Neuroznanstveni pristup alkoholizmu

Vlahek, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:610736

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Vlahek

Neuroznanstveni pristup alkoholizmu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Vlahek

Neuroznanstveni pristup alkoholizmu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Zrnke Kovačić Petrović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017. /2018.

Mentorica: doc.dr.sc. Zrnka Kovačić Petrović, dr.med.

POPIS KRATICA

DSM – dijagnostički i statistički priručnik

MKB – međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

MRI – magnetska rezonancija

fMRI – funkcionalna megnetska rezonancija

ERP – *eng.event-related potential* - potencijal povezan s podražajem

IQ – kvocijent inteligencije

GABA – gama-amino-maslačna kiselina

CRF – kortikotropin oslobađajući faktor

NAc – nucleus accumbens

RNA – ribonukleinska kiselina

VTA – ventralna tegmentalna area

NMDA – N-metil-D-aspartat

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

LTP – *eng. long term potentiation* - dugoročna potencijacija

MSN – medium spiny neuron

LTD – *eng.long-term depression* - dugoročna depresija

CeA – centralna jezgra amigdale

5-HT3 receptori - serotoninski (5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin) 3 receptori

EEG – elektroencefalografija

BDNF – *eng. brain derived neurotrophic factor* - moždani neurotrofni faktor

SAŽETAK

Naslov rada: Neuroznanstveni pristup alkoholizmu

Autor: Lucija Vlahek

Alkoholizam predstavlja vrlo složen biološki, psihološki i socijalni poremećaj. Alkohol djeluje na brojne moždane strukture, čije su funkcije poznate i dobro istražene, kao i na one čije su funkcije još uvijek predmet istraživanja. Općenito, posljedice prekomjernog unosa alkohola su jasne i odnose se na smanjivanje volumena mnogih neuralnih puteva, što dovodi do slabljenja kognitivnih funkcija, koje se ispituju psihološkim testovima, ali i neuroslikovnim tehnikama poput fMRI. Velik broj studija pokušava objasniti neuralne mehanizme koji su u podlozi stvaranja same navike pijenja u kontekstu neurotransmitorskih sustava, odnosno neurotransmitora, njihovih receptora i moždanih puteva. Neke su spoznaje o molekularnom obrascu alkoholizma, poput poremećaja u modulaciji kortiko-mezolimbično dopaminergičkog sustava, već dulje vrijeme prihvaćene kao objašnjenje nastajanja ovisnosti, dok se druge, poput uloge GABA-ergičkih, glutamatnih, endokanabinoidnih i ostalih sustava još istražuju. Mozak prolazi kroz iznimno velik broj promjena u strukturi i funkciji prilikom razvoja i sazrijevanja te se zbog toga stavlja poseban naglasak na njegovu plastičnost koja bi mogla dati odgovore na uzroke početka ovisničkog ponašanja. Ove promjene se značajnim dijelom odvijaju u adolescenciji i u kontekstu toga razmatra se uloga određenih genetskih i obiteljskih čimbenika koji predisponiraju pojedinca za alkoholizam. Svi prethodno nabrojeni neurotransmitorski mehanizmi i sustavi mogu poslužiti kao mete lijekova koji smanjuju želju za alkoholom te zajedno sa psihosocijalnom terapijom predstavljaju obrazac za uspješno liječenje pojedinaca od ove ovisnosti.

Ključne riječi: alkoholizam, neurotransmitori, neuroplastičnost, genetska predispozicija, farmakoterapija

SUMMARY

Title: Neuroscientific approach to alcoholism

Author: Lucija Vlahek

Alcoholism represents a complex biological, psychological and social disorder. Alcohol has effects on numerous brain structures, of which certain functions are known but some of them remain as an object of further research. Generally, the concequences of excessive alcohol intake are clear and reffer to volume reduction of neural pathways resulting in deterioration of cognitive functions, that are assessed by psychological tests and neuroimaging techniques, such as fMRI. A vast number of studies have been done to explain the underlying mechanisms that lead to formation of drinking habit in the context of neurotransmitters, receptors and neural pathways. The facts of molecular pattern of alcoholism, such as the role of modulation in cortico- mesolimbic dopamine system and addiction have been known for some time now, whereas the roles of others, like GABA, glutamate and endocanabinoide systems are still being investigated. Significant number of changes occur in brain during its growth and development and consequently the plasticity of brain is especially emphasized to influence on drinking onset. Most changes in neuroplasticity affect adolescents, therefore genetic susceptibility and family history are also studied as an important factors of addiction. Neurotransmittors and neural systems listed above could be specific pharmacological targets that reduce craving in alcoholic patients and together with psychosocial support define an optimal treatment for this disorder.

Keywords: alcoholism, neurotransmitters, neuroplasticity, genetic susceptibility, pharmacotherapy

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. PODVRSTE ALKOHOLIZMA 1

2. NEUROBIOLOGIJA ALKOHOLIZMA 1

2.1. DJELOVANJE ETANOLA NA MAKROSKOPSKE STRUKTURE MOZGA 1

2.1.1. Struktura i funkcija frontalnog režnja 2

2.1.2. Struktura i funkcija limbičkog sustava 3

2.1.3. Amigdala 3

2.1.4. Hipokampus 3

2.1.5. Hipotalamus 4

2.1.6. Mali mozak 4

2.1.7. Desna hemisfera 4

2.2. DJELOVANJE ETANOLA NA MIKROSKOPSKE STRUKTURE MOZGA - NEUROTRANSMITERI I NJIHOVI RECEPTORI - MOLEKULARNI OBRAZAC ALKOHOLIZMA 5

2.2.1. Gama-amino-maslačna kiselina (GABA) i GABA receptor 5

2.2.2. Dopaminergički neuroni 6

2.2.3. Glutamat i njegovi receptori 8

2.2.4. Integracija djelovanja etanola pojačanjem signalnih puteva 8

2.2.5. Medium Spiny Neuron (MSN) - struktura koja integrira dopaminergičke i glutaminergičke signale (signale za nagradu) 9

2.3. PRIJELAZ U OVISNOST 10

2.3.1. Kompulzivnost u alkoholizmu: alostatski prikaz 11

2.3.2. Stvaranje navika 11

2.3.3. Prijelaz od povremene konzumacije alkohola na ovisnost (prikaz po moždanim strukturama i neurotransmitorima) 12

2.3.3.1. Nucleus accumbens 12

2.3.3.2. Dorzalni strijatum 12

2.3.3.3. Amigdala 13

2.3.3.4. Kontrola mehanizma ponašanja povezanog s navikom 13

2.3.3.5. Glutamat 13

2.3.3.6. GABA 13

2.3.3.7. Dopamin 14

2.3.3.8. Endogeni opioidi 14

2.3.4. Integracija teorija 15

2.4. ALKOHOLIZAM I PLASTIČNOST MOZGA - GENETIKA ALKOHOLIZMA - ADOLESCENTI I MOZAK U RAZVOJU 16

2.4.1. Endofenotipovi 17

2.4.2. Funkcionalne razlike u mozgu i obiteljska anamneza alkoholizma 17

2.4.3. Genetske varijacije i utjecaj na mozak 18

2.4.4. Povezanost gena i fMRI studija mozga 18

2.4.5. Alkohol, adolescenti i mozak u razvoju 19

2.4.5.1. Neuralni faktori koji predisponiraju adolescente za konzumaciju alkohola 19

2.4.5.2. Neuralne osobine koje prate zloupotrebu alkohola u adolescenciji 20

3. NOVIJE FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI 21

3.1. NOVI FARMAKOLOŠKI PRISTUPI 21

3.1.1. Topiramat 21

3.1.2. Baklofen 22

3.1.3. Ondansetron *22*
3.1.4. Naltrekson *22*
3.2. DRUGE FARMAKOLOŠKE OPCIJE 23
4. ZAKLJUČAK **24**
5. ZAHVALE **25**
6. LITERATURA **26**
7. ŽIVOTOPIS **47**

1. UVOD

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku Američke udruge psihijatara (DSM-5) (1) i Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (2), alkoholizam se može promatrati na više načina, od socijalnog do psihijatrijskog aspekta, te se može definirati kao kronično relapsirajući poremećaj karakteriziran kompulzijom da se traži i uzima (pije) alkohol, gubitkom kontrole nad unosom alkohola, pojavom negativnog emocionalnog stanja, kao što su disforija, anksioznost i iritabilnost, koji reflektiraju sindrom ustezanja kad je pristup alkoholu onemogućen (3).

1.1. Podvrste alkoholizma

Iako ove podjele nisu uvrštene u DSM 5 (1) i još se oko toga vode rasprave, predlaže se gore navedena podjela alkoholizma prema Cloningerovoj klasifikacijskoj shemi. Točnije, tip B je karakteriziran ranim početkom (prije 25. godine), obiteljskom anamnezom alkoholizma i širokim rasponom disregulacije kontrole nagona. Nasuprot tome, za tip A je karakteristična kasnija dob početka pijenja (poslije 25. godine), negativna obiteljska anamneza i utjecaj psihosocijalnih faktora.

2. NEUROBIOLOGIJA ALKOHOLIZMA

2.1. Djelovanje etanola na makroskopske strukture mozga

Iako podležeći mehanizmi oštećenja mozga prouzročenih alkoholom nisu do kraja razjašnjeni, poznato je da su strukturalne i funkcionalne promjene djelomično reverzibilne nakon samo nekoliko tjedana apstinencije (4-6). Brojna istraživanja koja su uključivala različite tehnike su dokazala da su strukture koje su najosjetljivije na etanol neokorteks (posebno frontalni režnjevi), limbički sustav i mali mozak (7 - 10).

2.1.1. Struktura i funkcija frontalnog režnja

Harper i sur. (11) dokazali su da je 15–23% neurona asocijativnog frontalnog korteksa izgubljeno zbog kronične konzumacije alkohola. Strukturalne studije magnetske rezonancije (MRI) su pokazale smanjenje volumena frontalnog režnja u alkoholičara (12), a abnormalnosti su identificirane i u studijama funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI) (13), također, uočen je smanjen regionalni protok krvi (14), smanjena amplituda potencijala povezanog s podražajem (*eng. event-related potential - ERP*) (15) i manji metabolizam glukoze u prefrontalnom korteksu tijekom intoksikacije alkoholom (16). Prefrontalni korteks ima izvršnu regulativnu funkciju unutar mozga (17, 18). Postoje različite teorije o izvršnim funkcijama kao što su pažnja, percepcija, pamćenje i govor. Međutim, većina istraživača se slaže da su upravo prethodno navedene funkcije, ono što nas čini samosvjesnim ljudskim bićima koja mogu odlučivati o naravi i svrsi svoga ponašanja. To uključuje procjenu, donošenje odluka, planiranje i socijalno funkcioniranje, što nam sve omogućava da modificiramo naše ponašanje prema okolini te isto tako težimo našim unutarnjim ciljevima (19). Nadalje, oštećenje prefrontalnog korteksa često dovodi i do poremećaja emocija i promjene ličnosti. To se djelomično događa zbog povezanosti frontalnog dijela mozga s limbičkim i paralimbičkim centrima, koji su dio kruga uključenog u obrađivanje informacija povezanih s nagradom i averzijom da bi se prema tome produciralo optimalno i uravnoteženo ponašanje koje je važno za normalno emocionalno funkcioniranje (20,21). Oštećenja ličnosti povezanih s prefrontalnim korteksom mogu se opisati kao disinhibicija i impulzivnost, uključujući agresiju i gubitak brige za posljedice nepoželjnog ponašanja (22-26). Prema DSM - 5 (1) disregulacija kontrole impulsa jedan je od dijagnostičkih kriterija za zloupotrebu psihoaktivnih tvari kao i antisocijalni poremećaj ličnosti. U širem smislu, to se odnosi na nemogućnost suzdržavanja od aktivnosti koje se smatraju neželjenima ili čak štetnima. Alkoholičari imaju teškoća s donošenjem odluka, uključujući vjerojatnost da će donijeti krivu odluku vezano za konzumaciju alkohola (27). Dokazi ukazuju na to da bi vulnerabilnost za alkoholizam mogla imati zajedničku genetičku komponentu s antisocijalnim poremećajem ličnosti, te bi kao premorbidna osobina, mogla predisponirati pojedinca za čitav spektar poremećaja ponašanja, uključujući i alkoholizam (28-33).

2.1.2. Struktura i funkcija limbičkog sustava

Limbički sustav kontrolira unutarnju homeostazu, posreduje učenje i pamćenje te doprinosi emocijama i ponašanju. Također, ima ulogu u seksualnom nagonu i ponašanju, motivaciji te navikama vezanima za hranjenje. Primarna područja ovog sustava uključuju hipokampus, amigdalu, septalne jezgre, hipotalamus i prednji cingularni režanj (19).

2.1.3. Amigdala

Amigdala je mala struktura nalik bademu, smještena duboko u anteroinferiornoj regiji temporalnog režnja. To je zapravo heterogeno područje mozga koje se sastoji od trinaest jezgara i kortikalnih regija te njihovih podjedinica (34), koje je povezano s prefrontalnim korteksom, hipokampusom, septalnim jezgrama te medijalnom dorzalnom jezgrom talamusa. Višebrojne studije povezuju amigdalu s obradom motivacijskog značenja podražaja i s posredovanjem i kontrolom osnovnih emocija kao što su ljubav, strah, bijes, tjeskoba i općenito negativnim afektivnim stanjima (35-41). Amigdala je djelomično kontrolirana dopaminergičkim sustavom (42), koji je esencijalan dio moždanog sustava nagrade, te generira osjećaj zadovoljstva u odgovoru na alkohol (43). Nedavna fMRI studija amigdala je pokazala jasnu razliku između apstinirajućih alkoholičara i nealkoholičarskih kontrola što se tiče aktivacije amigdale na emocionalne podražaje. Naime, slike s negativnim i pozitivnim izrazima lica pobudila su puno jači bilateralni signal u obje amigdale kod kontrola, dok je kod alkoholičara taj signal bio slabiji (44).

