

Alkol Yoksunluğunun Nörobiyolojisi: Ödül ve Strese Cevap Sistemlerindeki Değişiklikler

Ertuğrul Eşel¹

ÖZET:

Alkol yoksunluğunun nörobiyolojisi: Ödül ve strese cevap sistemlerindeki değişiklikler

Alkol yoksunluk sendromu beynin uzun süredir alınmakta olan alkole uyum yapmasına bağlı olarak gelişen, birçok nörotransmitter, nöropeptid ve hormon sisteminde değişikliklerle giden bir tablodur. Alkol yoksunluğunda değişiklik gözlenen sistemlerin hemen tamamı, aynı zamanda beynin ödüllendirici/pekiştirici ve/veya stres sistemleridir. Stres oluşturan olaylar alkolün ödüllendirici etkisini artırmak suretiyle alkol bağımlılığının oluşmasında, alkol isteğinde ve nükslerde önemli rol oynarlar. Tersine, sürekli alkol kullanımı da beynin strese cevap sisteminde önemli bozukluklara yol açar. CRH sistemi alkolün hem ödüllendirici/pekiştirici etkisinde, hem de strese cevap sisteminde yaptığı değişikliklerde başlıca rollerden birini oynar. Bu yazıda alkol yoksunluğunun gelişiminde rol oynadığı düşünülen ve birbirleriyle karşılıklı etkileşim içinde bulunan ödül ve strese cevap sistemlerindeki değişiklikler gözden geçirilmektedir.

Anahtar sözcükler: alkol, yoksunluk, bağımlılık, ödül, strese cevap sistemi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:31-44

ABSTRACT:

Neurobiology of alcohol withdrawal: Changes in reward and stress response systems

Alcohol withdrawal is a syndrome which resulted from adaptive changes in the brain secondary to chronic alcohol use and is associated with changes in many neurotransmitter, neuropeptide, and hormonal systems. Most, if not all, of the systems that involved in the alcohol withdrawal are in some way related to the reward and/or stress system of the brain. Stressful events may increase the rewarding effects of the alcohol, and in turn, play an important role in the development of the alcohol dependence and craving, and relapses. Conversely, chronic alcohol use leads to some impairments in the stress response system of the brain. CRH plays a role in the rewarding/enforcing effect, and at the same time, in the impacts on the stress system of the alcohol. In this paper, changes in the reward and stress response systems which are thought to be involved interrelatedly in the development of the alcohol withdrawal will be reviewed.

Key words: alcohol, withdrawal, dependence, reward, stress response system

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:31-44

GİRİŞ

Alkol önemli sağlık sorunlarına yol açan bir maddedir. Alkolün beyin üzerine akut toksik etkileri davranışlarda ve bilişsel işlevlerde değişiklikler olarak kendini gösterir. Alkol bağımlılığı birçok nörotransmitter, nöromodulator ve ikincil haberci sistemlerinin kendi aralarındaki etkileşimin ve tüm bunlara çevresel etkenlerin katkısının sonucunda gelişen bir bozukluktur.

Alkol ve diğer madde bağımlılıklarının gelişmesini dürtüsel (impulsif) bir bozukluğun kompulsif bir bozukluğa dönüşmesi, yani davranışı tetikleyici etkenin olumlu pekiştiriciden zaman içinde olumsuz pekiştiriciye dönüşmesi olarak düşünebiliriz (1). Çünkü önceleri

keyif almak için kullanılan maddeler, bağımlılık geliştikten sonra yoksunlukta ortaya çıkan anksiyete ve gerginlikten kurtulmak için alınmaya başlanır.

Alkol yoksunluğunun nörobiyolojisi alkol bağımlılığının düzenekleri hakkında bilgi verici bir anahtar olduğu için son yıllarda giderek artan bir ilgi çekmektedir. Alkol yoksunluk sendromu bireyin alkole bağımlı hale geldiğinin en önemli göstergelerinden biridir ve belirtileri tipik olarak aşırı alkol kullanılmasının kesilmesinden sonraki 6-24 saat içinde başlar. Yoksunluk süresince görülen belirtilerin çoğu ise alkolün sürekli alınması sonucunda oluşan nörotransmitter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemlerindeki uyumsuz değişikliklerle ilişkili gibi görünmektedir (2). Çünkü, sürekli alkol alımı sırasında alkolün beyindeki et-

¹Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Ertuğrul Eşel, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Talas Yolu, 38039, Kayseri-Türkiye

Telefon / Phone: +90-352-437-5702

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ertugrulesel@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
29 Kasım 2004 / November 29, 2004

kilerine karşı telafi edici uyumsal (nöroadaptif) değişiklikler olur. Bu uyumsal değişikliklere bağlı olarak alkol yoksunluğu, azalmış merkezi inhibisyon [azalmış gama aminobütirik asit (GABA) ve magnezyuma bağlı ve artmış eksitasyon [artmış glutamat, dopamin (DA) ve noradrenaline (NE) bağlı] olarak karşımıza çıkar (3).

Alkolün sürekli kullanımının etkilediği ileri sürülen, dolayısıyla yoksunluk dönemlerindeki işlevlerinde değişiklikler gözlenen sistemlerin hemen tamamı, aynı zamanda alkolün ödüllendirici ya da pekiştirici etkileyle bir şekilde ilişkili olan sistemlerdir. Alkolün ödüllendirici etkisinin beyinde opioid, DA, kortikotropin salıcı hormon (CRH), ve kısmen de GABA ve glutamat sistemlerinde oluşturduğu değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ödüllendirici etkinin oluşmasındaki esas beyin yapıları ise ventral tegmental alan (VTA), ventral striatum, nükleus akkumbens, amigdala ve frontal kortektir (4,5).

Alkol içme isteği (craving) alkol bağımlılığının temel özelliklerinden biridir ve alkolü bıraktıktan sonra yıllarca yaşanabilmektedir. Alkol isteği alkole yeniden dönüşlerde en önemli etkenlerden biridir. Alkol hakkında tekrarlayan düşünceler ve kontrol edilemeyen alkol isteği olarak tanımlanabilir. Stres ve alkolü hatırlatıcı şeylerin alkol isteğini artırdığı, dolayısıyla nökslerde (relaps) önemli oldukları kabul edilmektedir (6).

Alkol bağımlılığının stresle yakın ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Stresin alkolün ödüllendirici etkisini artırdığı, bunu serotonin ve endojen opioid sistemleri aracılığı ile yaptığı öne sürülmektedir (7). Tersine, sürekli alkol kullanımı da beden ve özellikle beynin strese cevap sisteminde, örneğin hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde önemli bozukluklara yol açar. Zaten akut alkol alımında HPA ekseninde oluşan değişiklikler büyük oranda stresle oluşan değişikliklere benzerdir. CRH sistemi alkolün hem ödüllendirici/pekiştirici etkisinde, hem de alkolün strese cevap sisteminde yaptığı değişikliklerde başlıca rollerden birini oynar. CRH dışında da strese cevap ve ödül sistemlerinin bir çok noktadan birbirleriyle etkileşimleri vardır. Nitekim, erken ve uzamış yoksunluk dönemlerindeki -uzun süre alkol kullanımına bağlı ya da doğuştan getirilen- strese dayanıksızlığın alkolün ödüllendirici etkisini artırarak nöks olasılığını yükselttiği, bu dönemde stres sistemine yapılacak müdahalelerin alkol nökslerini önleyebileceği ileri sürülmektedir. Stres sırasında

salınan glukokortikoidler ödülle ilişkili beyin yapılarında opioid, CRH, serotonin ve DA aktivitesini değiştirmektedir. Bu yüzden bazı yazarlar opioid işlev azlığının (yine alkolün etkisiyle oluşmuş ya da kalıtsal olarak getirilen bir defekt olabilir) hiperkortizolemiye yol açtığını, aynı zamanda mezolimbik DA üretiminin azalması yoluyla alkolün pekiştirici etkisinin anormal olmasına neden olduğunu ileri sürmektedirler (8,9).

Biz de bu yazıda erken ve uzamış alkol yoksunluklarında ortaya çıkan ve alkole dönüşleri etkileyen, dolayısıyla alkol bağımlılığının gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen ve birbiriyle yakın ilişkisi bulunan bu ödül ve strese cevap sistemlerindeki değişiklikleri gözden geçireceğiz.

