

Nawroty w uzależnieniu od alkoholu Część 2: Biologiczne predyktory

Relapse in alcohol dependence. Part 2: Biological predictors

Marcin Wojnar, Anna Ślufarska, Michał Lipiński

Katedra i Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

Abstract – Alcohol dependence is a chronic disorder, and despite treatment efforts, most treated alcoholic patients achieve only short-term abstinence. The majority of treated alcoholics relapse. The importance of identifying predictors of relapse is essential in order to target them in the treatment process. This article addresses biological relapse predictors.

Numerous biological markers for the predisposition to alcohol dependence have been identified so far but only few studies systematically have investigated biological predictors of relapse. These research have shown that some biological markers reflecting altered activity of central nervous system (CNS) are associated with an increased risk for relapse in alcoholic patients. Among them, central dopamine hypofunction as evidenced by reduced GH response to apomorphine and increased density of striatal D2 receptors in SPECT examination, specific D2 receptors genotype, were proposed as markers of relapse. Some studies have reported correlation between serotonergic activity dysfunction and susceptibility to relapse. Also decreased plasma beta-endorphin levels and decreased activity of hypothalamo-hypophyseal-adrenal system might be regarded as possible biological markers of relapse risk in alcoholism. Other studies have shown that polysomnography recorded sleep disturbances such as increased REM frequency (especially in early abstinence period) are significant predictors of poor treatment outcomes in alcoholic patients. Fast beta power or other EEG abnormalities, changes in event-related potentials indicating reduced frontal lobe activity have been considered as the other risk factors for failure in maintaining abstinence. The most recent studies have shown that genetic factors also may contribute to the predisposition to relapse in alcoholism. Susceptibility to dependence was found to be associated with polymorphisms of D2, D3 dopamine receptors genes, 5-HT1B gene, dopamine transporter gene, serotonin transporter gene and CB1 cannabinoid receptor gene. It is suggested that polymorphism of DRD2 gene in exon 8 is related to increased risk of relapse to drinking.

Key words: alcohol dependence, relapse, dopaminergic system, sleep disorders, genetic predisposition

Streszczenie – Większość pacjentów, niezależnie od rodzaju terapii, jest w stanie osiągnąć tylko krótkotrwałą abstynencję. Poznanie czynników zwiększających ryzyko nawrotu u osób uzależnionych od alkoholu jest niezwykle istotne dla zrozumienia złożonej patogenezy choroby oraz poprawy jej rokowania. Przedmiotem tego artykułu są biologiczne predyktory nawrotów.

Ważną rolę w podatności na nawroty w przebiegu uzależnienia od alkoholu odgrywają czynniki biologiczne. Badania nad biologicznymi predyktorami nawrotu w głównej mierze dotyczą oceny

Praca powstała w ramach środków uzyskanych z Fogarty International Center/NIDA International Substance Abuse Research Program, grant D43-TW05818 oraz grantu KBN nr 2P05D 004 29.

aktywności ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększoną podatność na nawroty w uzależnieniu od alkoholu wykazano u osób, u których w okresie abstynencji występuje niedoczynność układu dopaminergicznego, dysfunkcja układu serotonergicznego oraz obniżony poziom endogennych substancji morfinopodobnych, tj. beta-endorfin, świadczący o niewydolności układu opioidowego. Podobne znaczenie ma zmniejszenie reaktywności układu osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Stwierdzono również związki między ryzykiem nawrotu picia a zmianami architektury snu (skrócenie latencji i jednocześnie zwiększenie częstotliwości faz REM), zwłaszcza w okresie wczesnej abstynencji. Zwiększenie aktywności fal beta w EEG stanowi kolejny predyktor nawrotu picia. W ostatnich latach znacząco wzrosła liczba prac nad genetycznymi aspektami uzależnienia od alkoholu. Wykazano, że niektóre polimorfizmy genów: receptora dopaminowego D2, D3 i serotoninowego 5-HT1B, transportera dopaminy i serotoniny oraz genu receptora kanabinoideergicznego CB1, mają związek ze zwiększoną podatnością na powstanie uzależnienia od alkoholu i cięższym jego przebiegiem. Postuluje się również związek polimorfizmu genu DRD2 w eksonie 8 z predyspozycją do nawrotu picia.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, nawrót, układ dopaminergiczny, zaburzenia snu, predyspozycja genetyczna

Wstęp

Przebieg uzależnienia od alkoholu charakteryzuje się stałą tendencją do nawrotów po każdorazowym zaprzestaniu picia. Większość pacjentów podejmujących terapię uzależnienia, niezależnie od jej rodzaju, jest w stanie osiągnąć tylko krótkotrwałą abstynencję. Dopiero pod koniec lat 70. ubiegłego wieku zwrócono uwagę na przyczyny i mechanizmy powstawania nawrotów; rozpoczęto systematyczne badania tego procesu oraz jego natury. Stwierdzono, iż nawrót nie musi być nieuniknionym następstwem uzależnienia od alkoholu, jakkolwiek wcześniej uważano, iż „prawdziwi alkoholicy” prędzej czy później do picia wracają i nie są w stanie utrzymać abstynencji. Znajomość mechanizmów i okoliczności powstawania nawrotów daje możliwość ich modyfikacji, a co za tym idzie – wpływania na wydłużenie okresu abstynencji i poprawę skuteczności leczenia. Dlatego niezwykle istotne, nie tylko z punktu widzenia nauki, ale i praktyki klinicznej jest poznanie czynników, które sprzyjają nawrotom w uzależnieniu od alkoholu oraz pozwalają je przewidywać.