2.1.4. Hipokampus

Ova struktura je također blisko uključena u motivaciju i emocije, a igra centralnu ulogu u stvaranju pamćenja (20,45). Hipokampus se sastoji od složenih međuslojeva nazubljenog režnja i Amonovog roga koji se nastavljaju na subikulum koji se pak sjedinjuje s parahipokampalnim režnjem. Etanolom potaknuta redukcija u neurogenezi hipokampusa može se pripisati dvama mehanizmima; učinkom na proliferaciju stanica i na opstanak stanica. Ove promjene mogle bi biti dio anatomske podloge za kognitivne deficite opažene u alkoholizmu. Strukturalne neuroslikovne studije su pokazale smanjenje hipokampalnog volumena u alkoholičara (46-49). Jedna MRI studija mjerila je hipokampalni volumen kod alkoholičara s kasnim početkom bolesti (tip 1) i alkoholičara s ranim početkom (tip 2), u

usporedbi sa nealkoholičarskim kontrolama (50). Desni, ali ne i lijevi hipokampus bio je bitno smanjen u obje grupe alkoholičara. Volumen je u teških, kroničnih alkoholičara također bio smanjen (47). Međutim, smatra se da je smanjenje volumena u alkoholičara reverzibilno nakon kratkog perioda apstinencije (51).

2.1.5. Hipotalamus

Ova struktura ugniježđena je u limbičkom sustavu direktno iznad moždanog debla. Hipotalamus je povezan s mnogo drugih moždanih regija, i uključen je u učenje i pamćenje, kao i u osnovne regulacijske funkcije, kao što su hranjenje i unos vode, kontrola temperature tijela, regulacija hormona, itd. Dugotrajan alkoholizam i prateći nedostatan unos hrane su povezani s oštećenjem mamilarnih tjelešaca, te često s posljedičnom amnezijom (19). Kada se pojavi amnezija kao posljedica alkoholizma, svrstava se u alkoholom induciran i perzistentan poremećaj pamćenja (Korsakovljev sindrom) (52). Specifični poremećaj pamćenja uključuje tešku anterogradnu amneziju i jednim dijelom, retrogradnu amneziju (52).

2.1.6. Mali mozak

Mali mozak koordinira voljne mišićne pokrete, ravnotežu i pokrete očiju, također, bitan je i za neuralni krug koji potpomaže kogniciju i emocije (53,54). Atrofija malog mozga često se povezuje s alkoholizmom. Prema istraživanjima (55-57) volumen bijele tvari vermisa je značajno smanjen, a cerebelarna atrofija vermisa se pojavljuje u 25 – 40% svih alkoholičara. Nadalje, pokazalo se da smanjivanje volumena malog mozga u alkoholičara korelira s izvedbom testa izvršnih funkcija, koje se tradicionalno pripisuju patologiji frontalnog režnja, tako da je ovdje otkrivena važnost poremećenog frontocerebelarnog kruga uzrokovanog alkoholom (10, 58-60).

2.1.7. Desna hemisfera

Prema istraživanjima, desna hemisfera mozga ranjivija je na učinke kroničnog alkoholizma nego lijeva (61). Ova tvrdnja temelji se na nalazima poremećaja kognitivnih funkcija koje se povezuju s desnom hemisferom, što uključuje: veći poremećaj neverbalnih nego verbalnih zadataka u testovima inteligencije (62), smanjenu vizualno-prostornu i percepcijsko-motornu izvedbu (63-65), emocionalne abnormalnosti (66,67), atipični uzorak lateralizacije dihotičnih

slušnih testova (68), poremećenu izvedbu neverbalnih podražaja na zadacima za vizualnu pretragu (69) i ograničene izvore pažnje (70,71).

2.2. Djelovanje etanola na mikroskopske strukture mozga - neurotransmiteri i njihovi receptori - molekularni obrazac alkoholizma

Prema Tabakoff-u i Hoffman-u (72) „pijenje alkohola pokreće neurobiološke sustave koji generiraju užitak (ili kod nekih ljudi averziju), a nastavak užitka, želja da se nastavi dobivati takav užitak i nepovoljan rezultat toga, tj. ovisnost, koji su vidljivi kod nekih podskupina pojedinaca koji piju, jesu zapravo posljedica sposobnosti etanola da mijenja neurokemijske procese u mozgu i prema tome, mozak je i poticatelj i žrtva alkohola.“ Također, neuroznanstvena podloga alkoholizma usko je povezana s neuroznanstvenim objašnjenjem motivacije (72). Naime, prema Heymanu (2009.) (73), ovisnost je opisana kao voljno instrumentalno ponašanje koje rezultira s privremeno suženim pogledom na alternative u situaciji kada treba izabrati. Prema DSM - 5 (1) je upravo sužavanje pogleda na izbor, jedan je od kriterija za dijagnozu alkoholizma.

2.2.1. Gama-amino-maslačna kiselina (GABA) i GABA receptor

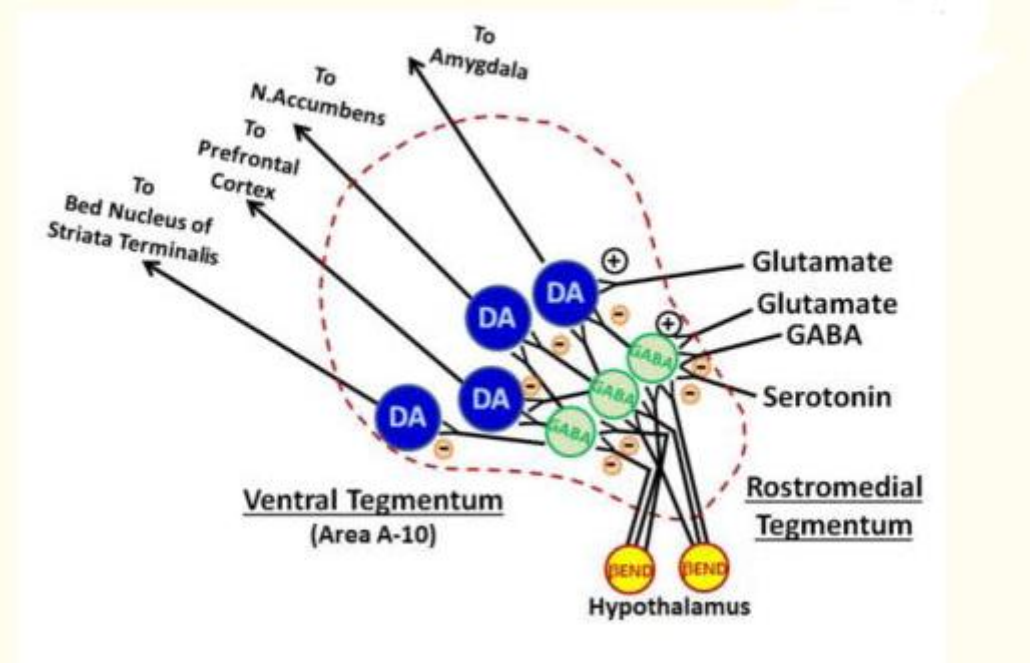
Porast zanimanja za GABA-u kao posrednika u učincima etanola porasla je nakon što je L. Sternbach 1954. godine otkrio benzodiazepine (74), te su sličnosti između opaženog djelovanja alkohola i benzodiazepina, koji utječu na GABA-A receptore, više nego očita (smanjenje anksioznosti, sedacija, antikonvulzivni učinci, produkcija tolerancije /ovisnosti) (72). Nadalje, sadašnji radovi pokazuju da etanol modulira otpuštanje GABA-e u nekim moždanim regijama, ali to obuhvaća presinaptičku signalizaciju, odnosno modulatore koji otpuštaju GABU (npr. kortikotropin oslobađajući faktor-CRF) (75-77). Prema Tabakoff-u i Hoffman-u (72) najvažnija je činjenica da su GABA-A receptori koji sadrže delta podjedinicu ekstrasinaptički, dok su oni koji je ne sadrže sinaptički. Dakle, do sada je jasno da prisutnost ili odsutnost delta podjedinice GABA-A receptora diktira in vitro osjetljivost na potenciranje ekstrasinaptičkih učinaka GABA-e uzrokovanih etanolom. Translacija ove pojave na in vivo

uvjete manje je jasna (72). Točna uloga kombinacije podjedinica GABA-A receptora u pojedinim moždanim regijama još nije definirana i zahtijeva daljnja istraživanja (72). Također, nepristrana transkripcijska analiza sugerira da je GABA-A receptor uključen u predispoziciju za konzumaciju alkohola kod glodavaca i kod ljudi (78). Postavlja se pitanje kakva je veza ovih učinaka etanola na GABA-A receptore i pijenje (72); premda, i ako se prihvati hipoteza da je delta podjedinica GABA-A receptora osjetljivija na etanol, može se reći da su područja mozga koja sadrže upravo ovu podjedinicu, kao što su strijatum, pogotovo nucleus accumbens (NAc), talamus, korteks, hipokampus i mali mozak isto tako osjetljivija na alkohol (79,80). Treba spomenuti i da je NAc važna relejna jezgra za integraciju signala koji predviđaju nagradu, a njezine izlazne informacije određuju bihevioralne reakcije kao odgovor na nagrađujuće signale. Štoviše, smanjenje broja delta podjedinica u GABA-A receptorima, posebno u dorzomedijalnoj regiji NAc-sa, injiciranjem ribonukleinske kiseline (RNA-inhibitorne RNA), može smanjiti sklonost ka alkoholu u miševa (81).

2.2.2. Dopaminergički neuroni

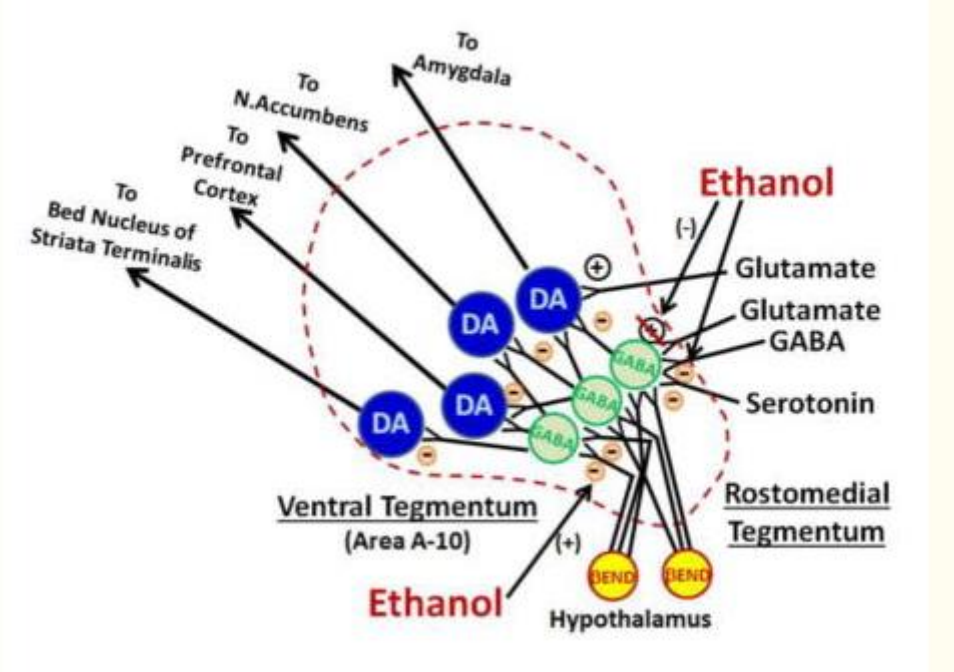
Prema svim dosadašnjim spoznajama, sva sredstva ovisnosti aktiviraju dopaminergične neurone čija tijela stoje u ventralnoj tegmentalnoj arei (VTA) mozga (72). Projekcije dopaminergičnih neurona putuju prema nucleus accumbens (NAc), prefrontalnom korteksu (PFC) i prema amigdali (82) . Mezolimbični put, tj. dopaminergički put od VTA do NAc ustanovljen je kao središnji dio moždanog sustava koji upozorava pojedinca na mogućnost nagrade kao odgovor na akciju pojedinca (mehanizam pojačavanja) (83). Međutim, sadašnja saznanja o alkoholu pokazuju posredni mehanizam koji uključuje inhibiciju GABA funkcije u pojedinim moždanim regijama (72). Nadalje, in vitro i in vivo studije o utjecaju etanola na mezolimbični dopaminergički sustav pokazuju da etanol pri malim ili umjerenim dozama može aktivirati ovaj sustav, ali su njegovi učinci indirektni i potječu iz sustava koji utječe na tijela dopaminergičkih neurona u VTA (72). Štoviše, podaci koji su prikupljeni iz relevantnih izvora (84) pokazuju da etanol može pojačati otpuštanje opioidnih peptida u mozgu. Kako navode Xiao i sur. (85) te Xiao i Ye (86), alkoholom inducirana potencijacija ispaljivanja VTA dopaminergičkih neurona može se blokirati naloksonom (antagonist μ opioidnih receptora), a utišavanje GABA interneurona primjenom agonista μ receptora rezultira eksitacijom dopaminergičkih neurona. Ovo otkriće predstavilo je mehanizam po kojem bi etanol mogao inducirati aktivnost u mezolimbično-dopaminergičkom sustavu koji predviđa

nagradu i objasnilo je zašto bi opijatni antagonisti (kao što je npr. naltrekson) mogli biti terapija za alkoholizam i kako bi mogli interferirati s nagrađujućim značajkama etanola (87). Ono što se još ističe kao zanimljiva činjenica, jest podatak, da GABA-A receptori u VTA ne sadrže delta podjedinicu (88, 89), što bi značilo da neposredni potencirajući učinci alkohola na odgovor GABA-e otpuštene iz GABA interneurona, možda uopće ne igraju važnu ulogu u tom dijelu mozga (72).



