviors*, *34*(3), 252-257.
- Heath, A. C., Whitfield, J. B., Martin, N. G., Pergadia, M. L., Goate, A. M., Lind, P. A., . . . Montgomery, G. W. (2011). A quantitative-trait genome-wide association study of alcoholism risk in the community: Findings and implications. *Biological Psychiatry*, *70*(6), 513-518.
- Hemmingsson, T., Lundberg, I., Diderichsen, F., & Allebeck, P. (1998). Explanations of social class differences in alcoholism among young men. *Social Science and Medicine*, *47*(10), 1399-1405.
- Hermann, D., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Hoerst, M., Frischknecht, U., Tunc-Skarka, N., . . . Sommer, W. H. (2012). Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biological Psychiatry*, *71*(11), 1015-1021.
- Hill, K. G., Hawkins, J. D., Bailey, J. A., Catalano, R. F., Abbott, R. D., & Shapiro, V. B. (2010). Person-environment interaction in the prediction of alcohol abuse and alcohol dependence in adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, *110*(1-2), 62-69.

Ho, P., Shih, M., Ma, K., Huang, W., Ho, K. K., Yen, C., . . . Huang, S. -. (2011). Availability of the serotonin transporter in patients with alcohol dependence. *World Journal of Biological Psychiatry, 12*(2), 134-142.

Hodge, C. W., Kelley, S. P., Bratt, A. M., Iller, K., Schroeder, J. P., & Besheer, J. (2004). 5-HT_{3A} receptor subunit is required for 5-HT₃ antagonist-induced reductions in alcohol drinking. *Neuropsychopharmacology, 29*(10), 1807-1813.

Hodge, C. W., Samson, H. H., & Chappelle, A. M. (1997). Alcohol self-administration: Further examination of the role of dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 21*(6), 1083-1091.

Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C., & King, D. (1999). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Canadian Medical Association Journal, 160*(5), 649-655.

Hu, J., Henry, S., Gallezot, J., Ropchan, J., Neumaier, J. F., Potenza, M. N., . . . Neumeister, A. (2010). Serotonin 1B receptor imaging in alcohol dependence. *Biological Psychiatry, 67*(9), 800-803.

Jin, Z., Bhandage, A. K., Bazov, I., Kononenko, O., Bakalkin, G., Korpi, E. R., & Birnir, B. (2014). Expression of specific ionotropic glutamate and GABA-A receptor subunits is decreased in central amygdala of alcoholics. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 288*(8), 1-9.

Johnson, B. A., Roache, J. D., Ait-Daoud, N., Zanca, N. A., & Velazquez, M. (2002). Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology, 160*(4), 408-413.

Kabel, D. I., & Petty, F. (1996). A placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: Adjunctive pharmacotherapy during and after inpatient treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 20*(4), 780-784.

Karkhanis, A. N., Rose, J. H., Huggins, K. N., Konstantopoulos, J. K., & Jones, S. R. (2015). Chronic intermittent ethanol exposure reduces presynaptic dopamine neurotransmission in the mouse nucleus accumbens. *Drug and Alcohol Dependence, 150*, 24-30.

Kim, S. M., Han, D. H., Min, K. J., Kim, B., & Cheong, J. H. (2014). Brain activation in response to craving- and aversion-inducing cues related to alcohol in patients with alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence, 141*, 124-131.