Niezależnie od czynników demograficznych, społecznych, psychologicznych i psychopatologicznych, ważną rolę w podatności na nawroty w przebiegu uzależnienia od alkoholu odgrywają czynniki biologiczne. Do tej pory określono wiele klinicznych i fizjologicznych markerów pozwalających przewidywać rozwój uzależnienia od alkoholu (1) i zrozumieć złożone mechanizmy neurobiologiczne, włączające w procesy uzależnienia znaczne regiony mózgu, liczne obwody neuronalne i układy neuroprzekątnikowe oraz złożone interakcje pomiędzy nimi (2–4). Pomimo to, jedynie nieliczne badania ukierunkowane były na poszukiwanie biologicznych markerów określających ryzyko nawrotu picia u osób uzależnionych.

W ostatnich latach narasta zainteresowanie poszukiwaniem biologicznych predyktorów nawrotu uzależnienia od alkoholu; prowadzone badania obejmowały zarówno zwierzęta uzależnione od alkoholu (5–9), jak i pacjentów (10, 11). Warto tu

podkreślić wyniki badań czynności ośrodkowego układu nerwowego, w tym aktywności niektórych układów neuroprzekąźnikowych (dopaminergicznego, opioidowego), badań markerów elektrofizjologicznych, w tym fizjologii snu, czynności EEG, potencjałów wywołanych oraz badań czynności układu endokrynnego. Osobny rozdział w najnowszych badaniach nad uzależnieniem od alkoholu stanowią badania molekularne, podkreślające rolę predyspozycji genetycznej i wrodzonej podatności na ciężkość przebiegu uzależnienia i na skłonność do nawrotów.

Odkrycie markerów nawrotu pozwoliłoby na opracowanie odpowiednich środków farmakologicznych, które mogłyby skompensować kluczową dysfunkcję neurobiologiczną i ograniczyć ryzyko nawrotów.

Zmniejszenie aktywności ośrodkowego układu dopaminergicznego

Alkohol, podobnie jak i inne środki uzależniające, wpływa na aktywność neuronów wchodzących w skład pola brzuszego nakrywki (*Ventral Tegmental Area*, VTA). Obszar ten jest odpowiedzialny za produkcję i uwalnianie dopaminy – DA (m.in. w okolicach jądra półleżącego – *Nucleus Accumbens*, NAc), co wiąże się z odczuwaniem przyjemności. Alkohol aktywuje przekąźnictwo dopaminergiczne w obrębie wyżej wymienionego szlaku i między innymi w ten sposób uruchamia system nagrody, działa „nagradzająco” na konsumenta. Odstawienie alkoholu u osób uzależnionych prowadzi do zmniejszenia aktywności neuronów w obrębie VTA i tym samym – do obniżenia pozakomórkowego poziomu DA w obszarze NAc (12). Przewlekła ekspozycja na etanol może również powodować zmniejszenie aktywności mezolimbicznego szlaku dopaminergicznego (na zasadzie *down-regulation*, czyli zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów w odpowiedzi na przewlekłą aktywację), co może spowodować konieczność przyjmowania kolejnych porcji alkoholu w celu utrzymania stałego stężenia DA w okolicach NAc (13). Możliwym mechanizmem, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia wydzielania DA po odstawieniu alkoholu, jest nadreaktywność kanałów Ca (14). Hipotezę tę potwierdza fakt, że leki blokujące kanał Ca mogą zmniejszać nasilenie objawów związanych z odstawieniem alkoholu. Zmiany w stężeniu DA w obrębie NAc utrzymują się przez ponad 2 miesiące po odstawieniu alkoholu (15). W badaniach klinicznych wykazano, że zaburzenie funkcji receptora DA jest czynnikiem ryzyka niekorzystnych wyników terapii uzależnienia i nawrotu picia (16–18). Alkohol stymuluje wzbudzenie neuronów dopaminergicznych, a przewlekła ekspozycja prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów (*down-regulation*) transportera dopaminy (DAT) i ośrodkowych receptorów (DRD2), co uwidoczono w tabeli 1 (19). W okresie abstynencji dochodzi do przywrócenia prawidłowych funkcji; jedynie w przypadku osób z wysokim ryzykiem nawrotu utrzymuje się wzmoczony obrót dopaminy i obniżona wrażliwość receptorów D2.

W badaniach przeprowadzonych przez Dettlinga i wsp. (20) oraz Schmidta i wsp. (21) w celu oceny funkcji układu dopaminergicznego u pacjentów uzależnionych

Tabela 1.

Zmiany aktywności i stężeń pre- i postsynaptycznych elementów układu dopaminergicznego u pacjentów uzależnionych od alkoholu w czasie długotrwałego picia alkoholu etylowego oraz w okresie abstynencji w zależności od ryzyka nawrotu (19)

Changes of activity of pre- and postsynaptic elements of dopaminergic system in alcohol-dependent subjects: after long-term alcohol consumption and during abstinence in relation to the risk of relapse.

	Długotrwałe picie alkoholu Long-term alcohol consumption	Pacjenci w abstynencji z niskim ryzykiem nawrotu Patients with abstinence with low risk of relapse	Pacjenci w abstynencji z wysokim ryzykiem nawrotu Patients with abstinence with high risk of relapse
HVA	↑	prawidłowy	↑
DAT	↓	prawidłowy	prawidłowy
DRD2	↓	prawidłowy	↓

od alkoholu podawano podskórnie agonistę receptora DA – apomorfinę, a następnie badano stężenie hormonu wzrostu, którego uwalnianie jest stymulowane przez dopaminę. Okazało się, iż stężenia hormonu wzrostu (GH) po podaniu apomorfiny były znacząco niższe u tych pacjentów, u których wystąpił nawrót w okresie 3 lub 6 miesięcy obserwacji (20, 21), co wyraźnie świadczy o upośledzeniu u nich funkcji receptora dopaminergicznego D2. Stwierdzono, że stłumiona reakcja GH na podanie apomorfiny może być uznana za biologiczny marker i predyktor nawrotu. Jednakże analogiczne obniżenie stężenia GH, w odpowiedzi na podanie apomorfiny, obserwowano także u osób uzależnionych od alkoholu z długim (7-letnim) okresem całkowitej abstynencji (22). W związku z tym nie jest jasne, czy upośledzona funkcja układu dopaminergicznego stanowi wyjściową cechę konstytucyjną, przyczyniającą się do powstania uzależnienia czy też jest następstwem przewlekłego picia alkoholu.

