

Neurobiologia dell'alcolismo

di G. Gerra, A. Zaimovic, U. Zambelli, F. Giusti, P. Rustichelli

Alcol ed effetti sul sistema neuroendocrino

La capacità dell'alcol di comportarsi come sostanza psicoattiva è mediata dai suoi effetti neuroendocrini che sono stati ampiamente studiati, in risposta alla somministrazione acuta, durante l'intossicazione cronica e nella fase astinenziale (Gavaler, 1983). La ricerca sugli effetti a lungo termine dell'alcol, nei soggetti dipendenti, presenta notevoli difficoltà in relazione alla contemporanea presenza di cambiamenti neuroendocrini connessi alle alterazioni epatiche croniche (Gordon et al., 1975).

Le monoamine cerebrali, la noradrenalina, la dopamina e la serotonina sarebbero tutte coinvolte nell'azione farmacologica dell'alcol (Nutt, 1999). L'alcol ha un effetto bifasico: a basse dosi presenta risposte euforizzanti, attivanti ed energizzanti che corrisponderebbero ad una messa in gioco del sistema monoaminergico. Infatti, l'intossicazione acuta di etanolo è stata associata con un incremento della attività adrenergica nel cervello (Littleton, 1978; Tabakoff e Hoffman, 1980), e un incremento significativo nella secrezione delle catecolamine è stato dimostrato dopo l'assunzione acuta di etanolo (Bjorkqvist, 1975). In seguito, a dosi più elevate, si manifesta invece una fase ansiolitica, sedativa e di inibizione che può essere attribuita all'azione inibitoria dell'alcol sui recettori degli aminoacidi eccitatori (NMDA) e a un incremento dell'azione GABAergica (Kostowski e Bienkowski, 1999). In questa seconda

Le basi neurobiologiche dell'alcolismo sono complesse: vi concorrono gli effetti delle sostanze sul cervello e le "ferite" geneticamente trasmesse che predispongono a specifiche e strette relazioni con l'alcol.

fase ci si troverebbe di fronte a una riduzione dell'azione delle catecolamine e ad un prevalere dei sistemi gabaergico e colinergico-vagale.

Secondo alcuni Autori lo stimolo alla secrezione di dopamina da parte dell'alcol sarebbe mediato dall'attivazione dei neuroni oppioidi e dalla riduzione del controllo inibitorio sulla dopamina da parte del GABA (Cowen e Lawrence, 1999).

L'alcol è capace di incrementare la produzione di peptidi oppioidi e di attivare i recettori oppioidi in determinate aree del cervello. Significative alterazioni nel *binding* degli agonisti e degli antagonisti oppioidi sotto l'effetto dell'alcol sono state riportate nella letteratura in relazione alla sua azione sulla fluidità della membrana neuronale (Morley e

Krahn, 1987). Aumentati livelli di β -endorfine e di met-enkefaline sono stati osservati durante l'assunzione acuta (Gianoulakis et al., 1996; Herz, 1997). L'alcol inibisce l'*uptake* dell'adenosina, inducendo quindi l'attivazione dei suoi recettori, la conseguente sintesi di AMPc a livello dei neuroni endorfinergici e dunque la sintesi di beta-endorfine (Boydjjeva e Sarkar, 1999). Ma l'esposizione all'alcol sarebbe capace anche di implementare il numero dei recettori oppioidi nei nuclei della base (caudato-putamen) che, nel ratto con una preferenza genetica per l'alcol, sono risultati deficitari. In questo senso l'azione sul sistema oppioido da parte dell'alcol potrebbe rappresentare più una compensazione e un tentativo di "auto-cura" che non una semplice strategia finalizzata a ottenere effetti gratificanti (Fadda et al., 1999). Gli antagonisti degli oppioidi riducono la capacità gratificante e gli effetti dell'etanolo, confermando il coinvolgimento degli oppioidi endogeni nell'euforia e nel comportamento indotti dall'alcol (Herz, 1997; Bohn, 1992). Gli stessi antagonisti oppioidi interferiscono, nell'animale da esperimento, sulla capacità dell'esposizione all'alcol di indurre il reinstaurarsi del condizionamento a bere, e quindi della dipendenza, che si erano precedentemente estinti. Secondo alcuni tale azione degli oppioidi, e dei loro antagonisti, non sarebbe capace, al contrario, di contrastare il reinstaurarsi del condizionamento indotto dallo stress (Le et al., 1999). L'esposizione cronica all'alcol

comporterebbe una compromissione della trasmissione GABAergica (Gallegos et al., 1999) e un prevalere di quella glutamatergica, forse responsabili dei meccanismi di astinenza alla sospensione della sostanza, e in contemporanea un deficit dell'attività colinergica connesso verosimilmente ai problemi della memoria e a quelli di tipo cognitivo (Nevo e Hamon, 1995). Sebbene la somministrazione acuta di alcol determini un aumento della serotonina, l'abuso cronico può portare a una deplezione anche di questo neurotrasmettitore essenziale al tono dell'umore, ai livelli di aggressività, all'appetito e alla vita di relazione (Nisticò, 1990; Tollefson, 1989). Il test con clonidina, che valuta la sensibilità alfa-adrenergica, rivela negli alcolisti un *impairment* nella secrezione di GH, indicando una possibile alterazione stabile delle vie monoaminergiche, che non è certo si possa attribuire agli effetti dell'assunzione di etanolo, ma che potrebbe preesistere all'incontro con la sostanza (Vescovi et al., 1989). Sin dal 1966 sono state osservate nell'animale da esperimento, aumentate risposte del corticosterone dopo somministrazione di etanolo (Ellis, 1966). Anche il ritmo circadiano del corticosterone sembra essere alterato nell'animale esposto cronicamente all'alcol (Kakihana e Moore, 1976). L'assunzione di alcol nell'uomo produce un immediato aumento del cortisolo plasmatico (Wilkins, 1992; Linkola et al., 1978). Nei pazienti alcolisti l'incrementata secrezione di cortisolo sarebbe responsabile di quei segni di iper-surrenalismo definiti pseudo sindrome di Cushing (Mendoza et al., 1998). L'azione dell'alcol sulla secrezione del cortisolo è mediata dalla stimolazione di ACTH (Mendelson et al., 1966; Mendelson et al., 1971) e probabilmente attraverso il coinvolgimento del CRE. L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), riconosciuta in studi più recenti, sembra essere la causa degli effetti immunosoppressivi dell'alcol (Pruett e Collier, 1998), e

potrebbe associarsi ai disordini dell'umore, così comuni nel soggetto dipendente o che abusa cronicamente di alcol, disordini che insieme con l'iperattività dell'HPA sono stati spesso segnalati (Targum et al., 1982).

La secrezione ipofisaria di ACTH durante l'astinenza da alcol risulta alterata, facendo ipotizzare una riduzione delle riserve in questi pazienti. Il test al naloxone, effettuato in soggetti alcolisti recentemente approdati all'astensione dalla sostanza, mostra una ridotta risposta in ACTH che lascia intuire una scarsa responsività al CRH e una compromissione di tutta la catena produttiva che giunge all'ACTH a partire dalla pro-opio-melanocortina (Inder et al., 1995).

L'incapacità a rispondere allo stress con l'attivazione dell'asse HPA nell'intossicazione protratta da alcol è stata descritta da altri Autori (Waltman et al., 1993). Anche la componente midollare del surrene appare partecipare agli effetti della sostanza psicoattiva, con una incrementata attività relativa all'ingestione acuta di alcol (Pohorecky et al., 1974).