- Korbo, L. (1999). Glial cell loss in the hippocampus of alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(1), 164-168.
- Krystal, J. H., Cramer, J. A., Krol, W. F., Kirk, G. F., & Rosenheck, R. A. (2001). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine*, 345(24), 1734-1739.
- Kranzler, H. R., Pierucci-Lagha, A., Feinn, R., & Hernandez-Avila, C. (2003). Effects of ondansetron in early- versus late-onset alcoholics: A prospective, open-label study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(7), 1150-1155.
- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral Cortex*, 13(10), 1064-1071.
- Krystal, J. H., Petrakis, I. L., Limoncelli, D., Webb, E., Gueorgueva, R., D'Souza, D. C., . . . Charney, D. S. (2003). Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 2020-2028.
- Kumar, S., Kralic, J. E., O'Buckley, T. K., Grobin, A. C., & Morrow, A. L. (2003). Chronic ethanol consumption enhances internalization of $\alpha 1$ subunit-containing GABAA receptors in cerebral cortex. *Journal of Neurochemistry*, 86(3), 700-708.
- Laakso, M. P., Vaurio, O., Savolainen, L., Repo, E., Soininen, H., Aronen, H. J., & Tiihonen, J. (2000). A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behavioural Brain Research*, 109(2), 177-186.
- Läck, A. K., Diaz, M. R., Chappell, A., DuBois, D. W., & McCool, B. A. (2007). Chronic ethanol and withdrawal differentially modulate pre- and postsynaptic function at glutamatergic synapses in rat basolateral amygdala. *Journal of Neurophysiology*, 98(6), 3185-3196.
- Lam, M. P., Nurmi, H., Rouvinen, N., Kiiianmaa, K., & Gianoulakis, C. (2010). Effects of acute ethanol on β -endorphin release in the nucleus accumbens of selectively bred lines of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Psychopharmacology*, 208(1), 121-130.
- Latt, N. C., Jurd, S., Houseman, J., & Wutzke, S. E. (2002). Naltrexone in alcohol dependence: A randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Medical Journal of Australia*, 176(11), 530-534.

- Lê, A. D., Funk, D., Harding, S., Juzytsch, W., Fletcher, P. J., & Shaham, Y. (2006). Effects of dexfenfluramine and 5-HT₃ receptor antagonists on stress-induced reinstatement of alcohol seeking in rats. *Psychopharmacology*, *186*(1), 82-92.
- Lebedev, A. A., Droblenkov, A. V., & Shabanov, P. D. (2008). Structural changes in mesocorticolimbic dopaminergic system of the brain during long-term alcoholization in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *146*(6), 816-819.
- Lejoyeux, M., Solomon, J., & Adès, J. (1998). Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism*, *33*(6), 563-575.
- Li, D., Zhao, H., & Gelernter, J. (2012). Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 5041ys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Human Genetics*, *131*(5), 725-737.
- Liang, J., Zhang, N., Cagetti, E., Houser, C. R., Olsen, R. W., & Spigelman, I. (2006). Chronic intermittent ethanol-induced switch of ethanol actions from extrasynaptic to synaptic hippocampal GABA_A receptors. *Journal of Neuroscience*, *26*(6), 1749-1758.
- Lindemeyer, A. K., Liang, J., Marty, V. N., Meyer, E. M., Suryanarayanan, A., Olsen, R. W., & Spigelman, I. (2014). Ethanol-induced plasticity of GABA_A receptors in the basolateral amygdala. *Neurochemical Research*, *39*(6), 1162-1170.
- Littleton, J. (1995). Acamprosate in alcohol dependence: How does it work? *Addiction*, *90*(9), 1179-1188.
- Liu, W., Thielen, R. J., Rodd, Z. A., & McBride, W. J. (2006). Activation of serotonin-3 receptors increases dopamine release within the ventral tegmental area of wistar and alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol*, *40*(3), 167-176.
- Logrip, M. L., Janak, P. H., & Ron, D. (2009). Blockade of ethanol reward by the kappa opioid receptor agonist U50,488H. *Alcohol*, *43*(5), 359-365.
- Lovallo, W. R., Enoch, M., Yechiam, E., Glahn, D. C., Acheson, A., Sorocco, K. H., . . . Goldman, D. (2014). Differential impact of serotonin transporter activity on temperament and behavior in persons with a family history of alcoholism in the Oklahoma family health patterns project. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *38*(6), 1575-1581.

