

# Alcool approfondimenti

## Il meccanismo d'azione

L'alcool esercita la sua azione sul cervello mediante una interferenza con specifici recettori sul complesso macromolecolare del GABA: come accade per le benzodiazepine, i barbiturici e gli aminoacidi inibitori il binding recettoriale specifico dell'alcool intensifica la capacità di legame del recettore gabaergico, permeabilizzando il neurone all'ingresso degli ioni cloro attraverso i canali controllati appunto dal recettore gabaergico.

Allo stesso modo, con una azione, capace di inibire l'uptake dell'adenosina, l'alcool sembra essere in grado di attivare la produzione di MP-ciclico con una conseguente secrezione di peptidi oppioidi dai neuroni produttori di  $\beta$ -endorfine.

Se si aggiunge a questa azione sul neurone l'interferenza dell'etanolo sui recettori NMDA, che si traduce in una inibizione del sistema degli aminoacidi eccitatori, si può cogliere quale sia il fondamento dell'azione dell'alcool come depressore del Sistema Nervoso Centrale.

Tale depressione assume, in termini comportamentali e clinici, un andamento bifasico caratterizzato da una azione disinibitoria (cioè di depressione delle inibizioni) a basse dosi e da una depressione del Sistema Nervoso Centrale in toto, a dosi elevate. Partecipano alla azione dell'alcool con effetti sulla socievolezza, sul tono dell'umore e sul controllo dell'ansia anche le interferenze sul sistema recettoriale della serotonina, dei cannabinoidi endogeni e più in generale delle catecolamine.

La modulazione del sistema colinergico, infine, sembra responsabile dell'azione sul sistema cardiovascolare, sul tratto gastroenterico e sulla capacità di termoregolazione.

## Modalità di metabolizzazione dell'alcool

La biotrasformazione dell'etanolo avviene prevalentemente a livello epatico. Circa il 90% della dose assorbita è metabolizzata dal fegato; una quantità trascurabile è soggetta a biotrasformazione intestinale o ad escrezione diretta nelle urine e nell'aria respirata (Morgan, 1979).

A livello soprattutto epatico, l'etanolo viene ossidato ad acetaldeide ( $\text{CH}_3\text{-CHO}$ ). Tale trasformazione metabolica è catalizzata sia dall'alcol deidrogenasi (ADH) per oltre il 70%, enzima del citosol dell'epatocita, che dal sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo (MEOS) per il 10-15%, il cui enzima fondamentale è il citocromo P450 (CYP2E1), mentre un ruolo marginale viene svolto dalla catalasi, per non più del 10%, quando l'alcolemia è molto elevata. A basse concentrazioni di etanolo, l'ADH è l'enzima ossidante principale, mentre ad alte concentrazioni tale ruolo è rivestito dal MEOS, un altro enzima ossidante (Goldstein, 1983). L'ossidazione è catalizzata a spese della riduzione del  $\text{NAD}^+$  per l'ADH e del  $\text{NADP}^+$  per il MEOS. Relativamente all'ADH sono state individuate tre sottoclassi enzimatiche differenti, denominate ADH I, ADH II, ed ADH III: ciascuna sottoclasse presenta diversi isoenzimi, dotati di capacità metaboliche differenti (Goedde and Agarwall, 1989). Tale variabilità renderebbe in parte ragione della corrispondente diversità interindividuale nella velocità di eliminazione dell'etanolo nel plasma.

Il MEOS presenta invece la caratteristica di aumentare la propria capacità metabolica dopo ripetute somministrazioni di etanolo, fenomeno definito "induzione enzimatica" e ritenuto alla base della "tolleranza metabolica" (Lieber and De carli, 1970). Esso ha un ruolo importante nell'alcolismo cronico quando coesiste epatopatia.

L'acetaldeide, metabolita principale dell'etanolo, non sembra possedere effetti psicoattivi, in quanto incapace di attraversare la barriera ematoencefalica, anche per la presenza di enzimi metabolizzanti a livello delle cellule endoteliali. Il 90% dell'acetaldeide,

derivata dalla biotrasformazione dell'etanolo, è ulteriormente ossidata ad acido acetico dall'enzima acetaldeide deidrogenasi (ADLH). L'acido acetico a sua volta, è metabolizzato a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O nel tessuto muscolare o convertito in acetilCoA, il quale viene poi utilizzato nella sintesi del colesterolo e degli acidi grassi. In aggiunta alle predette vie metaboliche, l'etanolo viene in parte coniugato con acido glucuronico con formazione dell'etilglucuronide, metabolita escreto con le urine (Schmitt et al., 1995).

## **Alterazione dei neurotrasmettitori**

Gli effetti neuroendocrini dell'alcool sono stati ampiamente studiati, sia in risposta alla somministrazione acuta, durante intossicazione cronica e nel periodo astinenziale (Gavaler, 1983). Una delle principali difficoltà nella ricerca sugli effetti dell'alcool deriva dalla 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 coinvolte tutte nell'azione farmacologica dell'alcool (Nutt, 1999). L'alcool 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 attività adrenergica nel cervello (Littleton, 1978; Tabakoff and Hoffman, 1980). Un incremento significativo nella secrezione delle catecolamine è stato dimostrato dopo l'assunzione acuta di etanolo (Bjorkqvist, 1975). In seguito invece si manifesta una fase ansiolitica, sedativa e di inibizione che può essere attribuita ad una azione inibitoria sui recettori degli aminoacidi eccitatori (NMDA) e a un incremento della azione GABAergica (Kostowski and Bienkowski, 1999).