Slika 1. Dopaminergički neuroni kao signali nagrade

Dopaminergičke projekcije iz ventralnog tegmentuma (ventralna tegmentalna area, VTA), prema nucleus accumbensu (NAc), tj., mezolimbički put, koji predstavlja središnju komponentu sustava nagrade. Dopaminergički neuroni u VTA šalju projekcije prema NAc, amigdali, prefrontalnom korteksu i drugim limbičkim strukturama. Opijatni peptidi (beta – endorfin) koji se otpuštaju iz hipotalamusa inhibiraju aktivnost VTA GABAergičkih interneurona i povećavaju aktivnost VTA dopaminergičkih neurona. Modificirano prema Tabakoff B, Hoffman PL., The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history, 2013.



Slika 2. Utjecaj alkohola na projekcije dopaminergičkih neurona

Alkohol povećava otpuštanje hipotalamičkih opijatnih peptida te daljnjom inhibicijom GABA interneurona vodi prema pojačanom dopaminergičkom otpuštanju preko ovog disinhibicijskog mehanizma. Istodobno, etanol može inhibirati NMDA receptore smanjujući ekscitacijski signal prema VTA GABA-ergičkim interneuronima, što dalje disinhibira VTA dopaminergičku aktivnost.

Modificirano prema Tabakoff B, Hoffman PL., The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history, 2013.

2.2.3. Glutamat i njegovi receptori

Glutamatni receptori dijele se na ionske kanale (ionotropni) i na receptore povezane s G-proteinom (metabotropni) (72). Ionotropni glutamatni receptori se još dijele u tri podskupine, prema agonistima koji su selektivni za svaku podvrstu, a to su: N-metil-D-aspartat receptori **(**NMDA), kainatni i receptori alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline **(**AMPA) (90, 91). NMDA receptor je najviše istraživan, jer se smatra da je nužan za transformaciju signala visoke frekvencije u neuronsko kratkoročno pamćenje *(eng. long term potentiation- LTP-* dugoročna potencijacija) (92). Održavanje fosforilacije posredovane protein kinazom A (PKA) na NMDA receptoru u nucleus accumbensu je krucijalni dio nagrađujućeg učinka etanola (93).

2.2.4. Integracija djelovanja etanola pojačanjem signalnih puteva

Do sada izrečene činjenice pokazuju da etanol disinhibira dopaminergične neurone u VTA otpuštanjem inhibicije od GABA neurona i na taj način aktivira mezolimbično

dopaminergički put (72). Prethodno naveden disinhibirajući učinak etanola izvire iz učinaka etanola u hipotalamusu i uključuje projekcije opioidnih neurona iz hipotalamusa prema VTA. Hipotalamus je primitivno područje mozga koje je blisko uključeno u unutarnje i vanjske senzoričke podražaje te prema tome generira aktivnosti koje potiču preživljenje (72). Može se reći da se razvio poseban neuronski sustav koji generira pozitivno i/ili negativno pojačanje (94). Ovaj koncept nalaže da se nagrađeno ponašanje utiskuje preko učenja, dok se kažnjavanje na neki način briše iz obrasca ponašanja nekog organizma (95). Skinner je operacionalizirao ovu teoriju uvodeći pojmove kao što su pozitivno i negativno potkrepljenje. Također je uveo poznatu tvrdnju da je ponašanje kontrolirano njegovim posljedicama (95). Nadalje, sredstva ovisnosti kao što su morfin, kokain i nikotin, pojačavaju odgovor na nagradu koja stimulira mozak tako što povećavaju nagrađujuću moć stimulacije (96). Iako svaka droga ima svoje početno mjesto djelovanja, ovi procesi se spajaju na ista mjesta i puteve koji posreduju samonagrađujući učinak mozga (97, 98). Na životinjama je dokazano da intragastrična i intraperitonealna primjena etanola ne dovodi do samonagrađujućeg učinka u mozgu, dok oralna primjena etanola dovodi do smanjenja praga za samostimulaciju i promjena u broju stimulacije, što je značajka nagrađujućih učinaka etanola (98). Ovakvi rezultati navode na razmišljanje da je možda neka druga značajka alkohola kao što je, primjerice okus i miris, odgovorna za potkrepljujući odgovor (72).

2.2.5. Medium Spiny Neuron (MSN) - struktura koja integrira dopaminergičke i glutaminergičke signale (signale za nagradu)

Nucleus accumbens mjesto je integracije signala iz prefrontalnog korteksa, VTA, amigdale i hipokampusa, dakle, ovdje se prikupljaju brojni utjecaji povezani s nagradom, odnosno nečim za čim se žudi, budući da se proizvodi svjesno iskustvo užitka i sadrži sustave koji kontroliraju odgovor pojedinca na signal da bi nagrada mogla biti dostižna (99). Devedeset i više posto neurona koji primaju ove informacije u NAc i dorzalnom strijatumu zovu se medium spiny neurons (MSN) i to su GABA-ergičke stanice (99). Konzumacija etanola može povećati otpuštanje dopamina u NAc preko mehanizma koji je smješten u VTA, ali dodatni učinci etanola na integraciju signala glutamat-dopamin na razini NAc uvelike određuju odgovor pojedinca na alkohol (72,100). Dakle, izlazni signali iz NAc ne ovise samo o neposrednoj (u milisekundama) prostornoj i vremenskoj sumaciji signala, već i o produljenim događajima (u sekundama i minutama), koji zapravo određuju elektrofiziološke karakteristike etanola kao i učinke na ponašanje tijekom samo jedne akutne intoksikacije

(72,100). Dakle, akutni učinci etanola se razlikuju s obzirom na različite regije strijatuma, a zajednički krajnji put odgovora na mogućnost nagrade, koji uključuje aktivaciju strijatalnog signala u putamen, talamus i druge moždane regije složeno je reguliran poslije akutne i kronične intoksikacije etanolom (72).

2.3. Prijelaz u ovisnost

Dominantne teorije koje pokušavaju objasniti gubitak kontrole nad ingestijom alkohola koncentriraju se na gubitak izvršne kontrole u prefrontalnom korteksu nad unosom alkohola (101), pomakom istaknutosti signala povezanih s alkoholom (102), ili na obratu pozitivnog potkrepljenja u negativno (103) tijekom perioda kroničnog pijenja alkohola. Na neurokemijskoj razini, važne su promjene u jačini i lokalizaciji glutamatergičkog signaliziranja (72). Također, važno je da postoje dokazi da je relaps posredovan različitim anatomskim lokacijama u mozgu, ovisno o tome koja tvar je sredstvo ovisnosti (72). Griffith Edwards i Milton Gross (104) predložili su koncept da je kontinuirano teško opijanje uvjetovani odgovor da bi se olakšali i izbjegli simptomi ustezanja. Prvi su upotrijebili i riječ istaknutost signala povezanog s nagradom kako bi naglasili važnost kod pojedinca ovisnog o alkoholu. Nadalje, ideja da su učenje i pamćenje sastavni dio ovisnosti o alkoholu je promovirana u studijama o toleranciji na alkohol koje smatraju da je tolerancija oblik „biološke memorije“ (105-107). Kao jedna vrsta neuralnog učenja spominje se i dugoročna depresija (*eng. long term depression- LTD*) (107). Kod ove vrste učenja prijašnje iskustvo vodi ka smanjenoj efektivnosti sinaptičke transmisije u sinapsi koja je već prošla aktivaciju (108). Jedna od zajedničkih karakteristika LTP-a i LTD-a jest njihovo oslanjanje na glutaminergičku transmisiju i prisutnost ionotropnih i metabotropnih glutamatnih receptora u takvim sinapsama (108). Kako predlažu Sam Barondes i Harry Cohen (109), obrat kratkoročne na dugoročnu memoriju zahtijeva sintezu proteina (transkripciju i translaciju). Najnoviji radovi koji govore o molekularnom mehanizmu ovisnosti ističu da je kod akutnih učinaka etanola posttranslacijska modifikacija proteina, u kojoj ključnu ulogu imaju neke protein kinaze na ciljnim proteinima kao što su GABA-A i NMDA receptori, početni korak u procesu koji vodi k ovisnosti (110-112). Nadalje, istraživanja spominju koncept alostaze koji su predložili Sterling i Ayer (113), a primijenili Koob i LeMoal (114) na mehanizam ovisnosti, gdje je alostaza objašnjena kao proces koji podupire homeostazu tako što odgovara

na promjene u homeostazi, i dopuštajući promjenu koja rezultira postavljanjem nove početne točke u homeostazi.

2.3.1. Kompulzivnost u alkoholizmu: alostatski prikaz

Kompulzivnost u alkoholizmu potiče iz mnogih izvora, što uključuje angažman funkcija koje podrazumijevaju navike, kao i poremećaj izvršnih funkcija (115). Međutim, ispod svih nabrojenih mehanizama leži negativno emocionalno stanje koje snažno utječe na kompulziju (115). Razvoj tog stanja čiji se nastup pokušava izbjeći, nazvan je „tamnom stranom" ovisnosti (103,116) i pretpostavlja se da je to b-proces hedoničke dinamike ovisnosti, nasuprot a-procesu, koji predstavlja euforiju u ovisnosti (115). Negativno emocionalno stanje kod apstinencije uključuje kroničnu iritabilnost, emocionalnu bol, slabost, disforiju, aleksitimiju i gubitak motivacije za neke prirodne nagrade (115). Pretpostavlja se da dva procesa formiraju neurobiološku osnovu za b-proces: gubitak funkcije u sustavu nagrade (*eng. within-system neuroadaptation*) i novačenje sustava anti-nagrade, tj. stresa (*eng. between-system neuroadaptation*) (117,118). Kako se ovisnost i sustezanje razvijaju, stresni sustavi mozga, naprimjer CRF, noradrenalin i dinorfin se novače i produciraju stanja slična stresu (118-120). U isto vrijeme se u motivacijskim neuralnim krugovima smanjuje funkcija nagrade te ova kombinacija smanjenja nagrađujućih neurotransmitora i novačenje anti-nagrađujućeg sustava predstavlja moćan izvor negativnog potkrepljenja koji pridonosi kompulzivnom traženju i uzimanju alkohola, tj. vodi u alkoholizam (115). Nadalje, uključenost medijatora stresa, kao što su glukokortikoidi u alostatskim mehanizmima (121) i involviranost neuralnih mehanizama koji reagiraju na stres (CRF primjerice) pokazali su se kao važne karike u etiologiji ovisnosti (115). I u ovoj teoriji uključeni su mehanizmi pamćenja u razvoj ovisnosti, točnije pamti se negativno emocionalno stanje izazvano sustezanjem od alkohola, i smatra se da je upravo to glavna pokretačka sila za ovisnost (72).

2.3.2. Stvaranje navika

Karakteristike osoba s teškom ovisnosti o alkoholu uključuju pojačanu osjetljivost na alkohol, kompulzivno traženje (*eng. seeking*), žudnju i kontinuiranu upotrebu alkohola usprkos negativnim posljedicama (122). Nadalje, životinjski modeli koji se koriste u istraživanjima korisni su za razumijevanje neuroloških i bihevioralnih mehanizama koji su u podlozi alkoholizma (122). Traženje operantnih potkrepljivača koji uključuju alkohol obrađuju dva

mehanizma, cilju-usmjeren (akcija/radnja-ishod) i habitualni (podražaj-odgovor) mehanizam (122). Budući da je ovisnost karakterizirana zloupotrebom psihoaktivnih tvari bez obzira na nepovoljan ishod, vrlo je vjerojatno da upravo ta zlouporaba uzrokuje prekid normalnih mehanizama koji reguliraju takvo ponašanje (122). Stjecanje instrumentalnog ponašanja zahtijeva kortikostrijatalne mehanizme koji ovise o prefrontalnom korteksu i ventralnom strijatumu, dok je naučeno ponašanje primarno kontrolirano iz dorzalnog strijatuma. Dopaminergička signalizacija nužna je za neurološku adaptaciju uključenu u radnju podražaj-odgovor, a sredstva ovisnosti vjerojatno facilitiraju habitualno ponašanje preko visokih doza otpuštenog dopamina. Nadalje, dokazi predlažu da korištenje alkohola kao potkrepljivača ubrzava stvaranje navika, a konzumacija alkohola u anamnezi stvara alteracije u strijatalnoj morfologiji, pomaže učenju navike za ne-psihoaktivne potkrepljivače i promovira pijenje unatoč odbojnim implikacijama (122).

2.3.3. Prijelaz od povremene konzumacije alkohola na ovisnost (prikaz po moždanim strukturama i neurotransmitorima)

2.3.3.1. Nucleus accumbens

Ventralni dio strijatuma smješten je u kortiko-limbično-strijatalnom krugu i zapravo dodaje motivacijsko značenje emocionalno važnom podražaju (123). Signali iz nucleus accumbensa prema dopaminergičkim strukturama mezencefalona i njihova posljedična povezanost s dorzalnim strijatumom se smatraju kritičnom za prikladno ponašanje u odgovoru na nagradu, što sugerira da upravo ova jezgra integrira impulse koje dobiva od kortikolimbičnih struktura i šalje prema podregijama dorzalnog strijatuma (123).