- Maisel, N. C., Blodgett, J. C., Wilbourne, P. L., Humphreys, K., & Finney, J. W. (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: When are these medications most helpful? *Addiction, 108*(2), 275-293.
- Makris, N., Oscar-Berman, M., Jaffin, S. K., Hodge, S. M., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., . . . Harris, G. J. (2008). Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biological Psychiatry, 64*(3), 192-202.
- Maldonado, R. (2003). *Molecular Biology of Drug Addiction*. Totowa, New Jersey: Human Press.
- Mann, K., Bladström, A., Torup, L., Gual, A., & Van Den Brink, W. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological Psychiatry, 73*(8), 706-713.
- Mann, K., Kiefer, F., Spanagel, R., & Littleton, J. (2008). Acamprosate: Recent findings and future research directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32*(7), 1105-1110.
- Martinotti, G., Andreoli, S., di Nicola, M., di Giannantonio, M., Sarchiapone, M., & Janiri, L. (2008). Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Human Psychopharmacology, 23*(5), 417-424.
- Mason, B. J., Goodman, A. M., Chabac, S., & Lehert, P. (2006). Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: The role of patient motivation. *Journal of Psychiatric Research, 40*(5), 383-393.
- Mason, B. J., & Lehert, P. (2012). Acamprosate for alcohol dependence: A sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36*(3), 497-508.
- Mason, B. J., Ritvo, E. C., Morgan, R. O., Salvato, F. R., Goldberg, G., Welch, B., & Mantero-Atienza, E. (1994). A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 18*(5), 1162-1167.
- McBride, W. J., Chernet, E., Dyr, W., Lumeng, L., & Li, T. -. (1993). Densities of dopamine D2 receptors are reduced in CNS regions of alcohol-preferring P rats. *Alcohol, 10*(5), 387-390.

McCutcheon, V. V., Lessov-Schlaggar, C. N., Steinley, D., & Bucholz, K. K. (2014). Social network drinking and family history contribute equally to first-onset alcohol dependence in high risk adults. *Drug and Alcohol Dependence, 141*, 145-148.

McKenzie-Quirk, S. D., Girasa, K. A., Allan, A. M., & Miczek, K. A. (2005). 5-HT₃ receptors, alcohol and aggressive behavior in mice. *Behavioural Pharmacology, 16*(3), 163-169.

Miguel-Hidalgo, J. J., Overholser, J. C., Meltzer, H. Y., Stockmeier, C. A., & Rajkowska, G. (2006). Reduced glial and neuronal packing density in the orbitofrontal cortex in alcohol dependence and its relationship with suicide and duration of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 30*(11), 1845-1855.

Miranda-Morales, R. S., Spear, N. E., Nizhnikov, M. E., Molina, J. C., & Abate, P. (2012). Role of mu, delta and kappa opioid receptors in ethanol-reinforced operant responding in infant rats. *Behavioural Brain Research, 234*(2), 267-277.

Moallem, N., & Ray, L. A. (2012). Quetiapine improves response inhibition in alcohol dependent patients: A placebo-controlled pilot study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 100*(3), 490-493.

Moss, H. B., Chen, C. M., & Yi, H. (2007). Subtypes of alcohol dependence in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence, 91*(2-3), 149-158.

Moos, R. H., & Moos, B. S. (2006). Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction, 101*(2), 212-222.

Muzyk, A. J., Leung, J. G., Nelson, S., Embury, E. R., & Jones, S. R. (2013). The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *American Journal on Addictions, 22*(2), 113-118.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2009). Neuroscience: Pathways to Alcohol Dependence. Alcohol Alert. Retrieved from <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/AA77/AA77.htm>.

Ozsoy, S., Durak, A. C., & Esel, E. (2013). Hippocampal volumes and cognitive functions in adult alcoholic patients with adolescent-onset. *Alcohol, 47*(1), 9-14.