Test preclinici indicano un effetto positivo degli antagonisti dei recettori NMDA nell'alcool dipendenza (autosomministrazione, astinenza, dolore) (Danysz et al., 2002). In questa seconda fase ci si troverebbe di fronte a una riduzione delle catecolamine e a un prevalere del GABA e della acetilcolina; il release di dopamina, insieme con la secrezione dei peptidi oppioidi sarebbero responsabili della azione gratificante dell'etanolo e della sua capacità di indurre dipendenza (Eckardt et al., 1998; Koob et al., 1998).

La esposizione cronica all'alcool comporterebbe una compromissione della trasmissione GABAergica (Gallegos et al., 1999) e un prevalere di quella glutamatergica, forse responsabili dei meccanismi di tolleranza, e in contemporanea un deficit dell'attività colinergica probabilmente connesso con i problemi della memoria (Nevo and Hamon, 1995). Secondo alcuni Autori lo stimolo alla secrezione di dopamina da parte dell'alcool sarebbe mediato attraverso l'attivazione dei neuroni oppioidi e la riduzione del controllo inibitorio sulla dopamina da parte del GABA (Cowen and Lawrence, 1999).

La somministrazione acuta di alcool determina anche un aumento di serotonina, ma l'abuso cronico può portare a una deplezione di questo neurotrasmettitore (Nisticò, 1990; Tollefson, 1989).

Il test con clonidina, che valuta la sensibilità alfa-adrenergica, rivela negli alcoolisti un impairment della risposta in GH, indicando una possibile alterazione 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).

L'alcool 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'alcool sono state riportate nella letteratura in relazione alla sua azione sulla fluidità della membrana neuronale (Morley and Krahn, 1987). Aumentati livelli di  $\beta$ -endorfine e di met-enkefaline sono stati osservati

durante l'assunzione acuta (Gianoulakis et al., 1996; Herz, 1997). 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'alcool (Herz, 1997; Bohn, 1992).

## **Alcool e asse HPA**

Sin dal 1966 aumentate risposte del corticosterone dopo somministrazione di etanolo sono state osservate nell'animale da esperimento (Ellis, 1966). Anche i ritmi circadiani del corticosterone sembrano essere alterati nell'animale esposto cronicamente all'alcool (Kakihana and Moore, 1976). L'assunzione di alcool nell'uomo produce un immediato aumento del cortisolo plasmatico (Linkola et al., 1978). Nei pazienti alcolisti la incrementata secrezione di cortisolo sarebbe responsabile di quei segni di iper-surrenalismo definiti pseudo sindrome di Cushing (Mendoza et al., 1998). L'azione dell'alcool sulla secrezione del cortisolo é mediata dalla stimolazione di ACTH (Mendelson et al., 1966; Mendelson et al., 1971) e probabilmente attraverso un coinvolgimento del CRF. L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), riconosciuta in studi più recenti, sembra essere la causa degli effetti immunosoppressivi dell'alcool (Pruett et al., 1998).

La risposta ipofisaria dell'ACTH durante l'astinenza da alcool risulta alterata, facendo ipotizzare una riduzione delle riserve in questi pazienti. Il test al naloxone, effettuato in soggetti alcoolisti 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-oppio-melanocortina (Inder et al., 1995). Al contrario, la risposta del cortisolo a una stimolazione con ACTH rivela una normale funzione surrenalica.

La incapacità a rispondere allo stress con l'attivazione dell'asse HPA nella intossicazione da alcool protratta è stata descritta da altri (Waltman et al., 1993). Anche le catecolamine della midollare del surrene appaiono incrementate dall'ingestione acuta di alcool (Pohorecky et al., 1974).

Sembrano inoltre esserci alcune evidenze sperimentali che indicano che gli individui che hanno un padre alcolista hanno più alti livelli basali di cortisolo ed hanno una risposta al naloxone (antagonista oppioide) maggiore delle persone che, viceversa, non hanno avuto un padre con problemi di dipendenza alcolica.

Queste ricerche suggeriscono che gli individui con una più alta vulnerabilità per l'alcolismo abbiano anche un'alterazione dinamica dell'asse HPA e confermano un ruolo del sistema oppioide nella dipendenza alcolica (Hernandez-Avila et al., 2002)

## **Alcool e controllo della funzione gonadica**

E' stato già ben documentato che l'alcool e il suo metabolita acetaldeide influenzano la funzione gonadica nel maschio (Cobb et al., 1978), ma non del tutto chiare sono le vie di interazione tra alcool e gonadi. Il metabolismo dei fattori di ossido-riduzione e della vitamina A, alterato dall'alcool, sarebbe capace di spiegare il danno della spermatogenesi e della biosintesi del testosterone indotti dalla esposizione all'etanolo (Gavaler et al., 1980; Chiao et al., 1981).