Kolejnym potwierdzeniem dysfunkcji układu dopaminergicznego i jej związku z utrzymaniem abstynencji u pacjentów uzależnionych od alkoholu są badania Markianosa i wsp. (23). U pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu w okresie rocznej obserwacji stwierdzono mniejszą reaktywność receptorów dopaminergicznych niż u pacjentów, którzy utrzymali abstynencję i u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Różnice te uwidoczniło się na podstawie osłabionego wydzielania prolaktyny u pacjentów z nawrotem po podaniu haloperidolu w teście wykonanym po detoksykacji. Wyniki badań wykazały, iż przywrócenie reaktywności receptorów dopaminergicznych po detoksykacji jest czynnikiem korzystnym rokowniczo – może oznaczać „zdrowienie” układu dopaminowego z okresu *down-regulation*, spowodowanego długotrwałym działaniem alkoholu (23).

Inny biologiczny marker podatności na nawrót u pacjentów uzależnionych od alkoholu zaproponowali Guardia i wsp. (24). W badaniach z użyciem tomografii komputerowej emisji pojedynczego fotonu SPECT z użyciem J^{123} -jodobenzamidu stwierdzono obniżone poziomy dopaminy i zwiększoną gęstość wolnych recep-

torów dopaminergicznych D2 w prążkowie u pacjentów z wczesnym nawrotem, w porównaniu z pacjentami utrzymującymi abstynencję. W badaniach Grussera i wsp. (6) wzmożona aktywacja określonych części mózgu, uwidoczniła w badaniu fMRI po ekspozycji na bodźce związane z alkoholem, korelowała z podatnością na nawroty picia. Do najważniejszych struktur mózgowia należy przednia część zakrętu obręczy, przyśrodkowa część kory przedczołowej oraz prążkowie – miejsca, w których zmniejszona aktywność dopaminergiczna może prowokować głód alkoholu i warunkować skłonność do wczesnych nawrotów (6, 25).

Badania oceniające skuteczność buspironu w terapii uzależnienia od alkoholu (26) wykazały, że ocena stężeń metabolitów dopaminy i serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym może mieć również znaczenie w przewidywaniu wystąpienia nawrotu. Zwiększone stężenia kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA, metabolit serotoniny) i homowanilinowego (HVA, metabolit dopaminy), które są uznawane za pośrednie wskaźniki zwiększonej aktywności powyższych neuroprzekazników, okazały się czynnikami ryzyka szybszego nawrotu picia u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Wyniki badań George i wsp. (26) stoją w sprzeczności z wynikami wcześniejszych badań, które wyraźnie wskazywały na rolę zmniejszonej aktywności dopaminergicznej oraz tych, które próbują powiązać zjawisko nawrotu z niedocznością układu serotoninergicznego (27, 28).

Rola innych układów neuroprzekaznikowych i układu endokrynnego

W celu zbadania roli endogennych substancji hormonalnych podjęto próbę oceny poziomu beta-endorfin, ACTH i kortyzolu w surowicy pacjentów uzależnionych od alkoholu w okresie wczesnej abstynencji (29). Pomiar, dokonywany kilkakrotnie w ciągu doby, ujawnił znacznie niższy poziom beta-endorfin i ACTH oraz wyższe stężenie kortyzolu u pacjentów, w porównaniu z grupą kontrolną. Jak wynika z badań wysokie stężenia kortyzolu, występujące w czasie abstynencji, hamują syntezę pro-opiomelanokortyny na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Marchesi i wsp. (29) sugerują, że obniżony poziom beta-endorfin w surowicy może być wskaźnikiem wrodzonej, genetycznie uwarunkowanej, niewydolności endogennego układu opioidowego i może predysponować do wystąpienia nawrotu picia u osób uzależnionych od alkoholu. W innym badaniu u pacjentów z długim, w porównaniu z grupą kontrolną, okresem abstynencji wykazano obniżony poziom beta-endorfin w surowicy, nawet po 10 latach abstynencji (30) i nie stwierdzono różnic w stężeniach kortyzolu i ACTH. Autorzy tej pracy uważają, iż jest to raczej następstwo intensywnej i długotrwałej ekspozycji na alkohol niż przyczyna powrotu do picia.

W celu badania roli układu endokrynnego, Junghanns i wsp. (31) poddali osoby uzależnione od alkoholu i grupę kontrolną standaryzowanemu testowi stresu psychospołecznego. Pacjenci uzależnieni, z wczesnymi nawrotami, wykazali prawie całkowity brak wydzielania kortyzolu w reakcji na ekspozycję na stres, co

wskazuje na związek zmniejszonej reaktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN) w odpowiedzi na stres z podatnością na nawroty picia w uzależnieniu od alkoholu. Wyniki te były następnie potwierdzone w kolejnych badaniach (32), które wykazały, że pacjentów uzależnionych od alkoholu, którzy piją w celu poprawy swoich relacji społecznych, cechuje upośledzona sprawność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (obniżone stężenia ACTH i kortyzolu przy ekspozycji na alkohol) w okresie wczesnej abstynencji. Znaczenie hormonu inicjującego funkcję osi PPN – kortykoliberyny (CRF), jako mediatora nawrotu picia alkoholu w modelu *reinstatement*, wykazali już wcześniej na zwierzętach Le i wsp. (3). Zmniejszoną reaktywność głównej osi endokrynnej może zwiększać ryzyko wczesnego nawrotu picia alkoholu, który przywraca prawidłowy poziom wydzielania kortyzolu (33).