Παναγής, Γ. (2002). *Νευροεπιστήμη της συμπεριφοράς*. Αθήνα: Πασχαλίδης.

- Park, S. Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M. X., Dolan, R. J., Wrase, J., & Heinz, A. (2010). Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *Journal of Neuroscience*, *30*(22), 7749-7753.
- Peppers, M. P. (1996). Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy*, *16*(1 I), 49-58.
- Peris, J., Eppler, B., Hu, M., Walker, D. W., Hunter, B. E., Mason, K., & Anderson, K. J. (1997). Effects of chronic ethanol exposure on GABA receptors and GABA(B) receptor modulation of 3H-GABA release in the hippocampus. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *21*(6), 1047-1052.
- Peterson, V. L., McCool, B. A., & Hamilton, D. A. (2015). Effects of ethanol exposure and withdrawal on dendritic morphology and spine density in the nucleus accumbens core and shell. *Brain Research*, *1594*, 125-135.
- Pettinati, H. M., Dundon, W., & Lipkin, C. (2004). Gender differences in response to sertraline pharmacotherapy in type A alcohol dependence. *American Journal on Addictions*, *13*(3), 236-247.
- Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Luck, G., Kranzler, H. R., Rukstalis, M. R., & Cnaan, A. (2001). Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *21*(2), 143-153.
- Potthast, N., Neuner, F., & Catani, C. (2014). The contribution of emotional maltreatment to alcohol dependence in a treatment-seeking sample. *Addictive Behaviors*, *39*(5), 949-958.
- Racz, I., Schürmann, B., Karpushova, A., Reuter, M., Cichon, S., Montag, C., . . . Zimmer, A. (2008). The opioid peptides enkephalin and β -endorphin in alcohol dependence. *Biological Psychiatry*, *64*(11), 989-997.
- Rajmohan, V., Sushil, K., & Mohandas, E. (2013). A double blind randomised comparison of chlordiazepoxide and lorazepam in alcohol withdrawal. *Asian Journal of Psychiatry*, *6*(5), 401-403.
- Ramanujam, R., Padma, L., Swaminath, G., & Thimmaiah, R. S. (2015). A comparative study of the clinical efficacy and safety of lorazepam and chlordiazepoxide in alcohol dependence syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *9*(3), FC10-FC13.

Rammes, G., Mahal, B., Putzke, J., Parsons, C., Spielmanns, P., Pestel, E., . . . Schadrack, J. (2001). The anti-craving compound acamprosate acts as a weak NMDA-receptor antagonist, but modulates NMDA-receptor subunit expression similar to memantine and MK-801. *Neuropharmacology*, *40*(6), 749-760.

Ravindran, C. R. M., & Ticku, M. K. (2006). Tyrosine kinase phosphorylation of GABAA receptor $\alpha 1$, $\beta 2$ and $\gamma 2$ subunits following chronic intermittent ethanol (CIE) exposure of cultured cortical neurons of mice. *Neurochemical Research*, *31*(9), 1111-1118.

Ravindran, C. R. M., Mehta, A. K., & Ticku, M. K. (2007). Effect of chronic administration of ethanol on the regulation of tyrosine kinase phosphorylation of the GABAA receptor subunits in the rat brain. *Neurochemical Research*, *32*(7), 1179-1187.

Ray, L. A., Chin, P. F., Heydari, A., & Miotto, K. (2011). A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. *Psychopharmacology*, *217*(3), 341-351.

Rehm, J. and Shield, K.D. and Rehm, M.X. and Gmel Jr., G., & Frick, U. (2012). *Alcohol consumption, alcohol dependence, and attributable burden of disease in Europe: potential gains from effective interventions for alcohol dependence*. Toronto: Center of Addiction and Mental Health.

Roache, J. D., Wang, Y., Ait-Daoud, N., & Johnson, B. A. (2008). Prediction of serotonergic treatment efficacy using age of onset and type A/B typologies of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *32*(8), 1502-1512.