A dispetto di una ridotta funzione gonadica i soggetti alcolisti mostrano, secondo alcuni, livelli non elevati di gonadotropine e risposte di LH compromesse al clomifene e all'LHRH ipotalamico (Gavaler, 1983). La sovrapproduzione surrenalica dei precursori degli steroidi sessuali, con una incapacità dell'organismo ad aromatizzare gli estrogeni e a trasformarli in androgeni é stata rilevata in alcuni alcolisti cronici (Martinez-Riera et al.,

1995), consentendo di spiegare i tratti di femminizzazione che si osservano talvolta negli alcolisti stessi.

Nei soggetti di sesso femminile l'esposizione acuta all'alcool provocherebbe una riduzione del progesterone e un transitorio rialzo della prolattina (Sarkola et al., 1999).

L'ipofunzionalità gonadica è stata descritta anche in donne alcoliste in associazione con oligoamenorrea e in alcuni casi di infertilità (Mello et al., 1983; Bo et al., 1982).

Diminuzioni dei livelli plasmatici di estradiolo e progesterone durante l'abuso di alcool si manifestano attraverso un disturbo nella ritmicità ovarica. (Ellingboe, 1987). Questa carenza di estrogeni è stata misurata anche in soggetti esposti all'alcool che presentano livelli immodificati di LH e nei quali la risposta di LH all'LHRH è conservata, suggerendo che il deficit degli steroidi non sia connesso a una alterazione dell'asse HPG, ma piuttosto ad alterazioni del metabolismo epatico, gonadico e surrenalico (Ellingboe, 1987). Altri studi invece attribuiscono le disfunzioni mestruali nelle donne affette da alcoolismo a diminuiti o assenti picchi di LH con il caratteristico andamento mensile (Bo et al., 1982). Nella donna che abusa di alcohol nel periodo precedente la menopausa si è osservata un aumento della conversione di androstenedione in testosterone, con segni di iperandrogenismo (Sarkola et al., 2000).

## **Alcool, GH e PRL**

La somministrazione di alcool in soggetti normali e alcolisti diminuisce o blocca il release dell'ormone della crescita (Gavaler, 1983) e l'esposizione a elevate dosi di etanolo nell'animale da esperimento influenzano la secrezione spontanea di GH. Il disturbo epatico cronico negli alcolisti può associarsi con elevati livelli basali di GH, ma con diminuite risposte di GH alla stimolazione degli alfa-2-adrenorecettori con il test alla clonidina (Vescovi et al., 1989). Sono state osservate inoltre risposte anomale del GH a stimoli aspecifici come il TRH, che nei soggetti normali sono incapaci di incrementare la secrezione dell'ormone (Van Thiel et al., 1975).

Contrastanti i dati inerenti le modificazioni della PRL indotte dall'etanolo. Un transitorio rialzo della prolattina, come si è accennato in precedenza, è stato riportato nel corso della esposizione acuta all'alcool (Sarkola et al., 1999). Secondo studi meno recenti, la prolattina sembra non essere influenzata dalla somministrazione acuta di etanolo (Earl et al., 1976). Loosen e Prange, al contrario, riportavano evidenze di ridotti livelli basali di PRL e diminuite risposte di PRL al TRH negli alcolisti (Garbutt et al., 1995). I pazienti con cirrosi presentano elevati livelli basali di PRL e diminuite risposte di PRL al TRH; in contrasto, soggetti alcolisti con normali funzioni del fegato mostrano livelli basali di PRL diminuiti e aumentate risposte al TRH (Van Thiel et al., 1979). Ancora recentemente la PRL è stata trovata immodificata durante l'esposizione all'alcool (Ekman et al., 1996).

Secondo altri Autori invece i soggetti alcoolisti presenterebbero una iperprolattinemia (Seilcovich et al., 1991; Seki et al., 1997, Mello et al., 1988): tale rialzo della PRL, quando non rientri nel corso della astensione dall'alcool sarebbe un segno prognostico negativo.

## **Alcool e funzione tiroidea**

Non è facile interpretare i dati ottenuti dagli studi del metabolismo della tiroide in relazione agli effetti dell'etanolo; infatti, i risultati delle ricerche endocrine negli alcolisti sono influenzati dai cambiamenti metabolici dell'epatopatia, che già sono stati considerati come interferenze significative per altri ormoni. Diminuiti livelli di tiroxina (T4) di triiodotironina (T3) nel siero sono stati riportati dopo la somministrazione di alcool a livello sperimentale (Israel et al., 1979). A dispetto dei dati che suggeriscono una ridotta funzione tiroidea negli alcolisti, l'etanolo è stato dimostrato capace di aumentare l'uptake di iodio da

parte della tiroide (Mello et al., 1988). Una alterazione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide sembra essere stata verificata da altri studi sugli alcolisti, che mostravano una diminuita risposta del TSH al TRH (Van Thiel et al., 1979). In studi più recenti si conferma una azione soppressiva dell'alcool sui picchi di TSH, in particolare sul rialzo notturno dell'ormone (Wright et al., 1975; Ekma et al., 1996).

### **Alcool, vasopressina e ossitocina.**

Livelli ridotti di vasopressina sono stati dimostrati dopo l'assunzione di alcool; l'immediato effetto diuretico dell'etanolo, connesso verosimilmente con la soppressione della vasopressina, è ben conosciuto da diversi anni (Linkola et al., 1977). L'abuso cronico di alcool diminuisce la secrezione di vasopressina, influenzando il suo controllo ipotalamico (Marquis et al., 1975). I dati sperimentali mostrano la capacità dell'etanolo di inibire acutamente anche il release di ossitocina, ma scarsi sono i risultati disponibili in condizioni cliniche (Wagner and Fuchs, 1968).