2.3.3.2. Dorzalni strijatum

Ovaj dio mozga može se podijeliti na dorzolateralnu regiju koja pridonosi osjetnoj mreži koja podupire podražaj-odgovor mehanizam ponašanja, kao i na dorzomedijalnu asocijativnu mrežu koja posreduje fleksibilno ponašanje, tj. koje se odnosi na akcija/radnja-ishod mehanizam (124,125). Nadalje, lateralni dio dorzalnog strijatuma, koji dobiva signale od senzorimotornog korteksa i projekcije od mezencefaličnih regija kritičan je za stvaranje i izražavanje navika. Dakle, može se reći da je dorzolateralni strijatum potreban i za stvaranje navika po tipu podražaj-odgovor i za izvođenje istoga, tj. u njegovom nedostatku laboratorijske životinje nisu mogle izvesti prije stečene navike (123).

2.3.3.3. Amigdala

Centralna jezgra (CeA) amigdale smatra se nužnom za doprinos važnosti podražaju zbog opsežnih veza s dopaminergičkim regijama mezencefalona (126,127). Nasuprot tome, za bazolateralni dio amigdale smatra se da ima ulogu u očuvanju odnosa radnja-ishod, vjerojatno zbog povezanosti s nucleus accumbens i prefrontalnim regijama čije lezije mogu spriječiti prikladno ažuriranje sustava vrijednosti ishoda (123). Nadalje, podaci prema Barker i sur. (128) pokazuju da postoje individualne razlike u serotoninskom signaliziranju u amigdali što se tiče izražaja navika povazanih s alkoholom, specifično, primijećeno je da su individualne razlike epigenetske regulacije 5-hidroksitriptamin 3 (5-HT3) prediktivne za stvaranje navike pijenja.

2.3.3.4. Kontrola mehanizma ponašanja povezanog s navikom

Brojne visoko povezane kortikostrijatalne strukture upletene su u stjecanje i izražavanje cilju usmjerenog i habitualnog ponašanja (123). Budući da akutno i kronično izlaganje etanolu može različito utjecati na specifične neuralne krugove, potrebno ih je identificirati i odrediti kako alkohol utječe na svaku od komponenti kruga jer je to ono što dovodi do poremećenog ponašanja u odgovoru na nagradu (123).

2.3.3.5. Glutamat

Istaknute teorije identificirale su glutamatnu disregulaciju kao primarni mehanizam u razvoju ovisničkog ponašanja (129). Nadalje, to se posebno odnosi na disregulaciju glutamatergičkih prefrontalnih projekcija prema brojnim subkortikalnim strukturama, što sve rezultira gubitkom kontrole nad ponašanjem (129). Kronično izlaganje alkoholu, dakle, stvara važne

promjene u glutamatergičkoj signalizaciji, odnosno, smatra se da etanol inducira hiperglutamatergičko stanje u određenim podregijama mozga, uključujući nucleus accumbens (129,130). Štoviše, podaci o ekspresiji NMDA receptora pokazuju porast u brojnim moždanim regijama, čak i frontalnom režnju (131,132). Ovaj porast smatra se kompenzatornim mehanizmom budući da alkohol zapravo suprimira aktivnost NMDA (123).

2.3.3.6. GABA

Do spoznaja o ulozi GABA-e u sustavu stvaranja navika došlo se na posredan način. Glavni neuroni u nucleus accumbens i u dorzalnom strijatumu su GABA-ergički i njihova uloga u regulaciji cilju usmjerenog ponašanja je ustanovljena i vrlo je vjerojatno da prekid GABA signalizacije uzrokuje pomak strategije odgovora (123). Lokalna ili generalna disregulacija GABA signalizacije vjerojatno mijenja stjecanje i izražavanje naučenog ponašanja (123).

Nadalje, akutna i kronična ekspozicija etanolu imaju različite učinke, zato utjecaj etanola na GABA sustav ovisi o duljini izlaganja, tako da akutno izlaganje potencira GABA-A receptore (133-135), dok kronično čak može promovirati smanjenje tih receptora unutar dorzalnog strijatuma, koji je najvažniji za stvaranje i izražavanje navika (136). Međutim, nije u potpunosti jasno kako jednostavni pomaci u otpuštanju i signalizaciji GABA-e formiraju ponašanje, tj. drži se da je posljedica izlaganja etanolu (akutnog i kroničnog), pomak s cilju usmjerenog ponašanja na habitualno ponašanje, što je pak posljedica inhibicije normalne celularne plastičnosti koja je potrebna za učenje (123).

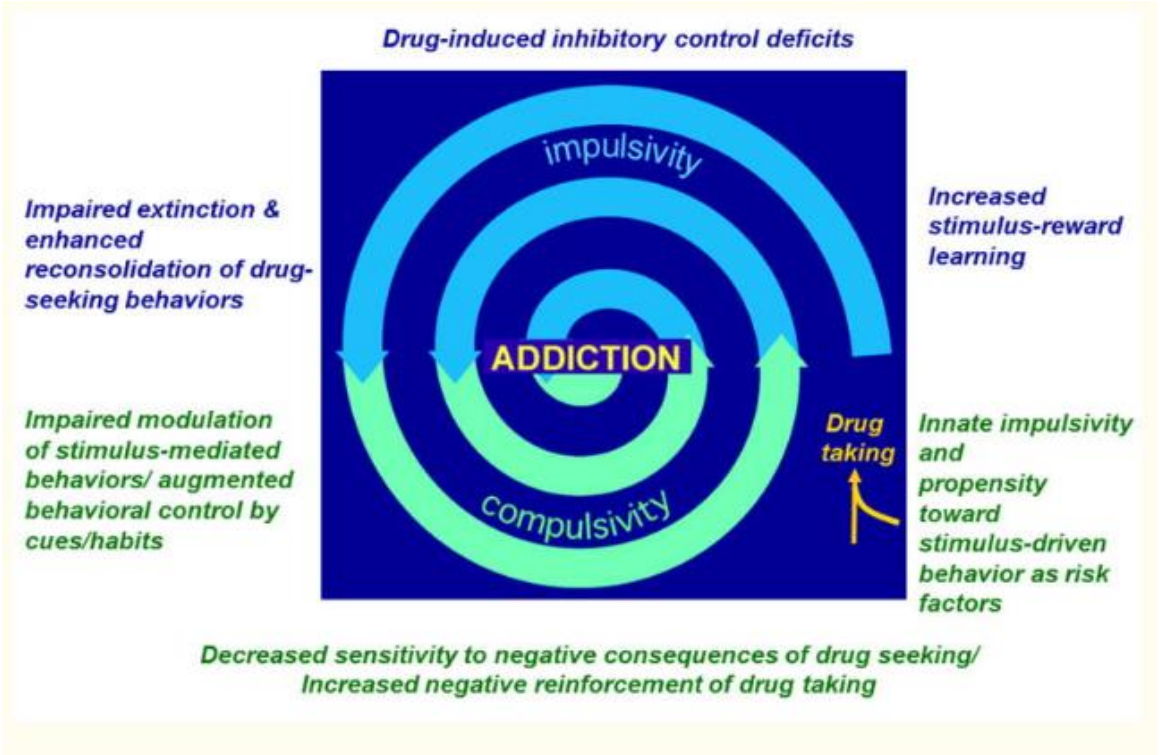
2.3.3.7. Dopamin

Dopamin se pokazao kritičnim za stvaranje cilju usmjerenog i habitualnog ponašanja, zapravo se pretpostavlja da je neurotransmisija dopamina unutar kortikostrijatalnih mreža odgovorna za mogućnost pomaka ponašanja s podražaj-odgovor na akcija-ishod ponašanje (123). Nadalje, injekcije dopamina u ventromedijalni prefrontalni korteks mogle su obnoviti osjetljivost na devaluaciju ishoda i obrnuti habitualno reagiranje (137). Nedavni nalazi sugeriraju da egzogeni dopamin reagira preko D2 receptora u infralimbičkom prefrontalnom korteksu da bi obnovio cilju usmjereno ponašanje, jer je primijećeno da agonisti D2 receptora djeluju upravo na taj način (138). Dakle, zajednički s ulogom dopamina u dorzolateralnom strijatumu, ovi podaci upućju na to da bi dopaminergička signalizacija u različitim komponentama kortikostrijatalnog kruga mogla funkcionirati kao prekidač između cilju usmjerenog i habitualnog ponašanja (123).

2.3.3.8. Endogeni opioidi

Poznato je da endogeni opioidi i dopamin međudjeluju tako da aktivacija μ opioidnih receptora dovodi do porasta u otpuštanju dopamina (139), dok aktivacija κ opioidnih receptora rezultira smanjenjem otpuštanja dopamina iz dopaminergičkih neurona (140). Iako to nije dovoljono proučeno, vjeruje se da opioidni sustav može utjecati na otpuštanje dopamina u moždanim regijama povezanih s razvojem i ekspresijom habitualnog ponašanja, naime, normalni μ opioidni receptori su nužni za održavanje otpuštanja dopamina u nucleus accumbensu, što je posredovano disinhibicijom dopaminergičkih neurona u VTA (141), te su μ opioidni receptori također potrebni za regulaciju otpuštanja dopamina u dorzalnom strijatumu. Moguće je i da alkohol preko interakcije s opoidnim sustavom stvara sličan pomak prema rapidnom formiranju navika (123). Kad se sve razmotri, ovi podaci sugeriraju da alkohol djeluje na opioidni sustav tako da preko pojačanja aktivnosti μ opioidnih receptora u dorzolateralnom strijatumu i pojačanja aktivnosti κ opioidnih receptora u ventromedijalnom

strijatumu povećava otpuštanje dopamina u dorzolateralnom strijatumu te tako pomiče cijeli sustav prema habitualnom reagiranju (123).



Slika 3. Interakcije između kognitivno-bihevioralnih procesa koji potiču ovisnost

Brojni modeli predlažu da je razvoj ovisnosti, uključujući alkoholizam, rezultat prijelaza od kontroliranog ponašanja prema nekontroliranom uzimanju sredstva ovisnosti. Rizik za ovisničko ponašanje povazan je s individualnim razlikama u impulzivnosti koje su prisutne prije početka uzimanja alkohola. Ove razlike započinju ulaz u spiralu ovisnosti. Izloženost alkoholu i disregulacija u limbičnom kortikostrijatalnom krugu potiče želju, odnosno uzimanje alkohola, što dovodi do izražaja nedostataka u kontroli ponašanja, što onda vodi u bolest. Nadalje,ovisnost je karakterizirana kompulzijom. Kompulzija može biti definirana kao ponašanje koje perzistira usprkos njegovim negativnim posljedicama. Zaključno, navike formiraju ponašanje gdje je želja za alkoholom više izazvana vanjskim podražajima, nego žudnji za pozitivnim ili negativnim potkrepljenjem. Alternativno, averzija koja nastupa pri ustezanju vjerojatno služi kao unutarnji podražaj, koji stvara habitualno ponašanje koje teži osjećaju nagrade. Međutim, točan mehanizam ove povezanosti još nije utvrđen.

Modificirano prema Barker JM, Taylor RJ., Habitual alcohol seeking: modeling the transition from casual drinking to addiction, 2014.

2.3.4. Integracija teorija

Sudeći prema svemu navedenom, prijelaz s zlouporabe alkohola na ovisnost o njemu uključuje učenje i pamćenje koje je posredovano glutamatergičkim i GABA-ergičkim signaliziranjem te uključuje i dopaminergičke sustave (72). GABA-A receptori vjerojatno su važni kao neurobiološki prediktori genetske podložnosti za ovisnost o alkoholu, posebno zbog otkrića da su geni koji kodiraju za određene podjedinice ovih receptora pronađeni u humanim genetičkim studijama o alkoholnoj ovisnosti (142). Trenutačni neurobiološki koncepti

ovisnosti razlikuju se u činjenici da jedan set teorija naglašava da prijelaz između iskustva nagrade i kompulzivnog uzimanja alkohola, tj. ovisnosti, jest ustvari porast želje da se opet iskusi zadovoljstvo postignuto uzimanjem alkohola (72). Drugi set teorija zagovara da je kompulzivno uzimanje alkohola senzitizacija moždanih sustava koji pogađaju motivirano ponašanje u odsutnosti subjektivnog užitka (143).

2.4. Alkoholizam i plastičnost mozga - genetika alkoholizma - adolescenti i mozak u razvoju

Studije pokazuju da je mozak izrazito plastičan, te da neuralni krugovi vezani za prijemčivost na alkohol prolaze kroz velike promjene, pogotovo u adolescenciji (144). Nadalje, neki nasljedni aspekti struktura u mozgu koji se mogu vidjeti u razvoju mozga mogli bi biti važna endofenotipska karakteristika povezana s obiteljskim rizikom za razvoj ovisnosti o alkoholu (144). Također, spoznaja da geni imaju pleiotropična svojstva može objasniti i ovisnost o alkoholu, odnosno zašto je određeni poremećaj ponašanja drugačiji u određenom razdoblju ili dobi života. Naime, povezanost između poremećaja ponašanja u djetinjstvu i adolescenciji i kasniji razvoj ovisnosti o alkoholu i fenotipovi povezani s tim omogućuju otkrivanje rizičnih faktora pogodnih za sprječavanje razvoja ovisnosti (144).