Niektóre badania osób uzależnionych od alkoholu wskazywały na obniżone stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w surowicy krwi u około jednej trzeciej osób w okresie po odstawieniu alkoholu (34, 35). W kolejnych badaniach Petty i wsp. (36) wykazali, że osoby z obniżonym stężeniem GABA w surowicy cechują bardziej korzystne wyniki terapii uzależnienia, podczas gdy prawidłowe stężenia GABA w okresie wczesnej abstynencji wiążą się z podwyższonym ryzykiem nawrotu picia alkoholu. Uznano, iż stężenie GABA mogłoby być użytecznym biologicznym markerem podatności na nawrót.

Zaburzenia snu

Wpływ alkoholu etylowego na architekturę snu był i jest przedmiotem licznych badań. Wykazano, że po detoksykacji osoby uzależnione od alkoholu charakteryzują się wydłużoną latencją snu, redukcją całkowitego czasu snu oraz osłabieniem jego efektywności, w porównaniu z grupą kontrolną (37). Stwierdzono ponadto skrócenie fazy NREM, ze szczególną redukcją stadium 2, 4 i całego snu delta. Typowym zmianom podlegała również faza REM snu. Uwidoczniono skrócenie latencji snu REM ze zwiększoną częstością jego występowania. Wykazano, że zmiany w strukturze snu utrzymują się przez okres wielu miesięcy, a nawet kilku lat abstynencji (38–40). Przeprowadzone badania udowodniły również, iż polisomnograficzna analiza zaburzeń snu może być pomocna w przewidywaniu nawrotów: wzmożona „gęstość” snu REM po odstawieniu alkoholu stanowi silny predyktor podatności na nawrót w uzależnieniu od alkoholu (41). Gillin i wsp. (38) dokonali analizy snu REM u pacjentów przyjętych na miesięczną terapię odwykową. Skrócenie latencji REM i zwiększenie odsetka jego długości pozwalały przewidzieć wystąpienie nawrotu u 80% pacjentów w ciągu 3 miesięcy po wyjściu ze szpitala. Wyniki te potwierdzili następnie Drummond i wsp. (42), którzy wykazali, że bezsenność i fragmentacja snu są silnie związane nawrotem w okresie 14-miesięcznej obserwacji.

Równocześnie subiektywnie potwierdzane przez pacjenta problemy ze snem uważane są za czynnik ryzyka nawrotu (43–45). Pacjenci z bezsennością częściej

sięgają po alkohol jako środek nasenny, mają znacząco gorsze wyniki pomiarów polisomnograficznych, wykazują bardziej nasilone objawy zespołu zależności alkoholowej i depresji oraz są bardziej podatni na nawrót choroby (46, 47). Wyniki niektórych badań sugerują, iż nawroty u części uzależnionych mogą być uwarunkowane podejmowaniem samodzielnych prób leczenia bezsenności (48). Istnieją sugestie, iż leki przeciwdepresyjne, z których większość wydłuża latencję snu REM, mogą być pomocne w zapobieganiu nawrotów u pacjentów z zaburzeniami snu. Możliwe jest również, iż sedatywne leki przeciwdepresyjne, takie jak trazodon i mirtazapina, mogą zapobiegać nawrotom przez skrócenie latencji snu u wybranych pacjentów (49, 50).

Czynność EEG

Interesujące wyniki przyniosły również ilościowe badania elektroencefalograficzne (QEEG) przeprowadzone w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu lub od innych substancji psychoaktywnych (51–53). Badania te ujawniły zależność pomiędzy mocą szybkich fal beta (19,5–39,8Hz) a ryzykiem wystąpienia nawrotu w przyszłości. Warto również zwrócić uwagę na efekt interakcji pomiędzy obecnością szybkich fal beta w EEG a obecnością dwóch znanych już czynników ryzyka: występowania przypadków uzależnienia od alkoholu w rodzinie (54) oraz zaburzeń zachowania w dzieciństwie (55, 56). Korelacja tych trzech zmiennych okazała się znacząca, z czego może wynikać, że u podłoża zwiększonego ryzyka rozpoczęcia picia alkoholu i nawrotów leżą te same zmiany neurofizjologiczne.

Jak wykazali Bauer i Hesselbrock (53) wzrost aktywności fal beta o wysokiej częstotliwości, pochodzących z głębokich przednich regionów płatów czołowych, może być dobrym predyktorem nawrotu u osób uzależnionych od alkoholu i wiązać się z wyjściowym ryzykiem rozwoju uzależnienia. Autorzy badania sugerują, że nawroty są po części uwarunkowane dysfunkcją tej części mózgu, która odpowiada za hamowanie zachowań impulsywnych. Zwiększonej aktywności fal beta towarzyszyło wzmoczenie funkcji wegetatywnych organizmu. U pacjentów z nawrotem pomiary tętna na tętnicy szyjnej korelowały ze zwiększeniem mocy fal beta (51).

W kolejnych badaniach z użyciem tej samej metodologii QEEG, Bauer (52) badał pacjentów uzależnionych od alkoholu, kokainy lub opioidów po okresie 3 miesięcy abstynencji i potwierdził znaczenie mocy szybkiej czynności beta, zlokalizowanej w czołowych częściach mózgu, w przewidywaniu późniejszego nawrotu. W niedawnych badaniach Saletu-Zyhlarz i wsp. (5) wykazali ponownie, że pacjenci uzależnieni od alkoholu, którzy powrócili do picia w okresie półrocznej obserwacji, cechowali się w badaniu wstępnym zwiększoną aktywnością beta w EEG.

Zgodnie z najnowszymi wynikami badań, czynność fal beta o szybkiej częstotliwości w EEG jest uwarunkowana genetycznie i podlega zmienności w zależności od polimorfizmów genów związanych z układem neuroprzekąźnikowym

GABA (57, 58). Szybka czynność beta jest również wiązana z zachowaniami impulsywnymi (59).