### **Alcool e pancreas endocrino**

Dal 1963 è stata descritta la capacità dell'alcool di produrre una grave ipoglicemia (Piccardo et al., 1979). L'alcool aumenta la secrezione basale di insulina e aumenta le risposte di insulina alla assunzione del glucosio e allo stimolo con tolbutamide (Metz et al., 1969). La intolleranza al glucosio evidenziata nell'insufficienza epatica, al contrario, può essere dovuta al contemporaneo aumento dei livelli di glucagone (Thoma et al., 1996).

### **Alcool e sistema immunitario**

L'esposizione acuta a dosi elevate di alcool interferisce sulle risposte agli stimoli della interleuchina-8 e del Tumor Necrosis Factor-alpha: questo potrebbe spiegare la ridotta capacità di migrazione e attivazione dei neutrofili, con una conseguente abbassata soglia delle difese contro le infezioni nel corso della intossicazione alcoolica acuta (Arbabi et al., 1999).

Interferenze dell'alcool, sia assunto acutamente che cronicamente, sui linfociti T e B, sull'attività natural killer, sulla funzione monocitario-macrofagica sono state di volta in volta riportate dalla letteratura, con una associata alterazione della risposta infiammatoria, della secrezione delle citochine e delle risposte agli stimoli antigenici (Szabo, 1999).

### **Effetti comportamentali ed effetti attesi**

Gli effetti dell'alcool sulla sfera psicologica delle persone che lo assumono in quantità moderata, sono stati studiati da Peele e Brodsky (2000). Gli autori sottolineano che i consumatori moderati lo usano per curare vari problemi: di salute (tosse, raffreddore...), di umore (depressione), per ridurre lo stress, per facilitazione dell'integrazione sociale e per incrementare le capacità di socializzazione, l'alcol può esser assunto anche allo scopo di migliorare il funzionamento cognitivo ed aumentare le prestazioni lavorative.

In generale sia gli individui con uso problematico di alcol, sia gli alcolisti veri e propri si aspettano dall'utilizzo dell'alcool un miglioramento del tono dell'umore e un aiuto psicologico nei rapporti sociali.

Il forte consumo di alcool, documentato tra la popolazione studentesca dei college, sembrerebbe correlare positivamente con elevate aspettative sociali ed alta desiderabilità :

il bere alcolici sarebbe quindi sia un comportamento atteso quanto accettato e condiviso tra gli studenti (Jackson e Matthews, 1988). Si è evidenziato, inoltre, che un elevato consumo alcolico è positivamente correlato con la dimensione "estroversione" dell'EPI i cui sotto-fattori suggeriscono che l'impulsività e la socievolezza possano predire in maniera indipendente l'una dall'altra, l'abuso alcolico.

Alcuni studi (Rosenwasser, 2001) suggeriscono che l'alcool eserciti influenze dirette sul ritmo circadiano del sonno e della veglia. Gli effetti dell'alcool sarebbero simili a quelli dei farmaci antidepressivi, e sarebbero mediati, almeno in parte, da un'alterazione del sistema serotoninergico che riveste un'importante ruolo nella regolazione del ritmo sonno-veglia.

È risaputo che l'alcool ha effetti ansiolitici e disinibitori sul comportamento, attraverso la sua azione sulle strutture subcorticali, implicate nella regolazione della rabbia e dell'aggressività (Lyvers, 2000).

I dati di un recente studio sembrano supportare l'esistenza di una comorbidità tra disturbo bipolare ed abuso alcolico nei pazienti con fobia sociale. Gli effetti di socializzazione e disinibizione che molti fobici sociali riferiscono possono essere mediati da un'elevazione del tono dell'umore indotta dall'alcol. La presenza di una "diatesi bipolare" nei pazienti con ansia sociale può spiegare la loro aumentata suscettibilità all'alcol e l'abuso alcolico può anche essere letto come un tentativo di superare le difficoltà sociali connesse al loro disturbo (Perugi et al. 2002).

In una ricerca condotta da Soderpalm e De Wit (2002) è stato dimostrato come in un gruppo di soggetti che avevano consumato alcol lo stress aumentava gli effetti di sedazione e diminuiva gli effetti stimolanti. Questo ha portato a concludere che a dosi relativamente elevate di alcol (etanolo) lo stress incrementa gli effetti sedativi dell'alcool stesso pur non incrementando il desiderio per l'assunzione di altre quantità di alcol.

### Gli stadi dell'intossicazione

Gli effetti indotti dall'assunzione di alcool dipendono in larga misura dalla quantità di alcool assunta. La tabella che segue riassume gli effetti principali prodotti da questa sostanza in relazione alla quantità.