La sensibilizzazione all'alcol

Progressivamente più chiari appaiono i meccanismi con cui si sviluppano i disturbi astinenziali alla sospensione dell'alcol, e quanto questi elementi possano incidere nel rendere difficile il distacco dall'alcol. Da più parti si suggerisce che l'esposizione all'alcol determina una sorta di sensibilizzazione, con l'attivazione di risposte da parte di diversi sistemi neuronali.

Aumentate risposte del sistema delle encefaline all'alcol nel *nucleus accumbens* sarebbero funzionalmente coinvolte nel comportamento del bere impulsivo e nella *preference* per l'alcol (Li and Froehlich, 1998), e questo nel contesto di tutte le modificazioni del sistema dei peptidi oppioidi già descritte precedentemente.

La ripetuta esposizione anche a dosi ridotte di etanolo condizionerebbe una sensibilizzazione all'alcol che sembra coinvolgere i recettori NMDA, con una aumentata azione degli aminoacidi eccitatori (Camarini et al., 2000).

Come si è visto, il sistema dei recettori GABAergici sembra essere un *target* cruciale dell'etanolo, e anche i neuroni GABAergici partecipano ai



David Teniers il Giovane: *La dodicesima notte (Il re breve)*, Museo del Prado, Madrid.

processi di sensibilizzazione all'alcol: la sensibilizzazione avviene in modo non uniforme, con significative differenze tra l'una e l'altra area del cervello in cui sono collocati i neuroni GABA-A (Mori et al., 2000).

Alcol e meccanismi della gratificazione

Il *release* di dopamina e l'incrementata secrezione dei peptidi oppioidi sarebbero i principali responsabili dell'azione gratificante dell'etanolo e della sua capacità di indurre dipendenza (Eckardt et al., 1998; Koob et al., 1998). I neuroni dopaminergici che originano nell'area ventro-tegmentale costituiscono una via capace di mediare gli effetti gratificanti dell'alcol, così come accade in generale per le sostanze da abuso: l'etanolo è appunto capace di stimolare i neuroni dopaminergici, sia *in vivo* che *in vitro*, con processi di sensibilizzazione analoghi a quanto si è detto riguardo agli altri neurotrasmettitori.

In determinati ceppi di topi predisposti a sviluppare un *intake* di alcol più consistente, proprio l'insensibilità all'alcol dei neuroni dopaminergici sembra condizionare un ricorso più intenso, tale da esser sufficiente a stimolare i neuroni del sistema della gratificazione (Brodie and Appel., 2000).

Il polimorfismo genetico che codifica possibili alterazioni dei recettori dopaminergici appare, insieme con gli stress ambientali, il temperamento *harm avoidant* e alcuni sintomi di antisocialità, un elemento capace di predire la gravità dell'alcolismo e quindi l'intensità della dipendenza e del *craving* (Bau et al., 2000).

Recenti studi hanno mostrato che anche attraverso i recettori nicotinici dell'acetilcolina l'alcol sarebbe capace di coinvolgere il sistema dopaminergico: nuovi possibili approcci farmacologici vengono indicati da queste osservazioni suggerendo che il sistema dopaminergico della gratificazione possa essere attivato da un insieme polifattoriale di vie nervose



Giuseppe Arcimboldo: *L'autunno*, Museo del Louvre, Parigi.

(Soderpalm et al., 2000). Viene appunto sostenuta da Koob l'ipotesi per cui il sistema di rinforzo, o gratificazione, attivato dall'alcol rappresenterebbe un insieme complesso che comprende il coinvolgimento dei recettori GABA-A, il *release* dei peptidi oppioidi e della dopamina, l'inibizione dei recettori dell'acido glutamico e una interazione con i neuroni serotoninergici (Koob et al., 1998). Questo complesso circuito neuronale può essere alterato dalla cronica assunzione di etanolo, come emerge nel corso dell'astinenza con reazioni opposte, e attraverso il reclutamento di altre vie neuro-ormonali quali quelle che conducono alla secrezione del *cortico-releasing hormone* (CRH). Nell'articolato sistema che presiede agli effetti gratificanti dell'alcol i recettori dopaminergici D1 sarebbero modulati dalla attivazione dei

recettori oppioidi mu e delta, mentre i recettori D2 sarebbero modulati da recettori oppioidi, ma non dalla attivazione dei recettori delta: come si vede, in ogni caso, uno stretto intreccio tra sistema oppioide e sistema dopaminergico sarebbe alla base dell'azione di rinforzo dell'etanolo.

Il quadro astinziale: i correlati biologici

Una condizione di iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stata evidenziata in risposta alla fase precoce dell'astinenza da alcol, ma non è ancora chiaro se si tratti di una alterazione neuroendocrina connessa con la protratta esposizione all'etanolo o con una più aspecifica forma di disfunzione dell'adattamento all'interruzione di una sostanza da abuso, con la quale si era venuto a



Lubin Baugin: *I cinque sensi*, Museo del Louvre, Parigi.

creare un legame così stretto (Costa et al., 1996).

In ogni caso un aumento del CRF, *releasing* ipotalamico che controlla l'asse-ipotalamo-ipofisi-surrene, sembra essere implicato a livello dell'amigdala nella azione ansiogenica che caratterizza astinenza da alcol: si ipotizza dunque che il legame addittivo con l'alcol sia sostenuto anche da una protratta disregolazione del sistema del CRF (Menzaghi et al., 1994), che mostrerebbe i suoi effetti problematici al momento della sospensione del bere.

Una aumentata attività adrenergica durante la disassuefazione da etanolo è stata sottolineata da altri nel quadro della "burrasca" psicobiologica dell'astinenza (Denison et al., 1994). Difficile discriminare se le alterazioni del sistema alfa-adrenergico rilevate durante l'astinenza di soggetti forti

bevitori possano essere attribuite a una disfunzione transitoria connessa con la sospensione dell'alcol oppure con una condizione di "tratto", associata alla personalità e alla genetica di questi soggetti: un recente studio, che ha misurato la sensibilità dei recettori alfa-adrenergici postsinaptici a una settimana, due mesi e sei mesi dalla sospensione dell'alcol, propende per quest'ultima ipotesi, suggerendo che una "down regulation" dei recettori suddetti rappresenti un marker dell'alcol-dipendenza (Berggren et al., 2000). La sindrome astinenziale è stata interpretata anche in relazione ad altri cambiamenti dell'assetto neuro-ormonale. Una caduta del tono dopaminergico può corrispondere ad una aumentata funzione del sistema dei recettori NMDA, come si è già accennato, al punto da sostenere i segni e i sintomi della sindrome

astinenziale e della compulsione verso le bevande alcoliche nei soggetti dipendenti (Hoffman e Tabakoff, 1996). Lo stesso numero dei recettori NMDA sembra essere aumentato nel corso della protratta esposizione all'alcol con conseguenze inevitabili al momento dell'interruzione dell'assunzione dello stesso (Croissant e Mann, 2000; Thomas e Morrisett, 2000).