Roberto, M., Bajo, M., Crawford, E., Madamba, S. G., & Siggins, G. R. (2006). Chronic ethanol exposure and protracted abstinence alter NMDA receptors in central amygdala. *Neuropsychopharmacology*, *31*(5), 988-996.

Roberto, M., Madamba, S. G., Moore, S. D., Tallent, M. K., & Siggins, G. R. (2003). Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(4), 2053-2058.

Roberto, M., Madamba, S. G., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., & Siggins, G. R. (2004). Increased GABA release in the central amygdala of ethanol-dependent rats. *Journal of Neuroscience*, *24*(45), 10159-10166.

- Roberto, M., Schweitzer, P., Madamba, S. G., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., & Siggins, G. R. (2004). Acute and chronic ethanol alter glutamatergic transmission in rat central amygdala: An in vitro and in vivo analysis. *Journal of Neuroscience*, *24*(7), 1594-1603.
- Roberts, A. J., McDonald, J. S., Heyser, C. J., Kieffer, B. L., Matthes, H. W. D., Koob, G. F. & Gold, L. H. (2000). μ -Opioid receptor knock out mice do not self-administer alcohol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *293*(3), 1002-1008.
- Rodd, Z. A., Bell, R. L., McQueen, V. K., Davids, M. R., Hsu, C. C., Murphy, J. M., . . . McBride, W. J. (2005). Chronic ethanol drinking by alcohol-preferring rats increases the sensitivity of the posterior ventral tegmental area to the reinforcing effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*(3), 358-366.
- Rösner, S., Leucht, S., Leher, P., & Soyka, M. (2008). Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: Evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(1), 11-23.
- Roy, A. (1998). Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biological Psychiatry*, *44*(7), 633-637.
- Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., Ponce, G., & Palomo, T. (2001). Naltrexone versus acamprosate: One year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol and Alcoholism*, *36*(5), 419-425.
- Samek, D. R., Keyes, M. A., Iacono, W. G., & McGue, M. (2013). Peer deviance, alcohol expectancies, and adolescent alcohol use: Explaining shared and nonshared environmental effects using an adoptive sibling pair design. *Behavior Genetics*, *43*(4), 286-296.
- Schreiber, R., & Freund, W. -. (2000). Glutamate transport is downregulated in the cerebral cortex of alcohol-preferring rats. *Medical Science Monitor*, *6*(4), 649-652.
- Seo, D., Lacadie, C. M., Tuit, K., Hong, K., Todd Constable, R., & Sinha, R. (2013). Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, *70*(7), 727-739.
- Shin, S. H., Edwards, E. M., & Heeren, T. (2009). Child abuse and neglect: Relations to adolescent binge drinking in the national longitudinal study of adolescent health (AddHealth) study. *Addictive Behaviors*, *34*(3), 277-280.

Silberman, Y., Ariwodola, O. J., & Weiner, J. L. (2009). Differential effects of GABAB autoreceptor activation on ethanol potentiation of local and lateral paracapsular GABAergic synapses in the rat basolateral amygdala. *Neuropharmacology*, *56*(5), 886-895.

Sintov, N. D., Kendler, K. S., Young-Wolff, K. C., Walsh, D., Patterson, D. G., & Prescott, C. A. (2010). Empirically defined subtypes of alcohol dependence in an Irish family sample. *Drug and Alcohol Dependence*, *107*(2-3), 230-236.

Sirohi, S., Bakalkin, G., Walker B. M., (2012). Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa opioid receptor system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *5*, 1-12.

Sorocco, K. H., Carnes, N. C., Cohoon, A. J., Vincent, A. S., & Lovallo, W. R. (2015). Risk factors for alcoholism in the Oklahoma family health patterns project: Impact of early life adversity and family history on affect regulation and personality. *Drug and Alcohol Dependence*, *150*, 38-45.