Q.tà di alcool puro assunto (ml)	Alcolemia mg/100ml	Stadio	Quadro clinico
< 30	10-50	<b>Sobrietà</b>	Comportamento quasi normale o con variazioni apprezzabili solo con test particolari
30-40	30-120	<b>Euforia</b>	Stato di ebbrezza, più notevole in caso di ipoglicemia, loquacità
40-60	90-250	<b>Eccitazione</b>	Instabilità emozionale, diminuzione delle inibizioni. Discorsi incoerenti. Perdita di giudizio critico. Diminuzione della memoria e della capacità di comprensione. Diminuzione delle risposte sensorie e aumento dei tempi di reazione. Incoordinazione motoria apprezzabile (deambulazione incerta)
60-150	180-300	<b>Confusione</b>	Disorientamento, stato confusionale, vertigini. Stati emozionali esagerati (paura, irascibilità, angoscia, ecc.).

			Salivazione e sudorazione profuse. Disturbi sensoriali (diplopia, midriasi) e percettivi di colore, forma, moto, dimensioni. Ipoalgesia. Ipotermia. Disturbi dell'equilibrio. Incoordinazione motoria. Andatura barcollante. Difficoltà di eloquio.
80-160	270-400	<b>Torpore "stupore alcolico"</b>	Apatia, ipotonia pre-paralitica. Notevole iporefflessia. Notevole incoordinazione motoria, incapacità di stare in piedi e di camminare. Vomito. Incontinenza di feci e urine. Compromissione della coscienza, torpore e sonno.
150-250	350-500	<b>Coma</b>	Perdita della coscienza complicata da acidosi metabolica. Ipotermia. Incontinenza di feci e urine. Insufficienza circolatoria e respiratoria. Danni epatici, acidosi, dispnea, collasso circolatorio.
>500		<b>Morte</b>	Paralisi respiratoria terminale

Fonte: Cima e Rodighiero, 2001. In: Cibir M, Mazzi M, Rampazzo L, Serpelloni G (a cura di). *L'Alcoologia. Nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Grafiche Leardini Editore, 2001, p.67.*

### Le conseguenze a lungo termine dell'assunzione di alcool in campo psichiatrico

L'assunzione continua di alcool determina alterazioni ingravescenti della personalità con modificazioni del carattere (litigiosità, violenza) e del senso etico; i rapporti interpersonali peggiorano, compare una tendenza all'isolamento sociale con ricadute negative sia in ambito sociale che lavorativo.

Si osserva con una certa frequenza un'associazione di comorbidità psichiatrica tra disturbo da uso di alcool e disturbi psichiatrici di Asse II. (Aguglia e Spazzapan, , 2001).

Nella tabella che segue vengono riportati i disturbi psichiatrici derivanti da una persistente e prolungata assunzione di alcool. Per un approfondimento dei criteri diagnostici è possibile fare riferimento al DSM IV e DSM IV R.

- <b>Delirium</b>	Si manifesta in soggetti con una storia di abuso oscillante tra i 5 e i 15 anni
- <b>Demenza persistente indotta da alcool</b>	Caratterizzata da una compromissione della memoria a breve e a lungo termine, con difficoltà nell'apprendimento, nel controllo degli impulsi e con alterazioni a carico della visuopercezione
- <b>Disturbo amnestico persistente indotto da alcool</b>	Conosciuto come Sindrome di Wernicke e di Korsakoff è caratterizzata da gravi lesioni della sostanza grigia periventricolare e periacquedottale
- <b>Disturbo psicotico indotto da alcool</b>	Si manifesta con allucinazioni visive o uditive che hanno un esordio acuto e che provocano una profonda angoscia

- <b>Disturbo dell'umore indotto da alcool</b>	Si possono manifestare con episodi francamente depressivi o maniacali o misti
- <b>Disturbo d'ansia indotto da alcool</b>	L'alcool può peggiorare un quadro ansioso preesistente, specie nelle situazioni di astinenza
- <b>Disfunzione sessuale indotta da alcool</b>	L'alcool interferisce negativamente sulla prestazione sessuale, compromettendo il desiderio, l'eccitamento e l'orgasmo
- <b>Disturbo del sonno indotto da alcool</b>	Dopo una prima fase di sonnolenza e di caduta della vigilanza segue una seconda fase caratterizzata da aumento della vigilanza, sonno agitato e sogni angoscianti.

## APPENDICE

### Articoli chiave nella genetica dell'alcolismo

<b>Laine et al., 2001 - Alcohol Alcohol</b>	The allele A1 of the D2 dopamine receptor gene is associated with high dopamine transporter density in detoxified alcoholics
<b>Madrid et al., 2001 - Alcohol</b>	Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism
<b>Lu et al., 2001 - Alcohol Clin Exp Res</b>	Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder
<b>Gorwood, 2000 - J Soc Biol</b>	Contribution of genetics to the concept of risk status for alcohol dependence
<b>Bau et al., 2000 - Am J Med Genet</b>	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
<b>Hesegawa et al., 2002 - J Neural Transm</b>	Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2
<b>Preuss et al., 2001 - Biol Psychiatry</b>	Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample.
<b>Matsushita et al., 2001-Am J Med Genet</b>	Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism.
<b>Thompson et al., 2000- Alcohol</b>	Serotonin transporter gene polymorphisms in alcohol dependence.
<b>Hwu and Chen, 2000-Am J Med Genet</b>	Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems
<b>Buydens-Branchey et al., 1999</b>	Serotonergic function in cocaine addicts:

	prolactin responses to sequential D, L-fenfluramine challenges
<b>Samochowiec et al., 1999- Psychiatry Res</b>	Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism
<b>Parsian, 1999 - Genomics Feb 1; 55 (3):290-5</b>	Sequence analysis of exon 8 of MAO-A gene in alcoholics with antisocial personality and normal controls
<b>Kauhanen et al., 2000</b>	Mutazione del gene che codifica per l'enzima COMPT.
<b>Sander, 1998</b>	Mutazione del gene che codifica per l'enzima tirosinidrossilasi
<b>Schuckit et al., 1999</b>	Mutazione del gene che codifica per il transporter di una subunità del Gaba
<b>Town et al., 1999</b>	Alterazione del gene che codifica per i recettori $\mu$
<b>Chrostek e Szmitkowski, 1998</b>	Polimorfismo genetico. Alterazioni meccanismi metabolici che sono connessi alla trasformazione dell'alcool in acetaldeide e acido acetico
<b>Enoch e Goldman, 1999</b>	Studi gemellari rispetto al manifestarsi dell'alcolismo
<b>Gelernter et al., 1993</b>	Elevato indice di ereditarietà dell'alcolismo
<b>Gerra et al., 1999-J. of Studies on Alcohol</b>	Experimentally induced Aggressiveness in adult children of alcoholics (ACOAs): preliminary behavioral and neuroendocrine findings
<b>True et al., 1999</b>	Predisposizione alla dipendenza estesa a più sostanze tra i parenti di primo grado degli alcolisti

## Bibliografia

- Aguglia E, Spazzapan B. Alcool e disturbo mentale: epidemiologia e diagnosi. In: Cibin M, Mazzi M, Rampazzo L, Serpelloni G (a cura di). L'alcolologia nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Grafiche Leardini ed., 2001
- Arbabi S, Garcia I, Bauer GJ, Maier RV Alcohol (ethanol) inhibits IL-8 and TNF: role of the p38 pathway. *J Immunol* 1999 Jun 15;162(12):7441-5
- Basavarajappa BS, Saito M, Cooper TB, Hungund BL. Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Dec 15;1535(1):78-86.
- Bjorkqvist SE Clonidine in alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* 1975 Oct;52(4):256-63
- Bo WJ, Krueger WA, Rudeen PK, Symmes SK Ethanol-induced alterations in the morphology and function of the rat ovary. *Anat Rec* 1982 Feb;202(2):255-60
- Bohn M.J., "Psychoneuroendocrinology", Proceedings of the XXIII ISPNE, Madison, Wisconsin, p. 123 (1992).
- Chiao YB, Johnston DE, Gavaler JS, Van Thiel DH Effect of chronic ethanol feeding on testicular content of enzymes required for testosteronegenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1981 Spring;5(2):230-6
- Cibin M, Mazzi M, Rampazzo L, Serpelloni G (a cura di). L'alcolologia nell'ambulatorio del medico di medicina generale. Grafiche Leardini ed., 2001
- Cobb CF, Ennis MF, Van Thiel DH, Gavaler JS, Lester R Acetaldehyde and ethanol are direct testicular toxins. *Surg Forum* 1978;29:641-4
- Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Carai MM, Gessa L. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jan;159(2):181-7
- Cowen MS, Lawrence AJ The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 Oct;23(7):1171-212
- Danysz W, Parsons CG, Jirgensons A, Kauss V, Tillner J. Amino-Alkyl-Cyclohexanes as a Novel Class of Uncompetitive NMDA Receptor Antagonists. *Curr Pharm Des*. 2002;8(10):835-43.
- Earll JM, Gaunt K, Earll LA, Djuh YY Effect of ethyl alcohol on ionic calcium and prolactin in man. *Aviat Space Environ Med* 1976 Aug;47(8):808-10
- Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hoffman PL, Kalant H, Koob GF, Li TK, Tabakoff B Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 Aug;22(5):998-1040
- Ekman AC, Vakkuri O, Ekman M, Leppaluoto J, Ruokonen A, Knip M Ethanol decreases nocturnal plasma levels of thyrotropin and growth hormone but not those of thyroid hormones or prolactin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jul;81(7):2627-32
- Ellingboe J Acute effects of ethanol on sex hormones in non-alcoholic men and women. *Alcohol Alcohol* 1987;Suppl 1:109-16
- Ellis FW Effect of ethanol on plasma corticosterone levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1966 Jul;153(1):121-7
- Esel E, Kose K, Turan MT, Basturk M, Sofuoglu S, Aslan SS, Yabanoglu I, Gonul AS, Yazici C. Monoamine oxidase-B activity in alcohol withdrawal of smokers: is there any relationship with aggressiveness? *Alcohol Alcohol*. 2002 May-Jun;37(3):272-6.
- Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ. Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002 Apr;26(4):558-64.

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* 1999 Dec;291(3):1045-53

Garbutt JC, Miller LP, Mundle L, Senger M, Mason GA Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in young men at high or low risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1995 Oct;19(5):1133-40

Gavaler JS, Ethanol tolerance and dependence: Endocrinological aspects. Cicero TJ eds. NIAAA, Washington DC pp. 13, 1983

Gavaler JS, Van Thiel DH, Lester R Ethanol: a gonadal toxin in the mature rat of both sexes. *Alcohol Clin Exp Res* 1980 Jul;4(3):271-6

Gianoulakis C, de Waele JP, Thavundayil J Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol* 1996 Jan-Feb;13(1):19-23

Goedde HW, Agarwall DP. Alcoholism: biomedical and genetic aspects, Pergamon Press, New York, p.364, 1989

Goldstein DB. Pharmacology of alcohol, Oxford University Press, New York, p.3, 1983

Gordon GG, Olivo J, Rafil F, Southren AL Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 Jun;40(6):1018-26

Gorwood P. [Contribution of genetics to the concept of risk status for alcohol dependence] *J Soc Biol.* 2000;194(1):43-9. Review. French.

Hernandez-Avila CA, Oncken C, Van Kirk J, Wand G, Kranzler HR. Adrenocorticotropin and cortisol responses to a naloxone challenge and risk of alcoholism. *Biol Psychiatry.* 2002 Apr 15;51(8):652-8.

Hernandez-Lopez C., Farre M., Roset PN, Menoyo E., Pizarro N., Ortuno J., Torrens M., Cami J., De La Torre R. 3, 4- Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *J. Pharmacol Exp Ther* 2002 Jan; 300 (1): 236-44

Herz A Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Jan;129(2):99-111

Hungund BL, Basavarajappa BS, Vadasz C, Kunos G, Rodriguez de Fonseca F, Colombo G, Serra S, Parsons L, Koob GF. Ethanol, endocannabinoids, and the cannabinoidergic signaling system. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002 Apr;26(4):565-74.

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 (Oxf)* 1995 Sep;43(3):283-90

Israel Y, Walfish PG, Orrego H, Blake J, Kalant H Thyroid hormones in alcoholic liver disease. Effect of treatment with 6-n-propylthiouracil. *Gastroenterology* 1979 Jan;76(1):116-22

Irwin M, Gillin JC, Dang J, Weissman J, Phillips E, Ehlers CL. Sleep deprivation as a probe of homeostatic sleep regulation in primary alcoholics. *Biol Psychiatry.* 2002 Apr 15;51(8):632-41.

Jackson C P, Matthews G. The prediction of habitual alcohol use from alcohol related expectancies and personality. *Alcohol Alcohol* 1988; 23 (4): 305-14

Kakihana R, Moore JA Circadian rhythm of corticosterone in mice: the effect of chronic consumption of alcohol. *Psychopharmacologia* 1976 Apr 15;46(3):301-5

Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyttia P, Merlo-Pich E, Weiss F Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 Feb;22(1):3-9

Kornreich C, Blairy S, Philippot P, Hess U, Noel X, Streel E, Le Bon O, Dan B, Pelc I, Verbanck P. Deficits in recognition of emotional facial expression are still present in alcoholics after mid- to long-term abstinence. *J Stud Alcohol* 2001 Jul;62(4):533-42

Kostowski W, Bienkowski P Discriminative stimulus effects of ethanol: neuropharmacological characterization. *Alcohol* 1999 Jan;17(1):63-80

Laine TP, Ahonen A, Rasanen P, Pohjalainen T, Tiihonen J, Hietala J. The A1 allele of the D2 dopamine receptor gene is associated with high dopamine transporter density in detoxified alcoholics. *Alcohol* 2001 May-Jun;36(3):262-5.

Lieber CS, De Carli LM. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J Biol Chem*, 245, p.2505, 1970

Linkola J, Fyhrquist F, Forsander O Effects of ethanol on urinary arginine vasopressin excretion in two rat strains selected for their different ethanol preferences. *Acta Physiol Scand* 1977 Sep;101(1):126-8

Linkola J, Ylikahri R, Fyhrquist F, Wallenius M Plasma vasopressin in ethanol intoxication and hangover. *Acta Physiol Scand* 1978 Oct;104(2):180-7

Littleton J Alcohol and neurotransmitters. *Clin Endocrinol Metab* 1978 Jul;7(2):369-84

Madrid GA, MacMurray J, Lee JW, Anderson BA, Comings DE. Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol*. 2001 Feb;23(2):117-22.

Lyvers M. Cognition, emotion, and the alcohol--aggression relationship: comment on Giancola (2000) *Exp Clin Psychopharmacol* 2000 Nov; 8 (4): 607-8; discussion 612-7

Marquis C, Marchetti J, Burlet C, Boulange M Effect of repeated alcohol administration on urine secretion and antidiuretic hormone in rats *C R Seances Soc Biol Fil* 1975;169(1):154-61

Martinez-Riera A, Santolaria-Fernandez F, Gonzalez Reimers E, Milena A, Gomez-Sirvent JL, Rodriguez-Moreno F, Gonzalez-Martin I, Rodriguez-Rodriguez E Alcoholic hypogonadism: hormonal response to clomiphene. *Alcohol* 1995 Nov-Dec;12(6):581-7

Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, Koda M, Udagawa A, Kadowaki Y, Inoue M, Sagayama A, Umeki K. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med* 2001 Nov;138(5):332-7

Mello NK, Bree MP, Mendelson JH, Ellingboe J, King NW, Sehgal P Alcohol self-administration disrupts reproductive function in female macaque monkeys. *Science* 1983 Aug 12;221(4611):677-9

Mello NK, Mendelson JH, King NW, Bree MP, Skupny A, Ellingboe J Alcohol self-administration by female macaque monkeys: a model for study of alcohol dependence, hyperprolactinemia and amenorrhea. *J Stud Alcohol* 1988 Nov;49(6):551-60

Mendelson JH, Ogata M, Mello NK Adrenal function and alcoholism. I. Serum cortisol. *Psychosom Med* 1971 Mar-Apr;33(2):145-57

Mendelson JH, Stein S, McGuire MT Comparative psychophysiological studies of alcoholic and nonalcoholic subjects undergoing experimentally induced ethanol intoxication. *Psychosom Med* 1966 Jan-Feb;28(1):1-12

Mendoza H, Gorraiz B, Lozano A, Acha V Alcohol induced pseudo-Cushing's syndrome versus cushingoid phenotype *An Med Interna* 1998 Mar;15(3):172-3

Metz R, Berger S, Mako M Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol. An apparent islet-priming effect. *Diabetes* 1969 Aug;18(8):517-22

Morgan MY. Alcohol and the liver, *J Hum Nutr*, 33, p.350, 1979

Morley J.E. and D.D. Krahn, Handbook of Clinical Psychoneuroendocrinology (C.B. Nemeroff and P.T. Loosen, eds.), Wiley and Sons Press, New York, p. 34 (1987).

Nevo I, Hamon M Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995 Apr;26(4):305-36; discussion 337-42

Nisticò G., Neuropsicofarmacologia (G. Nisticò, ed.), Pythagora Press, Rome, p. 519 (1990).

Nutt D Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. *Br J Psychiatry* 1999 Aug;175:114-9

O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 2001 Nov;25(11):1673-82

Peele S., Brodsky A. Exploring psychological benefits associated with moderate alcohol use: a necessary corrective to assessment of drinking outcomes? *Drug Alcohol Depend* 2000 Nov 1; 60 (3): 221-47

Perugi G, Frare F., Madaro D., Maremmani I., Akiskal HS Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 2002 Feb; 68 (1): 33-9

Piccardo MG, Marchetti AM, Breda E [Effect of cyclic somatostatin on ethanol-induced hypoglycemia]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1979 Jun 30;55(11):1049-52

Pohorecky LA, Jaffe LS, Berkeley HA Effects of ethanol on the adrenal medulla of the rat. *Pharmacology* 1974;12(6):340-6

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* 1998;63(13):1137-46

Rodriguez de Fonseca F, Roberts AJ, Bilbao A, Koob GF, Navarro M. Cannabinoid receptor antagonist SR141716A decreases operant ethanol self administration in rats exposed to ethanol-vapor chambers. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1999 Dec;20(12):1109-14

Rosenwasser AM. Alcohol, antidepressant, and circadian rhythms. Human and animal models. *Alcohol Res Health* 2001; 25 (2): 126-35

Sarkola T, Fukunaga T, Makisalo H, Peter Eriksson CJ Acute effect of alcohol on androgens in premenopausal women. *Alcohol Alcohol* 2000 Jan;35(1):84-90

Sarkola T, Makisalo H, Fukunaga T, Eriksson CJ Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 Jun;23(6):976-82

Schmitt G, Aderjan R, Keller T et al. Ethyl glucuronide: an unusual ethanol metabolite in humans. Synthesis, analytical data, and determination in serum and urine. *J Anal Toxicol*, 19, 91, 1995.

Seilicovich A, Duvilanski B, Debeljuk L, Lasaga M, Pisera D, Afione S, Traktenberg R, Diaz MC Possible role of vasoactive intestinal peptide in the hyperprolactinemia induced by ethanol. *Regul Pept* 1991 Mar 26;33(1):39-44

Seki M, Yoshida K, Kashimura M A study on sexual dysfunction in female patients with alcoholics *Nippon Rinsho* 1997 Nov;55(11):3035-9

Soderpal AH, De Wit H. Effects of stress and alcohol on subjective state in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2002 Jun; 26 (6):818-26

Szabo G Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol* 1999 Nov-Dec;34(6):830-41

Tabakoff B, Hoffman PL, Alcohol tolerance and dependence. Rigter H, Crabbe J eds., Elsevier, Amsterdam, pp. 112, 1980.

Thoma ME, Glauser J, Genuth S Persistent hypoglycemia and hyperinsulinemia: caution in using glucagon. *Am J Emerg Med* 1996 Jan;14(1):99-101

Tollefson GD Serotonin and alcohol: interrelationships. *Psychopathology* 1989;22 Suppl 1:37-48

Van Thiel DH, Gavalier JS, Lester R, Loriaux DL, Braunstein GD Plasma estrone, prolactin, neurophysin, and sex steroid-binding globulin in chronic alcoholic men. *Metabolism* 1975 Sep;24(9):1015-9

Van Thiel DH, Gavaler JS, Paul GM, Smith WI Jr Disulfiram-induced disturbances in hypothalamic-pituitary function. *Alcohol Clin Exp Res* 1979 Jul;3(3):230-4

Vescovi P.P., Gerra G., Pioli G., Mineo F., Passeri M.. Clonidine effects on Growth Hormone secretion in chronic alcoholic men. *Neuroendocrinol. Lett.* 11: 165-169 - 1989.

Wagner G, Fuchs AR Effect of ethanol on uterine activity during suckling in post-partum women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1968 May;58(1):133-41

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* 1993 Aug;77(2):518-22

Wright J, Merry J, Fry D, Marks V Pituitary function in chronic alcoholism. *Adv Exp Med Biol* 1975;59:253-5