Vulnerabilità psicobiologica e popolazione a rischio

Una volta considerate le complesse azioni dell'alcol sui sistemi dei neurotrasmettitori e dei neuroormoni capaci di conferirgli il ruolo di sostanza psicoattiva, connotata con una chiara capacità "addittiva", sottolineati i numerosi fattori

neurobiologici capaci di spiegare le modalità per cui il cervello va incontro a una sorta di sensibilizzazione all'etanolo, occorre dedicare spazio agli elementi che supportano l'instaurarsi della dipendenza non in relazione alla sostanza, ma alle caratteristiche del consumatore. Infatti la capacità del cervello di ricordare l'alcol, rimanendone condizionato, e il potere addittivo della sostanza, non sono uguali per tutti gli individui. Per qualcuno è facile limitarsi a una assunzione connessa con il pasto, o a episodi di carattere sociale e voluttuario: per altri ben presto avviene un passaggio dall'impiego estemporaneo e in dosi contenute all'abuso e alla dipendenza. Recenti studi confermano il legame tra alcuni indicatori neurobiologici e un inizio precoce, durante l'adolescenza, dell'abuso di alcol. Ad esempio, le vecchie osservazioni riguardo a una ridotta ampiezza delle onde P300 alla verifica elettroencefalografica, che appaiono predire la precocità dell'approccio all'alcol, sono state nuovamente riportate e validate (Hill et al., 2000). L'idea che esista una popolazione a rischio per lo sviluppo dell'alcolismo in connessione con la storia familiare viene sostenuta anche in relazione alle indagini epidemiologiche sulla popolazione dei figli degli alcolisti (ACOAs: Adult Children of Alcoholics); i disturbi del tono dell'umore e dell'ansia esordiscono in questi soggetti più precocemente che nella popolazione generale in relazione a elementi psicobiologici trasmessi geneticamente e probabilmente modulati da interferenze socio-culturali (Cuijpers et al., 1999). Anche in risposta a condizioni stressanti, o alla necessità di *coping* con situazioni conflittuali, gli ACOAs mostrerebbero reazioni problematiche, inibizione dell'aggressività etero-diretta, sensi di colpa e maggiore insicurezza, con risposte neuroendocrine significativamente alterate rispetto ai soggetti normali (Gerra et al., 1999). Appunto il polimorfismo dei recettori D2 della dopamina, che come

vedremo è stato documentato nei soggetti a rischio per l'alcolismo, pare essere associato con le caratteristiche di affettività negativa, disreattività allo stress, alienazione e percezione di malessere presenti nell'alcolismo familiare (Hill et al., 1999). Una crescente mole di evidenze indica che i disordini da uso di sostanze presentano una aggregazione significativa all'interno delle famiglie e accompagnano i nuclei familiari attraverso le generazioni: se da un lato occorre considerare i fattori culturali, socio-relazionali e ambientali capaci di favorire l'incidenza dei disturbi da uso di sostanze all'interno delle famiglie, le nuove acquisizioni in campo epidemiologico e biologico dimostrano che i fattori genetici possono spiegare una consistente quota di tale aggregazione familiare (Merikangas et al., 1998). Gli studi gemellari hanno dimostrato una trasmissione genetica della vulnerabilità per i disturbi "addittivi" e sono stati, sino a pochi anni orsono, gli strumenti interpretativi più efficaci in questo settore: la verifica di una concordanza elevata tra gemelli omozigoti rispetto al manifestarsi dell'alcolismo, superiore a quella rilevabile tra gli eterozigoti, costituisce un forte supporto all'ipotesi genetica delle dipendenze da sostanze. Le più recenti indagini sul patrimonio cromosomico confermano oggi l'importanza di tali fattori, aprendo prospettive ancora più ampie e convincenti (Enoch et al., 1999). Dal canto loro, gli studi sui gemelli mostrano un elevato livello di ereditarietà dell'alcolismo (pari a 0.42-0.75); inoltre se si considera l'alcolismo ad inizio precoce soltanto, quello a più diretta implicazione familiare, l'indice sale allo 0.73; per l'alcolismo a esordio tardivo, invece, scende a 0.30 (Carmelli et al., 1990; Gelernter et al., 1993). Questi studi vanno comunque interpretati criticamente, considerando che i risultati ottenuti in parte potrebbero essere influenzati dall'effetto teratogeno dell'alcol durante la gravidanza o dal contatto con il padre alcolista (Hesselbrock et al., 1992; Abel e Lee, 1988). Gli studi gemellari

più recenti attribuiscono a fattori genetici il 44% delle variazioni per il rischio di alcolismo, confermando di fatto i risultati ottenuti precedentemente (True et al., 1999). Alcuni autori, che hanno investigato sui fattori genetici riferiti al genere, riportano percentuali oltre il 50% sia per i soggetti di sesso maschile che femminile (Prescott et al., 1999), mentre, secondo altri, il contributo genetico all'alcolismo sembra essere più significativo per i soggetti di sesso femminile (Peterson e Petronis, 1999). La predisposizione genetica si presenterebbe non confinata al rischio per una sola dipendenza ma estesa, ad esempio, ad una vulnerabilità genetica per più sostanze come la nicotina e l'alcol (True et al., 1999). Anche le valutazioni epidemiologiche sui parenti dei soggetti con abuso di sostanze offrono importanti suggerimenti: i parenti di primo grado degli alcolisti hanno una probabilità sette volte maggiore di diventare alcolisti, rispetto ai soggetti che non hanno un parente alcolista (Merikangas e Gelernter, 1990). Lo stesso gruppo, negli anni più recenti, ha riportato un rischio di 8 volte superiore per lo sviluppo di un disordine da uso di sostanze tra i parenti di soggetti con abuso di sostanze (Merikangas et al., 1998). Misurazioni della "densità" della storia familiare per alcolismo sono state individuate come capaci di prevedere nelle famiglie il numero delle diagnosi di alcolismo che si potranno rilevare in futuro e la gravità del disturbo (Stoltenberg et al., 1998). Veri e propri markers consistenti in variazioni rilevabili sui cromosomi 1, 7, 15 e 17 sono stati identificati e dimostrati capaci di discriminare i fratelli di alcolisti affetti da alcolismo rispetto a quelli che non avevano sviluppato il disturbo (Stassen et al., 1999). Anche il cromosoma 4 sembra essere coinvolto nella genetica dell'alcolismo, in particolare per la regione che codifica per l'enzima alcol-deidrogenasi (Kennedy et al., 1999). Verosimilmente in rapporto con alterazioni neuroendocrine, sono stati messi in rilievo markers sul cromosoma 19 capaci anch'essi di

