

Grega Kragelj¹, Maja Rus - Makovec²

Nevrobiološki pomen avtoanamneze bolnika z odvisnostjo od alkohola

*Neurobiological Meaning of Autoanamnesic Data
from a Patient with Alcohol Addiction*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alkohol, odvisnost, nevrobiologija, klinična praksa

S hitro napredujočim znanjem in razumevanjem možganske nevrobiologije lahko vedno pogosteje podrobno razlagamo zapletene procese v možganih bolnikov z odvisnostjo. Odvisnost danes ni več tako marginalizirana, kot je bila v preteklosti, veliko pre pogosto pa se zgodi, da je slabo prepoznana ali spregledana. Nevrobiologija ponuja možnost obravnave bolnika z odvisnostjo od psihoaktivne snovi s strogo znanstvenega vidika. V prispevku se tako osredotočamo na bolnika s sindromom odvisnosti od alkohola, čigar zgodbo na kratko predstavljamo, nato pa poskušamo bolnikove posamezne dobesedne navedke prevesti s pomočjo »nevrobiološkega slovarja«.

ABSTRACT

KEY WORDS: alcohol, addiction, neurobiology, clinical practice

With the ever changing knowledge of brain neurobiology we are more and more capable of explaining what is going on in the brain of a person with a dependence. Nowadays dependent people are not as frequently marginalised as they were in the past, but all too frequently their state is poorly recognised or missed. Neurobiology gives us the opportunity to see a dependent person from a strictly scientific point of view. In our paper we thus describe a person with alcohol dependence and then try to translate his story with help from a »neurobiological dictionary«.

¹ Grega Kragelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

² Doc. dr. Maja Rus - Makovec, dr. med., svetnica, Enota za zdravljenje odvisnosti od alkohola, Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

RAZKORAK MED BAZIČNO ZNANOSTJO IN VSAKODNEVNO KLINIČNO PRAKSO ZDRAVLJENJA ODVISNOSTI OD ALKOHOLA

Eden od osrednjih vidikov sodobne medicinske znanosti je prenašanje raziskovalnih ugotovitev v klinično prakso; prav pri odvisnosti je razkorak med znanstvenimi dognanji in razširjanjem le-teh v vsakdanjo klinično uporabo posebej velik (1). Zato se oblikujejo posebni projekti med znanstveno in klinično skupnostjo, da bi raziskovalni rezultati dobili tudi aplikativno uporabo. Nevroznanost odvisnosti je eno najbolj dinamičnih področij raziskovanja: kvaliteta in kvantiteta informacij sta tako veliki, da je integriranje vseh izsledkov in teorij v smiseln okvir zelo zahtevna naloga (2). Od začetka zgodnjih 70-ih let sta imeli namreč strokovna skupnost bazične znanosti o odvisnosti od alkohola in strokovna skupnost klinične prakse – zdravljenja odvisnosti od alkohola, malo skupnega. Že leta 1970 so bili objavljeni članki z informacijo, da akutni vnos večine psihotropnih snovi poveča prenos signala prek dopamina v bazalnih ganglijah (3). Ideja, da ima alkoholizem vsaj delno gensko osnovo, je bila v tistem obdobju zelo kontroverzna (4). Strokovnjaki iz klinične prakse so se v tistem obdobju ukvarjali z drugimi težavami: ali gre pri odvisnosti sploh za bolezen ali samo za zgrešen življenjski slog oziroma moralno sporno vedenje in predvsem – ali je odvisne ljudi sploh možno zdraviti. Tako je znameniti psihiater in psihoterapevt Yalom leta 1974 menil, da »alkoholiki niso primerni kandidati za intenzivno ambulantno skupinsko psihoterapijo«; že leta 1977 pa je spremenil svoje stališče in menil, da je tako zdravljenje možno (5, 6). Leta 1971 je bil v okviru Psihiatrične klinike Ljubljana ustanovljen prvi Center za zdravljenje odvisnosti od alkohola v Sloveniji na Škofljici. Lahko rečemo, da smo bili v Sloveniji prav v vrhu svetovnega razvoja klinične prakse odvisnosti od alkohola. Filozofija zdravljenja je slonela na socialno-ekološkem pristopu Vladimirja Hudolina, po katerem sprememb v odvisniškem življenjskem stilu ni mogoče doseči izven bolnikovega bio-socialnega sistema (7). Ta paradigma je še smisel-

na, brez vključevanja izsledkov nevrobioloških raziskav pa pomanjkljiva.

Dolga desetletja smo tudi v psihiatričnem-medicinskem kontekstu definirali odvisnost od alkohola predvsem kot socialno bolezen; na biološke osnove funkcionalnih sprememb v procesu mišljenja in vedenja pa pozornost ni bila usmerjena, saj znanstveni dokazi o nevrobioloških podlagah še niso bili znani (8). Definicija »socialna bolezen« je še vedno točna, saj so pri odvisnosti zares moteni medosebni odnosi, torej gre pri odvisnem človeku za neprilagojeno vedenje, vendar ta definicija ni zadostna. Sodobne definicije odvisnosti vključujejo poleg neprilagojenega vedenja kot osnovno značilnost odvisnosti tudi nevrobiološke spremembe v možganih (9). Nevrobiološki izsledki, ki so postopno začeli vstopati tudi med klinike v vsakodnevni praksi, so bili med drugim povezani z razumevanjem sprememb v frontalnem lobusu zaradi odvisnosti od alkohola. Kar so nekoč imeli za bolnikove odpore, da bi se soočili z objektivno resnico posledic svoje odvisnosti, se je lahko po pridobitvi nevrobioloških informacij izkazalo kot organsko pogojeni kognitivni primanjkljaj (ob abstinenci in stimulaciji iz okolja, kar je značilen proces zdravljenja, so taki primanjkljaji zelo pogosto reverzibilni zaradi možganske nevroplastičnosti) (10). Taka informacija povsem spremeni pristop k odvisnemu bolniku. Izkaže se, da slednji potrebuje potrpežljivo pozitivno stimulacijo iz okolja, da bo lahko na drugačen način kognitivno procesiral objektivno resničnosti, in ne oznake, da je »oseba tako ali tako v odporih proti zdravljenju in je treba nanj še bolj pritisniti z zahtevami po hitri spremembi«. Prav tako je bilo možno zaradi nevrobioloških dognanj prevesti izraz »moč volje« v smislu, da pri odvisnem človeku ne gre le za šibkost značaja, ampak za nezmožnost aktivacije prefrontalnih prenosov, da bi inhibirali impulze, ki se kažejo kot v iskanje psihotropne snovi orientirano vedenje (11). Devetdeseta leta 20. stoletja so poimenovali desetletje možganov, saj je zaradi razvoja tehnoloških postopkov in opreme prišlo do izrednega napredka nevroznanosti. S slikovnimi študijami je bilo možno identificirati možganske predele, ki se strukturno in funkcionalno spremenijo zaradi odvisnosti. Članek v reviji Science, ki pravi, da je

odvisnost »bolezen možganov, kar je pomembno«, velja za prelomnico: od tedaj naprej je možno reči, da je nevrobiološka osnova odvisnosti splošno znana v strokovnih krogih, vendar je bila pot do uporabe te paradigme v vsakodnevni praksi še dolga (12).

V vsakdanji praksi lahko s pomočjo nevrobioloških ugotovitev tudi brez uporabe slikovnih metod sklepamo na spremembe v nevrotransmisijskem in funkcionalnem dogajanju možganov. Ko pridejo na primer v alkoholološko ambulanto bolniki (žal nekateri kar z avtom, ki ga vozijo sami), in dajejo videz le minimalnega vpliva alkohola, jim poskus na etilometru lahko pokaže blizu 3 g/kg. Nezasvojen človek pod takim vplivom alkohola ne bi mogel voziti avta in delovati skorajda trezno. Umestno je sklepati, da je pri tem človeku prišlo do razvite tolerance, ki so jo nevroznanstveniki poskusili razložiti kot del nevroadaptacije. Ko že dobro zdravljeni bolniki iz lastne izkušnje povedo (saj so oni sami potem, ko so že v stabilni remisiji, najboljši pomočniki stroki s svojo retrogradno razlago subjektivnega doživljanja), da so bili v fazi nezdravljene odvisnosti povsem nemočni pred silovitostjo sle po pitju alkohola (angl. *craving*), je prav tako smiselno sklepati, da je šlo za spremenjeno nevrobiološko stanje, ki se kaže kot izrazito kompulzivno vedenje. Zdravnik med prebiranjem dognanj nevroznanosti lahko razume vedenje odvisnega človeka, žal pa pogosto nima priložnosti za obraten proces – katere dele bolnikove pripovedi je moč razložiti z uporabo nevrobiologije. V prispevku predstavljamo bolnika z odvisnostjo od alkohola, poleg odvisnosti od nikotina najpogostejšo obliko odvisnosti. Bolnikovo pripoved skušamo osvetliti tudi s pomočjo dognanj nevrobiologije (za boljše ilustrativnost smo obdržali slog, ki ga uporablja bolnik).

S prispevkom bomo tako skušali pomagati zdravnikom oblikovati način razmišljanja, ki med seboj poveže klinično sliko bolnikovega delovanja in nevrobiološke informacije o opisanih fenomenih: bolnikove podatke, sporočila, vedenje bomo »prevedli« s slovarjem nevrobiologije. Ob bolnikovih navedbah bomo torej predlagali možno nevrobiološko ozadje. Ne gre torej za znanstveno utemeljitev, ampak za prispevek, ki promovira aplikativnost znanosti, saj si sami znanstveniki tega

tudi želijo. Raziskovalci namreč menijo, da je potrebna večja sprememba pri razumevanju odvisnosti ravno pri nosilcih klinične prakse (13). S tem tipom razmišljanja ne pomagamo samo zdravnikom, da prepoznajo in kategorizirajo bolnikove navedbe v strokovni diskurz in da vzpostavijo realistično, na dokazih sloneče upanje glede učinkovitosti zdravljenja, ampak pomagamo tudi bolniku in njihovim bližnjim ustrezno razumeti naravo te bolezni in zdravljenja le-te. Na Enoti za zdravljenje odvisnosti od alkohola Psihiatrične klinike Ljubljana imajo namreč možnost seznanjanja z osnovnimi sporočili nevrobiologije tudi bolniki in njihovi svojci: v psihoedukaciji zvedo, da obstajajo dejanske biološke ovire v zdravljenju (torej da pri relapsih niso samo sami »krivi«), da pa jih ni možno premostiti brez lastne aktivacije in odrekanja alkoholu.

KRATKA ZGODBA BOLNIKA

V prispevku skušamo razlagati dobesedne navedke 36-letnega bolnika, ki je bil vključen v terapevtsko obravnavo zaradi sindroma odvisnosti od alkohola. Bolnik je dal pisno soglasje, da se strinja z objavo podatkov o svojem zdravstvenem stanju; podani pa bodo le tisti podatki, ki so pomembni za opis odvisnosti od alkohola. Njegova zgodba z alkoholom se začne že v mladosti, kajti prvič ga je poskusil že okoli svojega desetega leta. Takrat resda le malo, kak požirek, vendar dovolj, da mu je ostal v spominu kot nekaj posebnega.

V otroštvu je bil zelo nemiren. Vedno je bil poln energije, igra sama mu ni bila nikoli dovolj, da bi se popolnoma zamotil. Opisal je kratek dogodek, kako je nekoč po žlebu splezal do vrha petnadstropne stolpnice in se po žlebu na drugi strani stavbe spustil na tla.

Prvič je bil pod vplivom alkohola, ko je bil star 15 let. To je bilo na koncu osnovne šole, točno na dan valeta. Spominja se, da mu je takrat bilo slabo in da je bruhal. V srednji šoli, ki jo je obiskoval izven kraja stalnega prebivališča, je s prijatelji izoblikoval pravi pivski teden – vedeli so, da se pije v ponedeljek zvečer in se nadaljuje v torek zjutraj, da se pije v torek zvečer in nadaljuje v sredo zjutraj, nato pa se v sredo abstiniira. Nato se lahko nadaljuje še s četrtkom, petkom, soboto in

nedeljo. Začel je tudi kaditi. Do svojega dvajsetega leta je imel isto družbo, s katero je pil alkohol bolj zato, da je bil »frajer«.

Pri 22 letih naš bolnik spozna svojo sedanjico ženo, takrat svoje dekle. Uredita si stanovanje v večstanovanjski hiši, on se intenzivno ukvarja s športom, medtem pa še naprej uživa velike količine alkohola. Star 24 let se redno zaposli. Od 26. do 27. leta se odloči za abstinenco od alkohola in cigaret, vendar nismo uspeli ugotoviti, kaj je pravi povod zanjo (bolnik te odločitve ni znal jasno definirati; posredno je bilo možno razumeti, da je čutil potrebo po omejitvi svojih »prevelikih apetitov«). Sedemindvajsetleten ima pred svojo poroko fantovščino, na kateri seveda spet spije preveč alkohola in začne ponovno kaditi (razlaga bi lahko bila, da je bilo v tej čustveno zelo intenzivni situaciji preveč intenzivnih dražljajev, ki so spodbujali k ponovnemu pitju). Od takrat naprej gre z njim le navzdol. Z ženo se odločita za gradnjo hiše, v katero se nato preselita. Eden od obeh otrok ima kronično bolezen. Vsak izmed teh posameznih kriznih dogodkov vpliva na količino alkohola, ki ga zaužije. V času, ko je star 34 let, se mu začnejo tresti roke, tako da mora že zjutraj spiti nekoliko alkoholne pijače, da lahko normalno deluje. Dve leti kasneje je z njim že tako slabo, da se ob pomoči žene odloči za zdravljenje odvisnosti od alkohola.

ODVISNOST

Sodobni pogledi na odvisnost ali zasvojenost najpogosteje razlagajo odvisnost kot posledico nevroadaptacijskih sprememb v možganskem sistemu nagrajevanja (angl. *reward pathway*) (14). Spremembe na nivoju živčnih prenašalcev (najpogosteje dopamina, opioidov, γ -aminomaslene kisline (angl. *gamma amino butiric acid*, GABA) in glutamata), proženja signalov iz anatomskih struktur, ki so vključene v sistem nagrajevanja, tvorba novih povezav med posameznimi strukturami so le osnovni izmed mehanizmov, ki sodelujejo pri razvoju zasvojenosti (14–17).

Anatomski pregled možganskega sistema nagrajevanja

Sistem nagrajevanja v možganih ni enoznačno določen. Osrednjo vlogo pri procesira-

nju nagrajevanja in s tem zasvojenosti naj bi imel *nucleus accumbens*, ki prejema številne dražljaje iz prefrontalnega korteksa in ventralnega tegmentuma in jih nato oddaja v limbične dele možganske skorje in v prefrontalni korteks (15, 18). Te strukture tvorijo t. i. mezolimbicni sistem nagrajevanja (19). V sistem nagrajevanja se poleg naštetih jeder in predelov uvršča še *amygdale*, jedro *stria terminalis*, ventralni *pallidum* in druga jedra (16). Samo poznavanje anatomskih struktur pa ne zadošča za ustrezno razlago znakov in simptomov zasvojenosti. Osrednjo vlogo imajo namreč živčni prenašalci (nevrotransmiterji) (20).

Osnove nevrobiologije odvisnosti od alkohola

Nevrobiologija odvisnosti skuša razlagati odvisnost na podlagi sprememb proženja signalov in delovanja živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju (21). Osrednjo vlogo v razvoju odvisnosti ima živčni prenašalec dopamin, ki deluje spodbujevalno (nagrajevalno). Čeprav imajo različne psihotropne snovi različna receptorska prijemališča na ravni mezolimbicnega sistema, jim je skupno to, da se v končni meri poveča izločanje dopamina (22). Drug pomemben sistem, ki posnema delovanje dopamina, je opioidni. Ta se na številnih mestih prepleta z delovanjem dopamina, zaradi česar tudi številni opiatni in njihovi analogi (heroin, metadon) lahko sprožajo signale iz akumbensa (15, 23).

Alkohol je snov, ki jo poznajo vse civilizacije, je lahko dostopna in nadzor nad porabo je težaven. Klinična slika psihičnih in telesnih sprememb je zelo pisana, kar si lahko deloma razlagamo s širokim naborom farmakoloških učinkov alkohola v centralnem živčevju (24). Razlike v klinični sliki lahko opazujemo tudi med stanjem akutne opitosti (pri nižjih odmerkih deluje alkohol spodbujevalno (stimulatorno), pri višjih odmerkih pa zaviralno, inhibitorno), kot pri bolnikih s sindromom odvisnosti od alkohola, pri katerih je že prišlo do sprememb na ravni prenosa informacij v centralnem živčnem sistemu (25).

DOSTOPNOST ALKOHOLNIH PIJAČ IN ODNOS DRUŽBE DO ALKOHOLA

Alkoholne pijače sodijo med t. i. legalne droge – lahko povzročijo odvisnost, vendar niso zakonsko prepovedane. V Sloveniji njihovo prodajo in promet usmerjajo nekateri zakoni (Zakon o omejevanju porabe alkohola, Zakon o cestnem prometu, Zakon o javnem redu in miru) (26). Vendar pa zakonske omejitve niso dovolj, za zaščito pred odvisnostjo od alkohola je potrebna tudi dovolj stabilna osebnostna oblikovanost, odsotnost genske ranljivosti ter ustrezno zaščitna normativna in vrednotna orientacija okolja, ki je na Slovenskem, žal, proalkoholno usmerjena. Zgovoren je že podatek, da se registrirana poraba alkohola v Sloveniji vrti okoli 91 čistega alkohola na prebivalca, v letu 2009 npr. 9,051 na prebivalca (27). Ta številka seveda ne upošteva vseh alkoholnih pijač, ki so pridelane doma in niso ustrezno prijavljene (kuhanje domačega žganja in podobno), tako da je realna številka lahko še nekoliko višja. Visoko porabo omogoča tudi cena alkoholnih pijač, ki je za najpogostejše uživane vrste alkoholnih pijač dovolj nizka, da omogoča širok krog potrošnikov.

V odnosu ožje družbe, družine, prijateljev in delovnega okolja do alkohola lahko iščemo dejavnike tveganja za razvoj odvisnosti od alkohola (poraba alkohola je seveda višja tam, kjer je okolje do alkohola pozitivno naravnano). Tudi raba alkohola v obdobju odraščanja je močan dejavnik tveganja za razvoj sindroma odvisnosti od alkohola v odrasli dobi (28).

Moja mama je strogo proti alkoholu. Njen oče in stari oče sta pila, tako da ve, kako izgleda če je nekdo pod gasom. Moj oče ne pije nič – do dve pivni na mesec. Tudi jaz nisem kot otrok nobenega alkohola probal, mogoče malo špricerja, ko smo kej delali.

Pri gospodu je očitno v družini odnos do alkohola nevtralen ali celo negativno nastrojen; ob tem je v preteklih dveh generacijah moških po materini strani znana družinska zgodba, da sta moška v dveh generacijah imela tak način rabe alkohola, da je veljala za na nek način pretirano. Mati, ki je poznala problematiko pretirane rabe alkohola iz svoje primarne družine, je bila močno proti alkoholu. Retrogradno diagnoze odvisnosti ne moremo

postavljati, je pa možno pri bolniku sklepati na možnost večgeneracijskega prenosa genske ranljivosti v večji meri kot pa na implicitni spomin na vedenjske vzorce in ponavljanje le-teh (starša nista vplivala na promocijo rabe alkohola s svojim vedenjem in normami). Vendar je zgovoren podatek, da se ji ni zdelo, da sin preveč pije (glej v nadaljevanju).

Prvič sem se zares napil, ko sem šel v Ljubljano v srednjo šolo. S prijatelji smo imeli kar krožek, kako naj poteka pivski teden. Če takrat nisi pil, enostavno nisi bil in. Naši starši so sicer videli, kaj in kako, ampak občutek smo imeli, da mislijo, da dokler ni droge, da je vse kul.

Gospodova tedanja (in kot bomo videli, tudi kasnejša) referenčna skupina (skupina, katere norme in vrednote nam veliko pomenijo) je očitno usmerjena v proalkoholno vedenje. Če hoče posameznik biti član take skupine, mora seveda tudi sam uživati alkohol. Zanimivo je, da je gospod izkušnjo opitosti imel izven kraja bivanja (morda bi kot razlog lahko navedli tudi manjši nadzor domačih – pomanjkljiva kontrola staršev v času adolescence pa se šteje kot dejavnik tveganja glede rabe alkohola in drugih psihoaktivnih snovi) in da je to bilo v najstniških letih – kot smo omenili, je prekomerno pitje v obdobju odraščanja nevarnostni dejavnik za razvoj odvisnosti od alkohola v odrasli dobi (29). Pomenljiv je tudi zadnji stavek – *»dokler ni droge, je vse kul«*. Očitno družba sprejema alkohol kot psihotropno snov v kulturi (ali morda celo ne ve, da gre za psihotropno snov). Na razvoj odvisnosti od alkohola vplivajo tako genski kot okoljski dejavniki. Izpostavljenost možganov alkoholu med možganskim razvojem, ki se dogaja med adolescenco, poveča tveganje za kasnejšo odvisnost v odrasli dobi (30). Med 40 do 60 % ranljivosti za razvoj odvisnosti je pripisati genskim dejavnikom (31). Adolescenti začnejo z rabo alkohola predvsem na spodbudo okolja, torej zaradi psihosocialnih vplivov. Genski del ranljivosti pa poveča verjetnost, da bodo taki adolescenti bolj vztrajali pri rabi alkohola. Nedavno so bili identificirani mehanizmi, ki se kažejo v dednih spremembah v genski ekspresiji, jih pa povzročajo drugi procesi kot DNA sekvence – epigenetski mehanizmi. Izpostavljenost intenzivni rabi alkohola kot vpliv okolja v adolescenci je najverjetneje vpletena med

drugim v epigenetski del razvoja tolerance, sle po alkoholu, prav tako tudi v intenzivne odtegnitvene simptome, potem ko je odvisnost že polno razvita (32, 33). Te ugotovitve posebej poudarjajo pomen zgodnejše preventive – kako adolescentom pomagati, da se ne bodo izpostavljali vplivu alkohola in s tem še povečevali svoje morebitne ranljivosti za odvisnost.

Tudi tam, kjer sem doma, je alkohol del folklore. V mojem kraju na pustovanju pač ni nikogar, ki ne bi bil v maskah in ne bi vsaj kakega piva spil.

Ta navedek podkrepi dosedanje ugotovitve o porabi alkohola v slovenski družbi in o tem, kako je to družbeno sprejemljivo.

S sodelavci v podjetju smo oblikovali kompletek, tj. malo pivo in travarica, ki ga spijemo, kak dan ne, kak dan ja.

Z zadnjim navedkom prikažemo še delovno okolje, ki je očitno tudi proalkoholno naravnano.

DELOVANJE ALKOHOLA NA MOŽGANE V STANJU OPITOSTI

Alkohol je t. i. depresor osrednjega živčevja. Vendar pa se v stanju akutne opitosti večkrat najprej pokaže stanje subjektivne »rasti razpoloženja« – evforije, dviga samozavesti, poguma, občutka moči in sproščenosti (34). Šele ob visokih odmerkih alkohola (ki seveda niso enaki pri vseh ljudeh) se pojavijo tudi splošni depresorski simptomi izgube spomina, zmedenosti, zamračenosti, zaspanosti, utrujenosti in drugi (35). Alkohol v nižjih odmerkih namreč najprej inhibira inhibicijsko nevrottransmisijo (ki je odgovorna za inhibicijo nezaželenega vedenja, pomirjanje impulzivnosti ipd.), kar se kaže z razvrtim vedenjem. Nato z zvišanjem odmerka inhibira tudi ekscitacijsko nevrottransmisijo (glej v nadaljevanju).

S pomočjo nevrobiologije lahko vsaj deloma pojasnimo razliko med obema stanjema. Alkohol je majhna organska molekula, ki v nasprotju z nekaterimi drugimi psihotropnimi snovmi nima specifičnega receptorja, na katerega bi se vezala (torej, ne obstaja specialni, »alkoholni« receptor). Alkohol ima to lastnost, da se nespecifično veže na različne

receptorje živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju, tako npr. na receptorje za GABA deluje spodbujevalno, na receptorje za glicin, glutamatne NMDA in kainatne receptorje ter druge pa zaviralno (16, 36). Velika pa možnosti vezave, tudi v povezavi z različno afiniteto alkohola do posameznega receptorja, pa omogoča tudi pestrost klinične slike.

Prvi pametni občutki, ki se jih spomnem, so bili občutki korajže, jezik se mi je razvzlozil, občutek, da sem sedaj bolj sposoben.

Alkohol z največjo afiniteto deluje na inhibitorne poti v možganih, ki potekajo iz frontalnega režnja in prefrontalnega korteksa v druge strukture (36, 37). Posledica vezave je prekinitev inhibitornih signalov iz omenjenih regij in pri bolniku se je pojavilo prej opisano evforično stanje (dezinhibicija). Izkušnjo, da je bolnik doživel zmanjšanje tesnobnosti, se pravi anksiolitično delovanje alkohola, je šteti za izrazit ojačevalec motivacije za nadaljnjo rabo alkohola. Ljudje, ki ne doživljajo učinka alkohola kot anksiolitičnega, ampak izkušajo ob uživanju neprijetne učinke alkohola, so manj motivirani za ponovno rabo alkohola.

Kakšenkrat se mi je zgodilo to, da se nisem mogu spomniti, kako sem kam prišu. Začelo se mi je spat in glava mi je kar padala na prsi. Zanimivo, da se mi to ni nikoli zgodilo po prvem pivu.

Ob vnosu večjih količin alkohola (kar gospod dobro ponazori s tem, da se to ni nikoli zgodilo po prvi alkoholni pijači) se inhibirajo tudi ekscitatorne poti v možganih in posledica te inhibicije je pojavnost simptomov depresije centralnega živčnega sistema (izguba spomina, občutek zaspanosti in podobno) (38). Pri gospodu je ob opitosti prišlo tudi do t. i. alkoholnih palimpsestov (pogovorno »trganje filma«): zaradi akutne opitosti je bilo moteno delovanje NMDA-receptorjev (prijemališče nevrottransmitterja glutamata), od tod amnestične motnje (39).

Stanje akutne opitosti, v katerem prednjačijo simptomi dezinhibicije, je tudi glavni in najpogostejši vzrok ponovne rabe alkohola. Tukaj se že kažejo učinki možganskega sistema nagrade – občutek posameznika, da je boljše, sposobnejši, bolj sproščen in drugi pozitivni občutki namreč zvečajo število ekscitatornih proženj iz področja ventralnega tegmentuma, kar ima za posledico dvig nivoja dopamina

v akumbensu (40). Obdelava informacij iz akumbensa v amigdalah omogoči še, da si možgani »zapomnijo«, da je stanje blaženosti izzval alkohol in tako počasi lahko sklenemo pot ponovne rabe alkohola (41).

DELOVANJE ALKOHOLA NA OSREDNJE ŽIVČEVJE OB KRONIČNI IZPOSTAVLJENOSTI ALKOHOLU

Delovanje alkohola na živčni sistem ob akutni opitosti smo že prikazali. Vendar pa se možganska biologija pri kroničnem uživanju alkohola spremeni. Vsa kršna sprememba delovanja živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju vpliva na normalno delovanje možganov, zato je potrebna prilagoditev, če naj možgani še naprej normalno delujejo (42).

Nevroadaptacija

Posamezniki, ki uživajo psihoaktivne snovi (PAS) le občasno, po navadi občutijo normalno aktivacijo nagrajevalne poti – po zaužitju se (lahko prek vmesnih povezav in preklopov) iz akumbensa izloči dopamin in ustvari stanje ugodja (40, 43). Pri ljudeh, ki PAS uživajo kronično oz. so izpostavljeni velikim odmerkom PAS, pa se možganska nevrobiologija prilagodi v procesu nevroadaptacije. Glede na opisano načina prekomernega vnosa PAS ločimo dva mehanizma prilagajanja – toleranco in senzitizacijo. Zvišana toleranca se pogosteje razvije pri dolgotrajnem, dnevnem prekomernemu uživanju alkohola, senzitizacija pa se pogosteje razvije pri tistih, ki dolgotrajno ponavljajo vzorec rabe alkohola z menjavanjem obdobji intenzivnega opijanja z obdobji prekinitev, treznosti.

Toleranca

Toleranca je izraz, s katerim opisujemo prilagoditev na dolgotrajno rabo PAS. Ob višanju tolerance se v osrednjem živčevju zmanjšata število receptorjev za dopamin in/ali občutljivost receptorjev nanj. Posledica tolerance je potreba po vedno večjem odmerku PAS za doseganje enakega učinka (44). Morda na tem mestu ni odveč poudariti, da pri bolniku, odvisnem od alkohola, toleranca ni le posledica nevrobioloških sprememb, temveč tudi spre-

memb v inducibilnih sistemih razgradnje etanola v jetrih. Ob pogostem uživanju alkohola se namreč v jetrih poveča sinteza encimov mikrosomalnega oksidacijskega sistema (angl. *microsomal ethanol oxidizing system*, MEOS), prek katerega se pospešeno presnavlja etanol (45).

Najprej sem bil pijan po recimo treh pivih. Potem ko sem pa preveč pil, sem lahko spil že več kot pol litra Jägermaistra dnevno, pa mi ni nič manjkalo.

Pri gospodu je bil očitno dvig tolerance za alkohol na nivoju nagrajevalnega mezolimbicnega sistema in presnovnih sistemov. Včasih je količina alkohola, ki ga je vnesel s tremi steklenicami piva (6 meric alkohola), zadostovala za simptomatiko opitosti. Kasneje tudi vnos pol litra žgane pijače (skoraj 17 meric alkohola) ni imel »pravega« učinka. Če pozorno spremljamo gospodove besede, vidimo, da sedaj (po terapevtski obravnavi) pove, da je takrat *preveč pil*, vendar se tega ni zavedal (sprejeti misel o prekomerni uporabi PAS je eden izmed mejnikov v psihoterapevtski obravnavi).

Ob pijači sem se vedno trudil, da se nisem obnašal sporno. Sem dober igravec in sem vedno vse dobro zakril.

Očitno je kasneje prišlo tudi do adaptacije na ravni vedenja oziroma adaptacije na rabo velikih količin alkohola na ravni motorike, kar se zgodi vzporedno ob razvoju tolerance. Ta adaptacija omogoča dovolj dobro delovanje telesa in obvladovanje fine motorike, tudi če je oseba pod vplivom alkohola.

Senzitizacija

S pojmom senzitizacija se opisuje stanje pri ljudeh, ki uživajo PAS obdobjno, po daljših premorih, takrat pa na zelo intenziven način; ob tem načinu rabe PAS uživalci izkusijo intenzivnejši psihotropni učinek. To je lahko posledica spremembe delovanja receptorjev za PAS ali sprememba znotrajceličnega signaliziranja, skoraj vedno pa je sprememba prisotna tudi v možganskih sistemih nagrajevanja. Tako se poveča število dopaminskih receptorjev in/ali zviša njihova občutljivost za dopamin. Pri alkoholu smo tako npr. pozorni na to, ali človek pričakuje pozitiven odziv na popiti alkohol oz. ali pomanjkanje tega vodi v večjo porabo alkohola (46). Pri gospodu

pojav senzitivizacije ni bil jasno razviden. Možno je, da je bila prisotna v obdobju začetnega razvoja odvisnosti, ko je tedensko za en dan prekinjal rabo alkohola in so bili verjetno učinki alkohola po tem odmoru intenzivnejši.

Včasih sem pil zato, ker sem vedel, kako je, če mi manjka alkohol. Strah me je blo tega, da bi se počutil samega in nesposobnega. Poleg tega sem se včasih tako tresu, da sem itak rabu alkohol za normalno funkcioniranje.

Še pogosteje kot pozitivna senzitivizacija pa je pri bolniku z odvisnostjo od alkohola prisotna negativna senzitivizacija. Zanj je značilno posameznikovo poznavanje odtegnitvenega stanja in pitja alkohola zato, da negativnih simptomov, ki odtegnitveno stanje spremljajo, sploh ne bi bilo (47). Zadnji stavek govori tudi o tem, da je pri gospodu prišlo do popolnega razvoja odvisnosti, kajti na zunaj »normalen« je bil videti le, če je pil alkohol, drugače pa je bil prisoten tremor (ki je objektivni pokazatelj fiziološke odvisnosti od alkohola, sploh če se zmanjša ali izgine ob zaužitju alkoholne pijače; gre za znak prevelike ekscitacije centralnega živčnega sistema zaradi pomanjkanja inhibitornega/depresorskega učinka alkohola) (48).

ODVISNOST OD ALKOHOLA KOT BOLEZEN

Ko govorimo o odvisnosti od alkohola merimo predvsem na naslednje značilnosti (49):

- Močna želja po PAS ali občutek kompulzije (sle) po zaužitju PAS (angl. *craving*).
- Težave v nadzorovanju vedenja, povezane z uživanjem PAS (težave v nadzorovanju začetka, končevanja uživanja in v nadzoru nad količino zaužite PAS).
- Fiziološko odtegnitveno stanje, ko je prekinjeno ali zmanjšanje uživanja PAS, ki se kaže z značilnim odtegnitvenim sindromom za določeno PAS. Raba iste ali podobne PAS z namenom olajšanja ali izogibanja odtegnitvenega stanja.
- Razvoj tolerance – višji odmerki PAS so potrebni za doseg učinkov, ki so jih v začetku sprožali nižji odmerki (toleranca upade ob okvari jeter).
- Progresivno zanemarjanje drugih ugodij in interesov zaradi rabe PAS, povečan čas, potreben za pridobivanje, uživanje in prebovanje uživanja PAS.

- Nadaljevanje z uživanjem PAS navkljub jasnim škodljivim posledicam (npr. poškodba jeter zaradi uživanja alkohola, depresivno razpoloženje po intenzivnem uživanju PAS, ali s PAS povezane težave v kognitivnem delovanju).

Prve štiri točke so povezane z nevrobiologijo, zadnji dve točki pa opisujeta neprilagojeno vedenje. Za diagnozo sindroma odvisnosti morajo biti v zadnjih 12 mesecih prisotni hkrati najmanj trije znaki od navedenih šestih. Za odvisnost je značilno tudi dejstvo, da se pri odvisni osebi, ki je prekinila obdobje abstinence s ponovnim uživanjem PAS, simptomi odvisnosti znova pojavijo v dosti krajšem času (v tednih, mesecih) kot takrat, ko se je odvisnost šele razvijala. Pri vsakem bolniku lahko s pomočjo preprostih vprašalnikov opredelimo tveganje za obstoj in/ali razvoj sindroma odvisnosti od alkohola. Taka sta npr. vprašalnika AUDIT-C (angl. *Alcohol Use Disorders Identification Test*) – kratak vprašalnik o pitju alkohola, sestavljen iz treh vprašanj, ovrednotenih od 0 do 4 točke, če je skupno število točk višje od 5 za ženske ali 6 za moške, je nakazano škodljivo pitje; drugi je vprašalnik CAGE (angl. *Cut down, Annoyed, Guilt, Eye-opener*) iz štirih vprašanj z odgovori da/ne. Dva odgovora z da že nakazujeta tveganje za razvoj odvisnosti od alkohola (50).

Sla po psihoaktivni snovi

V sklopu obravnave odvisnika od psihoaktivnih snovi (alkohol, zdravila ali prepovedane droge) imamo pogosto opraviti s slo po psihoaktivni snovi. Osnovo tega pojava je zelo zgodaj opisal že Wikler, ki je opazil, da se pri odvisnih bolnikih močno povečata želja in fiziološka potreba po vnosu snovi, od katere so odvisni, v telo (51). Pri bolniku, odvisnem od alkohola, je ta potreba povezana s slo po alkoholni pijači, ki najbrž vznikne v amigdalah, ki so si, kot smo opisali prej, zapomnile nagrajevalni učinek alkohola. Če ne bi bilo močno pretirane želje po vnosu alkohola in integrirane informacije o pozitivnem učinku alkohola na organizem, ne bi bilo odvisnosti od alkohola (51, 52).

Začelo se mi je megliti pred očmi. Naenkrat sem pred seboj zagledal pločevinko piva. Videl

sem celo kapljice, ki so polzele po pločevinki. Pomislil sem, pa saj je pivo premalo. Bom na Jäger pomislu. Pa je bila pred menoj steklenica Jägermaistra. Lahko bi jo kar prijel.

Hlepenje je lahko prisotno tako v razvoju odvisnosti (takrat lahko bolnik govori o želji po vrčku piva, o tem, kako si je zapomnil, kaj je imel oblečeno, ko je šel kupit vino ali da ga ni motila reklama na televiziji, ker je bila za znano znamko ruma), še pogosteje (in močnejše) pa je prisotna takrat, ko skušajo abstinirati ali se zdravijo zaradi odvisnosti (53). Takrat je želja po PAS lahko tako močna, da se predstavi kot zelo živa predstava – iluzija, kar se je zgodilo tudi pri gospodu. *Craving* se lahko pojavi iznenada, brez posebnega stimulusa iz okolja, lahko pa je povezan z dogajanjem v okolju (angl. *cues*), npr. opazovanjem reklame za alkoholno pijačo, občutkom žeje, vonjem po alkoholu itn. (54). *Craving* sprožajo tudi intrapsihična stanja, ki se asociirajo z rabo alkohola (npr. občutek praznine, dolga časa, osamljenost, povišana tesnoba). Bolniki ne morejo zavestno vplivati na pojavnost te pretirano izražene želje, vendar je eden izmed smotrov zdravljenja, da posameznik prepozna to željo in pridobi izkušnjo, da jo je sposoben sam obvladati (55).

Motorični simptomi odvisnosti od alkohola

Telo bolnika z odvisnostjo od alkohola je, če želi dokaj smiselno in normalno opravljati vsakodnevne funkcije (natančneje, ustrezno se odzvati na impulze iz motoričnega in prefrontalnega korteksa), primorano prilagoditi se. Kot smo opisali zgoraj, pride do nevrobioloških sprememb na nivoju živčnih prenašalcev, posledica te spremembe pa je močno povečano proženje akcijskih potencialov v osrednjem živčevju. V »normalnih« pogojih, to je, pod vplivom alkohola, zvišana frekvenca akcijskih potencialov omogoča zadosten prenos signala in normalno delovanje. Če je koncentracija alkohola močno znižana (npr. zjutraj), se pokažejo zgbiki, tresenje rok. Mnogi ljudje, ki so odvisni od alkohola, morajo zato že zjutraj popiti nekaj alkohola, da tremor poneha (glej tudi navedek bolnika v odstavku o toleranci) (56).

Odtegnitveno stanje (abstinenčna kriza)

Abstinenčna kriza je stanje, do katerega navadno pride v okviru 6 do 24 ur po zadnji zaužiti alkoholni pijači. Odtegnitev ima lahko pestro klinično sliko, od blagega nihanja razpoloženja, avtonomnih znakov (tahikardije, potenje, povečan krvni tlak, nemir, anksioznost) do alkoholnega bledeža (lat. *delirium tremens*) z grobim tremorjem ali celo konvulzijami, motnjami zaznavanja (tipično vidne halucinacije npr. gomazeči pajki in podobno) in razdražljivostjo (57). Raziskave v zadnjih desetih letih so dale natančnejše odgovore o mehanizmih nastanka znakov odtegnitve. Tako je grob tremor npr. povezan s spremembo delovanja napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v hipokampusu, avtonomni znaki pa z zvečanjem signalov iz sinjega jedra (lat. *locus coeruleus*) (58). *Delirium tremens* je lahko življenjsko ogrožajoč, zato potrebuje zdravljenje v bolnišnici zaradi nadzora življenjskih funkcij. Poleg tega je treba dodati ustrezno terapijo – najpogosteje benzodiazepine, po potrebi antikonvulzive (včasih odtegnitveno stanje spremlja pravi epileptični napad) in klometiazol (59).

BOLNIK IN NJEGOVO OKOLJE V KROGU ZDRAVLJENJA IN ODKRITEGA PRIZNAVANJA BOLEZNI

V zadnjem delu bomo predstavili še marsikdaj zapostavljeni vidik obravnave, in sicer odnos bolnika in njegovih bližnjih do zdravljenja. Dolgo je znano, da se bolniki, ki imajo doma čvrsto oporo, redneje udeležujejo obravnav pri zdravniku in imajo intenzivnejše zastavljene cilje, ki jih želijo doseči (60). Vendar je obravnava, naj bo to psihoterapevtska ali kombinacija z zdravili ob spremljajočih stanjih tesnobe ali depresije, samo del poti, ki jo mora bolnik prehoditi. To pot lažje prehodi, če ni sam (61).

Maja sem bil pri svojem zdravniku, hotel sem prenehati sam in s pomočjo družine. Ni šlo.

Bolniki z odvisnostjo, ki so se že sami zelo resno namenili spremeniti svoje vedenje, si pogosto zapomnijo datum oz. specifičen dogodek, ko so poskusili vnesti zaželeno spre-

membo, to je opustitev pitja (zaradi velikega čustvenega pomena tega dogajanja je verjetno pospešeno/okrepljeno enkodiranje spomina). Bolnikom moramo pogosto dati možnost, da se sami zavejo, da brez podpore in varne okolice (t. i. zaščiteno okolje, kjer je bistveno manj dražljajev k uživanju alkohola) ne bo šlo. Prav o tem nam govorijo naslednja pričevanja, ki jih navajamo.

Moja žena je itak vse. Najin odnos zelo napreduje.

Veliko podporo mi daje ženin brat. Prej se nisva nikoli razumela. Ko sem bil na zdravljenju, me je enkrat prišel pogledat in me je objel in povedal, da bom zmogu. To me je tako napolnilo z dobro voljo in energijo za it naprej, da vam ne morem povedat.

Tudi kolegi, taki ki jih zelo dolgo nisem vidu, so pristopili in so rekli, da me podpirajo.

V društvu, v katerega sem včlanjen, so včasih na proslavah imeli vino in pivo. Danes meni v pomoč postrežejo s sokom.

Po navadi je za družinsko okolje značilno podpiranje bolnika pri prizadevanjih za spremembo. V posebno pomoč so trenutki z zelo močnim čustvenim nabojem, kot npr. tisti, ki ga navajamo drugega – gre za zблиžanje ob pristnem človeškem doživljanju podpore in upanja, brez alkohola. V zadnjem navedku je poleg tega, da ga podpirajo tudi prijatelji, razvidno še, da so tudi ti opazili spremembo, morda ravno zaradi tega, ker bolnika zelo dolgo niso videli in so ga poznali takrat, ko je bil odvisen od alkohola.

Med mojimi prijatelji je zelo veliko odvisnikov od alkohola. Z njimi se sedaj ne družim več. Dokler so bili v moji družbi, je bilo zelo težko sploh razmišljati o tem, da ne bi pil ničesar več.

Že prej smo omenili, da je gospodova takratna referenčna skupina imela nanj negativen vpliv. Gospod je sedaj sam spoznal, kako pomembno je, kateri ljudje ga obkrožajo, kajti le tako je mogel upati na spremembe vedenja, ki bi počasi vodila tudi v spremembe na nivoju možganske nevrobiologije. Pomemb-

no je poudariti, da morajo odvisni ljudje, če želijo abstinerati, dobiti izkušnjo drugih, naravnih možganskih nagrajevalcev. Prijateljski, naklonjeni in ljubeči navezovalni medosebni odnosi so prav tako stimulus za izkušnjo možganske nagrade in gospod si je v toku svojih prizadevanj za abstinenco tudi prislužil tak tip nagrade, kot je razvidno iz zgornjih navedb.

ZAKLJUČEK

S pričujočim prispevkom smo imeli dva namena. Prvi je ta, da moramo zdravniki obvladovati tak proces komunikacije z zasvojenim bolnikom, da smo na eni strani pozorni na vsebino njegove osebne pripovedi, na drugi strani pa moramo biti sposobni izluščiti iz njegove pripovedi tiste navedbe, ki kažejo na diagnostične znake odvisnosti in klinični potek te duševne motnje. Drugič pa smo vsaj deloma želeli prikazati resnost težav v funkcioniranju, ki zalotijo bolnike s sindromom odvisnosti od alkohola. Žal je to duševno stanje vse pre pogosto neprimerno obravnavano, zapostavljeno ali spregledano. V preteklosti se je dogajalo to, da zdravniki pogosto niso posvečali večje pozornosti bolezenskim znakom odvisnosti od alkohola, ker je bil alkohol tako močno zakoreninjen in sprejemljiv v slovenski kulturi. Morda bomo s časom (in tudi s pomočjo sprememb, ki jih prinaša nevrobiologija v razumevanje odvisnosti) pripravljene sprejeti odvisnost kot kronično bolezen in omogočili bolniku, da hitro prejme ustrezno pomoč.

Sedaj vem. Razlog si ti. Če boš ti nekaj dal od sebe, te bo tudi okolica sprejela.

Zaključujemo z bolnikovo mislijo, ki naj predstavlja konstruktivno energijo, vnos upanja v klinični vsakdan. Pričevanja bolnikov (zlasti tistih, ki so že šli skozi, z bolnikovimi besedami »pekel obravnave pr psihiatru, pa ne zaradi njega, ma zaradi mene«) so toliko dragocenejša, ker vzbudijo realistično upanje v moč sprememb.

LITERATURA

1. Tai B, Straus MM, Liu D, et al. The First Decade of the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network: bridging the Gap Between Research and Practice to Improve Drug Abuse Treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2010; 38 (Suppl 1): S4-S13.
2. Goodman A. Neurobiology of addiction. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75 (1): 266-322.
3. Liebman MJ, Butcher LL. Comparative involvement of dopamine and noradrenaline in rate-free self-stimulation in substantia nigra, lateral hypothalamus, and mesencephalic central gray. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1974; 284 (2): 167-94.
4. Goodwin DW. Is alcoholism hereditary? A review and critique. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25 (6): 545-9.
5. Yalom ID. Group therapy and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci.* 1974; 233: 85-103.
6. Brown S, Yalom I. Interactional group therapy with alcoholics. *J Stud Alcohol.* 1977; 38 (3): 426-56.
7. Wolf D. Vladimir Hudolin and his work. Proceedings of the meeting held at 1st Croatian High School in Sušak 1999. Rijeka: Regional center for Alcoholism; 2007.
8. Zihelr S, Čebašek-Travnik Z. Načela zdravljenja odvisnosti od alkohola: slovenski program zdravljenja odvisnosti od alkohola. Ljubljana: Silveco; 1991.
9. Erickson CK. The Science of Addiction. From Neurobiology to Treatment. New York, London: W. W. Norton & Company; 2007.
10. Nestler EJ. From Neurobiology to Treatment: Progress Against Addiction. In: Ries RK, Miller SC, Fiellin DA, Saitz RS, eds. Principles of Addiction Medicine 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2009: p. 39-44.
11. Volkow DN, Fowler SJ. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cereb Cortex.* 2000; 10 (3): 318-25.
12. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science.* 1997; 278 (5335): 45-7.
13. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61 (21): 2272-9.
14. Cachope R, Mateo Y, Mathur BN, et al. Selective activation of cholinergic interneurons enhances accumbal phasic dopamine release: setting the tone for reward processing. *Cell Rep.* 2012; 2 (1): 33-41.
15. Živin M. Patofiziologija zasvojenosti. In: Ribarič S, Mavrin V, eds. Seminarji iz patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo: Littera picta; 2008. p. 227-34.
16. Lobo MK. Lighting up the brain's reward circuitry. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1260: 24-33.
17. Weiss F, Markou A, Lorang MT, et al. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited access self administration. *Brain Res.* 1992; 593 (2): 314-8.
18. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993; 18 (3): 247-91.
19. Funk CK, O'Dell LE, Crawford EF, et al. Corticotropin-releasing factor within the central nucleus of the amygdala mediates enhanced ethanol self-administration in withdrawn, ethanol dependent rats. *J Neurosci.* 2006; 26 (44): 11324-32.
20. The pharmacology of alcohol. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, et al, eds. Addiction medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 85-97.
21. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science.* 1988; 242 (4879): 715-23.
22. George O, Ghosland S, Azar MR, et al. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (43): 17198-203.
23. Pfeiffer A, Brant V, Herz A, et al. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science.* 1986; 233 (4765): 774-6.
24. Rus Makovec M, Čebašek - Travnik Z. Co-occurring mental and somatic diagnoses of alcohol dependent patients in relation to long-term aftercare alcohol abstinence and well-being. *Psychiatr Danub.* 2008; 20 (2): 194-207.
25. Debrunse L, Hurd B, Kiselycznyk C, et al. Probing the Modulation of Acute Ethanol Intoxication by Pharmacological Manipulation of the NMDAR Glycine Co-Agonist Site. *Alcohol Clin Exp Res.* V tisku 2012.
26. Zakon o omejevanju uporabe alkohola. Uradni list Republike Slovenije, 15/2003.
27. Kovše K. Poraba alkohola na prebivalca, 1999-2009, Slovenia, EU-15, EU in EUR-A [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja [citirano 2012 Nov 16]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=12&pi=5&_5_id=566&_5_PageIndex=0&_5_groupId=180&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=12-5.0
28. Gilpin NW, Karanikaas CA, Richardson HN. Adolescent binge drinking leads to changes in alcohol drinking, anxiety, and amygdalar corticotropin releasing factor cells in adulthood in male rats. *PLoS One.* 2012; 7 (2): 31466.
29. DeVore ER, Ginsburg KR. The protective effects of good parenting on adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17 (4): 460-5.
30. Saraceno L, Munafò M, Heron J, et al. Genetic and non-genetic influences on the development of co-occurring alcohol problem use and internalizing symptomatology in adolescence: a review. *Addiction.* 2009; 104 (7): 1100-21.
31. Uhl GR. Molecular genetics of substance abuse vulnerability: remarkable recent convergence of genome scan results. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1025: 1-13.

32. Pascual M, Boix J, Felipe V, et al. Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J Neurochem.* 2009; 108 (4): 920–31.
33. Starkman BG, Sakharkar AJ, Pandey SC. Epigenetics – Beyond the Genome in Alcoholism. *Alcohol Res.* 2012; 34 (3): 325–37.
34. Lloyd B, Matthews S, Livingston M, et al. Alcohol intoxication in the context of major public holidays, sporting and social events: A time-series analysis in Melbourne, Australia, 2000–2009. *Addiction.* V tisku 2012.
35. Baumgartner A, Heyne A, Campos – Barros A, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in chronic alcoholism. II. Deiodinase activities and thyroid hormone concentrations in brain and peripheral tissues of rats chronically exposed to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994; 18 (2): 295–304.
36. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry.* 2007; 164 (8): 1149–59.
37. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms. *Alcohol Res Health.* 2008; 31 (3): 185–95.
38. Razvodovsky YE. Alcohol and suicide in Belarus. *Psychiatr Danub.* 2009; 21 (3): 290–6.
39. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 96 (4): 596–608.
40. Luo AH, Tahsill – Fahadan P, Wise RA, et al. Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science.* 2011; 333 (6040): 353–7.
41. Kolakowska L, Larue – Achagiotis C, Le Magnen J. Effect of amygdaloid lesions on ethanol intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985; 23 (3): 333–8.
42. McCool BA. Ethanol Modulation of synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2011; 61 (7): 1097–108.
43. Abrahamsen GC, Berman Y, Carr KD. Curve-shift analysis of self-stimulation in food-restricted rats: relationship between daily meat. Plasma corticosteron and reward sensitization. *Brain Res.* 1995; 695 (2): 186–94.
44. He L, Whistler JL. Chronic alcohol consumption in rats produces opioid antinociceptive tolerance through inhibition of mu opioid receptor endocytosis. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e19372.
45. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev.* 2004; 36 (3–4): 511–29.
46. Tarragon E, Balino P, Aragon CM, et al. Ethanol drinkin-in-the-dark facilitates behavioral sensitization to ethanol in C57BL/6J, BALB/cByJ, but not in mu-opioid receptor deficient CXBK mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 101 (1): 14–23.
47. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the »dark side« of drug addiction. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (11): 1442–4.
48. Grubič Z. Alkoholizem. In: Ribarič S, Mavrin V, eds. Seminarji iz patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo: Littera picta; 2008. p. 183–92.
49. Gantar - Štular H. Diagnosticiranje sindroma odvisnosti od alkohola. In: Rus – Makovec M, Čebašek - Travnik Z, eds. Osnove zdravljenja odvisnosti do alkohola. Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana; 2004. p. 28–34.
50. Murray M, McMillan C. Problem drinking in Northern Ireland: results of a community survey using the CAGE questionnaire. *Alcohol Alcohol.* 1993; 28 (4): 477–83.
51. Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry.* 1948; 105 (5): 329–38.
52. Kenna GA, Swift RM, Hillemecher T, et al. The relationship of appetitive, reproductive and posterior pituitary hormones to alcoholism and craving in humans. *Neuropsychol Rev.* 2012; 22 (3): 211–28.
53. Edwards S, Koob GF. Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol.* 2010; 5 (3): 393–401.
54. Vetulani J. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmavol.* 2001; 53: 303–17.
55. Statham DJ, Connor JP, Kavanagh DJ, et al. Measuring alcohol craving: development of the Alcohol Craving Experience questionnaire. *Addiction.* 2011; 106 (7): 1230–8.
56. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, et al. Ethanol Self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci.* 1996; 16 (10): 3474–85.
57. Perala J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *Br J Psychiatry.* 2010; 197 (3): 200–6.
58. Murray TD, Berger A. Alcohol withdrawal. *Va Med Q.* 1997; 124 (3): 184–7.
59. Kahn DR, Barnhorst AV, Bourgeois JA. A case of alcohol withdrawal requiring 1,600 mg of lorazepam in 24 hours. *CNS Spectr.* 2009; 14 (7): 385–9.
60. Rus Makovec M. Psihoterapija v procesu zdravljenja odvisnosti od alkohola. In: Rus Makovec M, Čebašek - Travnik Z, eds. Osnove zdravljenja odvisnosti do alkohola. Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana; 2004. p. 61–70.
61. Rus Makovec M, Čebašek - Travnik Z. Long term abstinence and well-being of alcohol dependent patients after intensive treatment and aftercare telephone contacts. *Croat Med J.* 2008; 49 (6): 763–71.