Među najranijim studijama (145), pokazalo se da je vjerojatnost stjecanja ovisnosti o alkoholu veća ako je član obitelji alkoholičar. Nove studije, koje uključuju sofisticirane statističke analize (146-149) potvrđuju da se alkoholizam jednim dijelom može smatrati i kompleksnim nasljednim poremećajem. Početak otkrivanja endofenotipova bio je važan napredak na tom području istraživanja jer je većina poremećaja u mozgu razvojne prirode, a plastičnost mozga objašnjava zašto su neki endofenotipovi u djetinjstvu dobar prediktor kasnijih ovisničkih ponašanja (144). McClellan i sur., (2007.) zastupaju tezu da bi model „česta bolest-rijedak alel“ mogao objasniti shizofreniju, a čini se da bi se ovakav model mogao primijeniti i na alkoholizam (150). Promjene u kognitivnim sposobnostima se procjenjuju pomoću neuropsiholoških testova iako su ispitanici tijekom izvršavanja zadataka često monitorirani s elektroencefalografijom (EEG) ili potencijalima povezanim s podražajem (*eng. event-related-potential - ERP*), koji također bilježe promjene (144). Jedna od komponenti ERP-a koja je od interesa za alkoholizam jest P300 komponenta. P300 je pozitivni val koji se pojavljuje otprilike 300 ms nakon početka podražaja te je maksimalan iznad elektrode na parijetalnom

režnju (144). Mnoga presječna istraživanja su pokazala da je amplituda P300 smanjena u djece iz alkoholičarskih obitelji (151-155). Također, studije su pokazale da P300 nije statična komponenta, već da se mijenja tijekom razvoja. Ove razvojne promjene se najvjerojatnije događaju zbog morfoloških promjena vezanih za dječji, odnosno adolescentski mozak, iako su specifične regije tih promjena zasada nepoznate (144).

2.4.1. Endofenotipovi

U cilju smanjenja heterogenosti i bolje definicije genetičkih svojstava, endofenotipovi se mogu koristiti kao kovarijante ako se žele povezati genetičke osobine s alkoholizmom (156). Ovaj pristup korišten je u studiji Hilla i sur., (2004) širokom genomskom analizom gdje su P300 i ličnost korišteni kao kovarijante u modelima polimorfizama povezanih s alkoholizmom (157). Nadalje, dob početka regularnog pijenja tijekom adolescencije je važan prediktor za prve probleme s alkoholom, odnosno za alkoholizam (158,159). Prema Hillu i Yuanu, (1999.) (160) i Hillu i sur., (2000.) (161), temperament, ekstrovertiranost, više članova obitelji ovisnih o alkoholu i markeri poremećenog neurološkog razvoja jesu važni medijatori veze između dobi početka pijenja i obiteljske pozadine alkoholizma. Kuperman i sur., (2005.) (162) su objavili da su problemi s ponašanjem, kao što su rani početak pušenja cigareta, rano stupanje u seksualne odnose te uzimanje droge, indikativni za mehanizam disinhibicije, također povezani i s dobi u kojoj se konzumira prvo alkoholno piće. Čini se da je više istraživanja potvrdilo da je P300 komponenta ERP-a mjera disinhibicije karaktera koji je povezan s rizikom za ovisnost (163,164). Manja amplituda P300 povezana je generalno s disinhibicijom, koja je pak povezana s brojnim devijantnim ponašanjima (165,166). Zaključno, razvojni putevi P300 pokazuju promjene tijekom djetinjstva i adolescencije i razlikuju se po obiteljskom riziku za alkoholizam, što sve upućuje da su ovi putevi pokazatelj plastičnosti mozga, koja bi mogla objasniti zašto su neki pojedinci podložniji razvoju ovisnosti (167,168).

2.4.2. Funkcionalne razlike u mozgu i obiteljska anamneza alkoholizma

Prema Hillu, (2010.) smanjen odaziv amigdale u fMRI studijama kakav je viđen u pojedinaca s obiteljskom anamnezom alkoholizma, odnosno smanjeno signaliziranje prema hipotalamusu i prefrontalnom korteksu potencijalno može spriječiti stvaranje averzivnih asocijacija s alkoholom i posljedicama njegove upotrebe. Nadalje, potomci alkoholičara, koji sami nisu

ovisni o alkoholu, ipak pokazuju smanjen volumen orbitofrontalnog korteksa u desnoj hemisferi (144).

2.4.3. Genetske varijacije i utjecaj na mozak

Brojni geni se povezuju s alkoholizmom, no samo nekoliko njih je istraženo s obzirom na moždane strukture koje se čine da bi mogle biti endofenotipovi za ovaj poremećaj (168). Jedan od proučavanih polimorfizama, (regija promotora za serotoninski transporter), regulira ponovnu pohranu serotonina u presinaptički neuron i odgovoran je za razgradnju nakon što se serotonin otpusti (144). Kod pojedinaca koji su homozigoti za L alel je primijećeno da imaju smanjen volumen hipokampusa (170,171) i amigdale (172). Još jedan često proučavan gen jest gen za moždani neurotrofni faktor (*eng. brain derived neurotrophic factor - BDNF*) jer je BDNF član superobitelji neurotrofina i ima značajnu ulogu u diferencijaciji tijekom razvoja (173) i u preživljavanju neurona u odraslom mozgu (174). Uključen je i u regulaciju sinaptičkih funkcija (175). Varijacije u ovom polimorfizmu povezane su s razlikama u volumenu brojnih moždanih struktura i do sada je primijećen smanjen volumen prefrontalnog korteksa (176), hipokampusa (176-178), kaudatnog i cerebelarnog vermisa (179), orbitofrontalnog korteksa desne hemisfere (180) i sveukupne sive mase temporalnih i okcipitalnih režnjeva (181).

2.4.4. Povezanost gena i fMRI studija mozga

Funkcionalne MRI studije naglašavaju dva glavna neurotransmitorska sustava, serotoninski i dopaminski (144). Spoznaje o serotoninskom sustavu dolaze od istraživanja na životinjama i ljudima te impliciraju da su varijacije u serotoninskoj transmisiji glavna odrednica u pojedinačnim razlikama karakteristika neuralnih puteva, pogotovo što se tiče negativnog afekta (182). Farmakološka manipulacija tog sustava pokazuje potencijal za modifikaciju periferne stresne reakcije (183). Dopaminergička je pak transmisija krucijalna za motivacijske funkcije i funkcije povezane s nagradom, što uključuje i učenje potkrepljenjem (184) te donošenje odluka (185). Zbog izrazitih pojedinačnih varijacija u ovim karakteristikama (186), pretpostavlja se da je za to odgovorna genetička osnova, tj. genetičke varijacije (187). Štoviše, individualne varijacije dopaminergičke transmisije smatraju se glavnim faktorom koji pridonosi neuralnim putevima koji definiraju ličnost (188) i podložnost ovisnosti (189).

2.4.5. Alkohol, adolescenti i mozak u razvoju

Prema istraživanjima Johnstona i sur., iz 2014. g., alkohol je najčešće upotrebljavana psihoaktivna supstanca među mladima; 37% osamnaestogodišnjaka je navelo konzumaciju alkohola i 24% je navelo intoksiciranost alkoholom u prošlih mjesec dana (190). Nadalje, iako se ukupan volumen mozga ne mijenja u adolescentskom razdoblju, događaju se značajne promjene u volumenima sive i bijele tvari određenih moždanih regija (190). Tijekom adolescencije i mlađe odrasle dobi, događa se smanjenje u sivoj tvari i paralelno povećanje bijele tvari (191, 192). Navedene promjene povezane su s pojačanom obradom informacija koja je zapravo potrebna za složene kognitivne vještine (193). Općenito, ove neuralne promjene se primarno počinju odvijati na posteriornim regijama mozga i postupno progrediraju prema anteriornijim regijama do srednjih dvadesetih godina (194). Također, postoji neravnoteža u razvoju mozga, gdje mezolimbični sustav i sustav za nagradu sazrijevaju prije prefrontalnog korteksa (195-198). Upravo se ove vremenske razlike u razvoju tih neuralnih sustava smatraju presudnima za adolescentsku ranjivost i ovisnička ponašanja (199). Tijekom ovog krucijalnog razdoblja brzog neuralnog sazrijevanja, mozak je puno podložniji na potencijalne vrlo štetne efekte pretjerane konzumacije alkohola (200-202).

2.4.5.1. Neuralni faktori koji predisponiraju adolescente za konzumaciju alkohola

Pojedini neuropsihološki fenomeni, kao što je inhibicija ili kontrola nagona (impulsa), mogli bi biti ključne kognitivne osobine uključene u regulaciju uzimanja psihoaktivnih tvari (203). Inhibicija je, naime, vrsta izvršnog funkcioniranja koja se odnosi na mogućnost suzdržavanja od direktnog odgovora na podražaj u cilju da se izabere prikladniji, odnosno cilju usmjeren odgovor (204,205). Također, u fMRI studijama su dokazane određene premorbidne karakteristike ličnosti povezane s gubitkom kontrole nad inhibicijskim mehanizmima (206, 207), što se smatra prediktorima za konzumaciju alkohola u kasnijm adolescentskim godinama (208-210), kao i budući razvoj ovisnosti (210,211) te teške posljedice intoksiciranosti alkoholom, kao što su „rupe u sjećanju“ (212). Nadalje, kod osoba čiji nalazi pokazuju manji volumen sive tvari frontalnog režnja (209, 213, 214) i manji volumen bijele tvari maloga mozga (214) predviđa se početak pijenja u kasnoj adolescenciji (213). Prema dvogodišnjoj studiji praćenja, adolescenti bez prijašnje zloupotrebe psihoaktivnih tvari i manjim lijevim nucleus accumbensom smatraju se podložnijima za ovisničko ponašanje (215). Smatra se da manji volumeni anteriornog cingularnog režnja, regije uključene u

afektivne procese, samokontrolu i upotrebu psihoaktivnih tvari, također predviđaju kasnije probleme s alkoholom (216). Nadasve, manji volumen u moždanim regijama uključenim u impulzivnost, osjetljivost za nagradu i donošenje odluka, kao i promijenjen integritet bijele tvari utječu na inicijaciju konzumacije alkohola u adolescenciji (217). Zaključno, može se reći da ovi dokazi sugeriraju da bi predpostojeće promjene, kako u neurokognitivnim izvedbama, inhibitornim neuralnim obrascima, radnoj memoriji i procesu nagrađivanja, tako i u strukturalnim razlikama u mozgu, mogle biti koristan marker vulnerabilnosti adolescentskog mozga na alkohol (217).

2.4.5.2. Neuralne osobine koje prate zloupotrebu alkohola u adolescenciji

U studiji gdje je 234 adolescenata praćeno tijekom četiri godine, kod onih koji su konzumirali alkohol uočeno je pogoršanje verbalne memorije, vizualno-prostornog funkcioniranja i psihomotorne brzine u usporedbi s kontrolama (218). Nadalje, tijekom te četiri godine, uspoređivani su volumeni sive i bijele tvari između 75 mladih ljudi koji su počeli piti u adolescencijii i 59 kontrola. Mladež koja se teško opijala pokazala je abnormalne neurorazvojne puteve i ubrzano smanjivanje sive tvari u frontalnim i parijetalnim režnjevima (219). Također, fMRI studije su počele osvjetljavati kognitivne razlike prije i poslije korištenja alkohola. U longitudinalnoj studiji skenirano je 40 adolescenata u dobi od 12-16 godina koji nisu nikad konzumirali alkohol te su ponovno skenirani tri godine poslije (220, 221). Adolescenti koji su se počeli teško opijati u kasnoj adolescenciji (s otprilike 18 godina) pokazali su manju moždanu aktivaciju u frontalnim i parijetalnim režnjevima prilikom izvođenja zadataka koji uključuju vizualnu radnu memoriju (220) te koji uključuju inhibicijske zadatke (221).

3. NOVIJE FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Prema Johnsonu (2010.), pokazalo se da lijekovi koji utječu na neuronske puteve koji moduliraju aktivnost kortiko-mezolimbičnog dopaminergičkog sustava mijenjaju ovisničko ponašanje vezano za alkoholizam (222). Primjeri prethodno navedenog su ondansetron, naltrekson, topiramat i baklofen (222). Nadalje, u izboru optimalne terapije pomaže podjela alkoholizma u podvrste. Dakle, alkoholizam se može podijeliti na tip ranog početka pijenja, s kroničnim simptomima i snažnom biološkom predispozicijom i na tip kasnog početka pijenja, koji se razvija zbog psihosocijalnih okidača i povezan je sa poremećajima raspoloženja (222). Iako zasada terapija ovisi ponajviše o kliničkoj procjeni stanja pacijenta, u budućnosti bi se u liječenju ovog složenog poremećaja mogle primijeniti spoznaje na polju farmakogenomike. Također, kratkotrajna bihevioralna terapija u kombinaciji s lijekovima može potaknuti pacijenta da što prije dođe k cilju liječenja alkoholizma, odnosno drastično smanji konzumaciju alkohola ili u potpunosti prestane (222).

3.1. Novi farmakološki pristupi

Nove spoznaje o funkcioniranju kortiko-mezolimbičnog dopaminergičkog sustava preko opioidnih, glutamatnih, GABA i serotoninskih sustava čine obećavajuću farmakoterapiju za smanjenje teškog opijanja i prevenciju relapsa (222). Nedavno je došlo do otkrića i boljeg razumijevanja neurotransmitora povezanih sa stresom (npr. CRF-a) u hipotalamo-hipofizarnoj osi i neuroregulatora i neuropeptida (npr. hipokretin, vazopresin, neuropeptid Y) u vanjskoj amigdali te njihove uloge u alkoholizmu kao modulatora potkrepljujućih učinaka alkohola (223). Dakle, istražuju se lijekovi koji ciljaju antistresne puteve, koji objašnjavaju alkoholizam pored kortiko-mezolimbične teorije i prema tome bi mogli smanjiti ili čak spriječiti relaps (222).