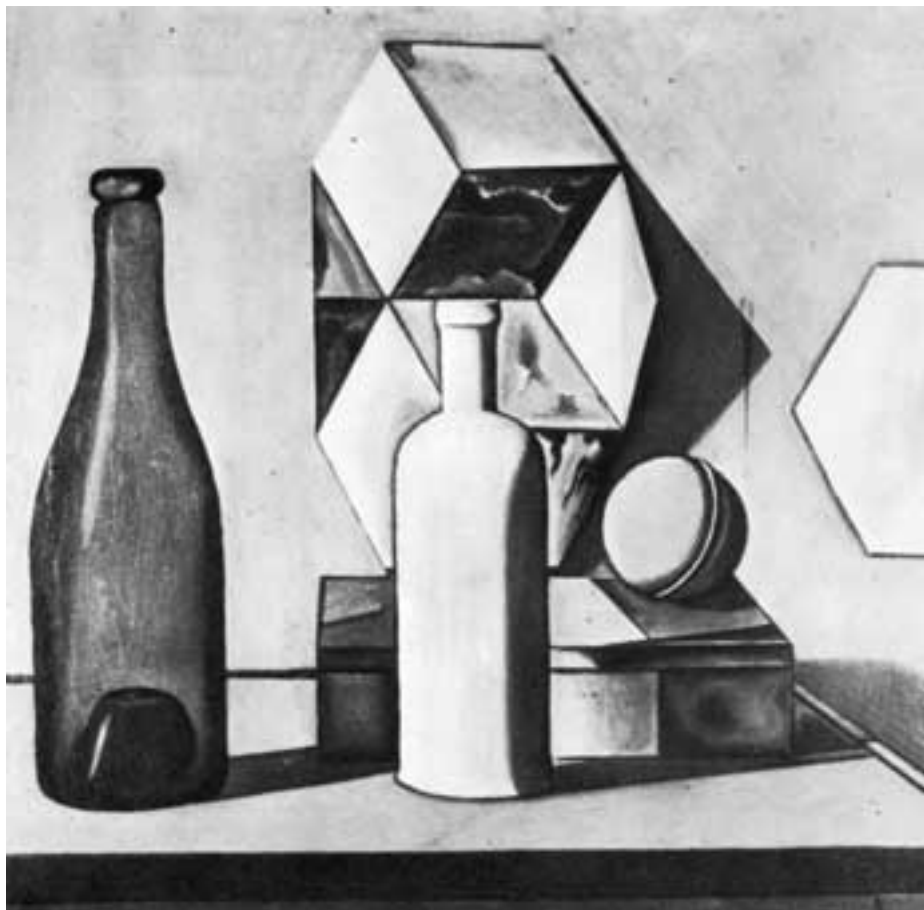
influenzare la suscettibilità per la dipendenza da alcol (Valdes et al., 1999). In accordo con questa linea di ricerca, due loci genici sui cromosomi 1 e 7 sono stati identificati come markers che mostrano *link* non-parametrici associati alla dipendenza da alcol (D'Alfonso, 1999).

Che cosa determinerebbero le alterazioni genetiche associate ai soggetti con familiarità per l'alcolismo? Una recente *review* ha focalizzato l'attenzione su un modificato assetto e sensibilità dei recettori per la dopamina, in particolare per quelli D2; sulle anomalie del sistema oppioide endogeno; sulle alterazioni delle monoamino-ossidasi rilevabili a livello delle piastrine; le ridotte risposte del sistema ipotalamo-ipofisario agli agonisti dopaminergici; sui ridotti potenziali delle onde T3 all'EEG; ed infine su una generalizzata riduzione della reazione all'alcol che va dagli aspetti comportamentali a quelli metabolici (Farren e Tipton, 1999). Maggiore tolleranza all'alcol è stata

misurata anche con un paradigma sperimentale nei soggetti a rischio per l'alcolismo, incrementando le probabilità di sottovalutare la sostanza da parte degli individui affetti, e di un più facile sviluppo dell'abuso e della dipendenza (Ramchandani et al., 1999). Ad essere condizionate geneticamente sarebbero, dunque, un'ampia gamma di conseguenze neuroendocrine, metaboliche, e, in connessione, psico-comportamentali, che costituirebbero i tratti psicobiologici caratteristici dell'alcolismo di tipo familiare. L'alcolismo e l'abuso di sostanze sono stati associati da diverso tempo al polimorfismo di una componente del gene che codifica per il recettore della dopamina D2: l'allele A1 del gene DRD2 è stato considerato un marker della vulnerabilità per l'alcolismo e il tratto antisociale (Blum et al., 1993; Noble, 1998; Comings, 1998; Ishiguro et al., 1998), ma altri studi non hanno confermato questa associazione (Laruelle et al., 1998). Una alterazione

della sensibilità recettoriale per la dopamina potrebbe essere responsabile in generale di una dispercezione delle gratificazioni, nonché di una disposizione alla ricerca di esperienze a forte impatto emozionale, o ad elevato contenuto di rischio, tali da suscitare un più intenso *release* delle monoamine cerebrali. Anche il gene del *transporter* della dopamina, con alterazioni connesse alla presenza dell'allele A9, sarebbe associato allo sviluppo di una più intensa sindrome astinenziale alla sospensione dell'alcol, verosimilmente in relazione all'incapacità del cervello a fronteggiare gli effetti a lungo termine dell'etanolo (Schmidt et al., 1998); oppure, secondo altri autori, alla vulnerabilità in sé per la dipendenza da alcol (Ueno et al., 1999). L'alcol, la cocaina e la nicotina e in pratica tutte le sostanze d'abuso incrementano il *release* della dopamina e questo determinerebbe la loro capacità gratificante (Fadda et al., 1980; Imperato e Di Chiara, 1986). Le varianti del gene per il recettore dopaminergico D2 sarebbero predisponenti al comportamento compulsivo in generale e fornirebbero una spiegazione della relazione addittiva con le sostanze da abuso (Blum et al., 1995).

Anche secondo gli studi di Schuckit, un ridotto livello di risposte all'alcol, mediato geneticamente, sarebbe presente nei figli degli alcolisti e potrebbe predire lo sviluppo di abuso di alcol e dipendenza: in particolare le alterazioni genetiche sarebbero rappresentate da un polimorfismo per i geni che codificano per il "transporter" della serotonina a livello sinaptico e per la subunità alfa del GABA (Schuckit et al., 1999). Alterazioni geneticamente determinate dei recettori GABAergici (Hsu et al., 1998) e delle subunità del complesso macromolecolare del GABA (Mitsuyama et al., 1998) sono state dimostrate in associazione con l'alcolismo. Sempre nell'ambito di disfunzioni della trasmissione serotoninergica, i loci genici che determinano per i recettori della serotonina e per il "transporter" della stessa sono stati considerati come candidati per l'etiologia della



Giorgio Morandi: *Natura morta*, Collezione Alfonso Orombelli, Milano.

dipendenza da alcol: un'elevata frequenza dell'allele S sul locus del "transporter" della serotonina, rilevata nei soggetti alcolisti, suggerisce la possibilità di un utilizzo clinico di questo marker a scopo diagnostico e nella prevenzione della ricaduta (Hammoumi et al., 1999). Una sostituzione puntiforme sul gene che codifica per il recettore della serotonina 5HTA è stata rilevata da un gruppo di ricerca finlandese negli alcolisti (Iwata et al., 1998). L'implicazione delle alterazioni genetiche del recettore per la serotonina nella vulnerabilità per l'alcolismo e le dipendenze è stata riportata da altri e più volte confermata (Nakamura et al., 1999; Yoshihara et al., 1999).

Anche la trasmissione noradrenergica e, in generale, il ruolo centrale delle catecolamine, entrerebbero in gioco nel condizionare lo sviluppo dell'alcolismo, in particolare di quella tipologia associata al comportamento aggressivo e deviante: una mutazione puntiforme del gene che codifica per l'enzima monoamino-ossidasi (MAO) è stata evidenziata più frequentemente in alcolisti antisociali (Parsian, 1999). Il polimorfismo del gene che condiziona i livelli della catecol-orto-metil-transferasi (COMT), l'altro enzima che con le MAO presiede al catabolismo delle catecolamine, contribuirebbe significativamente ai livelli di *intake* di alcol, non solo negli alcolisti, ma anche nei soggetti normali (Kauhanen et al., 2000), o alla vulnerabilità per l'alcolismo a esordio tardivo (Tiihonen et al., 1999). Persino aspetti sintomatologici specifici della astinenza da alcol quali il *delirium tremens* sarebbero condizionati da una vulnerabilità genetica mediata dal locus che codifica per l'enzima tirosina idrossilasi, enzima anch'esso coinvolto nel metabolismo delle catecolamine (Sander et al., 1998).