Dopamin sistemi

DA sisteminin alkolün akut ödüllendirici etkisinde, alkol bağımlılığının gelişmesinde, alkol isteğinde, hatta alkol bağımlılığına yatkınlık oluşmasında önemli olduğu eskiden beri ileri sürülmektedir (10,11). Alkol substansiya nigra ve VTA'dan kalkan ve limbik sisteme uzanan dopaminerjik nöronlardaki ateşleme hızını ve DA salınışını artırarak ödüllendirici-pekiştirici etkisini yapar (12,13). Hatta alkol alınmadan alkolü hatırlatan çevreye girilmesi ve alkolün hatırlanması bile aynı şekilde DA artışı ve ödüllendirici etkiye yol açar (14).

Akut alkolün VTA'dan limbik sisteme giden dopaminerjik nöronlarda DA salınışını artırarak ödüllendirici etki oluşturmaya, opioid sistemi ile bağlantılı olarak çalışmaktadır. Mezolimbik DA sistemi β -endorfin salan nöronlarca uyarılır. DA sistemi ile opioid sistemi arasında benzer bir bağlantı hipotalamusta da vardır (15,16). GABA sistemi ise mezolimbik dopaminerjik nöronlar üzerindeki GABA-B reseptörleri vasıtasıyla ödül sistemindeki DA salınışını azaltmaktadır (17).

Alkolün DA sistemi üzerindeki akut etkileri belli olduğu halde, kronik alkol kullanımının etkileri tartışmalıdır. Alkol bağımlılarında dopaminerjik ajanlar verilerek yapılan nöroendokrinolojik çalışmalar bu kişilerde dopamin D₂ reseptörlerinde bir duyarlılık azalması olduğuna işaret eder (18,19). Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çalışmalarda alkol bağımlılarının erken yoksunluk döneminde D₂ reseptör varlığının azalmış olduğu, bunun 2-4 ay sonra da süren bir bulgu olduğu, dolayısıyla bağımlılığın yatkınlık belirleyicilerinden biri olabileceği ileri sürülmüştür (20). Hayvan çalışmaların-

da da kronik alkol kullanımının hem D₂, hem de D₁ reseptörlerinde aşağı-ayarlamaya (down-regulation) neden olduğu gösterilmiştir (21).

Sürekli alkol kullanımının dopaminerjik sistemde de bir nöroadaptasyona (yani VTA'da DA aktivitesinde azalmaya) ve örneğin DA'nin CRH salgılatıcı etkisinin giderek azalması gibi toleransı gösteren değişikliklere yol açtığı biliniyorsa da, kronik alkol kullanımının ödüllendirici etkisine karşı tolerans geliştiğine dair kesin kanıtlar yoktur (22). Nükslerde alınan alkol miktarının her alkol kesme dönemiyle giderek arttığı bilinmekte ve buna deprivasyon fenomeni denmektedir. Bu fenomenin nedeninin de dopaminerjik pekiştirici etkinin artmasından mı (sensitizasyon), yoksa azalmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir (23). Bazı yazarlarca bağımlılık yapan maddelerin, özellikle psikostimülanların uzun süreli alınışı sonucunda beyin ödül ile ilgili yapılarında gelişen nöroadaptasyonun bu sistemin maddeye karşı aşırı duyarlı olmasına neden olduğu, bu şekilde bağımlı hale geldikten sonraki kompulsif madde alımlarından bu sürecin sorumlu olduğu ileri sürülmüşse de (incentive-sensitization ya da davranışsal duyarlılaşma görüşü) (24), alkol bağımlısı insanlarda yapılan çalışmaların verileri bu düşüncüyü destekleyecek kadar yeterli değildir. Ayrıca sürekli alkol alımına bağlı (ya da önceden var olan) DA reseptör aşağı-ayarlamasının alkolü bıraktıktan sonraki alkol isteği ve nükslerde de önemli olduğu düşüncesi mantıklı görünse de, çalışmalar D₂ reseptör duyarlılık azalması ile alkol isteği arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır (19).

Bunların dışında DA'nin alkol yoksunluk sendromunda da asıl rollerden birini oynadığı ileri sürülmektedir (25). Alkol bağımlılarında D₂ reseptörlerinde aktivite azlığının onlarda önceden var olan bir yatkınlık etkeni mi (11), yoksa kronik olarak alınan alkolün sonucu mu olduğu pek bilinmese de, alkol yoksunluğunda mezolimbik ödül yolağındaki DA işlevi azalmasının yoksunlukta görülen depressif duygulanımdan sorumlu olabileceği, en azından katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir. Bu dopaminerjik işlev azalmasının, D₂ reseptörlerindeki aşağı-ayarlamadan dışında, nükleus akkumbensteki dopaminerjik nöronlardan DA salıverilmesinin azalmasından (26), ya da DA salan nöronların sayısının azalmasından da (27) kaynaklanabileceğini ileri sürenler vardır. Alkolden arındırma döneminden sonra D₂ reseptör duyarlılığında artış gösteren (yani dopaminerjik

ödül sistemleri düzelen) bağımlılarda daha az nüks olduğu, bu yukarı-ayarlamadan (up-regulation) olmadığı bağımlıların daha sık alkole dönüş yaptıkları da çalışmaların bir başka bulgusudur (28).

Alkol yoksunluk döneminde bazal prolaktin düzeyinin artmış olduğu, bunun da azalmış DA işlevine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (29). Bunu destekler biçimde, DA reseptör duyarlılığı daha az olan alkol bağımlılarının yoksunluk döneminin daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (15). Ayrıca erken yoksunluk günlerinde DA taşıyıcı pompası (DAT) düzeyi de azalmış bulunmuş ve bu azalmanın depressif belirtilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (30). Nitekim, genetik çalışmalarda da DAT genindeki bazı anormalliklerin alkol yoksunluk deliryumuna, epileptik nöbetlere ve yoksunluk döneminin daha şiddetli geçmesine eğilim oluşturduğu öne sürülmüştür (31-33).

Dolayısıyla yoksunluk döneminde dopaminerjik antidepresanların verilmesinin faydalı olabileceği düşünülebilir. Ancak, bu varsayımı yalanlar biçimde, alkol yoksunluğunda BOS'ta DA metaboliti olan vanilmandelik asit (VMA) düzeylerini değişmemiş olarak bulan (34) ya da hayvanlarda beyinde DA ve dopa dekarboksilaz enziminin artmış olduğunu gösteren (21) çalışmalar da vardır. Bu nedenle bazı yazarlar alkol yoksunluk döneminde azalmış GABA aktivitesine bağlı olarak DA aşırı işlevinin geliştiğini, bunun yoksunlukta deliryum ve nöbetlerin gelişme riskini artıran ve hallüsinasyonlardan sorumlu olan düzenek olabileceğini ileri sürerler (26,35,36). Nitekim, yoksunluk sırasındaki hallüsinasyon ve deliryumun tedavisinde antipsikotiklerin faydalı olmaları da bu görüşü doğrular gibidir.

Alkolün sürekli kullanımının DA sistemi üzerindeki etkileri ve bunun alkol isteği ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar olduğu için, alkol bağımlılığında nükslerin önlenmesinde dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçlar konusunda da şimdilik bir fikir birliği yoktur. Tiaprid ve flupentiksol gibi D₂ antagonisti ilaçların alkolün ödüllendirici etkilerini azaltarak içme davranışını azaltabileceği düşünülmüşse de çalışmalar şu ana kadar bunu doğrulamamıştır. Ayrıca bromokriptin (D₂ agonist) ve lisurid (D₁ antagonist, D₂ agonist) gibi agonist ilaçların da alkol bağımlılığında gelişmiş olan D₂ reseptör aşağı-ayarlamasına karşıt etkiyle alkol almayı azaltacağı varsayılmış, ancak çalışmalar bunu da doğrulamamıştır. Yani alkol bağımlılığının tedavisinde (ya da nükslerin önlenmesinde) DA sistemi ile ilgili olarak kul-

lanılabilecek bir ilaç şu an için yoktur (37). Ancak, mezolimbik dopaminerjik nöronlar GABA-B reseptörlerinin uyarılması ile inhibe olduğundan, GABA-B reseptör agonisti baklofen gibi ilaçların dolaylı yoldan alkolün ödüllendirici etkisini azaltmak suretiyle alkol nükslerini önleyebileceği ileri sürülmektedir (17).

Serotonin sistemi

Alkol bağımlılığının serotonin (5-HT) ile ilişkisi de karmaşıktır. Alkolün akut alımının beyin serotoninini artırdığı ya da azalttığı konusu tartışmalıdır (37). Çoğunlukla alkolün DA saliverilmesi üzerindeki kolaylaştırıcı etkisini nükleus akkumbensteki 5-HT nöronları vasıtasıyla yaptığı ve alkolün akut alımının hem DA, hem de serotoninini artırdığı kabul edilir (25). Bununla uyuşan bir düşünceye göre de, alkol bağımlıları kendilerinde önceden var olan azalmış serotonerjik işlevi telafi etmek için alkole yönelirler.