Wyniki innych badań neurofizjologicznych, z zastosowaniem QEEG, ujawniły typowe dla osób uzależnionych od alkoholu, a w szczególności dla pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu w okresie 3-miesięcznej obserwacji, zaburzenia w płatach czołowych z desynchronizacją czynności kory i podwyższoną mocą szybkiej częstotliwości beta (60). Dysfunkcja ta wyrażała się obniżeniem aktywności alfa i teta, a wzrostem aktywności beta w okolicach czołowych. Badania morfometryczne i obrazowe mózgu potwierdzają tezę o roli zaburzeń funkcji płatów czołowych u osób uzależnionych od alkoholu. Powszechnie znane i często u nich występujące jest zjawisko zaniku mózgu, szczególnie okolic czołowych (61), połączone ze zmniejszonym przepływem krwi w tym obszarze.

Prowadzono również badania, których celem była analiza wzrokowych potencjałów wywołanych (*Event-Related Potentials*, ERP) u osób uzależnionych od alkoholu i ich ocena jako predyktorów nawrotu (62, 63). Badania ujawniły, iż u pacjentów, u których wystąpił nawrót stwierdzono znaczące wydłużenie latencji załamka N200, w porównaniu z pacjentami bez nawrotu. Udowodniono także, że zmniejszona amplituda załamka P300 predysponuje do rozwoju uzależnienia od alkoholu w przyszłości (64, 65). Badania wzrokowych potencjałów wywołanych (ERP), w trakcie wykonywania testu uwagi ciągłej, wykazały ograniczenie udziału płata czołowego w indukowanej testem kontroli reakcji u pacjentów z zachowaniami impulsywnymi i cechą osobowości „poszukiwanie stymulacji” (*novelty seeking*) (63).

Opisane wyżej wyniki badań wskazują, że łatwo dostępne badania elektrofizjologiczne, a zwłaszcza EEG i badanie potencjałów wywołanych, mogą stanowić przydatne narzędzia w poszukiwaniach biologicznych markerów oceny ryzyka nawrotu u pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Predyspozycja genetyczna do nawrotu

Badania nad aspektami genetycznymi uzależnienia od alkoholu pozwoliły określić wiele genów, które w interakcji z czynnikami środowiskowymi warunkują predyspozycję do rozwoju uzależnienia. Nie określono dotąd pojedynczego genu w pełni odpowiedzialnego za proces uzależnienia od alkoholu (66). Wykazano natomiast, że niektóre polimorfizmy genów receptora dopaminowego D2 (DRD2) (67–70), receptora dopaminowego D3 (DRD3) (71), receptora serotoninowego 5-HT1B (72, 73), transportera dopaminy (DAT, polimorfizm SLC6A3) (74, 75), transportera serotonininy (5-HTT, polimorfizm SLC6A4) (76, 77) oraz genu receptora kannabinoergicznego CB1 (CNR1) (78) warunkują podatność na wcześniejszy początek i gorszy przebieg uzależnienia od alkoholu. Udowodniono również związek pomiędzy polimorfizmem w eksonie 3 genu DRD4 a powstaniem uzależnienia od alkoholu i wcześniejszą utratą kontroli nad piciem (79, 80) oraz pomiędzy wariantem genu hydroksylazy tryptofanu TPH w intronie 7 a podatnością na uzależnienie (81). W niedawnych badaniach, prowadzonych w ramach dużego amerykańskiego

projektu COGA, wykazano również wysoce istotny statystycznie związek intronu 3 genu podjednostki alfa-2 receptora gabaergicznego GABRA2 oraz 43 haplotypów zawierających polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) tego regionu z uzależnieniem od alkoholu (82). Badania nad polimorfizmem genu receptora μ -opiodowego (OPRM1) wykazały częstsze, w porównaniu z grupą kontrolną, występowanie genotypu Asp40Asp w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu oraz zmniejszoną neuronalną reaktywność dopaminergiczną z kompensacyjnym pobudzeniem czynności receptorów dopaminergicznych u osób z zespołem zależności alkoholowej i genotypem Asp40Asp (83–85).

Niewiele badań podejmowało kwestię genetycznych uwarunkowań nawrotów picia u osób uzależnionych od alkoholu. Analiza polimorfizmu w eksonie 8 genu DRD2 (A/G w regionie 3') ujawniła zależność pomiędzy homozygotą A/A i wczesnymi nawrotami (86, 87). Ten genotyp wiązany jest również z bardziej nasilonymi objawami depresji i lęku po detoksykacji, częstszym występowaniem prób samobójczych oraz cięższym przebiegiem zespołu abstynencyjnego. Interesującym wydaje się fakt, iż genotyp A/A występuje częściej u pacjentów, których reakcja na apomorfinę wyraża się mniejszym wzrostem stężenia GH, co mogłoby potwierdzać nie tylko funkcjonalne znaczenie tego polimorfizmu, ale również opisywane wcześniej znaczenie zmniejszonej aktywności ośrodkowego układu dopaminergicznego w patogenezie nawrotu u osób uzależnionych od alkoholu.

W badaniach Samochowca i wsp. (87) (choć nie badano bezpośrednio związku polimorfizmów DRD2 z wynikami leczenia uzależnienia od alkoholu) okazało się, że 80% pacjentów z genotypem -141C *Del* doświadczyło nawrotu picia w okresie 3 miesięcy od detoksykacji. Wiesbeck i wsp. (88) nie potwierdzili związku między wariantami polimorficznymi genów DRD2 (-141C *Ins/Del*) i DRD3 (Bal I) a nawrotem picia w okresie rocznej obserwacji. Natomiast Heinz i wsp. (89) na podstawie swoich badań podważyli uwarunkowania genetyczne niedoczynności układu dopaminowego u pacjentów uzależnionych z niekorzystnym rokowaniem i ryzykiem nawrotu.