Un ruolo nel determinismo della vulnerabilità per la dipendenza da alcol è stato dimostrato anche per il controllo genetico dei recettori oppioidi, con un polimorfismo nel locus genico che codifica per i recettori mu (Sander et al., 1998; Town et al., 1999); il diverso assetto neuroendocrino indotto dal



Bartolomé Esteban Murillo: (particolare di) *Il piccolo venditore di frutta*, Bayerische Staatsgemäldesammlungen, Scholß, Wilhemshöhe, Monaco.

polimorfismo del gene dei mu recettori sarebbe responsabile, a sua volta, dell'alterata sensibilità dopaminergica in questi soggetti (Smolka et al., 1999). Diverse evidenze suggeriscono che non solo gli effetti dell'alcol sul cervello siano mediati da alterazioni genetiche predisponenti, ma anche i meccanismi metabolici che presiedono alla rapida trasformazione dell'alcol in acetaldeide e acido acetico verrebbero a risentire di un polimorfismo genetico che codifica per l'alcol deidrogenasi e per l'acetaldeide deidrogenasi (Chrostek e Szmikowski, 1998). Tra i soggetti asiatici si è appunto ravvisata una mutazione del gene dell'aldeide deidrogenasi che può contribuire a determinare i livelli della sintomatologia indotta dall'esposizione all'alcol, con un evidente ruolo protettivo rispetto allo sviluppo dell'alcolismo (Wall et al., 2000). Come si è già accennato, la ridotta ampiezza dei potenziali P300 all'EEG nei bambini ad elevato rischio per alcolismo, e nei loro parenti, è stata rilevata in associazione all'allele A1 sul DRD2, mostrando addirittura insieme markers elettroencefalografici e neurobiologici a delineare una condizione complessa di vulnerabilità (Hill et al., 1998). A complicare la lettura di quanto l'alcolismo sia influenzato da fattori

genetici, e quindi ereditari, stanno tutti quegli elementi psicologico-comportamentali che si manifestano con maggiore frequenza nei soggetti con storia familiare di alcolismo. Non è facile orientarsi tra gli studi che documentano una parziale sovrapposizione dei determinanti genetici dell'alcolismo con quelli corrispondenti ai tratti della personalità antisociale, dell'impulsività e dell'ansia (George et al., 1990; Hesselbrock et al., 1992). Secondo la classificazione di Cloninger l'alcolismo di tipo 2, a precoce inizio durante l'adolescenza, associato alla personalità antisociale e al poliabuso, più tipico del genere maschile, avrebbe connotazioni di familiarità più strette (Cloninger et al., 1988). Non del tutto sovrapponibili a questo modello sembrano essere valutazioni più recenti che non confermano le differenze di genere: in ogni caso la personalità antisociale, il temperamento che conduce alla ricerca di sensazioni forti e al di fuori dell'ordinario, e una maggiore disintegrazione sociale caratterizzerebbero questo *cluster* di alcolisti con familiarità positiva (Sannibale e Hall, 1998). Lo stesso esordio precoce dell'alcolismo è stato



Vlaminck Maurice: *Natura morta col whisky*, collezione privata.

confermato essere correlato con le misure della familiarità alcolica (Hill e Yuan, 1999).

Il rilievo di una aggregazione familiare comune per abuso di sostanze, alcolismo e le patologie psichiatriche come depressione, ansia generalizzata, disturbo di personalità antisociale (Kendler et al., 1997) sostiene la validità di ipotesi riguardo a una vulnerabilità complessiva trasmessa attraverso le generazioni. Al contrario, l'indipendenza della aggregazione familiare per fobia sociale e alcolismo, rilevata da alcuni autori (Merikangas et al., 1998), indica che i due disturbi non siano trasmessi insieme geneticamente, ma l'uno sia attivato e sostenuto dall'altro: dunque un tentativo di auto-medicazione con l'alcol nei confronti dei sintomi fobici, e non l'associazione di geni stabilmente trasmessi insieme. In ogni caso, se si considerano i depressi alcolisti rispetto agli alcolisti senza comorbidità depressiva, si può rilevare una più elevata frequenza di storia familiare per alcolismo (Dawson e

Grant, 1998), e, allo stesso modo, tra i parenti di primo grado dei depressi si possono trovare alcolisti in maggiore frequenza (Todd et al., 1996). Il polimorfismo nell'ambito di loci genici che governano livelli enzimatici come quelli delle monoamino-ossidasi, associato in una ipotesi iniziale all'alcolismo, si è visto prevalere significativamente solo in quegli alcolisti che presentavano in contemporanea un disturbo di personalità antisociale (Samochowiec et al., 1999): si vede appunto come sia incerto il rapporto tra le interferenze della genetica sul disturbo addittivo e le influenze della stessa sulle patologie psichiatriche in comorbidità, verosimilmente preesistenti all'alcol. Ancora incerto è il quadro delle relazioni tra alcolismo e le altre forme di dipendenza, farmacologica e non: se da un lato qualcuno teorizza un *pattern* ereditario comune che predisporrebbe a una sindrome impulsivo-addittiva generalizzata, con elevato rischio per tutte le forme di "addiction", per il gioco d'azzardo, la bulimia, il

tabagismo (Blum et al., 1995), altri suggeriscono invece che l'alcolismo sia un disordine distinto dalle altre forme di "addiction" e presenti modalità genetiche di trasmissione sue proprie (Handelsman et al., 1993), oppure che la trasmissione dell'abuso di sostanze manchi di specificità e sia influenzata in gran parte da fattori socio-culturali o biologici, ma non genetici. Gli studi sui fratelli dei cocainomani, condotti dal gruppo di Rounsaville (Luthar e Rounsaville, 1993), mostrano una elevata incidenza di abuso di sostanze in generale, alcolismo e personalità antisociale in questi soggetti, indirizzando nuovamente verso una trasmissione non specifica per sostanza. Lo stesso campione evidenzia che, se si considerano i fratelli dei cocainomani affetti da un disturbo psichiatrico di Asse I, la percentuale di abuso di sostanze aumenta ancora. Dunque una predisposizione in generale ai disturbi addittivi con notevoli complicazioni del quadro che si presentano quando i disturbi da uso di sostanze entrano in un intreccio