Bazı yazarlar ise tersine akut alkol alımının beyin serotonin etkinliğini azalttığını, alkol alınca ortaya çıkan dürtüsellik ve kontrol kaybının buna bağlı olduğunu ileri sürmektedirler (37). Kronik alkol alımının bu sistemi nasıl etkilediği, alkol bağımlılığında serotonerjik sistemdeki bazı değişikliklerin alkolün kronik etkilerine mi bağlı, yoksa kalıtsal olarak getirilen ve yatkınlığı oluşturan şeyler mi olduğu da çok iyi bilinmemektedir (11). Alkol bağımlılarında 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinde duyarlılık azalması olduğu düşünülür. Çoğunlukla azalmış serotonerjik iletimin alkol bağımlılığının antisosyal kişilik özelliklerine sahip olanların oluşturduğu alt tipi (tip II) ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bunu doğrular biçimde aktif alkol alanlarda (38), alkol yoksunluk döneminde (39,40) ve uzamış alkol yoksunluk döneminde (39,41) trombosit monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi düşük bulunmuş, bunun dolaylı olarak beyin serotonin düzeyinin azalmış olduğunu gösteren bir bulgu olduğu öne sürülmüştür. Yine tip II bağımlılarda MAO aktivitesi daha düşük bulunmaktadır. Bu da serotonerjik işlev azlığının daha çok alkol bağımlılarındaki saldırganlık, dürtüsellik gibi davranış örüntüleriyle ilişkili olabileceğini düşündürür (42).

Yoksunluk döneminde ise genellikle plazma ve beyin serotonin aktivitesinin azalmış olduğu ve bunun olasılıkla uzun sürdüğü kabul edilir (36,43). Bu serotonin azlığının yoksunluktaki depresyonla ve anksiyeteye ilişkili olabileceği gibi, uzamış yoksunluktaki alkol

alma isteğini artırarak nükslere katkıda bulunacağı da ileri sürülmektedir (25,44). Serotonerjik işlev bozukluğu ile alkol isteği arasındaki ilişkinin, serotonin işlev azlığı ile obsesyonel düşünce arasındaki ilişkiye benzediği ileri sürülmektedir (6). Yoksunluk süreci serotonerjik nöronlardaki ateşlemeyi ve 5-HT salınışını azaltmaktadır (43). İnsanlarda erken yoksunluk döneminde rafe çekirdeklerinde 5-HT taşıyıcısı (transporter) sayısında azalma olduğu ve bunun artmış anksiyete ve depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (45,46). Ayrıca kalıtsal olarak serotonin taşıyıcı genindeki bozuklukların yoksunluk deliryumu ve yoksunluk sırasındaki hallüsinasyonlarla ilişkili olduğu da bir başka bulgudur (31).

Alkolün uyku-uyanıklık ritmi, diğer biyolojik ritimler ve sirkadiyen saat üzerine etkisinin aynı antidepresanlar gibi olduğu, bunu olasılıkla serotoninindeki değişiklikler yoluyla yaptığı, nitekim alkol yoksunluğundaki biyolojik düzensizliklerinin de aynen depresyondakilere benzediği ve bu dönemdeki serotonin işlev azlığına bağlı olduğu da ileri sürülmektedir (47).

Tüm bunlardan alkol yoksunluğunda serotoninini artıran ilaçların verilmesinin en azından bazı yoksunluk belirtilerini düzeltebileceği sonucu çıkarılabilir. Gerçekten, tianeptin ve floksetinin sıçanlarda bazı yoksunluk bulgularını düzelttiği bildirilmektedir (48). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), buspiron, 5-HT₃ antagonisti ondansetron gibi ilaçların alkol isteğini azalttıkları ve nüksleri önledikleri (23,37), sertralinin strese bağlı alkol alımını azalttığı (49) gibi bulgular da serotonin aktivitesine müdahalenin alkol bağımlılığının tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Alkol bağımlılığında nükslerin önlenmesini sağlayabilecek ilaçlar.

- | |
|--|
| 1. Glutamat antagonistleri |
| - Akamprosat |
| - Memantin |
| - Lamotrijin |
| 2. Serotonerjik ilaçlar |
| - SSRI |
| - Ondansetron |
| - Buspiron |
| 3. CRH antagonistleri ve antiglukokortikoidler |
| - Metirapon |
| - Mifepriston |
| - Ketokonazol |
| 4. Opioid reseptör antagonistleri |
| - Naltrekson |
| - Nalmefen |
| 5. DA reseptör antagonistleri (?) |
| 6. Adenozin reseptör antagonistleri |

Serotonin sisteminin deprivasyon fenomeninde de rolü olabilir. 5-HT₃ reseptörlerinin mezolimbik DA sistemi üzerine düzenleyici etkisi vardır. Alkolün keyif verici etkilerini 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla yaptığı, bu reseptörlerin blokajının alkolün DA salınışını artırma etkisini azalttığı, ondansetronun bu şekilde alkolün ödüllendirici etkisini azaltarak alkol bağımlılığının tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Alkolün uzun süre alınmadığı dönemlerde 5-HT₃ reseptörlerindeki aşağı-ayarlar nedeniyle alkolün DA artırıcı etkisi azaldığı ve bu yüzden istenilen ödüllendirici etkiyi elde etmek için yeniden kullanmaya başlandığında daha yüksek miktarda alkol alınmaya başlandığı ileri sürülmüştür (50,51).

Erken yaşlardaki stresin beyin 5-HT işlevini azalttığı, bu şekilde agresyon, dürtüsellik ve alkol bağımlılığına yatkınlığa yol açabileceği düşünülmektedir (52). Stres hormonları ile serotoninin birçok noktada etkileştiği bilinmektedir. Uzman stres ve buna bağlı artmış kortizol 5-HT döngüsünü ve 5-HT_{1A} reseptör mRNA ifadesini azaltmaktadır (53). Nitekim, erişkin alkol bağımlılarında artmış kortizol ile azalmış serotonin taşıyıcısı varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur (46). Özetle artan stres hormonları serotonin işlevini azaltıyor gibidir. Bu da alkol nüksüne neden olabilir. Ayrıca, stres altındayken alınan alkolün ödüllendirici etkisinin daha da arttığını, bunda 5-HT₃ reseptörleri vasıtasıyla opioid salınışını artıran serotonerjik aktivitenin rol oynadığını ileri sürenler vardır (54,55). Böylece, stres ile nüksler arasındaki eskiden beri bilinen ilişkinin düzeneğinde serotoninin esas rollerden birini oynadığı düşünülebileceği gibi, sürekli alkol alımına ya da sık sık yaşanan yoksunluklara bağlı olan hiperkortizoleminin serotonin iletiminde azalmaya yol açarak bu kişilerin depresyona eğilimlerini ve dürtü kontrollerini daha da bozacağı tahmin edilebilir.

CRH sistemi

HPA eksenin aktivasyonu strese karşı bedenin verdiği biyolojik yanıtların en önde gelenidir. Strese cevap sisteminin şefi konumundaki CRH'nın hipotalamustan salıverilişi, uyarıcı serotonerjik ve noradrenerjik girdilerin yanı sıra baskılayıcı GABAerjik ve opioiderjik nöronlarca kontrol edilir.

Stresin alkol bağımlılığının başlaması, sürmesi ve nükslerde önemli bir katkısının olduğu, ayrıca erken

yaşam stresörlerinin alkol bağımlılığına yatkınlık oluşturmada etkili olabileceği bilinmektedir (56,57). Birçok hayvan ve insan çalışması alkolün gerek akut olarak alınmasının, gerek kronik olarak tüketilmesinin, gerekse yoksunluk döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini göstermiştir. Hayvanlarda akut alkol verilmesi dolaşımdaki adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteronun artmasına yol açar (58,59). Bu etki anti-CRH antikörler verilirse ortadan kalkar. Bu da alkolün akut olarak HPA eksenini aktive edici etkisinin median eministen CRH salınışını artırmasına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (60,61). İnsanlarda da akut alkol alınmasının HPA eksenini uyarıcı etki yaptığı genel olarak kabul edilmektedir.

Kronik alkol kullanımının, alkolün HPA eksenini uyarıcı etkisine karşı tolerans gelişmesine neden olduğu, ancak bazal HPA eksen hiperaktivitesinin sürekli olabileceği kabul edilir (59,61,62). Ayrıca alkolün kronik kullanımının HPA eksenin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu, bunu da hipofizde membran adenil siklaz aktivitesini ve Gsa (G proteinlerinin uyarıcı olan alt grubu) ifadesini azaltmak suretiyle, yani hipofizin CRH'ya yanıt vermesini azaltarak yapabileceği ileri sürülmüştür (63). Özetle, sürekli alkol kullanımı HPA eksenin bazal işlevini ve hipotalamustan CRH salgılanışını sürekli olarak artırırken, HPA eksenin gerek alkole, gerek diğer stres oluşturmaya verdiği cevabı azaltmaktadır.

Alkol yoksunluk döneminde yapılan çalışmalarda ACTH ve β -endorfinin bazal düzeyleri düşük olarak bulunmuş ve bu düşüklük alkolün hipofiz bezindeki kronik etkilerine bağlanmıştır (16,18). Aktif olarak alkol almakta olan hastalarda (63) ya da alkolü bıraktıktan hemen sonra (64,65) i.v. CRH'ya ACTH ve kortizol cevaplarının yetersiz oluşu da kronik bağımlılarda CRH işlevinin kalıcı bir şekilde bozulmuş olduğunun kanıtıdır. Alkol bağımlılarında görülen bu bazal β -endorfin ve ACTH düşüklüğü ve CRH'ya cevap yetersizliği bulgularının hipofizdeki CRH-R1 reseptörlerindeki sürekli bir bozukluğa (65) ya da kronik alkol kullanımı sonucunda gelişen adenil siklaz aktivitesindeki azalmaya (63) bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu şekilde hipofizde CRH'ya proopiomelanokortin (POMC) (ACTH ve β endorfinin ön maddesi) cevabı azalır. Ratlarda bunu doğrular biçimde kronik alkole maruz kalma sonucunda hipofizer POMC miktarının (66) ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde CRH ve vazopressin (VP) mRNA ifadesinin

azaldığı (67) bulunmuştur. İnsanlarda ise yoksunluk döneminde BOS CRH düzeyi artmış olarak bulunmuş, bu artmış CRH'nın norepinefrin (NE) sistemi ile etkileşiminin yoksunluktaki anksiyeteye ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (61). Sonuç olarak alkolün HPA eksenine etkisinin önemli bir kısmı hipotalamik-hipofizer düzeyde gibi görünmektedir.

Bunun dışında erken alkol yoksunluk döneminde tutarlı biçimde bildirilen bulgulardan biri de bazal kortizol artışıdır (16,18,68,69). Çalışmaların büyük çoğunluğunda alkolü kestikten sonraki 3-4 hafta içinde bu kortizol düzeylerinin normale döndüğü bildirilmektedir (68,70). Silva ve arkadaşlarının çalışmasında da (2002) alkolün hipotalamik VP ve CRH üretimi üzerine etkilerinin alkolü kestikten 2 ay sonra kısmen düzeldiği bulunmuştur. Buna rağmen bazı hayvan çalışmalarında HPA eksenindeki CRH'ya azalmış hipofizer duyarlılık ve strese karşı ACTH, β -endorfin ve kortizol cevabında azalma gibi değişikliklerin uzamış yoksunluk döneminde de sürdüğü bulunmuştur (71). Yine uzamış yoksunluk döneminde, kronik alkol alımının yol açtığı strese artmış CRH cevabı da sürmekte ve olasılıkla bu dönemdeki olumsuz duygu durumuna ve nükslere katkıda bulunmaktadır (72). Bu nedenle CRH antagonistleri uzamış yoksunlukta verilirse HPA eksenle ilgili bazı bozuklukları düzeltilebilirler ve bu yolla bu dönemde görülen olumsuz duygu durumunu, stresin etkilerini ve nüks riskini azaltabilirler. Özet olarak alkolün yol açtığı HPA eksen bozukluklarının bir kısmı alkolü kesme ile düzeliyor, bir kısmı ise sürüp gidiyor gibi görünmektedir.

Erken alkol yoksunluk döneminde görülen hiperkortizolemi ile uyumlu olarak bu dönemde alkol bağımlılarının bir kısmında dekzametazon süpresyon testi (DST)'nde baskılanmama durumu görülmektedir (73). Bu bulgu, yoksunluk döneminde HPA eksenin normal baskılayıcı geri bildirim sisteminde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çoğunlukla DST pozitifliğinin de sadece yoksunluk döneminde olan bir bozukluk olduğu kabul edilir ve yoksunluk dönemindeki depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülür (74).

Yoksunluk dönemindeki kortizol artışının saldırgan, impulsif olan bağımlılarda daha belirgin olduğu, dolayısıyla saldırganlık eğilimi olan alkol bağımlısı hastaların HPA eksen işlevlerinin daha bozuk olduğu bazı çalışmalarda öne sürülmüştür (69,75). Ancak bunu doğrulamayan (70) ya da aksine saldırgan bağımlıların daha

düşük kortizol düzeyine sahip olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (76).

Alkol bağımlılarının sık sık yoksunluk dönemine girdikleri bilindiğine göre, bu yoksunluk dönemlerinde ortaya çıkan epizodik kortizol artışlarının ileri dönemlerde hipokampal atrofiye neden olarak, kronik alkol bağımlılarında görülen bilişsel gerilemeden ve depresyona eğilimli oluştan -en azından kısmen- sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (77,78). Nitekim alkol bağımlılarında hipokampus büyüklüğünün normallerden düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (79,80). Ayrıca ne kadar çok yoksunluk dönemi geçirilmişse o kadar çok bilişsel gerilemenin olması, bunun yoksunluklarda artan kortizolle ilişkili olabileceğini düşündürür (81).

Alkol bağımlılarındaki sürekli olan ya da yoksunlukta ortaya çıkan HPA eksen bozukluklarının bir kısmının kalıtımla getirilen ya da erken çocukluk stresörlerinin sonucunda oluşmuş olan ve alkol bağımlılığına yatkınlığa katkıda bulunan bozukluklar olabileceği ileri sürülmüştür (11,16,82,83). Ya da alkolün kendi oluşturduğu kalıcı HPA eksen bozuklukları uzamış yoksunluk döneminde strese cevap sistemini bozarak, yani kişinin strese dayanıklılığını azaltarak nüks olasılığını artırabilir (66,84). Nitekim hayvanlarda CRH reseptör antagonistlerinin strese bağlı alkole yeniden başlamaları (stress-induced reinstatement) azalttığı (51,61), santral sinir sistemine CRH verilmesinin ise strese benzer biçimde nüksleri artırdığı (23) gösterilmiştir. Benzer biçimde, hayvan deneylerinde dışardan kortikosteroid verildiğinde alkol alımının artması (85) ve kortikosteron sentez inhibitörü metirapon ve glukokortikoid reseptör antagonisti mifepristonun alkol alımını azaltması (86) bulguları da bu düşüncüyü desteklemektedir. Tüm bunlar CRH'nın strese bağlı nükslerde önemli bir rol oynadığını ve alkol alımının glukokortikoidlerin kontrolü altında olduğunu göstermektedir. Özellikle hipotalamus dışı CRH'nın ve CRH1 reseptörlerinin bu konuda önemli olduğu ileri sürülmektedir (23). Hayvanlarda beyne doğrudan CRH antagonisti vermenin strese bağlı artmış CRH cevabını (72) ve nüksleri (87) önlemesi bunu desteklemektedir.

Stresin alkole yeniden başlamayı artırıcı etkisi sensitizasyona benzeyen bir olaydır. Stres alkolün DA sistemi üzerindeki ödüllendirici etkisini artırıyor olabilir. Ayrıca sadece stresin değil, alkolü hatırlatan şeylerin tetiklediği yeniden başlamanın da (cue-induced reins-

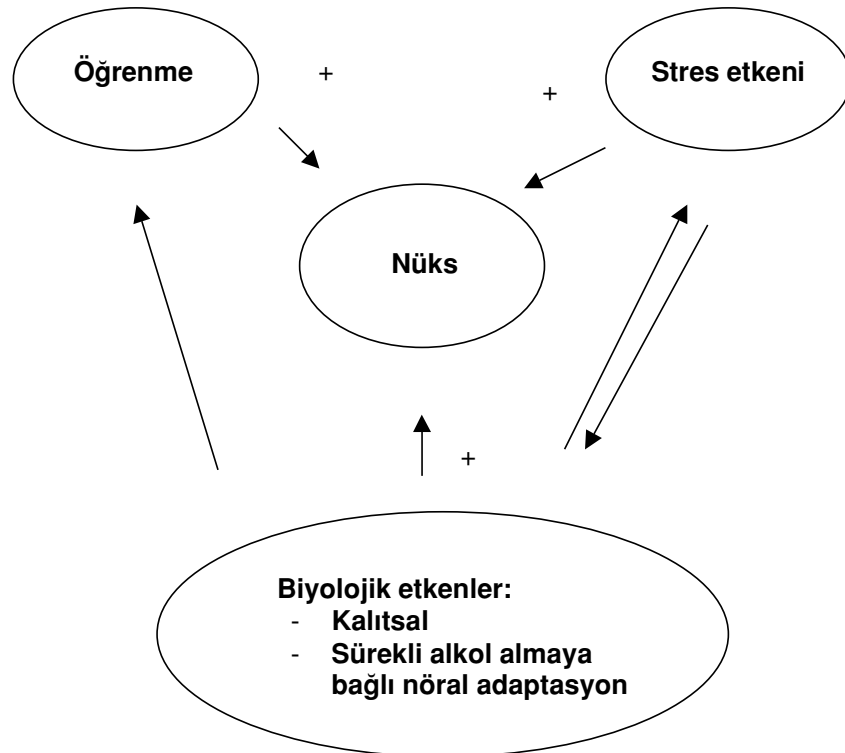
tatement) HPA ekseninin ve özellikle CRH'nın sürekli aktif kalması ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Nitekim ketokonazol (kortikosteron sentez inhibitörü) ve CRH1 reseptör antagonistleri hayvanlarda hatırlatıcılara bağlı yeniden başlamaları da azaltmaktadır (88,89). Bu konudaki bir başka varsayım da, kişi alkolü kestikten sonra strese ya da alkolü hatırlatan çevreye girince HPA ekseninin aktive olması, bu nedenle kişinin alkol aldığı zamanlardaki HPA eksen aktivite artışını ve bunun ödüllendirici etkilerini (90) hatırladığı için alkole yöneliyor olabileceğidir (89).

Bunun dışında, HPA eksenindeki -ister doğuştan getirilsin, ister erken çocukluk travmalarına bağlı olsun, isterse alkolün sürekli kullanımı sonucunda gelişmiş olsun- kalıcı bozukluklar alkol alımını ve nüksleri nasıl artırıyor olabilir? Glukokortikoidlerin dopamin artırıcı etkisiyle alkolün ödüllendirici etkisi artıyor olabilir (90). Ya da aşağı-ayarlanmış hipotalamik (CRH ve VP) veya hipofizer (ACTH) sistemleri telafi etmek için alkol alınıyor olabilir. Yani alkol alınarak kalıcı HPA eksen bozukluğunun kötü etkilerini hafifletmek amaçlanıyor olabilir (66). Ya da CRH'ya hipofizer duyarlılıkta azalmaya benzer biçimde, CRH'nın bir nörotransmitter olarak oluşturduğu diğer davranışsal etkilere duyarlılıkta da

değişiklikler oluyor ve bağımlılığa eğilimli insanlar CRH'nın eski etkisini elde edebilmek için alkole yöneliyor olabilirler (67,91). Başka bir düşünce de, glukokortikoidlerin gen dışı yollarla GABA işlevini artırıcı etkileri olduğu için (92), alkol bağımlılarında strese azalmış HPA cevabına bağlı olarak GABA işlevindeki azalma nedeniyle bu kişilerin alkole yöneliyor olabileceği ve nüks riskinin artıyor olabileceğidir (66).

Bazı yazarlara göre, yoksunlukta CRH'nın davranışsal (anksiyete ve depresyon oluşturunca) ya da otonomik etkileri hipotalamik CRH'dan değil, daha çok amigdalanın santral çekirdeği ya da stria terminalisin yatak çekirdeği (BNST) gibi anksiyetenin oluşması ile ilgili beyin yapılarındaki CRH artışından kaynaklanmaktadır (2,93). Ayrıca bu bölgelerin limbik ödüllendirici sistemle yakın ilişkisi olduğu için, buralardaki kalıcı artmış CRH aktivitesi ve azalmış nöropeptid Y (NPY) aktivitesi uzamış yoksunlukta nükslerle ilişkili olabilir (2). Yani CRH aktivitesi uzamış yoksunlukta hiperaktif kaldığı için nüks riski artıyor olabilir ve CRH antagonistleri bu yüzden uzamış yoksunlukta nüksleri azaltıyor olabilir (Tablo 1) (84,87).

Stres ve alkolü hatırlatan şeylerin nüksleri tetiklemesini şematik olarak şekil 1'deki gibi özetleyebiliriz.



Şekil 1. Stres ve hatırlatıcı çevrenin alkole yeniden başlamayı tetiklemesinin düzenekleri.

Alkole bağlı HPA ekseninde oluşan nöroadaptasyon sonucunda (maddenin ödüllendirici etkisi arttığı için ya da stresin maddenin etkilerini değiştirmesi yüzünden) nükse yatkınlık oluşabilir. Bu yatkınlık ve HPA eksen bozukluklarının bir kısmı kalıtımla getiriliyor da olabilir. Ayrıca kalıtsal özellikler alkole bağlı nöroadaptasyonu ya da stresin etkisini değiştirebilir. Alkole bağlı HPA eksen değişiklikleri kişiyi strese dayanıksız hale getirip ya da strese bağlı glukokortikoidlerin ödüllendirici etkisini artırarak, stresin nüksleri artırıcı etkilerini artırıyor olabilir (94).

Görüldüğü gibi HPA eksenle ve dolayısıyla strese cevapla ilgili değişiklikler çok karmaşık ve birbiriyle ilintili yollarla hem alkol bağımlılığının başlamasını, hem de alkolü bıraktıktan sonraki nüksleri etkilemektedir. Bu nedenle erken ve uzamış yoksunluktaki alkol bağımlılarında ve alkol bağımlılığına yatkın oldukları varsayılan kişilerde HPA eksen işlevi ile ilgili çalışmalar alkol bağımlılığının ve alkol yoksunluk sendromunun tedavisinde önemli gelişmelere yol açacak gibi görünmektedir.

Asetil kolin

Alkol yoksunluğunun şiddeti ve semptomlarında kolinerjik sistemin rolüyle ilgili bilinenler azdır. Alkolün akut olarak alımının nikotinik asetilkolin reseptörlerinin işlevini artırdığı gösterilmiştir. Alkol ve nikotinin birlikte kötüye kullanımının sık görülmesi iki maddenin ödüllendirici etkilerinin birbiriyle ilişkili olabileceğini düşündürür. Ayrıca nikotinik reseptör antagonisti mekamilamin, alkolün neden olduğu nükleus akkumbensteki DA saliverilmesini azaltmaktadır (95). Yani alkolün dopaminerjik ödüllendirici etkisi nikotinik reseptörlerce modüle edilmektedir. Muhtemelen bunun tersi de geçerlidir, yani nikotinin DA uyarıcı ve ödüllendirici etkisi de alkol alımından ve alkol yoksunluğundan etkilenmektedir. Nitekim, kronik alkol kullanımının nikotine bağlı DA saliverilmesini azalttığı, alkol yoksunluğu sırasında ise nikotinin uyardığı DA salınışının arttığı, yani aşırı duyarlı hale geldiği bildirilmiştir. Bir başka deyişle alkol yoksunluğu sırasında sigaranın ödüllendirici etkisi artmaktadır (96).

Asetil kolin nikotinik reseptör genlerindeki polimorfizmin alkol yoksunluk belirtilerini etkilediği bulgusu da (97) alkolün etkileri ve yoksunluk belirtilerinin en azından bir kısmının nikotinerjik sistemle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Yine aynı düşüncüyü

destekler biçimde nikotin bağımlılığı ve alkol bağımlılığı arasında kalıtsal bir ortaklık da vardır (50).

DA dışında alkolün GABA üzerine etkisi de kolinerjik muskarinik reseptörlerle ilişkili olabilir. Kronik alkol kullanımının hipokampustaki presinaptik GABA erjik muskarinik reseptörlerin modülasyonu yoluyla GABA saliverilmesini artırdığı bulgusu bunu desteklemektedir (98). Bunun dışında, alkolün kolinerjik sistem üzerine etkisi CRH ile de ilişkili olabilir. Çünkü CRH ile kolinerjik sistem arasında beyinde önemli karşılıklı etkileşimler olduğu, asetil kolinin hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde, BNST'de, rafe çekirdeklerinde ve amigdalanın santral çekirdeğinde CRH etkinliğini ve gen ifadesini artırdığı, beyin korteksinde muskarinik kolinerjik reseptörlerin uyarılmasının da yine CRH işlevini potansiyalize ettiği bilinmektedir (99,100). Ters durum da sözkonusudur, yani kolinerjik merkez gibi kabul edilen bazal ön beyin ve beyin sapı çekirdeklerindeki kolinerjik nöronlar üzerinde bol miktarda CRH reseptörleri bulunur ve bunların uyarılması kolinerjik etkinin artışına yol açar (100,101). Buradan alkolün öğrenme ve bellek üzerine olan olumsuz etkilerini, birbiriyle bağlantılı bu iki sistemi birden etkileyerek yaptığı sonucu çıkarılabilir.

İnsan ve hayvan çalışmalarında sürekli alınan alkolün kolinerjik iletimi azalttığı gösterilmiştir (102,103). Alkolün uzun dönemde neden olduğu öğrenme ve bellekteki bozukluklar bununla ilişkili olabilir. Nitekim kolinomimetik ilaçlar alkol kullanımına bağlı olan bellek bozukluğunu düzeltebilmektedirler (104). Kronik alkol alımı hipokampal kolin geri alımında, dolayısıyla asetil kolin sentezinde de azalmaya neden olur (105). Sürekli alınan alkolün beyinde kolinesteraz enziminde artışa ya da azalmaya yol açtığını ileri sürenler de vardır (102,106). Asetil kolin aktivitesindeki azalma bu enzimdeki değişikliklere de bağlı olabilir.

Alkol yoksunluk döneminde hipokampusta asetil kolin miktarının arttığı, bunun nükleus akkumbensteki DA salınışı ile aynı anda olduğu bildirilmektedir (107). Bunun dışında hayvanlarda alkol yoksunluğunda kolinerjik liflerin ciddi hasar gördüğü de bildirilmiştir (108). Yoksunluktaki ratların kolinerjik nöbet oluşturunca ilaçlara duyarlı hale gelmeleri de, alkol yoksunluğunda ve epileptik nöbetlerde postsinaptik asetil kolin reseptörlerinin duyarlılığındaki artışın önemli olduğunu gösterebilir (109).

Nöropeptid Y

Nöropeptid Y (NPY) beyinde stres sırasında CRH'ya antagonist gibi çalışan ve onun aksine anksiyolitik etkileri olan, beyin stres sisteminin bir başka nörotransmitteridir (2). Daha çok antistres etkili bir maddedir. Kronik alkol alımının hipotalamusta NPY düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (110,111). Akut alkol yoksunluk döneminde amigdala ve hipotalamusta NPY düzeyleri azalır (112). Alkolün erken ve uzamış yoksunluk dönemlerinde amigdala ve BNST gibi bölgelerde artmış CRH'nın yanı sıra azalmış NPY'nin de olduğu ve bunun da yoksunluk-taki olumsuz pekiştirmeye ve yeniden alkole yönelmeye katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Yoksunluk-taki azalmış NPY bazı yoksunluk belirtileriyle (anksiyete, ajitasyon), özellikle nöbetlerle ilişkili olabilir. NPY genindeki bazı değişikliklerin alkol yoksunluğundaki nöbet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). Nitekim, ratlarda beyin içine verilen NPY'nin yoksunluk-taki aşırı uyarılmışlık durumunu azalttığı (114) ve alkole yeniden başlamayı engellediği (115) gösterilmiştir.

Opioid sistemi

Endojen opioid peptidler beyin birçok bölgesinde bulunan ve nörotransmitter veya nöromodülatör olarak rol oynayan maddelerdir. Hem organizmanın strese cevabında, hem de ödül sisteminde yer alırlar. β -endorfin biosentezi hipofiz ve hipotalamusun arkuat çekirdeğinde gerçekleştirilir. Strese cevap olarak hem hipofizden hem de hipotalamustan salınan β -endorfin, muhtemelen yine stresle aktive olan HPA eksen hormonlarının yıkıcı etkilerini azaltıcı bir etki göstermektedir. Hipotalamusun arkuat nükleusundan salınan β -endorfin, bir yandan hipotalamustan CRH salınışını baskımlarken, bir yandan da mezolimbik DA saliverilmesini uyarmaktadır (9).

β -endorfinin mezolimbik DA sistemiyle etkileşerek alkolün ödüllendirici etkisinde önemli bir rolünün olduğuna, dolayısıyla alkol bağımlılığının gelişmesiyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (9,12). Alkol opioidderjik μ ve κ reseptörlerini uyararak nükleus akkumbensteki DA salınışını artırır (116).

Alkol akut olarak opioid etkinliğini artırır (117). Alkol hem hipofizden, hem de hipotalamustan β -endorfin salınışını uyarır. Bu etki geçicidir ve yaklaşık 10-20 dakika kadar sürer (118).

Alkol yoksunluğunda ise plazmada β -endorfin düzeyinin azalmış olduğu bildirilmiştir (16,18). Bu azalma

uzamış yoksunluk döneminde de sürüyor gibi görünmektedir (16,18,119). Bazı yazarlarca bu azlığın kalıtsal bir bozukluğa bağlı olduğu ve buna bağlı olarak bulunan "ödül eksikliği" yüzünden bu kişilerin alkole yöneledikleri ileri sürülse de (11,12,120), kronik alkolün POMC sentezini azalttığı göz önüne alınırsa, ACTH ile birlikte hipofizde POMC'tan sentezlenen β -endorfinin de sürekli alkol alanlarda azaldığı düşünülebilir. Bazı yazarlarca yoksunluk dönemindeki anksiyetenin nedeninin bu sırada oluşan β -endorfin azalması olabileceği önerilmiştir (119). Bazılarınca ise kronik alkolün beyin bazı bölgelerinde μ reseptörlerinin G proteinlerine bağlanmasını bozarak zaman içinde opioid aktiviteyi azalttığı ileri sürülmüştür (121). İster doğuştan getirilen bir özellik, ister sürekli alkol kullanımının bir sonucu olsun, azalmış β -endorfin salınışı azalmış CRH inhibisyonuna yol açarak alkol bağımlılarındaki hiperkortizolemiye katkıda bulunacaktır. Ayrıca mezolimbik DA'le etkileşimi nedeniyle alkolün pozitif pekiştirici etkisinin (9), ve anksiyete ve olumsuz duygulanıma yol açarak negatif pekiştirici etkisinin (5) artışına yol açmak suretiyle alkol nükslerinin artışına neden olacaktır. Psikolojik stres altında alkolün ödüllendirici etkisinin artışında μ ve δ reseptörleri vasıtasıyla opioid sistemin mezolimbik DA sistemini uyarmasının etkili olduğu bildirilmiştir (54).

Alkolün hem akut opioidderjik etkisinde, hem de bununla bağlantılı dopaminerjik artış ve ödüllendirici etkisinde μ reseptörleri daha önemli gibi görünmektedir (121,122). μ reseptör genindeki değişiklikler akut alkol yoksunluğundaki dopaminerjik duyarlılığı etkileyebilmektedir (15).

VTA'dan nükleus akkumbense giden mezolimbik yolakta opioidlerin DA saliverilmesini artırıcı etkileri GABA nöronlarının devreye girmesiyle dolaylı yoldan olmaktadır. GABAerjik nöronlardaki μ reseptörlerinin uyarılması dopaminerjik nöronlar üzerindeki GABA inhibisyonunun ortadan kalkmasına yol açmakta, bu şekilde DA salınışı artmaktadır (122).

Ayrıca, μ reseptörlerinin hatırlatıcılara bağlı alkole yeniden başlamada da işe karıştığı bildirilmektedir. Başka deyişle, endojen opioid sistem uzamış yoksunluk-taki alkol isteği ve nükslerle de ilişkili olabilir. Nitekim naltrekson ve nalmefen gibi opioid reseptör antagonistleri hatırlamaya bağlı alkole başlamaları ve depresyon fenomenini, dolayısıyla nüksleri azaltmaktadır (Tablo 1) (23,116,123).

SONUÇ

Alkol yoksunluk sendromu beynin uzun süredir alınmakta olan alkole uyum yapmasına bağlı olarak gelişen, birçok nörotransmitter, nöropeptid ve hormon sisteminde değişikliklerle giden bir tablodur. Alkol yoksunluk döneminde beynin GABA, glutamat, CRH, DA, NE, serotonin, endojen opioid, asetil kolin, adenosin gibi birçok nörotransmitter ve nörohormon sisteminde birbirleriyle çok karmaşık biçimde ilişkili değişiklikler olmakta ve bunun sonucunda artmış uyarılmışlık, anksiyete, otonomik aşırı aktivite bulguları, uyku bozuk-

lukları, depressif duygu durumu ve epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle alkol yoksunluğunda da diğer pek çok psikiyatrik hastalığındaki gibi birçok nörotransmitter ve nöropeptid sistemine etkili olabilecek şekilde çeşitli ilaçların aynı anda verilmesi gerekli gibi görünmektedir. Yoksunluk dönemindeki değişikliklerin biyolojik düzeneklerinin anlaşılması, yoksunluk döneminin tedavisindeki ilerlemeleri sağlamasının yanı sıra, alkol bağımlılığının etyolojisi ve gelişimi hakkında da önemli bilgiler sağlayacak, dolayısıyla yoksunluk geçtikten sonra nükslerin önlenmesinde de yeni yöntemlerin gelişmesine yol açacaktır.

Kaynaklar:

1. Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003a; 13: 442-452
2. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003b; 27: 232-243
3. Nutt D. Alcohol and the brain. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 114-119
4. Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 13-22
5. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 304-318
6. Verheul R, Van Den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 197-222
7. Brady KT, Sonne SC. The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 263-271
8. Wand GS, Mangold D, El Deiry S, McCaul ME, Hoover D. Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1114-1119
9. Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism. *Physiol Behav* 2004; 81: 339-358
10. Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyttia P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 3-9
11. Eşel E. Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Türk Psikiyatri Derg* 2003; 14: 60-71
12. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-341
13. Türkcan A. Alkol kullanma isteğinin mekanizması. *Bağımlılık Dergisi* 2002; 3: 37-42
14. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001; 21: RC159
15. Smolka M, Sander T, Schmidt, Samochowiec J, Rommelspacher H, Gscheidel N, Wendel B, Hoehe MR. m-opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 629-638
16. Esel E, Sofuoğlu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2001a; 36: 572-576
17. Cousins MS, Roberts DCS, de Wit H. GABAB receptor agonists for treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65: 209-220
18. Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Res* 1997; 72: 187-194
19. Wiesbeck GA, Weijers HG, Gross JP. Craving for alcohol and dopamine receptor sensitivity in alcohol-dependent men and control subjects. *J Neural Transm* 2000; 107: 691-699
20. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, Ding YS, Gatley SJ, Hitzemann R, Wong C, Pappas N. Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2002; 116: 163-172
21. Vasconcelos SMM, Macedo DS, Lima LO, Sousa FCF, Fonteles MMF, Viana GSB. Effect of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopaminergic receptors in rat striatum. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 503-509
22. Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 385-431
23. Le AD, Shaham Y. Neurobiology of relapse to alcohol in rats. *Pharmacol Ther* 2002; 94: 137-156
24. Robinson TE, Berridge KC. Mechanism of action of addictive stimuli: incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103-114
25. De Witte Ph, Pinto E, Ansseau M, Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 189-197

26. Diana M, Brodie M, Muntoni A, Puddu MC, Pillolla G, Steffensen S, Spiga S, Little HJ. Enduring effects of chronic ethanol in the CNS: basis for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 354-361
27. Shen RY. Ethanol withdrawal reduces the number of spontaneously active ventral tegmental area dopamine neurons in conscious animals. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 566-572
28. Markianos M, Lykouras L, Moussas G, Hatzimanolis J. Changes in dopamine receptor responsivity during alcohol detoxification may predict relapse. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64: 363-365
29. Muller N, Hoehe M, Klein HE, Nieberle G, Kapfhammer HP, May F, Muller OA, Fichter M. Endocrinological studies in alcoholics during withdrawal and after abstinence. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14: 113-123
30. Laine TPJ, Ahonen A, Rasanen P, Tiihonen J. Dopamine transporter availability and depressive symptoms during alcohol withdrawal. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1999; 90: 153-157
31. Schmidt LG, Sander T. Genetics of alcohol withdrawal. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 135-139
32. Wernicke C, Smolka M, Gallinat J, Winterer G, Schmidt LG, Rommelspacher H. Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population. *Neurosci Lett* 2002; 333: 45-48
33. Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Ades J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 85-92
34. Agartz I, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R, Hommer DW. CSF monoamine metabolites and MRI brain volumes in alcohol dependence. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2003; 122: 21-35
35. Heinz A, Schmidt K, Baum SS, Kuhn S, Dufeu P, Schmidt LG, Rommelspacher H. Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 471-474
36. Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE, Aynacioglu S, Akarsu ES. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend* 1998; 53: 39-47
37. Mann KF. Symposium "New pharmacological treatments of alcoholism", 14th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, 2004 June 20-24; Paris, France
38. Rommelspacher H, May T, Dufeu P. Longitudinal observations of monoamine oxidase B in alcoholics: differentiation of marker characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1322-1329
39. Eşel E, Kose K, Turan MT, Basturk M, Sofuoglu S, Aslan SS, Yabanoglu I, Gonul AS, Yazici C. Monoamine oxidase-B activity in alcohol withdrawal of smokers: is there any relationship with aggressiveness? *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 272-276
40. Demir B, Uçar G, Uluğ B, Ulusoy S, Sevinc I, Batur S. Platelet monoamine oxidase activity in alcoholism subtypes: relationship to personality traits and executive functions. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 597-602
41. Berggren U, Fahlke C, Balldin J. Transient increase in platelet monoamine oxidase B activity during early abstinence in alcoholics: implications for research. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 377-380
42. Farren CK, Tipton KF. Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 649-665
43. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Naik PC, Murray HW, Vergare MJ, Marsden CA. Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 224-231
44. Heinz A, Weingartner H, George D, Hommer D, Wolkowitz OM, Linnoila M. Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations. *Psychiatry Res* 1999; 89: 97-106
45. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, Gorey JG, Doty L, Geyer C, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR, Linnoila M. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1544-1549
46. Heinz A, Jones DW, Bissette G, Hommer D, Ragan P, Knable M, Wellek S, Linnoila M, Weinberger DR. Relationship between cortisol and serotonin metabolites and transporters in alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 127-134
47. Rosenwasser AM. Alcohol, antidepressants, and circadian rhythms: human and animal models. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 126-135
48. Uzbay IT. Alkol ve madde bağımlılığı nörobiyolojisine giriş. 1. Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi kitabı, 2004 Mart 10-14; Antalya, 24-28
49. Higley J, Hasert M, Suomi S, Linnoila M. The serotonin reuptake inhibitor sertraline reduces excessive alcohol consumption in nonhuman primates: effect of stress. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 431-443
50. Radel M, Goldman D. Pharmacogenetics of alcohol response and alcoholism: the interplay of genes and environmental factors in thresholds for alcoholism. *Drug Met Dispos* 2001; 29: 489-494
51. McBride WJ, Le AD, Noronha A. Central nervous system mechanisms in alcohol relapse. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 280-286
52. Higley JD, King ST Jr, Hasert MF, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila M. Stability of interindividual differences in serotonin function and its relationship to severe aggression and competent social behavior in rhesus macaque females. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14: 67-76
53. van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 891-907
54. Matsuzawa S, Suzuki T. Psychological stress and rewarding effect of alcohol. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 2002; 37: 143-152
55. Funk D, Vobra S, Le AD. Influence of stressors on the rewarding effects of alcohol in Wistar rats: studies with alcohol deprivation and place conditioning. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 82-87
56. Stewart SH. Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. *Psychol Bull* 1996; 120: 83-112

57. Eşel E. Alkol ve hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4: 94-101
58. Ogilvie KM, Lee S, Rivier C. Role of arginine vasopressin and corticotropin-releasing factor in mediating alcohol-induced adreno-corticotropin and vasopressin secretion in male rats bearing lesions of the paraventricular nuclei. *Brain Res* 1997; 744: 83-95
59. Zhou Y, Franck J, Spangler R, Maggos CE, Ho A, Kreek MJ. Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily "binge" intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1575-1582
60. Rivier C, Bruhn T, Vale W. Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229: 127-131
61. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 209-243
62. Spencer RL, Hutchison KE. Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 272-283
63. Wand GS, Dobs AS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1290-1295
64. Vescovi PP, DiGennaro C, Coiro V. Hormonal (ACTH, cortisol, b-endorphin, and met-enkephalin) and cardiovascular responses to hyperthermic stress in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1195-1198
65. Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, Gefeller O, Schilling L, Poser W, Kaw S. Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1285-1293
66. Rasmussen DD, Boldt BM, Bryant CA, Mitton DR, Larsen SA, Wilkinson CW. Chronic daily ethanol and withdrawal: 1. long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1836-1849
67. Silva SM, Paula-Barbosa MM, Maderia MD. Prolonged alcohol intake leads to reversible depression of corticotropin-releasing hormone and vasopressin immunoreactivity and mRNA levels in the parvocellular neurons of the paraventricular nucleus. *Brain Res* 2002; 954: 82-93
68. Heinz A, Rommelspacher H, Graf K, Kürten I, Otto M, Baumgartner A. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res* 1995; 56: 81-95
69. Eşel E, Gönül AS, Sofuoğlu S, Keleştimur F, Karaaslan F, Oğuzkaya N, Aslan S. Cortisol in alcoholics with high aggression tendency: a preliminary report. 3rd European Symposium on Drug Addiction & AIDS, 1995 October 23-26; Istanbul
70. Eşel E, Turan MT, Kula M, Sofuoğlu S, Aslan SS, Yabanoğlu İ. Erken ve geç alkol kesilme dönemlerinde kortizol düzeyleri: saldırganlıkla ilişkili mi? *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2001b; 9: 199-204
71. Zorrilla EP, Valdez GR, Weiss F. Changes in levels of regional CRF-like-immunoreactivity and plasma corticosterone during protracted drug withdrawal in dependent rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 158: 374-381
72. Valdez GR, Zorrilla EP, Roberts AJ, Koob GF. Antagonism of corticotropin-releasing factor attenuates the enhanced responsiveness to stress observed during protracted ethanol abstinence. *Alcohol* 2003; 29: 55-60
73. Costa A, Bono G, Martignoni E, Merlo P, Sances G, Nappi G. An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 263-275
74. Majumdar SK, Shaw GK, Bridges PK. The dexamethasone suppression test in chronic alcoholics with and without depression and its relationship to their hepatic status. *Drug Alcohol Depend* 1988; 21: 231-235
75. Buydens-Branchey L, Branchey MH. Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 45-54
76. Bergman B, Brismar B. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 311-316
77. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-935
78. Sala M, Perez J, Soloff P, Ucelli Di Nemi S, Caverzasi E, Soares JC, Brambilla P. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 393-405
79. Beresford T, Arciniegas D, Rojas D, Sheeder J, Teale P, Aasal R, Sandberg E, Reite M. Hippocampal to pituitary volume ratio: a specific measure of reciprocal neuroendocrine alterations in alcohol dependence. *J Stud Alcohol* 1999; 60: 586-588
80. Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 356-363
81. Errico AL, King AC, Lovallo WR, Parsons OA. Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1198-1204
82. Wand GS, Mangold D, Ali M, Giggey P. Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1185-1190
83. Zimmerman U, Hundt W, Spring K, Grabner A, Holsboer F. Hypothalamic-pituitary-adrenal system adaptation to detoxification in alcohol-dependent patients is affected by family history of alcoholism. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 75-84
84. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, Davis H, Brennan M, Zorrilla EP, Koob GF. Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1494-1501
85. Fahlke C, Hard E, Hansen S. Facilitation of ethanol consumption by intracerebroventricular infusions of corticosterone. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127: 133-139
86. Koenig HN, Olive MF. 2004 The glucocorticoid receptor antagonist mifepristone reduces ethanol intake in rats under limited access conditions. *Psychoneuroendocrinology*, 29: 999-1003

87. Funk D, Li Z, Shaham Y, Le AD. Effect of blockade of corticotropin-releasing factor receptors in the median raphe nucleus on stress-induced c-fos mRNA in the rat brain. *Neuroscience* 2003;122:1-4
88. Goeders NE. The HPA axis and cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 13-33
89. Goeders NE. The impact of stress on addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 435-441
90. Piazza PV, Moal ML. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Rev* 1997; 25: 359-372
91. Slawecki CJ, Somes C, Ehlers CL. Effects of chronic ethanol exposure on neurophysiological responses to corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 289-299
92. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Klinik ve psikofarmakolojik etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14: 38-49
93. Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW. Elevated extracellular CRF levels in the bed nucleus of the stria terminalis during ethanol withdrawal and reduction by subsequent ethanol intake. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 213-220
94. Ciccocioppo R. Symposium "New pharmacological treatments of alcoholism", 14th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, 2004 June 20-24; Paris, France
95. Middleton LS, Cass WA, Dwoskin LP. Nicotinic receptor modulation of dopamine transporter function in rat striatum and medial prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 367-377
96. Dorman DP, Reiter CK. Chronic ethanol reduces nicotine-induced dopamine release in PC12 cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1846-1851
97. Butt CM, King NM, Stitzel JA, Collins AC. Interaction of the nicotinic cholinergic system with ethanol withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 591-599
98. Hu M, Walker DW, Vickroy TW, Peris J. Chronic ethanol exposure increases 3H-GABA release in rat hippocampus by presynaptic muscarinic receptor modulation. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1587-1595
99. Onali P, Olanas MC. Identification and characterization of muscarinic receptors potentiating the stimulation of adenyl cyclase activity by corticotropin-releasing hormone in membranes of rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 753-759
100. Steckler T, Holsboer F. Interaction between the cholinergic system and CRH in the modulation of spatial discrimination learning in mice. *Brain Res* 2001; 906: 46-59
101. Sauvage M, Steckler T. Detection of corticotropin-releasing hormone receptor 1 immunoreactivity in cholinergic, dopaminergic and noradrenergic neurons of the murine basal forebrain and brainstem nuclei-potential implication for arousal and attention. *Neuroscience* 2001; 104: 643-652
102. Casamenti F, Scali C, Vannucchi MG, Bartolini L, Pepeu G. Long-term ethanol consumption by rats: effect on acetylcholine release in vivo, choline acetyltransferase activity, and behaviour. *Neuroscience* 1993; 56: 465-471
103. Melis F, Stancampiano R, Imperato A, Carta G, Fadda F. Chronic ethanol consumption in rats: correlation between memory performance and hippocampal acetylcholine release in vivo. *Neuroscience* 1996; 74: 155-159
104. Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995; 26: 305-336
105. Beracochea D, Micheau J, Jaffard R. Memory deficits following chronic alcohol consumption in mice: relationships with hippocampal and cortical cholinergic activities. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 42: 749-753
106. Bilgi C, Tokgöz S, Aydın A, Çelik T, Uzday IT. The effects of chronic ethanol consumption and ethanol withdrawal on serum cholinesterase activity in rats. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 316-320
107. Imperato A, Dazzi L, Carta G, Colombo G, Biggio G. Rapid increase in basal acetylcholine release in the hippocampus of freely moving rats induced by withdrawal from long-term ethanol intoxication. *Brain Res* 1998; 784: 347-350
108. Cadete-Leite A, Pereira PA, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Nerve growth factor prevents cell death and induces hypertrophy of basal forebrain cholinergic neurons in rats withdrawn from prolonged ethanol intake. *Neuroscience* 2003; 119: 1055-1069
109. Mark GP, Finn DA. The relationship between hippocampal acetylcholine release and cholinergic convulsant sensitivity in withdrawal seizure-prone and withdrawal seizure-resistant selected mouse lines. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1141-1152
110. Ehlers CL, Li TK, Lumeng L, Hwang BH, Somes C, Jimenez P, Mathe AA. Neuropeptide Y levels in ethanol-naive alcohol-preferring and nonpreferring rats and in Wistar rats after ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1778-1782
111. Bison S, Crews F. Alcohol withdrawal increases neuropeptide Y immunoreactivity in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1173-1183
112. Roy A, Pandey SC. The decreased cellular expression of neuropeptide Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after chronic ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 796-803
113. Okubo T, Harada S. Polymorphism of the neuropeptide Y gene: an association study with alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (suppl 6): 59S-62S
114. Woldbye DP, Ulrichsen J, Haugbol S, Bolwig TG. Ethanol withdrawal in rats is attenuated by intracerebroventricular administration of neuropeptide Y. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 318-321
115. Badia-Elder NE, Stewart RB, Powrozek TA, Roy KF, Murphy JM, Li TK. Effect of neuropeptide Y (NPY) on oral ethanol intake in Wistar, alcohol-preferring (P), and -nonpreferring (NP) rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 386-390
116. Benjamin D, Grant ER, Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Res* 1993; 621:137-140
117. Li XW, Li TK, Froehlich JC. Alcohol alters preproenkephalin mRNA content in the shell and core of the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 53

118. de Waele JP, Gianoulakis C. Effects of single and repeated exposures to ethanol on hypothalamic beta-endorphin and CRH release by the C57BL/6 and DBA/2 strains of mice. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 700-709
119. Kiefer F, Horntrich M, Jahn H, Wiedemann K. Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on beta-endorphin deficiency? *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 433-437
120. Froehlich JC, Zink RW, Li TK, Christian JC. Analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins: beta-endorphin as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 265-277
121. Chen F, Lawrence AJ. Effect of chronic ethanol and withdrawal on the mu-opioid receptor- and 5-Hydroxytryptamine (1A) receptor-stimulated binding of [³⁵S]Guanosine-5'-O-(3-thio)triphosphate in the fawn-hooded rat brain: A quantitative autoradiography study. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 159-165
122. Gerrits MAFM, Lesscher HBM, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 424-434
123. Mason B. Advanced treatment of alcohol and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (suppl 1): S12