Spanagel, R., Vengeliene, V., Jandeleit, B., Fischer, W. -, Grindstaff, K., Zhang, X., . . . Kiefer, F. (2014). Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacology*, *39*(4), 783-791.

Spanagel, R., Zink, M., Sommer, W. H. (2013). Neurobiology of Alcohol Addiction. In D.W. Pfaff (Ed.), *Neuroscience in the 21st Century*, (pp. 2745-2773). University of Heidelberg: Germany. DOI 10.1007/978-1-4614-1997-6_107.

Stoehr, J. D. (2006). *The Neurobiology of Addiction*. Chelsea House: Philadelphia.

Streeton, C., & Whelan, G. (2001). Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, *36*(6), 544-552.

Storvik, M., Häkkinen, M., Tupala, E., & Tiihonen, J. (2012). Whole-hemisphere autoradiography of 5-HT 1B receptor densities in postmortem alcoholic brains. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *202*(3), 264-270.

Sullivan, E. V., Deshmukh, A., De Rosa, E., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2005). Striatal and forebrain nuclei volumes: Contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biological Psychiatry*, *57*(7), 768-776.

Szabo, Z., Owonikoko, T., Peyrot, M., Varga, J., Mathews, W. B., Ravert, H. T., . . . Wand, G. (2004). Positron emission tomography imaging of the serotonin transporter in subjects with a history of alcoholism. *Biological Psychiatry*, *55*(7), 766-771.

Tapert, S. F., Brown, G. G., Baratta, M. V., & Brown, S. A. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive Behaviors*, *29*(1), 33-50.

Tempesta, E., Janiri, L., Bignamini, A., Chabac, S., & Potgieter, A. (2000). Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: A placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, *35*(2), 202-209.

Thoma, R., Mullins, P., Ruhl, D., Monnig, M., Yeo, R. A., Caprihan, A., . . . Gasparovic, C. (2011). Perturbation of the glutamate-glutamine system in alcohol dependence and remission. *Neuropsychopharmacology*, *36*(7), 1359-1365.

Thompson, A., Owens, L., Pushpakom, S. P., Faizal, M., & Pirmohamed, M. (Article in press). Pharmacotherapy for alcohol dependence: A stratified approach. *Pharmacology and Therapeutics*.

Trantham-Davidson, H., Burnett, E. J., Gass, J. T., Lopez, M. F., Mulholland, P. J., Centanni, S. W., . . . Judson Chandler, L. (2014). Chronic alcohol disrupts dopamine receptor activity and the cognitive function of the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *34*(10), 3706-3718.

Tseng, A., Nguyen, K., Hamid, A., Garg, M., Marquez, P., & Lutfy, K. (2013). The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward. *Neuropharmacology*, *73*, 290-300.

Tupala, E., Hall, H., Bergström, K., Särkioja, T., Räsänen, P., Mantere, T., . . . Tiihonen, J. (2001). Dopamine D2/D3-receptor and transporter densities in nucleus accumbens and amygdala of type 1 and 2 alcoholics. *Molecular Psychiatry*, *6*(3), 261-267.

Tupala, E., Hall, H., Mantere, T., Räsänen, P., Särkioja, T., & Tiihonen, J. (2003). Dopamine receptors and transporters in the brain reward circuits of type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *NeuroImage*, *19*(1), 145-155.

Van Den Brink, W., Sorensen, P., Torup, L., Mann, K., & Gual, A. (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, *28*(8), 733-744.

- Vungkhanching, M., Sher, K. J., Jackson, K. M., & Parra, G. R. (2004). Relation of attachment style to family history of alcoholism and alcohol use disorders in early adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(1), 47-53.
- Weiss, F., Parsons, L. H., Schulteis, G., Hyytiä, P., Lorang, M. T., Bloom, F. E., & Koob, G. F. (1996). Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *Journal of Neuroscience*, 16(10), 3474-3485.
- Wetherill, L., Kapoor, M., Agrawal, A., Bucholz, K., Koller, D., Bertelsen, S. E., . . . Foroud, T. (2014). Family-based association analysis of alcohol dependence criteria and severity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(2), 354-366.
- Willinger, U., Lenzinger, E., Hornik, K., Fischer, G., Schönbeck, G., Aschauer, H. N., & Meszaros, K. (2002). Anxiety as a predictor or relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism*, 37(6), 609-612.
- World Health Organization (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (2014). *Global Status Report on alcohol and health*. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf
- Wrase, J., Makris, N., Braus, D. F., Mann, K., Smolka, M. N., Kennedy, D. N., . . . Heinz, A. (2008). Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *American Journal of Psychiatry*, 165(9), 1179-1184.
- Wrase, J., Schlagenhauf, F., Kienast, T., Wüstenberg, T., Birmpohl, F., Kahnt, T., . . . Heinz, A. (2007). Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *NeuroImage*, 35(2), 787-794.
- Yamini, D., Lee, S. H., Avanesyan, A., Walter, M., & Runyon, B. (2014). Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism*, 49(4), 453-456.
- Yan, Q. (1999). Extracellular dopamine and serotonin after ethanol monitored with 5- minute microdialysis. *Alcohol*, 19(1), 1-7.

Yan, Q., Zheng, S., Feng, M., & Yan, S. (2005). Involvement of 5-HT_{1B} receptors within the ventral tegmental area in ethanol-induced increases in mesolimbic dopaminergic transmission. *Brain Research, 1060*(1-2), 126-137.

Yan, Q., Zheng, S., & Yan, S. (2004). Involvement of 5-HT_{1B} receptors within the ventral tegmental area in regulation of mesolimbic dopaminergic neuronal activity via GABA mechanisms: A study with dual-probe microdialysis. *Brain Research, 1021*(1), 82-91.

Yim, H. J., & Gonzales, R. A. (2000). Ethanol-induced increases in dopamine extracellular concentration in rat nucleus accumbens are accounted for by increased release and not uptake inhibition. *Alcohol, 22*(2), 107-115.

Yim, H. J., Schallert, T., Randall, P. K., & Gonzales, R. A. (1998). Comparison of local and systemic ethanol effects on extracellular dopamine concentration in rat nucleus accumbens by microdialysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 22*(2), 367-374.

Yoshimoto, K., McBride, W. J., Lumeng, L., & Li, T. -. (1992). Ethanol enhances the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of HAD and LAD lines of rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16*(4), 781-785.

Yoshimoto, K., Yayama, K., Sorimachi, Y., Tani, J., Ogata, M., Nishimura, A., . . . Komura, S. (1996). Possibility of 5-HT₃ receptor involvement in alcohol dependence: A microdialysis study of nucleus accumbens dopamine and serotonin release in rats with chronic alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 20*(9 SUPPL.), 311A-319A.

Yu, M., & Stiffman, A. R. (2007). Culture and environment as predictors of alcohol abuse/dependence symptoms in American Indian youths. *Addictive Behaviors, 32*(10), 2253-2259.

Zhou, F. C., McKinzie, D. L., Patel, T. D., Lumeng, L., & Li, T. -. (1998). Additive reduction of alcohol drinking by 5-HT_{1A} antagonist WAY 100635 and serotonin uptake blocker fluoxetine in alcohol-preferring P rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 22*(1), 266-269.

Zhou, F. C., Pu, C. F., Murphy, J., Lumeng, L., & Li, T. -. (1994). Serotonergic neurons in the alcohol preferring rats. *Alcohol, 11*(5), 397-403.

Zywiak, W. H., Stout, R. L., Trefry, W. B., Glasser, I., Connors, G. J., Maisto, S. A., & Westerberg, V. S. (2006). Alcohol relapse repetition, gender, and predictive validity. *Journal of Substance Abuse Treatment, 30*(4), 349-353.