3.1.1. Topiramat

Topiramat je u dvije velike, randomizirane, placebo-kontrolirane, kliničke studije pokazao da poboljšava negativne aspekte pijenja, uključujući redukciju teškog opijanja i promociju

apstinencije (224, 225). Smatra se da se njegov učinak ostvaruje preko facilitacije GABA funkcije nebenzodiazepinskog dijela GABA-A receptora (226) i antagonizmom glutamatne aktivnosti na AMPA i kainatnim receptorima (227) u kortiko-mezolimbičnom dopaminergičkom sustavu. Također, pokazalo se da topiramat smanjuje druge medicinske posljedice uzimanja alkohola kao što su pretilost, hipertenzija, jetrene abnormalnosti i visok kolesterol, međutim još uvijek je nepoznato jesu li ti učinci posljedica samog lijeka ili prestanka pijenja (228). Ovaj lijek se općenito dobro podnosi, a češće nuspojave uključuju paresteziju, promijenjen osjet okusa, anoreksiju i probleme s koncentracijom (221).

3.1.2. Baklofen

Baklofen je agonist presinaptičkih GABA-B receptora koji djeluje, čini se, preko modulacije G proteina usmjerenih prema unutra koji ispravljaju kalijeve kanale da bi suprimirao kortiko-mezolimbični dopaminergički sustav (229). Također, pokazao se obećavajućim u liječenju pacijenata s jetrenim poremećajima (230).

3.1.3. Ondansetron

Ondansetron je antagonist serotoninskih receptora, također modulira kortiko-mezolimbični dopaminergički sustav. Pokazao je dobre rezultate kod alkoholičara s ranim početkom pijenja (221). Nuspojave su blage, navodi se konstipacija, glavobolja, sedacija (221). Nažalost, ovaj lijek nije još komercijalno dostupan za liječenje alkoholizma (221).

3.1.4. Naltrekson

Naltrekson je odobren za liječenje alkoholizma još 1994., a njegove značajke su isto tako pripisane modulaciji kortiko-mezolimbičnog dopaminergičkog sustava (231). Također, izgleda da su pojačani terapijski odgovori na ovaj lijek kod pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom alkoholizma (232). Ovdje treba spomenuti i da se niže doze benzodiazepina (npr. klordiazepoksida) mogu prepisati da bi olakšale kratak period apstinencije prije početka ove terapije (221). Česte nuspojave naltreksona uključuju mučninu i pospanost (221).

3.2. Druge farmakološke opcije

Disulfiram (inhibitor alkoholne dehidrogenaze), nije najbolji izbor terapije jer njegova učinkovitost ovisi o suradljivosti pacijenata (233). Štoviše, disulfiram nema učinaka na smanjenje potrebe pijenja, kao i na sklonost k tome, za razliku od prethodno nabrojenih lijekova (231).

Akamprosat je modulator glutamatne neurotransmisije na metabotropnim-5 glutamatnim receptorima (234), no prema novijim studijama, njegova učinkovitost je upitna (221).

4. ZAKLJUČAK

Alkoholizam je složen neurobiokemijski poremećaj, koji obuhvaća brojne neurotransmitorske sustave mozga. Uloga kortiko-mezolimbičnog dopaminergičkog sustava dokazana je kao jedan od glavnih temelja stvaranja ovisnosti, dok se uloge ostalih sustava još istražuju. Spoznaje na polju plastičnosti mozga i polimorfizama gena uključenih u alkoholizam se također istražuju i mogli bi u budućnosti dati konačan odgovor na predisponirajuće faktore za ovu ovisnost. Otkrićem funkcije neurotransmitora i receptora na koji oni djeluju, otvoren je put novijoj farmakološkoj terapiji alkoholizma, koja uz psihološku i socijalnu potporu čini osnovu za liječenje ove najraširenije ovisnosti.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici doc. dr.sc. Zrnki Kovačić Petrović na savjetima, pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Također se od srca zahvaljujem svim članovima svoje obitelji na bezuvjetnoj potpori tijekom cijelog školovanja; posebno mojem ocu koji bi bio vrlo ponosan.

Hvala Luki na pomoći pri tehničkom oblikovanju rada, kao i na ljubavi i neprekidnoj podršci.

Zahvaljujem Arijani za finalnu tehničku izvedbu rada.

6. LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
2. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti X. revizija 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
3. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 1997;278:52–58.
4. Crews FT, Buckley T, Dodd PR, Ende G, Foley N, Harper C, et al. Alcoholic neurobiology: Changes in dependence and recovery. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2005; 29(8):1504–1513.
5. Nixon K. Alcohol and adult neurogenesis: Roles in neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. Hippocampus 2006; 16(3):287–295.
6. Rosenbloom M, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. Alcohol Research and Health 2003; 27(2):146–152.
7. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. Alcohol and Alcoholism 2001; 36(5):357–368.
8. Oscar-Berman, M.; Hutner, N. Frontal lobe changes after chronic alcohol ingestion. In: Hunt, WA. ; Nixon, SJ., editors. Alcohol-induced brain damage. NIAAA; Rockville, MD: 1993. p. 121-156.vol. Monograph No. 22
9. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: An overview. Alcohol Research and Health 2003; 27(2):125–133.
10. Sullivan EV. Compromised pontocerebellar and cerebellotha-lamocortical systems: Speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2003; 27(9):1409–1419.
11. Harper CG. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1998; 57(2):101–110.
12. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1997; 21(3):521–529.

13. Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA. fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2001; 21(2):236–245.
14. Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, et al. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: A pilot SPECT study. Journal of Studies on Alcohol 2000; 61(1):32–37.
15. Chen AC, Porjesz B, Rangaswamy M, Kamarajan C, Tang Y, Jones KA, et al. Reduced frontal lobe activity in subjects with high impulsivity and alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2007; 31(1):156–165.
16. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Burr G, Pascani K, et al. Monitoring the brain's response to alcohol with positron emission tomography. Alcohol Health and Research World 1995; 19:296–299.
17. Goldberg, E. The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind. Oxford University Press; New York: 2001.
18. Lichter, DG.; Cummings, JL., editors. Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders. The Guilford Press; New York: 2001.
19. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. Neuropsychol Rev. 2007 September ; 17(3): 239–257. doi:10.1007/s11065-007-9038-6.
20. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. Nature Reviews: Neuroscience 2006; 7(1):54–64.
21. Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy D, Caviness VS, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2007 submitted
22. Dougherty DM, Moeller FG, Steinberg JL, Marsh DM, Hines SE, Bjork JM. Alcohol increases commission error rates for a continuous performance test. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1999; 23(8):1342–1351.
23. Laakso MP, Gunning-Dixon F, Vaurio O, Repo-Tiihonen E, Soininen H, Tiihonen J. Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. Psychiatry Research 2002; 114(2):95–102.
24. Marinkovic K, Halgren E, Klopp J, Maltzman I. Alcohol effects on movement-related potentials: A measure of impulsivity? Journal of Studies on Alcohol 2000; 61(1):24–31.

25. Raine A, Lencz T, Bihrle S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. Archives of General Psychiatry 2000; 57(2):119–127.
26. Stevens MC, Kaplan RF, Hesselbrock VM. Executive-cognitive functioning in the development of antisocial personality disorder. Addictive Behaviors 2003; 28(2):285–300.
27. Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V. Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2006; 30(9):1538–1544.
28. Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1999; 23(7):1125–1135.
29. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics 2005; 132B(1):29–37.
30. Dick DM, Edenberg HJ, Xuei X, Goate A, Kuperman S, Schuckit M, et al. Association of GABRG3 with alcohol dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2004; 28(1):4–9.
31. Heinz A, Mann K, Weinberger DR, Goldman D. Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2001; 25(4):487–495.
32. Pihl RO, Peterson JB, Lau MA. A biosocial model of the alcohol-aggression relationship. Journal of Studies on Alcohol 1993; 11(Suppl):128–139.
33. Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J. The search for genes contributing to the low level of response to alcohol: Patterns of findings across studies. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2004; 28:1449–1458.
34. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. Physiological Review 2003; 83:803–834.
35. Aggleton, JP., editor. The amygdala: A functional analysis. 2nd ed.. Oxford University Press; Oxford:2000.
36. Amaral DG, Bauman MD, Capitanio JP, Lavenex P, Mason WA, Mauldin-Jourdain ML, et al. The amygdala: Is it an essential component of the neural network for social cognition? Neuropsychologia 2003; 41(4):517–522.

37. Breiter, HC.; Rosen, BR. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. In: McGinty, JF., editor. Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala. Vol. 877. New York Academy of Sciences; New York: 1999. p. 523-547.
38. Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW. Appetitive behavior: Impact of amygdaladependent mechanisms of emotional learning. Annals of the New York Academy of Science. 2003; 985:233–250.
39. LeDoux JE. The emotional brain, fear, and the amygdala. Cell and Molecular Neurobiology 2003; 23(4-5):727–738.
40. Pitkänen, A.; Pikkarainen, M.; Nurminen, N.; Ylinen, A. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampus formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. In: Scharfman, HE.; Schwarcz, R.; Witter, MP., editors. The parahippocampal region: Implications for neurological and psychiatric diseases. Vol. 911. Annals of the New York Academy of Sciences; New York: 2000. p. 369-391.
41. Rolls ET. Precis of the brain and emotion. Behavioral and Brain Sciences 2000; 23:177–234.
42. Delaveau P, Salgado-Pineda P, Wicker B, Micallef-Roll J, Blin O. Effect of levodopa on healthy volunteers' facial emotion perception: An FMRI study. Clinical Neuropharmacology 2005; 28(6):255–261.
43. Koob GF. Alcoholism: Allostasis and beyond. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2003;27(2):232–243.
44. Marinkovic K, Oscar-Berman M, Urban T, O'Reilly CE, Howard JA, Sawyer K, et al. Decreased limbic activation to emotional paces in chronic alcoholics. 2007 submitted for publication.
45. Cipolotti L, Bird CM. Amnesia and the hippocampus. Current Opinion in Neurology 2006; 19(6):593–598.
46. Agartz I, Momenam R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. Archives of General Psychiatry 1999; 56(4)
47. Beresford TP, Arciniegas DB, Alfers J, Clapp L, Martin B, Du Y, et al. Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2006; 30(11):1866–1870.

48. Kurth C, Wegerer V, Reulbach U, Lewczuk P, Kornhuber J, Steinhoff BJ, et al. Analysis of hippocampal atrophy in alcoholic patients by a Kohonen feature map. Neuroreport 2004; 15(2):367–371.
49. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1995;19(1):110–122.
50. Laakso MP, Vaurio O, Savolainen L, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, et al. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. Behavioral Brain Research 2000; 109(2):177–186.
51. White AM, Matthews DB, Best PJ. Ethanol, memory, and hippocampal function: A review of recent findings. Hippocampus 2000; 10:88–93.
52. Oscar-Berman, M.; Evert, DL. Alcoholic Korsakoff's syndrome. In: Nussbaum, PD., editor. Handbook of neuropsychology and aging. Plenum; New York: 1997. p. 201-215.
53. Schmahmann, JD.; Bradley, RJ.; Harris, RA.; Jenner, P., editors. The cerebellum and cognition (vol.41), International review of neurobiology. Academic Press; San Diego: 1997.
54. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in affect and psychosis. Journal of Neurolinguistics 2000; 13:189–214.
55. Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. Neuroscience 1999;19(2):429–438.
56. Pentney RJ, Mullan BA, Felong AM, Dlugos CA. The total numbers of cerebellar granule neurons in young and aged Fischer 344 and Wistar-Kyoto rats do not change as a result of lengthy ethanol treatment. Cerebellum 2002; 1(1):79–89.
57. Sullivan, EV. Neuropsychological vulnerability to alcoholism: Evidence from neuroimaging studies.In: Noronha, A.; Eckardt, M.; Warren, K., editors. Review of NIAAA's neuroscience and behavioral research. NIAAA; Bethesda, MD: 2000. p. 473-508.vol. Monograph No. 34
58. Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning.Neuropsychopharmacology 2007; 32(2):429–438.
59. Harris GJ, Oscar-Berman M, Gansler DA, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, et al. Hypoperfusion of cerebellum and aging effects on cerebral cortex blood flow in

abstinent alcoholics: A SPECT study. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1999; 23(7):1219–1227.