con i disturbi mentali difficile da interpretare e spesso indefinito. Il quadro neurobiologico che rende il soggetto vulnerabile all'alcol, e più facile a sviluppare la dipendenza, può non essere soltanto il risultato di elementi genetici: un variegato insieme di condizioni biologiche associate a interferenze ambientali, sociali e relazionali, soprattutto durante l'età evolutiva, viene oggi portato alla luce dalla ricerca. Studi sui bambini che hanno subito negligenza e abuso, in particolare durante la prima infanzia e cioè entro i 36 mesi di vita, mostrano che l'esordio del disordine della condotta, così spesso predittivo dell'abuso di alcol, è associato a un deficit di dopamina-beta-idrossilasi, e questo in modo significativamente più accentuato rispetto a bambini che avevano attraversato le stesse difficoltà in un'epoca della vita meno precoce (Galvin et al., 1997, 1987). Sembra appunto che le influenze ambientali agiscano in modo differenziato sul cervello a seconda dell'età, modulando ad esempio i livelli delle monoamine cerebrali, anche indipendentemente dal patrimonio genetico. La condizione di abbandono da parte del padre prima dei 7-8 anni, all'interno di una famiglia "spezzata" dal divorzio, sembra indurre una disreattività a livello neuroendocrino nell'adolescente, simile a quella rilevata in associazione all'ansia e alla frustrazione (Gerra et al., 1993): anche questa condizione psicobiologica, non geneticamente predeterminata, potrebbe costituire un terreno di rischio nei confronti di una maggiore vulnerabilità per le dipendenze. Dunque una condizione complessa e multifattoriale quella che costituisce la neurobiologia dell'alcolismo: vi concorrono gli effetti della sostanza sul cervello, quelli immediati e quelli a più lungo termine con l'instaurarsi di "circoli viziosi" difficili da sciogliere; ma allo stesso tempo giocano il loro ruolo le "ferite" geneticamente trasmesse che predispongono il sistema nervoso centrale a specifiche e strette relazioni con la sostanza. Infine non possono essere ignorati gli elementi ambientali

e relazionali, anch'essi capaci di interferenze sull'assetto psicobiologico e, di conseguenza, su un'ulteriore modulazione dei livelli di vulnerabilità.

Bibliografia

ABEL EL, LEE JA. Paternal alcohol exposure affects offspring behavior but not body or organ weights in mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 12(3): 349-55, Jun 1988.

BAU CH, ALMEIDA S, HUTZ MH. The TaqI A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil: association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. *Am. J. Med. Genet.* 96(3): 302-6, Jun 12 2000.

BERGGREN U, FAHLKE C, NORRBY A, ZACHRISSON O, BALLDIN J. Subensitive alpha-2-adrenoceptor function in male alcohol-dependent individuals during 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 57(3): 255-60, Jan 1 2000.

BJORKQVIST SE. Clonidine in alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr. Scand.* 52(4): 256-63, Oct 1975.

BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, ET AL. Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol.* 10(1): 59-67, Jan-Feb 1993.

BLUM K, SHERIDAN PJ, WOOD RC, BRAVERMAN ER, CHEN TJ, COMINGS DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics.* 5(3): 121-41, Jun 1995.

BOHN MJ. "Psychoneuroendocrinology", *Proceedings of the XXIII ISPNE*. Madison, Wisconsin, p. 123, 1992.

BOYADJEVA N, SARKAR DK. Effects of ethanol on basal and adenosine-induced increases in beta-endorphin release and intracellular cAMP levels in hypothalamic cells. *Brain Res.* 824(1): 112-8, Apr 3 1999.

BRODIE MS, APPEL SB. Dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of C57BL/6J and DBA/2J mice differ in

sensitivity to ethanol excitation. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24(7): 1120-4, Jul 2000.

CAMARINI R, FRUSSA-FILHO R, MONTEIRO MG, CALIL HM. MK-801 blocks the development of behavioral sensitization to the ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24(3): 285-90, Mar 2000.

CARMELLI D, SWAN GE, ROBINETTE D, ET AL. Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. *Acta Genet. Med. Gemello (Roma).* 39(1): 91-8, 1990.

CHROSTEK L, SZMITKOWSKI M. Genetic evaluation of tolerance to alcohol. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 52(1): 35-47, 1998.

CLONINGER CR, SIGVARDSSON S, GILLIGAN SB, VON KNORRING AL, REICH T, BOHMAN M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv. Alcohol Subst. Abuse.* 7(3-4): 3-16, 1988.

COMINGS DE. Why different rules are required for polygenic inheritance: lessons from studies of the DRD2 gene. *Alcohol.* 16(1): 61-70, Jul 1998.

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.* 21(3): 263-75, Apr 1996.

COWEN MS, LAWRENCE AJ. The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 23(7): 1171-212, Oct 1999.

CROISSANT B, MANN K. Alcohol withdrawal syndrome and its treatment. *Ther. Umsch.* 57(4): 257-60. German, Apr 2000.

CUIJPERS P, LANGENDOEN Y, BIJL RV. Psychiatric disorders in adult children of problem drinkers: prevalence, first onset and comparison with other risk factors. *Addiction.* 94(10): 1489-98, Oct 1999.

D'ALFONSO S. Nonparametric linkage analysis of alcohol dependence with chromosome 1 and 7 markers. *Genet. Epidemiol.* 17 Suppl 1: S127-31, 1999.