Badania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w obrębie genów kodujących receptor gabaergiczny typu A (GABA-A) wykazały istotny związek pomiędzy genotypem GABRA2 (kodującym podjednostkę $\alpha 2$ receptora GABA-A) a współzależnością rozwoju uzależnienia od alkoholu i mocy wysokiej częstotliwości fal beta w zapisie EEG. Zależność ta sugeruje, że wpływ genu GABRA2 na prawdopodobieństwo rozwoju zespołu zależności alkoholowej może wyrażać się poprzez modulowanie poziomu pobudzenia neuronalnego (57, 58).

Podsumowanie

Poznanie patofizjologii nawrotu w uzależnieniach i molekularnych mechanizmów tego procesu ma wielopłaszczyznowe znaczenie dla diagnozy i terapii pacjentów uzależnionych. Dokładniejsze zrozumienie biologicznego podłoża predyspozycji do nawrotu nie tylko pozwala zrozumieć niedostateczną skuteczność programów

leczenia uzależnień, ale równocześnie otwiera dodatkowe możliwości terapeutyczne pod postacią leczenia farmakologicznego. Stwierdzenie zależności między zmienioną funkcją różnych układów neuroprzekaźnikowych (np. serotonergicznego, gabaergicznego czy dopaminergicznego) lub jej markerami genetycznymi a zwiększoną skłonnością do nawrotu picia może wskazać nowe kierunki badań w opracowaniu odpowiednich leków zmniejszających głód alkoholu i ryzyko nawrotu. Środki te, na przykład leki przeciwdepresyjne, w połączeniu z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi mogą przyczynić się do ograniczenia odsetka nawrotów w trakcie terapii i po jej zakończeniu. Inne jeszcze możliwości dają badania genetyczne, mające obecnie znaczenie głównie poznawcze. Coraz częściej mówi się o terapii genowej i być może w przyszłości znajdzie ona zastosowanie również w leczeniu uzależnień. Wydaje się konieczne prowadzenie dalszych badań, żeby lepiej zrozumieć naturę nawrotu u osób uzależnionych od alkoholu.

Piśmiennictwo

1. Farren CK, Tipton KF (1999) Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 649–665.
2. Hunt WA (1993) Neuroscience research: how has it contributed to our understanding of alcohol abuse and alcoholism? A review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17, 1055–1065.
3. Le AD, Kiianmaa K, Cunningham CL, Engel JA, Ericson M, Soderpalm B, Koob GF, Roberts AJ, Weiss F, Hyytia P, Janhunen S, Mikkola J, Backstrom P, Ponomarev I, Crabbe JC (2001) Neurobiological processes in alcohol addiction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 144S–151S.
4. Koob GF (2003) Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 442–452.
5. Roberts AJ, Heyser CJ, Cole M, Griffin P, Koob GF (2000) Excessive ethanol drinking following a history of dependence: animal model of allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 22, 581–594.
6. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, Davis H, Brennan M, Zorrilla EP, Koob GF (2002) Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 1494–1501.
7. McBride WJ, Le AD, Noronha A (2002) Central nervous system mechanisms in alcohol relapse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 280–286.
8. Rodd ZA, Anstrom KK, Knapp DJ, Racz I, Zimmer A, Serra S, Bell RL, Woodward DJ, Breese GR, Colombo G (2005) Factors mediating alcohol craving and relapse: stress, compulsivity, and genetics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1325–1333.
9. Sanchis-Segura C, Borchardt T, Vengeliene V, Zghoul T, Bachteler D, Gass P, Sprengel R, Spanagel R (2006) Involvement of the AMPA receptor GluR-C subunit in alcohol-seeking behavior and relapse. *Journal of Neuroscience*, 26, 1231–1238.
10. Saletu-Zyhlarz GM, Arnold O, Anderer P, Oberndorfer S, Walter H, Lesch OM, Boning J, Saletu B (2004) Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol-dependent patients, evaluated by EEG mapping. *Alcohol and Alcoholism*, 39, 233–240.
11. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2004) Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology*, 175, 296–302.

12. Diana M, Brodie M, Muntoni A, Puddu MC, Pillolla G, Steffensen S, Spiga S, Little HJ (2003) Enduring effects of chronic ethanol in the CNS: basis for alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 354–361.
13. Weiss F, Porrino LJ (2002) Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *Journal of Neuroscience*, 22, 3332–3337.
14. Rossetti ZL, Isola D, De Vry J, Fadda F (1999) Effects of nimodipine on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens in ethanol withdrawal. *Neuropharmacology*, 38, 1361–1369.
15. Bailey CP, Andrews N, McKnight AT, Hughes J, Little HJ (2000) Prolonged changes in neurochemistry of dopamine neurones after chronic ethanol consumption. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 66, 153–161.
16. Heinz A, Dufeu P, Kuhn S, Dettling M, Graf K, Kurten I, Rommelspacher H, Schmidt LG (1996) Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1123–1128.
17. Heinz A, Lichtenberg-Kraag B, Baum SS, Graf K, Kruger F, Dettling M, Rommelspacher H (1995) Evidence for prolonged recovery of dopaminergic transmission after detoxification in alcoholics with poor treatment outcome. *Journal of Neural Transmission. General section*, 102, 149–157.
18. Heinz A, Dettling M, Kuhn S, Dufeu P, Graf KJ, Kurten I, Rommelspacher H, Schmidt IG (1995) Blunted growth hormone response is associated with early relapse in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 62–65.
19. Heinz A, Goldman D (2000) Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotransmitter systems. *Neurochemistry International*, 37, 425–432.
20. Dettling M, Heinz A, Dufeu P, Rommelspacher H, Graf KJ, Schmidt LG (1995) Dopaminergic responsivity in alcoholism: trait, state, or residual marker? *American Journal of Psychiatry*, 152, 1317–1321.
21. Schmidt LG, Dettling M, Graef KJ, Heinz A, Kuhn S, Podschus J, Rommelspacher H (1996) Reduced dopaminergic function in alcoholics is related to severe dependence. *Biological Psychiatry*, 39, 193–198.
22. Balldin J, Berggren U, Lindstedt G, Sundkler A (1993) Further neuroendocrine evidence for reduced D2 dopamine receptor function in alcoholism. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 159–162.
23. Markianos M, Lykouras L, Moussas G, Hatzimanolis J (2001) Changes in dopamine receptor responsivity during alcohol detoxification may predict relapse. *Drug and Alcohol Dependence*, 64, 363–365.
24. Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martin JC, Segura L, Gonzalvo B, Prat G, Carrio I, Casas M (2000) Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *American Journal of Psychiatry*, 157, 127–129.
25. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Grunder G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rosch F, Mann K, Bartenstein P (2004) Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1783–1789.
26. George DT, Rawlings R, Eckardt MJ, Phillips MJ, Shoaf SE, Linnoila M (1999) Buspirone treatment of alcoholism: age of onset, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid concentrations, but not medication treatment, predict return to drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 272–278.
27. Heinz A, Mann K, Weinberger DR, Goldman D (2001) Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 487–495.
28. McBride WJ, Bodart B, Lumeng L, Li TK (1995) Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 1420–1422.

29. Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V (1997) Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Research*, 72, 187–194.
30. del Arbol JL, Aguirre JC, Raya J, Rico J, Ruiz-Requena ME, Miranda MT (1995) Plasma concentrations of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol in drinking and abstinent chronic alcoholics. *Alcohol*, 12, 525–529.
31. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Bernzen J, Wetterling T, Rink L, Driessen M (2003) Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 189–193.
32. Junghanns K, Tietz U, Dibbelt L, Kuether M, Jurth R, Ehrental D, Blank S, Backhaus J (2005) Attenuated salivary cortisol secretion under cue exposure is associated with early relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 80–85.
33. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S (2005) Suppression of the HPA axis stress-response: implications for relapse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1351–1355.
34. Adinoff B, Kramer GL, Petty F (1995) Levels of gamma-aminobutyric acid in cerebrospinal fluid and plasma during alcohol withdrawal. *Psychiatry Research*, 59, 137–144.
35. Petty F, Fulton M, Moeller FG, Kramer G, Wilson L, Fraser K, Isbell P (1993) Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) is low in alcoholics. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 277–281.
36. Petty F, Kramer GL, Davis LL, Fulton M, Adinoff B (1997) Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) predicts outcome in patients with alcohol dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 21, 809–816.
37. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M (1990) EEG sleep studies in „pure” primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biological Psychiatry*, 27, 477–488.
38. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Butters N, Demodena A, Schuckit M (1994) Increased pressure for rapid eye movement sleep at time of hospital admission predicts relapse in nondepressed patients with primary alcoholism at 3-month follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 51, 189–197.
39. Brower KJ (2001) Alcohol’s effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Research & Health*, 25, 110–125.
40. Williams HL, Rundell OH, Jr. (1981) Altered sleep physiology in chronic alcoholics: reversal with abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 5, 318–325.
41. Gann H, Feige B, Hohagen F, van Calker D, Geiss D, Dieter R (2001) Sleep and the cholinergic rapid eye movement sleep induction test in patients with primary alcohol dependence. *Biological Psychiatry*, 50, 383–390.
42. Drummond SP, Gillin JC, Smith TL, DeModena A (1998) The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 1796–1802.
43. Brower KJ, Aldrich MS, Hall JM (1998) Polysomnographic and subjective sleep predictors of alcoholic relapse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 1864–1871.
44. Foster JH, Peters TJ (1999) Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1044–1051.
45. Skoloda TE, Alterman AI, Gottheil E (1979) Sleep quality reported by drinking and non-drinking alcoholics. W: Gottheil EL (red.) *Addiction Research and Treatment: Converging Trends*. Elmsford, NY: Pergamon Press, 102–112.
46. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, Zucker RA, Greden JF (2001) Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 158, 399–404.
47. Brower KJ (2003) Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 523–539.
48. Vitiello MV (1997) Sleep, alcohol, and alcohol abuse. *Addiction Biology*, 2, 151–158.