60. Sullivan EV, Harding AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, et al. Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2003; 27(2):301–309.
61. Jones B, Parsons OA. Impaired abstracting ability in chronic alcoholics. Archives of General Psychiatry 1971; 24(1):71–75.
62. Parsons OA, Leber WR. The relationship between cognitive dysfunction and brain damage in alcoholics: Causal, interactive, or epiphenomenal? Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1981; 5(2):326–343.
63. Bowden SC, McCarter RJ. Spatial memory in alcohol-dependent subjects: Using a push-button maze to test the principle of equiavailability. Brain and Cognition 1993; 22(1):51–62.
64. Ellis RJ, Oscar-Berman M. Alcoholism, aging, and functional cerebral asymmetries. Psychological Bulletin 1989; 106:128–147.
65. Parsons, OA. Neuropsychological consequences of alcohol abuse: Many questions—some answers. In:Parsons, O.; Butters, N.; Nathan, P., editors. Neuropsychology of alcoholism. Guilford Press;New York: 1987. p. 153-175.
66. Clark US, Oscar-Berman M, Shagrin B, Pencina M. Alcoholism and judgments of affective stimuli.Neuropsychology 2007b; 21(3):346–362.
67. Oscar-Berman M, Hancock M, Mildworf B, Hutner N, Weber DA. Emotional perception and memory in alcoholism and aging. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1990; 14(3):383–393.
68. Drake AI, Hannay HJ, Gam J. Effects of chronic alcoholism on hemispheric functioning: An examination of gender differences for cognitive and dichotic listening tasks. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 1990; 12(5):781–797.
69. Bertera JH, Parsons OA. Impaired visual search in alcoholics. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1978; 2(1):9–14.
70. Evert DL, Oscar-Berman M. Selective attentional processing and the right hemisphere: Effects of aging and alcoholism. Neuropsychology 2001; 15(4):452–461.
71. Smith ME, Oscar-Berman M. Resource-limited information processing in alcoholism. Journal of Studies on Alcohol 1992; 53(5):514–518.

72. Tabakoff B, Hoffman PL. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. Pharmacol Biochem Behav. 2013 Nov 15;113:20-37. doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.009. Epub 2013 Oct 17.
73. Heyman GM. Addiction: a disorder of choice. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2009.
74. Lopez-Munoz F, Alamo C, Garcia-Garcia P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. J Anxiety Disord. 2011;25:554–62.
75. Kelm MK, Criswell HE, Breese GR. Ethanol-enhanced GABA release: a focus on G protein-coupled receptors. Brain Res Rev. 2011;65:113–23.
76. Nie Z, Schweitzer P, Roberts AJ, Madamba SG, Moore SD, Siggins GR. Ethanol augments GABAergic transmission in the central amygdala via CRF1 receptors. Science 2004;303:1512–4.
77. Roberto M, Madamba SG, Moore SD, Tallent MK, Siggins GR. Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:2053–8.
78. Tabakoff B, Saba L, Printz M, Flodman P, Hodgkinson C, Goldman D, et al. Genetical genomic determinants of alcohol consumption in rats and humans. BMC Biol. 2009;7:70.
79. Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, Sieghart W, Sperk G. GABA(A) receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. Neuroscience 2000;101:815–50.
80. Schwarzer C, Berresheim U, Pirker S, Wieselthaler A, Fuchs K, Sieghart W, et al. Distribution of the major gamma-aminobutyric acid(A) receptor subunits in the basal ganglia and associated limbic brain areas of the adult rat. J Comp Neurol. 2001;433:526–49.
81. Nie H, Rewal M, Gill TM, Ron D, Janak PH. Extrasynaptic delta-containing GABAA receptors in the nucleus accumbens dorsomedial shell contribute to alcohol intake. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:4459–64.
82. Arias-Carrion O, Stamelou M, Murillo-Rodriguez E, Menendez-Gonzalez M, Poppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. Int Arch Med. 2010;3:24.
83. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. Psychopharmacology (Berl) 2007;191:391–431.

84. Cowen MS, Lawrence AJ. The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1999;23:1171–212.
85. Xiao C, Zhou C, Li K, Ye JH. Presynaptic GABAA receptors facilitate GABAergic transmission to dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of young rats. J Physiol. 2007;580:731–43.
86. Xiao C, Ye JH. Ethanol dually modulates GABAergic synaptic transmission onto dopaminergic neurons in ventral tegmental area: role of mu-opioid receptors. Neur
87. Weinrieb RM, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcoholism. Annu Rev Med. 1997;48:477–87. Science 2008;153:240–8.
88. Ciccarelli A, Calza A, Panzanelli P, Concas A, Giustetto M, Sassoe-Pognetto M. Organization of GABAergic synaptic circuits in the rat ventral tegmental area. PLoS One. 2012;7:e46250.
89. Okada H, Matsushita N, Kobayashi K. Identification of GABAA receptor subunit variants in midbrain dopaminergic neurons. J Neurochem. 2004;89:7–14.
90. Evans RH, Francis AA, Hunt K, Oakes DJ, Watkins JC. Antagonism of excitatory amino acid-induced responses and of synaptic excitation in the isolated spinal cord of the frog. Br J Pharmacol. 1979;67:591–603.
91. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. Pharmacol Rev. 2010;62:405–96.
92. Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. J Physiol. 1983;334:33–46.
93. Lin HH, Chang SJ, Shie HJ, Lai CC. Ethanol inhibition of NMDA-induced responses and acute tolerance to the inhibition in rat rostral ventrolateral medulla in vivo: Involvement of cAMP-dependent protein kinases. Neuropharmacology 2006;51:747–55.
94. Thorndike EL. Animal intellegence: An experimental study of the associative processes of animals. Psychological Review Monograph Supplement. 1901;2:1–109.
95. Skinner BF. The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis. New York: Appleton-Century; 1938.
96. Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. Annu Rev Neurosci. 1996;19:319–40.

97. Bain GT, Kornetsky C. Ethanol oral self-administration and rewarding brain stimulation. Alcohol 1989;6:499–503.
98. Moolten M, Kornetsky C. Oral self-administration of ethanol and not experimenter-administered ethanol facilitates rewarding electrical brain stimulation. Alcohol 1990;7:221–5.
99. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. Trends Neurosci. 1990;13:244–54.
100. Hausser M, Spruston N, Stuart GJ. Diversity and dynamics of dendritic signaling. Science 2000;290:739–44.
101. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci. 2005;8:1481–9.
102. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363:3137–46.
103. Koob GF, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363:3113–23.
104. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. Br Med J. 1976;1:1058–61.
105. Kalant H. Research on tolerance: what can we learn from history? Alcoholism, clinical and experimental research 1998;22:67–76.
106. Tabakoff B, Hoffman PL. Neurochemical aspects of tolerance to and physical dependence on alcohol. In: Begleiter KB, editor. The Biology of Alcoholism, vol 7 The Pathogenesis of Alcoholism-Biological Factors. New York: Plenum; 1983. pp. 199–252.
107. Tabakoff B, Hoffman PL. Adaptive Responses to Ethanol in the Central Nervous System. In: Gredde HW, Agarawal DP, editors. Alcoholism: Biomedical & Genetic Aspect . New York: Pergaman Press; 1989. pp. 99–112.
108. Lynch GS, Dunwiddie T, Gribkoff V. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. Nature 1977;266:737–9.
109. Barondes SH, Cohen HD. Arousal and the conversion of “short-term” to “long-term” memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 1968;61:923–9.
110. Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. Am J Psychiatry 2005;162:1414–22.

111. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu Rev Neurosci. 2006;29:565–98.

112. Madsen HB, Brown RM, Lawrence AJ. Neuroplasticity in addiction: cellular and transcriptional perspectives. Front Mol Neurosci. 2012;5:99.

113. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, editors. Handbook of Life Stress, Cognition and Health. New York: Wiley; 1988. pp. 629–49.

114. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology 2001;24:97–129.

115. Koob G. Theoretical Frameworks and Mechanistic Aspects of Alcohol Addiction: Alcohol Addiction as a Reward Deficit Disorder.Curr Top Behav Neurosci. 2013; 13: 3–30.doi: 10.1007/7854_2011_129

116. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. Annu Rev Psychol. 2008;59:29–53.

117. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 1988;242:715–723.

118. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science. 1997;278:52–58. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. Alcohol: Clin Exp Res. 2003;27:232–243

119. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nature Rev Neurosci. 2001;2:119–128.

120. Aston-Jones G, Delfs JM, Druhan J, Zhu Y. The bed nucleus of the stria terminalis: a target site for noradrenergic actions in opiate withdrawal. In: McGinty JF, editor. Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala: implications for neuropsychiatry and drug abuse (series title: Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 877. New York Academy of Sciences; New York: 1999. pp. 486–498.

121. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003;43:2–15.

122. O'Tousa D, Grahame N. Habit formationa: implications for alcoholism research. Alcohol 2014 Jun; 48(4): 327–335. Published online 2014 Apr 19. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.02.004.

123. Barker JM, Taylor JR. Habitual alcohol seeking: modeling the transition from casual drinking to addiction. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Nov; 0: 281–294. Published online 2014 Sep 2. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.012.

124. Coutureau E, Killcross S. Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. Behavioural Brain Research 2003;146(1-2):167–74.

125. Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. The European Journal of Neuroscience 2004;19(1):181–9.

126. Balleine BW, Dickinson a. Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. Neuropharmacology 1998;37(4-5):407–19.

127. Swanson AM, Shapiro LP, Whyte AJ, Gourley SL. Glucocorticoid receptor regulation of action selection and prefrontal cortical dendritic spines. Communicative & Integrative Biology 2013;6(6):e26068. doi: 10.4161/cib.26068.

128. Barker JM, Zhang H, Villafane JJ, Wang TL, Torregrossa MM, Taylor JR. Epigenetic and pharmacological regulation of 5HT3 receptors controls compulsive ethanol seekingin mice. European Journal of Neuroscience, n/a–n/a. 2014 doi: 10.1111/ejn.12477.

129. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. Nature Reviews Neuroscience 2009;10(8):561–72. doi: 10.1038/nrn2515.

130. Griffin WC, III, Haun HL, Hazelbaker CL, Ramachandra VS, Becker HC. Increased Extracellular Glutamate In the Nucleus Accumbens Promotes Excessive Ethanol Drinking in Ethanol Dependent Mice. Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2013 doi: 10.1038/npp.2013.256.

131. Freund G, Anderson KJ. Glutamate receptors in the frontal cortex of alcoholics. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 1996;20(7):1165–72.

132. Freund G, Anderson KJ. Glutamate receptors in the cingulate cortex, hippocampus, and cerebellar vermis of alcoholics. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 1999;23(1):1–6.

133. Boehm SL, Ponomarev I, Jennings AW, Whiting PJ, Rosahl TW, Garrett EM, Harris RA. gamma-Aminobutyric acid A receptor subunit mutant mice: new

perspectives on alcohol actions. Biochemical Pharmacology. 2004;68(8):1581–602. doi: 10.1016/j.bcp.2004.07.023.

134. Harvey SC, Foster KL, McKay PF, Carroll MR, Seyoum R, Woods JE, June HL. The GABA(A) receptor alpha1 subtype in the ventral pallidum regulates alcohol-seeking behaviors. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience 2002;22(9):3765–75. doi:20026271.

135. Stephens DN, Pistovcakova J, Worthing L, Atack JR, Dawson GR. Role of GABAA alpha5-containing receptors in ethanol reward: the effects of targeted gene deletion, and a selective inverse agonist. European Journal of Pharmacology 2005;526(1-3):240–50. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.09.031.

136. Adermark L, Jonsson S, Ericson M, Söderpalm B. Intermittent ethanol consumption depresses endocannabinoid-signaling in the dorsolateral striatum of rat. Neuropharmacology 2011 doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.014.

137. Hitchcott PK, Quinn JJ, Taylor JR. Cerebral Cortex. 12. Vol. 17. New York, N.Y.: 2007. Bidirectional modulation of goal-directed actions by prefrontal cortical dopamine; pp. 2820–7. 1991.

138. Barker JM, Torregrossa MM, Arnold AP, Taylor JR. Dissociation of genetic and hormonal influences on sex differences in alcoholism-related behaviors. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience 2010;30(27):9140–4. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0548-10.2010.

139. Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. Journal of Neurochemistry 1990;55(5):1734–40.

140. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. Receptor. 1997:99 -111.

141. Piepponen TP, Honkanen A, Kivastik T, Zharkovsky A, Turtia A, Mikkola JAV, Ahtee L. Involvement of Opioid 1 -Receptors in Opioid-Induced Acceleration of Striatal and Limbic Dopaminergic Transmission. Science 1999;63(2):245–252.

142. Enoch MA, Hodgkinson CA, Yuan Q, Albaugh B, Virkkunen M, Goldman D. GABRG1 and GABRA2 as independent predictors for alcoholism in two populations. Neuropsychopharmacology 2009;34:1245–54.

143. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. Addiction 2001;96:103–14.

144. Hill SY. Neural plasticity, human genetics, and risk for alcohol dependence. Int Rev Neurobiol. 2010; 91: 53–94.doi: 10.1016/S0074-7742(10)91003-9.

145. Winokur G, Clayton PJ. Family history studies: IV. Comparison of male and female alcoholics. Q. J. Stud. Alcohol 1968;29:885–891.

146. Merikangas KR, Stevens DE, Fenton B, Stolar M, O' Malley S, Woods SW, Risch N. Comorbidity and familial aggregation of alcoholism and anxiety disorders. Psychol. Med. 1998;28:773–788.

147. Hill SY, Shen S, Locke-Wellman J, Lowers L. Psychopathology in childhood and adolescence: A prospective study of offspring from multiplex alcoholism families. Psychiatry Res. 2008;160:155–166.

148. Yuan H, Marazita SY, Hill SY. Segregation analysis of alcoholism in high density families: A replication. Am. J. Med. Genet: Neuropsychiatric Genet. 1996;67:71–76.

149. Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, Eaves LJ. A population-based twin study of alcoholism in women. JAMA 1992;268:1877–1882.

150. McClellan JM, Susser E, King M-C. Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. Br. J. Psychiatry 2007;190:194–199.

151. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. Science (Washington, DC, USA) 1984;225:1493–1496.

152. Berman SM, Whipple SC, Fitch RJ, Noble EP. P3 in young boys as a predictor of adolescent substance abuse. Alcohol 1993;10:69–76.

153. Hill SY, Steinhauer SR, Park J, Zubin J. Event-related potential characteristics in children of alcoholics from high density families. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1990a;14:6–16. Reprinted in Ann. Rev. of Addict. Res. Treatment 177–192, 1992.