- DAWSON DA, GRANT BF. Family history of alcoholism and gender: their combined effects on DSM-IV alcohol dependence and major depression. *J. Stud. Alcohol.* 59(1): 97-106, Jan 1998.
- DENISON H, JERN S, JAGENBURG R, WENDESTAM C, WALLERSTEDT S. Influence of increased adrenergic activity and magnesium depletion on cardiac rhythm in alcohol withdrawal. *Br. Heart. J.* 72(6): 554-60, Dec 1994.
- ELLIS FW. Effect of ethanol on plasma corticosterone levels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 153(1): 121-7, 1966 Jul.
- ENOCH MA, GOLDMAN D. Genetics of alcoholism and substance abuse. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 22(2): 289-99, Jun 1999.
- FADDA F, ARGIOLOS A, MELIS MR, ET AL. Differential effect of acute and chronic ethanol on dopamine metabolism in frontal cortex, caudate nucleus and substantia nigra. *Life Sci.* 27(11): 979-86, Sep 15, 1980.
- FADDA P, TRONCI S, COLOMBO G, FRATTA W. Differences in the opioid system in selected brain regions of alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 23(8): 1296-305, Aug 1999.
- FARREN CK, TIPTON KF. Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol.* 34(5): 649-65, Sep-Oct 1999.
- GALLEGOS RA, LEE RS, CRIADO JR, HENRIKSEN SJ, STEFFENSEN SC. Adaptive responses of gamma-aminobutyric acid neurons in the ventral tegmental area to chronic ethanol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291(3): 1045-53, Dec 1999.
- GALVIN MR, STILWELL BM, SHEKHAR A, KOPTA SM, GOLDFARB SM. Maltreatment, conscience functioning and dopamine beta hydroxylase in emotionally disturbed boys. *Child Abuse Negl.* 21(1): 83-92, Jan 1997.
- GAVALER JS. *Ethanol tolerance and dependence: Endocrinological aspects.* Washington DC: Cicero TJ eds. NIAAA, 1983, pp. 13.
- GELERNTER J, GOLDMAN D, RISCH N. The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal. *JAMA.* 269(13): 1673-7, Apr 7 1993.
- GEORGE DT, NUTT DJ, DWYER BA, ET AL. Alcoholism and panic disorder: is the comorbidity more than coincidence? *Acta Psychiatr. Scand.* 81(2): 97-107, Feb 1990.
- GERRA G, CACCAVARI R, DELSIGNORE R, PASSERI M, FERTONANI AFFINI G, MAESTRI D, MONICA C, BRAMBILLA F. Parental divorce and neuroendocrine changes in adolescents. *Acta Psychiatr. Scand.* 87(5): 350-4. May 1993.
- GERRA G, ZAIMOVIC A, SARTORI R, RAGGI MA, BOCCHI C, ZAMBELLI U, TIMPANO M, ZANICHELLI V, DELSIGNORE R, BRAMBILLA F. Experimentally induced aggressiveness in adult children of alcoholics (ACOA's): preliminary behavioral and neuroendocrine findings. *J. Stud. Alcohol.* 60(6): 776-83, Nov 1999.
- GIANOULAKIS C, DE WAELE JP, THAVUNDAYIL J. Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol.* 13(1): 19-23, Jan-Feb 1996.
- GORDON GG, OLIVO J, RAFIL F, SOUTHREN AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40(6): 1018-26, Jun 1975.
- HAMMOUMI S, PAYEN A, FAVRE JD, ET AL. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol.* 17(2): 107-12, Feb 1999.
- HANDELSMAN L, BRANCHEY MH, BUYDENS-BRANCHEY L, ET AL. Morbidity risk for alcoholism and drug abuse in relatives of cocaine addicts. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 19(3): 347-57, 1993.
- HERZ A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology.* 129(2): 99-111, (Berl) Jan 1997.
- HELSELBROCK V, MEYER R, HELSELBROCK M. Psychopathology and addictive disorders. In O'Brien CP (ed) *Addictive States*, New York: Raven Press, pp 179-191, 1992.
- HEYSER CJ, ROBERTS AJ, SCHULTEIS G, KOOB GF. Central administration of an opiate antagonist decreases oral ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 23(9): 1468-76, Sep 1999.
- HILL SY, LOCKE J, ZEZZA N, ET AL. Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol. Psychiatry.* 43(1): 40-51, Jan 1 1998
- HILL SY, SHEN S, LOWERS L, LOCKE J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism. *Biol. Psychiatry.* 48(4): 265-75, Aug 15 2000 .
- HILL SY, YUAN H. Familial density of alcoholism and onset of adolescent drinking. *J. Stud. Alcohol.* 60(1): 7-17, Jan 1999.
- HILL SY, ZEZZA N, WIPPRECHT G, LOCKE J, NEISWANGER K. Personality traits and dopamine receptors (D2 and D4): linkage studies in families of alcoholics. *Am. J. Med. Genet.* 88(6): 634-41, Dec 15 1999.
- HOFFMAN PL, TABAKOFF B. Alcohol dependence: a commentary on mechanisms. *Alcohol.* 31(4): 333-40, Jul 1996.
- HSU YP, SEOW SV, LOH EW, ET AL. Search for mutations near the alternatively spliced 8-amino-acid exon in the GABAA receptor gamma 2 subunit gene and lack of allelic association with alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 56(1-2): 284-6, May 1998.
- IMPERATO A, DI CHIARA G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 239(1): 219-28, Oct 1986.
- INDER WJ, JOYCE PR, ELLIS MJ, EVANS MJ, LIVESEY JH, DONALD RA. The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. *Clin. Endocrinol.* 43(3): 283-90, (Oxf) Sep 1995.
- ISHIGURO H, ARINAMI T, SAITO T, ET AL. Association study between the -141C Ins/Del and TaqI A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22(4): 845-8, Jun 1998.

- IWATA N, VIRKKUNEN M, LINNOILA M, ET AL. Identification of a naturally occurring Pro15-Ser15 substitution in the serotonin5A receptor gene in alcoholics and healthy volunteers. *Brain Res. Mol Brain Res.* 58(1-2): 217-20, Jul 15 1998.
- KAKIHANA R, MOORE JA. Circadian rhythm of corticosterone in mice: the effect of chronic consumption of alcohol. *Psychopharmacologia.* 46(3): 301-5, Apr 15 1976.
- KAUHANEN J, HALLIKAINEN T, TUOMAINEN TP, ET AL. Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24(2): 135-9, Feb 2000.
- KENDLER KS, DAVIS CG, KESSLER RC. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. *Br. J. Psychiatry.* 170: 541-8, 1997 Jun.
- Kennedy JL, Basile VS, Macciardi FM. Chromosome 4 Workshop Summary: Sixth World Congress on Psychiatric Genetics. *Am J. Med. Genet.* 88(3): 224-8, Jun 18 1999.
- KOOB GF, ROBERTS AJ, SCHULTEIS G, PARSONS LH, HEYSER CJ, HYYTIA P, MERLO-PICH E, WEISS F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22(1): 3-9, Feb 1998.
- KOSTOWSKI W, BIENKOWSKI P. Discriminative stimulus effects of ethanol: neuropharmacological characterization. *Alcohol.* 17(1): 63-80, Jan 1999.
- LARUELLE M, GELERNTER J, INNIS RB. D2 receptors binding potential is not affected by Taq1 polymorphism at the D2 receptor gene. *Mol. Psychiatry.* 3(3): 261-5, May 1998.
- LE AD, POULOS CX, HARDING S, WATCHUS J, JUZYTSCH W, SHAHAM Y. Effects of naltrexone and fluoxetine on alcohol self-administration and reinstatement of alcohol seeking induced by priming injections of alcohol and exposure to stress. *Neuropsychopharmacology.* 21(3): 435-44, Sep 1999.
- LI XW, LI TK, FROELICH JC. Enhanced sensitivity of the nucleus accumbens proenkephalin system to alcohol in rats selectively bred for alcohol preference. *Brain Res.* 794(1): 35-47, May 25 1998.
- LINKOLA J, YLIKAHRI R, FYHQVIST F, WALLINIUS M. Plasma vasopressin in ethanol intoxication and hangover. *Acta Physiol. Scand.* 104(2): 180-71, Oct 1978.
- LITTLETON J. Alcohol and neurotransmitters. *Clin. Endocrinol. Metab.* 7(2): 369-84, Jul 1978.
- LUTHAR SS, ROUNSAVILLE BJ. Substance misuse and comorbid psychopathology in a high-risk group: a study of siblings of cocaine misusers. *Int. J. Addict.* 28(5): 415-34, Apr 1993.
- MENDELSON JH, OGATA M, MELLO NK. Adrenal function and alcoholism. I. Serum cortisol. *Psychosom. Med.* 33(2): 145-57, Mar-Apr 1971.
- MENDELSON JH, STEIN S, MCGUIRE MT. Comparative psychophysiological studies of alcoholic and nonalcoholic subjects undergoing experimentally induced ethanol intoxication. *Psychosom. Med.* 28(1): 1-12, Jan-Feb 1966.
- MENDOZA H, GORRAIZ B, LOZANO A, ACHA V. Alcohol induced pseudo-Cushing's syndrome versus cushingoid phenotype. *An. Med. Interna.* 15(3): 172-3, Mar 1998.
- MENZAGHI F, RASSNICK S, HEINRICH S, BALDWIN H, PICH EM, WEISS F, KOOB GF. The role of corticotropin-releasing factor in the anxiogenic effects of ethanol withdrawal. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 739: 176-84, Oct 31 1994.
- MERIKANGAS KR, GELERNTER CS. Comorbidity for alcoholism and depression. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 13(4): 613-32, Dec 1990.
- MERIKANGAS KR, STEVENS DE, FENTON B, ET AL. Co-morbidity and familial aggregation of alcoholism and anxiety disorders. *Psychol. Med.* 28(4): 773-88, Jul 1998.
- MERIKANGAS KR, STOLAR M, STEVENS DE, ET AL. Familial transmission of substance use disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 55(11): 973-9, Nov 1998.
- MITSUYAMA H, LITTLE KY, SIEGHART W, ET AL. GABA(A) receptor alpha1, alpha4, and beta3 subunit mRNA and protein expression in the frontal cortex of human alcoholics. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22(4): 815-22, Jun 1998.
- MORI T, AISTRUP GL, NISHIKAWA K, MARSZALEC W, YEH JZ, NARAHASHI T. Basis of variable sensitivities of GABA(A) receptors to ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 24(7): 965-71, Jul 2000.
- MORLEY JE AND DD KRAHN. *Handbook of Clinical Psychoneuroendocrinology* (C.B. Nemeroff and P.T. Loosen, eds.). New York: Wiley and Sons Press, 1987, p. 34.
- NAKAMURA T, MATSUSHITA S, NISHIGUCHI N, ET AL. Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Mol. Psychiatry.* 4(1): 85-8, Jan 1999.
- NEVO I, HAMON M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem. Int.* 26(4): 305-36, discussion 337-42, Apr 1995.
- NISTICÒ G. *Neuropsicofarmacologia* (G. Nisticò, ed.), Rome: Pythagora Press, p. 519, 1990.
- NOBLE EP. The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol.* 16(1): 33-45, Jul 1998.
- NUTT D. Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. *Br. J. Psychiatry.* 175: 114-9, Aug 1999.
- PARSIAN A. Sequence analysis of exon 8 of MAO-A gene in alcoholics with antisocial personality and normal controls. *Genomics.* 55(3): 290-5, Feb 1 1999.
- PATERSON AD, PETRONIS A. Transmission ratio distortion in females on chromosome 10p11-p15. *Am. J. Med. Genet.* 88(6): 657-61, Dec 15 1999.
- POHORECKY LA, JAFFE LS, BERKELEY HA. Effects of ethanol on the adrenal medulla of the rat. *Pharmacology.* 12(6): 340-6, 1974.
- PRESCOTT CA, AGGEN SH, KENDLER KS.

- Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 23: 7 1136-44, Jul 1999.
- PRUETT SB, COLLIER SD, WU WJ. Ethanol-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a mouse model for binge drinking: role of Ro15-4513-sensitive gamma aminobutyric acid receptors, tolerance, and relevance to humans. *Life Sci.* 63(13): 1137-46, 1998.
- RAMCHANDANI VA, O'CONNOR S, BLEKHER T, ET AL. A preliminary study of acute responses to clamped alcohol concentration and family history of alcoholism. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 23(8): 1320-30, Aug 1999.
- SAMOCHOWIEC J, LESCH KP, ROTTMANN M, ET AL. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res.* 86(1): 67-72, Apr 19 1999.
- SANDER T, GSCHIEDL N, WENDEL B, ET AL. Human mu-opioid receptor variation and alcohol dependence. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22(9): 2108-10, Dec 1998.
- SANDER T, HARMS H, ROMMELSPACHER H, ET AL. Possible allelic association of a tyrosine hydroxylase polymorphism with vulnerability to alcohol-withdrawal delirium. *Psychiatr. Genet.* 8(1): 13-7, Spring 1998.
- SANNIBALE C, HALL W. An evaluation of Cloninger's typology of alcohol abuse. *Addiction.* 93(8): 1241-9, Aug 1998.
- SCHMIDT LG, HARMS H, KUHN S, ET AL. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Am. J. Psychiatry.* 155(4): 474-8, Apr 1998.
- SCHUCKIT MA, MAZZANTI C, SMITH TL, ET AL. Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol. Psychiatry.* 45(5): 647-51, Mar 1 1999.
- SMOLKA M, SANDER T, SCHMIDT LG, ET AL. Mu-opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology.* 24(6): 629-38, Aug 1999.
- SODERPALM B, ERICSON M, OLAUSSON P, BLOMQVIST O, ENGEL JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav. Brain. Res.* 113(1-2): 85-96, Aug 2000.
- STASSEN HH, BEGLEITER H, PORJESZ B, ET AL. Structural decomposition of genetic diversity in families with alcoholism. *Genet. Epidemiol.* 17 Suppl 1: S325-30, 1999.
- STOLTENBERG SF, MUDD SA, BLOW FC, HILL EM. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy. *Addiction.* 93(10): 1511-20, Oct 1998.
- Tabakoff B, Hoffman PL. *Alcohol tolerance and dependence.* Amsterdam: Riger H, Crabbe J eds., Elsevier, 1980, pp. 112.
- TARGUM SD, WHEADON DE, CHASTEK CT, McCABE WJ, ADVANI MT. Dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depressed alcoholic patients. *J. Affect. Disord.* 4(4): 347-53, Dec 1982.
- Thomas MP, Morrisett RA. Dynamics of NMDAR-mediated neurotoxicity during chronic ethanol exposure and withdrawal. *Neuropharmacology.* 39(2): 218-26, Jan 4 2000.
- TIHONEN J, HALLIKAINEN T, LACHMAN H, ET AL. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol. Psychiatry.* 4(3): 286-9, May 1999.
- TODD RD, GELLER B, NEUMAN R, ET AL. Increased prevalence of alcoholism in relatives of depressed and bipolar children. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 35(6): 716-24, Jun 1996.
- TOLLEFSON GD. Serotonin and alcohol: interrelationships. *Psychopathology.* 22 Suppl 1:37-48, 1989.
- TOWN T, ABDULLAH L, CRAWFORD F, ET AL. Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am. J. Med. Genet.* 88(5): 458-61, Oct 15 1999.
- TRUE WR, XIAN H, SCHERRER JF, ET AL. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch. Gen. Psychiatry.* 56: 7 655-61, Jul 1999.
- UENO S, NAKAMURA M, MIKAMI M, ET AL. Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. *Mol. Psychiatry.* 4(6): 552-7, Nov 1999.
- VALDES AM, McWEENEY SK, THOMSON G. Evidence for linkage and association to alcohol dependence on chromosome 19. *Genet. Epidemiol.* 17 Suppl 1: S367-72, 1999.
- VESCOVI PP, GERRA G, PIOLI G, MINEO F, PASSERI M. Clonidine effects on Growth Hormone secretion in chronic alcoholic men. *Neuroendocrinol. Lett.* 11: 165-169, 1989.
- WALL TL, HORN SM, JOHNSON ML, ET AL. Hangover symptoms in Asian Americans with variations in the aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene. *J. Stud. Alcohol.* 61(1): 13-7, Jan 2000.
- WALTMAN C, BLEVINS LS JR, BOYD G, WAND GS. The effects of mild ethanol intoxication on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonalcoholic men. *Clin. Endocrinol. Metab.* 77(2): 518-22, Aug 1993.
- WILKINS JN, GORELICK DA, NADEMANEE K, TAYLOR A, HERZBERG DS. Hypothalamic-pituitary function during alcohol exposure and withdrawal and cocaine exposure. *Recent Dev. Alcohol.* 10: 57-71, 1992.
- YOSHIHARA E, IWAHASHI K, AMENO K, ET AL. Relationship between alcoholism and HTR2 MspI polymorphism. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 34(5): 459-64, 1999 Oct.

G. Gerra
A. Zaimovic
U. Zambelli
F. Giusti
P. Rustichelli

Centro Studi Farmaco-
 Tossicodipendenze, A.U.S.L. Parma