49. Le Bon O, Murphy JR, Staner L, Hoffmann G, Kormoss N, Kentos M, Dupont P, Lion K, Pelc I, Verbanck P (2003) Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 377–383.
50. Friedmann PD, Herman DS, Freedman S, Lemon SC, Ramsey S, Stein MD (2003) Treatment of sleep disturbance in alcohol recovery: a national survey of addiction medicine physicians. *Journal of Addictive Diseases*, 22, 91–103.
51. Bauer LO (1994) Electroencephalographic and autonomic predictors of relapse in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 755–760.
52. Bauer LO (2001) Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography. *Neuropsychopharmacology*, 25, 332–340.
53. Bauer LO, Hesselbrock VM (1993) EEG, autonomic and subjective correlates of the risk for alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, 54, 577–589.
54. Cotton NS (1979) The familial incidence of alcoholism: a review. *Journal of Studies on Alcohol*, 40, 89–116.
55. Myers MG, Brown SA, Mott MA (1995) Preadolescent conduct disorder behaviors predict relapse and progression of addiction for adolescent alcohol and drug abusers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 1528–1536.
56. Robins LN (1966) *Deviant Children Grown Up*. Baltimore: Williams and Wilkins.
57. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, Crowe RR, Goate A, Hesselbrock V, Jones K, Kwon J, Li TK, Nurnberger JI, Jr., O'Connor SJ, Reich T, Rice J, Schuckit MA, Porjesz B, Foroud T, Begleiter H (2004) Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *American Journal of Human Genetics*, 74, 705–714.
58. Porjesz B, Almasy L, Edenberg HJ, Wang K, Chorlian DB, Foroud T, Goate A, Rice JP, O'Connor SJ, Rohrbach J, Kuperman S, Bauer LO, Crowe RR, Schuckit MA, Hesselbrock V, Conneally PM, Tischfield JA, Li TK, Reich T, Begleiter H (2002) Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 3729–3733.
59. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Clarke DC, Croft RJ (2003) Effects of stimulant medications on children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excessive beta activity in their EEG. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1729–1737.
60. Winterer G, Kloppel B, Heinz A, Ziller M, Dufeu P, Schmidt LG, Herrmann WM (1998) Quantitative EEG (QEEG) predicts relapse in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebral disturbance. *Psychiatry Research*, 78, 101–113.
61. Muuronen A, Bergman H, Hindmarsh T, Telakivi T (1989) Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients: a 5-year follow-up study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 13, 137–141.
62. Glenn SW, Sinha R, Parsons OA (1993) Electrophysiological indices predict resumption of drinking in sober alcoholics. *Alcohol*, 10, 89–95.
63. Fallgatter AJ, Wiesbeck GA, Weijers HG, Boening J, Strik WK (1998) Event-related correlates of response suppression as indicators of novelty seeking in alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 33, 475–481.
64. Berman SM, Whipple SC, Fitch RJ, Noble EP (1993) P300 in young boys as a predictor of adolescent substance use. *Alcohol*, 10, 69–76.
65. Hill SY, Steinhauer S, Lowers L, Locke J (1995) Eight-year longitudinal follow-up of P300 and clinical outcome in children from high-risk for alcoholism families. *Biological Psychiatry*, 37, 823–827.
66. Samochowiec J (2002) *Genetyka molekularna uzależnienia alkoholowego*. W: Rybakowski J, Hauser J (red.) *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych*. Kraków: Komitet Red.-Wyd. PTP, 49–69.

67. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlack F, Sheffield D, et al. (1991) Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol*, 8, 409–416.
68. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Gibson JN, Feeney GF, Ritchie TL, Sydulko K, Noble EP (1997) Association of the D2 dopamine receptor A1 allele with alcoholism: medical severity of alcoholism and type of controls. *Biological Psychiatry*, 41, 386–393.
69. Kono Y, Yoneda H, Sakai T, Nonomura Y, Inayama Y, Koh J, Sakai J, Inada Y, Imamichi H, Asaba H (1997) Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 179–182.
70. Noble EP (1998) The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol*, 16, 33–45.
71. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG (1995) Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, 5, 171–176.
72. Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, Naukkarinen H, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Archives of General Psychiatry*, 55, 989–994.
73. Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B (2004) Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *Journal of Neural Transmission*, 111, 101–109.
74. Kohnke MD, Batra A, Kolb W, Kohnke AM, Lutz U, Schick S, Gaertner I (2005) Association of the dopamine transporter gene with alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 339–342.
75. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T (1998) Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *American Journal of Psychiatry*, 155, 474–478.
76. Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Rommelspacher H, Schmidt LG (1997) Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 21, 1356–1359.
77. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP, Rommelspacher H, Schmidt LG (1998) Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissociative personality disorder. *Biological Psychiatry*, 43, 908–912.
78. Schmidt LG, Samochowiec J, Finckh U, Fiszler-Piosik E, Horodnicki J, Wendel B, Rommelspacher H, Hoehe MR (2002) Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 65, 221–224.
79. Muramatsu T, Higuchi S, Murayama M, Matsushita S, Hayashida M (1996) Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *Journal of Medical Genetics*, 33, 113–115.
80. Hutchison KE, McGueary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM (2002) The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychology*, 21, 139–146.
81. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M (1998) A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 55, 593–602.
82. Covault J, Gelernter J, Hesselbrock V, Nellissery M, Kranzler HR (2004) Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*, 129B, 104–109.
83. Smolka M, Sander T, Schmidt LG, Samochowiec J, Rommelspacher H, Gscheidel N, Wendel B, Hoehe MR (1999) μ -opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 629–638.
84. Gscheidel N, Sander T, Wendel B, Heere P, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hoehe MR, Samochowiec J (2000) Five exon 1 variants of μ opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence. *Polish Journal of Pharmacology*, 52, 27–31.
85. Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe MR (2001) Genetic analysis of the μ -opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol*, 24, 129–135.

86. Finckh U, Rommelspacher H, Kuhn S, Dufeu P, Otto G, Heinz A, Dettling M, Giraldo-Velasquez M, Pelz J, Graf KJ, Harms H, Sander T, Schmidt LG, Rolfs A (1997) Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics*, 7, 271–281.
87. Samochowiec J, Ladehoff M, Pelz J, Smolka M, Schmidt LG, Rommelspacher H, Finckh U (2000) Predominant influence of the 3'-region of dopamine D2 receptor gene (DRD2) on the clinical phenotype in German alcoholics. *Pharmacogenetics*, 10, 471–475.
88. Wiesbeck GA, Weijers HG, Wodarz N, Herrmann MJ, Johann M, Keller HK, Michel TM, Boning J (2003) Dopamine D2 (DAD2) and dopamine D3 (DAD3) receptor gene polymorphisms and treatment outcome in alcohol dependence. *Journal of Neural Transmission*, 110, 813–820.
89. Heinz A, Sander T, Harms H, Finckh U, Kuhn S, Dufeu P, Dettling M, Graf K, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG (1996) Lack of allelic association of dopamine D1 and D2 (TaqIA) receptor gene polymorphisms with reduced dopaminergic sensitivity to alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 1109–1113.

Adres do korespondencji

Marcin Wojnar

Katedra i Klinika Psychiatryczna AM

ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa

tel. (mobile) 0-600 822 669

e-mail: marcin@psych.waw.pl

otrzymano: 5.11.06

przyjęto do druku: 11.12.06