154. Hill SY, Steinhauer SR. Assessment of prepubertal and postpubertal boys and girls at risk for developing alcoholism with P300 from a visual discrimination task. J. Stud. Alcohol 1993;54:350–358.

155. Hill SY, Muka DH, Steinhauer SR, Locke J. P300 amplitude decrements in children from families of alcoholic female probands. Biol. Psychiatry 1995;38:622–632.

156. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. Am. J. Psychiatry 2003;160:636–645.

157. Hill SY, Shen S, Zezza N, Hoffman EK, Perlin M, Allan W. A genome-wide search for alcoholism susceptibility genes. Am. J. Med. Genet. Part B. 2004;128:102–113.

158. Hawkins JD, Graham JW, Maguin E, Abbott R, Hill KG, Catalano RF. Exploring the effects of age of alcohol use initiation and psychosocial risk factors on subsequent alcohol misuse. J. Stud. Alcohol 1997;58:280–290.

159. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: Results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. J.Subst. Abuse 1997;9:103–110.

160. Hill SY, Yuan H. Familial density of alcoholism and onset of adolescent drinking. J. Stud. Alcohol 1999;60:7–17.

161. Hill SY, Shen S, Lowers L, Locke J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high-risk for developing alcoholism. Biol. Psychiatry. 2000;48:265–275.

162. Kuperman S, Chan G, Kramer JR, Bierut L, Bucholz KK, Fox L, Hesselbrock V, Nurnberger JI, Jr, Reich T, Reich W, Schuckit MA. Relationship of age of first drink to child behavioral problems and family psychopathology. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2005;29:1869–1876.

163. Iacono WG, McGue M. Association between P3 event-related brain potential amplitude and adolescent problem behavior. Psychophysiology 2006;43:465–469.

164. Porjesz B, Rangaswamy M. Neurophysiological endophenotypes, CNS disinhibition. and risk for alcohol dependence and related disorders. Sri. World J. 2007;7:131–141.

165. McGue M, Iacono WG, Legrand LN, Elkins I. Origins and consequences of age at first drink: II. Familial risk and heritability. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001a;25:1166–1173.

166. McGue M, Iacono WG, Legrand LN, Malone S, Elkins I. Origins and consequences of age at first drink: I. Associations with substance-use disorders. disinhibitory behavior and psychopathology, and P3 amplitude. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001b;25:1156–1165.

167. Hill SY, Shen S, Locke J, Steinhauer SR, Konicky C, Lowers L, Connolly J. Developmental delay in P300 production in children at high risk for developing alcohol-relatcd disorders. Biol. Psychiatry 1999b;46:970–981.

168. Hill SY, Shen S. Patterns of visual P3b in association with familial risk and childhood diagnosis. Biol. Psychiatry 2002;51:621–631.

169. Hill SY. Biologic phenotypes associated with individuals at high risk for developing alcohol-related disorders. Addict. Biol. 2000;5:5–22.

170. Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, Bottlender R, Schule C, Zwanzger P, Engel RR, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Moller H-J. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. Arch. Gen. Psychiatry 2004;61:177–183.

171. Frodl T, Zill P, Baghai T, Schule C, Rupprecht R, Zetzsche T, Bondy B, Reiser M, Mdller HJ, Meisenzahl EM. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the tri- and diallelic serotonin transporter polymorphism in major depression. Am. J. Med. Gen. Part B. 2008;147:1003–1007.

172. Scherk H, Gruber O, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Usher J, Reith W, Meyer J, Falkai P. 5-HTTLPR genotype influences amygdala volume. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2009;259:212–217.

173. Engelhardt M, Di Cristo G, Berardi N, Wahle P. Differental effects of NT-4, NGF and BDNF on development of neurochemical architecture and cell size regulation in rat visual cortex during the critical period. Eur. J. Neurosci. 2007;25:529–540.

174. Morse JK, Wiegand SJ, Anderson K, You Y, Cai N, Carnahan J, Miller J, DiStefano PS, Alter CA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents the degeneration of medial septal cholinergic neurons following fimbria transaction. J. Neurosci. 1993;13:4146–4156.

175. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects. Prog. Neurobiol. (Amsterdam, Neth.) 2003;69:341–374.

176. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. J. Neurosci. 2004;24:10099–10102.

177. Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. Biol. Psychiatry 2006;59:812–815.

178. Frodl T, Schule C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller H-J, Meisenzahl EM. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. Arch. Gen. Psychiatry 2007;64:410–416.

179. Agartz I, Sedvall GC, Terenius L, Kulle B, Frigessi A, Hall H, Jönsson EG. BDNF gene variants and brain morphology in schizophrenia. Am. J. Med. Gen. Part B. 2006;141:513–523.

180. Hill SY, Wang S, Kostelnik B, Carter H, Holmes B, McDermott M, Zezza N, Stiffler S, Keshavan MS. Disruption of orbitofrontal cortex laterality in offspring from multiplex alcohol dependence families. Biol. Psychiatry 2009b;65:129–136.

181. Ho BC, Millev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain neurotrophic factor val66met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. Arch. Gen. Psychiatry 2006;63:731–740.

182. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biol. Psychiatry. 1998;44:151–162.

183. Roth BL. The Serotonin Receptor: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics. Totowa, NJ: Humana Press; 2006.

184. Tobler PN, Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. Science (Washington, DC, USA) 2003;299:1898–1902.

185. Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. Computational roles for dopamine in behavioural control. Nature 2004;431:760–767.

186. Gonzalez R, Wu G. On the shape of the probability weighting function. Cogn. Psychol. 1999;38:129–166.

187. Trepel C, Fox CR, Poldrack RA. Prospect theory on the brain? Toward a cognitive neuroscience of decision under risk. Brain Res. Cogn. Brain Res. 2005;23:34–50.

188. Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. Association between the tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: Dopamine receptor D4 (DRD4), sertonin transporter promoter region (5HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT) Mol. Psychiatry 2000;5:96–100.

189. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 1997;386:830–833.

190. Johnston, LD.; O'Malley, PM.; Miech, RA.; Bachman, JG.; Schulenberg, JE. Monitoring the Future national results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2014. Ann Arbor: Michigan; 2015.

191. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. Neuropsychol Rev. 2010; 20(4):327–48.

192. Bava S, Thayer R, Jacobus J, Ward M, Jernigan TL, Tapert SF. Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. Brain Res. 2010; 1327:38–46.

193. Squeglia LM, Jacobus J, Sorg SF, Jernigan TL, Tapert SF. Early adolescent cortical thinning is related to better neuropsychological performance. J Int Neuropsychol Soc. 2013; 19(9):962–70.

194. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(21):8174–9.

195. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. Dev Rev. 2008; 28(1):62-77.

196. Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage 2005; 25(4):1279–91.

197. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology 2010; 35(1):217–38.

198. Sturman DA, Moghaddam B. Reduced neuronal inhibition and coordination of adolescent prefrontal cortex during motivated behavior. J Neurosci. 2011; 31(4):1471–8.

199. Somerville LH, Jones RM, Casey BJ. A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. Brain Cogn. 2010; 72(1):124–33.

200. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The influence of substance use on adolescent brain development. Clin EEG Neurosci. 2009; 40(1):31–8.

201. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems. Handb Clin Neurol. 2014; 125:501–10.

202. Jacobus J, Tapert SF. Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. AnnuRev Clin Psychol. 2013;9:703–21.

203. López-Caneda E, Rodríguez Holguín S, Cadaveira F, Corral M, Doallo S. Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: A review. Alcohol Alcohol 2014; 49(2):173–81.

204. Luna B, Padmanabhan A, O'Hearn K. What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? Brain Cogn. 2010; 72(1):101–13.

205. Stevens MC, Kiehl KA, Pearlson GD, Calhoun VD. Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. Behav Brain Res. 2007; 181(1):12–22.

206. Durston S, Davidson MC, Tottenham N, Galvan A, Spicer J, Fossella JA, et al. A shift from diffuse to focal cortical activity with development. Dev Sci. 2006; 9(1):1–8.

207. Velanova K, Wheeler ME, Luna B. Maturational changes in anterior cingulate and frontoparietal recruitment support the development of error processing and inhibitory control. Cereb Cortex.2008; 18(11):2505–22.

208. Norman AL, Pulido C, Squeglia LM, Spadoni AD, Paulus MP, Tapert SF. Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. Drug Alcohol Depend. 2011; 119(3): 216–23.

209. Whelan R, Watts R, Orr CA, Althoff RR, Artiges E, Banaschewski T, et al. Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. Nature 2014; 512(7513):185–9.

210. Heitzeg MM, Nigg JT, Hardee JE, Soules M, Steinberg D, Zubieta JK, et al. Left middle frontal gyrus response to inhibitory errors in children prospectively predicts early problem substance use. Drug Alcohol Depend. 2014; 141:51–7.

211. Mahmood OM, Goldenberg D, Thayer R, Migliorini R, Simmons AN, Tapert SF. Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. Addict Behav. 2013;38(1):1435–41.

212. Wetherill RR, Castro N, Squeglia LM, Tapert SF. Atypical neural activity during inhibitory processing in substance-naïve youth who later experience alcohol-induced blackouts. Drug Alcohol Depend. 2013; 128(3):243–9.

213. Weiland BJ, Korycinski ST, Soules M, Zubieta JK, Zucker RA, Heitzeg MM. Substance abuse risk in emerging adults associated with smaller frontal gray matter volumes and higher externalizing behaviors. Drug Alcohol Depend. 2014; 137:68–75.

214. Squeglia LM, Rinker DA, Bartsch H, Castro N, Chung Y, Dale AM, et al. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. Dev Cogn Neurosci. 2014; 9:117–25.

215. Urošević S, Collins P, Muetzel R, Schissel A, Lim K, Luciana M. Effects of reward sensitivity and regional brain volumes on substance use initiation in adolescence. Soc Cogn Affect Neurosci.2015; 10(1):106–13.

216. Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons J, Yücel M, Lubman DI. Volumetric differences in the anterior cingulate cortex prospectively predict alcohol-related problems in adolescence.Psychopharmacology 2014; 231(8):1731–42.

217. Squeglia LM, Gray KM. Curr Psychiatry Rep. 2016 May ; 18(5): 46. doi:10.1007/s11920-016-0689-y.

218. Nguyen-Louie TT, Castro N, Matt GE, Squeglia LM, Brumback T, Tapert SF. Effects of emerging alcohol and marijuana use behaviors on adolescents' neuropsychological functioning over four years. Journal of Studies on Alcohol and Drugs. in press.

219. Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan EV, Jacobus J, Meloy MJ, Rohlfing T, et al. Brain development in heavy-drinking adolescents. Am J Psychiatr. 2015; 172(6):531–42. This study used the largest neuroimaging sample size with the longest follow-up to date to examine neural volume trajectories in adolescent heavy drinkers compared to non-using youth. Findings suggest that heavy alcohol use during adolescence is associated with interruptions in both gray and white matter development

220. Squeglia LM, Pulido C, Wetherill RR, Jacobus J, Brown GG, Tapert SF. Brain response to working memory over three years of adolescence: Influence of initiating heavy drinking. J Stud Alcohol Drugs. 2012; 73(5):749–60.

221. Wetherill RR, Squeglia LM, Yang TT, Tapert SF. A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking.Psychopharmacology 2013

222. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. Am J Psychiatry 2010 Jun; 167(6): 630–639. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.08101500

223. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the `dark side' of drug addiction. Nat Neurosci. 2005;8:1442–1444.

224. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1677–1685.

225. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM, Topiramate for Alcoholism Advisory Board, Topiramate for Alcoholism Study Group Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298:1641–1651.

226. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. Epilepsia 2000;41(suppl 1):S17–S20.

227. Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. CNS Drugs 2005;19:873–896.

228. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Addolorato G, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM, Topiramate for Alcoholism Advisory Board, Topiramate for Alcoholism Study Group Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment. Arch Intern Med. 2008;168:1188–1199.

229. Cruz HG, Ivanova T, Lunn ML, Stoffel M, Slesinger PA, Lüscher C. Bidirectional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. Nat Neurosci. 2004;7:153–159.

230. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet 2007;370:1915–1922.

231. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. Biochem Pharmacol. 2008;75:34–56.

232. Krishnan-Sarin S, Krystal JH, Shi J, Pittman B, O'Malley SS. Family history of alcoholism influences naltrexone-induced reduction in alcohol drinking. Biol Psychiatry 2007;62:694–697.

233. Ait-Daoud N, Johnson BA. In: Medications for the treatment of alcoholism, in Handbook of clinical alcoholism treatment. Johnson BA, Ruiz P, Galanter M, editors. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore, MD: 2003. pp. 119–130.

234. Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA, Rogers DT, Blanchard JA, Holley RC, Fu MC, Hart SR, Pedigo NW, Littleton JM. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. Alcohol Clin Exp Res. 2002;26:1779–1793.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2. veljače 1994. godine u Zagrebu. Od 2000. do 2008. pohađala sam osnovnu školu „Kustošija“. Nakon završetka osnovne škole upisala sam X. gimnaziju „Ivan Supek“ u Zagrebu, koju sam pohađala od 2008. do 2012. Paralelno s gimnazijom završila sam srednju Glazbenu školu „Blagoje Bersa“, također u Zagrebu. Medicinski fakultet upisala sam 2012. godine. Tijekom studija položila sam tečaj kardiopulmonalne reanimacije uz uporabu automatskog vanjskog defibrilatora (KPR-AVD) i tečaj neposrednih mjera održavanja života (ILS) u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju.