

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο της εξάρτησης

Η εξάρτηση θεωρείται παραδοσιακά ως ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο, αλλά το πολυπαραγοντικό (βιοψυχοκοινωνικό) μοντέλο το οποίο έχει διατυπωθεί για την αιτιολογία της έχει έναν *απαγωγικό* χαρακτήρα, που προέρχεται από την ανάγκη διεπιστημονικής συνεύρεσης και συνεργασίας διαφόρων επαγγελματιών από διαφορετικούς επιστημονικούς τομείς. Η παρούσα εργασία ανασκοπεί τις σημαντικότερες έρευνες της πρόσφατης βιβλιογραφίας που οδηγούν στην οικοδόμηση ενός *επαγωγικού* πολυπαραγοντικού μοντέλου, εστιάζοντας στις αλληλεπιδράσεις των βιολογικών, των ψυχολογικών και των κοινωνικών παραγόντων της εξάρτησης. Όλες οι σύγχρονες έρευνες για τον μηχανισμό της εξάρτησης έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η εξάρτηση αποτελεί μια χρόνια ασθένεια του εγκεφάλου, επειδή οι εξαρτησιογόνες ουσίες προκαλούν σοβαρές μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις διαφόρων εγκεφαλικών δομών, ιδιαίτερα δε του συστήματος ανταμοιβής, το οποίο ελέγχει τις ορμές και τις επιθυμίες του ατόμου αλλά και του προμετωπιαίου φλοιού που επιλέγει τις συμπεριφορές ικανοποίησης αυτών των ορμών και των επιθυμιών, ανάλογα με την εμπειρία, τη μάθηση και τους μακροχρόνιους στόχους της συμπεριφοράς, οι οποίοι δομούνται στο αναπτυσσόμενο άτομο μέσω των οικογενειακών, των κοινωνικών και άλλων περιβαλλοντικών επιδράσεων. Οι σύγχρονες γενετικές έρευνες φωτίζουν τις εν λόγω αλληλεπιδράσεις, καταδεικνύοντας πώς τα γονίδια που ελέγχουν τους βιολογικούς μηχανισμούς της επιθυμίας και της ευχαρίστησης, κυρίως μέσω της ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης, αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες για να διαμορφώσουν έναν *ενδοφαινότυπο*, ευάλωτο τόσο στην εξάρτηση όσο και σε άλλες επικίνδυνες ή παθολογικές συμπεριφορές.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξάρτηση από τα ναρκωτικά αναφέρεται συχνά ως ένα «πολυπαραγοντικό» φαινόμενο, στο οποίο αλληλεπιδρούν ενδογενείς και εξωγενείς (περιβαλλοντικοί) παράγοντες που «προδιαθέτουν» στην εμφάνιση της διαταραχής. Ο όρος «πολυπαραγοντικός», ωστόσο, είναι μια μαθηματική έννοια, που χρησιμοποιείται όταν επιχειρείται η περιγραφή μοντέλων στα οποία δεν μπορούν να καθοριστούν άμεσες αιτιακές σχέσεις, συνήθως λόγω λανθανουσών ή άγνωστων μεταβλητών. Όσο όμως οι γνώσεις μας για την εξάρτηση αυξάνονται, όσο οι μηχανισμοί της διευκρινίζονται, ο ρόλος των ενδογενών και των εξωγενών παραγόντων συνδέεται αιτιακά με την εξαρτητική συμπεριφορά και η ασάφεια του όρου «πολυπαραγοντικός» αντικαθίσταται από τη σαφήνεια της περιγραφής αιτίων και αποτελεσμάτων.

Θα μπορούσαμε λοιπόν, με βάση την αυξανόμενη γνώ-

ση μας, να διαμορφώσουμε μια θεωρία για την εξάρτηση που να περιλαμβάνει και την αιτιολογία της; Έως τώρα δεν έχει διατυπωθεί σαφώς μια ολοκληρωμένη επιστημονική θεωρία με εξηγητική και προβλεπτική ισχύ. Η υιοθέτηση του «βιο-ψυχο-κοινωνικού» μοντέλου της εξάρτησης κατά τη δεκαετία του 1970, που ακολούθησε τη χρήση του όρου στην Ψυχιατρική ως αντίδραση στη διαφαινόμενη υποταγή της Ψυχιατρικής στο βιοϊατρικό μοντέλο,¹ διακήρυξε έναν θεωρητικό πλουραλισμό που έκανε δύσκολη τη διαμόρφωση μιας συνθετικής θεωρίας.

Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο (ΒΨΚ) που στηρίχθηκε σε αυτή τη θεωρητική βάση είναι ένα *απαγωγικό* μοντέλο, το οποίο δέχεται αξιωματικά την πολυπαραγοντική φύση της εξάρτησης χωρίς να έχει διερευνήσει εμπειρικά ή πειραματικά τις επί μέρους σχέσεις των παραγόντων της. Το ΒΨΚ έχει υποστεί ισχυρή κριτική, ιδιαίτερα ως προς τον εκλεκτικισμό του. Ο πλουραλισμός του ΒΨΚ μοντέλου

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(3):393-411
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(3):393-411

Δ. Παπάντος,
Ε. Καφετζόπουλος

Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών
(OKANA), Αθήνα

The biopsychosocial model
of addiction

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εξάρτηση
Κληρονομικοί παράγοντες
Ντοπαμίνη
Περιβαλλοντικοί παράγοντες
Σύστημα ανταμοιβής

Υποβλήθηκε 5.2.2018
Εγκρίθηκε 28.2.2018

καταλήγει τελικά στον εκλεκτικισμό, επειδή εμπεριέχει τον κίνδυνο της έμφασης σε μία πλευρά αντί μιας άλλης ανάλογα με την υποκειμενική άποψη του ερευνητή ή του θεραπευτή. Έτσι, το ΒΨΚ μοντέλο εκλήφθηκε ως ανάλογο του θεωρητικού σχετικισμού, όπου καθετί μπορεί να θεωρηθεί πραγματικό και αληθές.² Αν και αυτή η ανοικτή άποψη είναι καλύτερη από τον δογματισμό, αποτυγχάνει να απαντήσει στα σημαντικά ερωτήματα της εξάρτησης και δεν μπορεί να αποτελέσει έναν αποτελεσματικό οδηγό στον χώρο της πρόληψης ή της θεραπείας της εξάρτησης. Κατά συνέπεια, το ΒΨΚ μοντέλο αφήνει κενά, από τα οποία θα μπορούσαν κάποιοι να επωφεληθούν, όπως π.χ. οι φαρμακευτικές βιομηχανίες.² Έχει προταθεί λοιπόν μια εναλλακτική πλουραλιστική άποψη και μια «Ψυχιατρική βασισμένη στη μέθοδο» (αντίστοιχη της «ιατρικής βασισμένης στις ενδείξεις», evidence-based medicine), που μπορεί να θεραπεύσει τον εκλεκτικισμό του ΒΨΚ μοντέλου. Η εν λόγω βασισμένη στη μέθοδο προσέγγιση αναγνωρίζει ότι μια μέθοδος μπορεί να είναι καλύτερη από άλλες στη βάση των εμπειρικών δεδομένων και της λογικής ορθότητας (less is more), σε αντίθεση με το ΒΨΚ μοντέλο, στο οποίο όλες οι μέθοδοι είναι εξ ίσου αποδεκτές (more is better).²

Όσο οι γνώσεις μας για την εξάρτηση ήταν ελλιπείς ή αποσπασματικές, το ΒΨΚ μοντέλο διαδραμάτισε έναν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της εξάρτησης, υποστηρίζοντας έναν θεραπευτικό πλουραλισμό που ήταν απαραίτητος καθ' όσον η αιτιολογία παρέμενε άγνωστη, μερική ή αμφισβητούμενη. Από την άλλη πλευρά, η πολυδιάστατη φύση της εξάρτησης, καθώς και η αδιαμφισβήτητη ύπαρξη βιολογικών, ψυχολογικών και περιβαλλοντικών παραμέτρων στην αιτιολογία και στη φαινομενολογία της, καθιστούν δυσχερή την εγκατάλειψη του όρου «βιοψυχοκοινωνικό» στην περιγραφή ενός μοντέλου που φιλοδοξεί να εξηγήσει την εξάρτηση. Αρκεί το συγκεκριμένο μοντέλο να αποκτήσει επαγωγικό χαρακτήρα, αποκτώντας εξηγητική και όχι μόνο περιγραφική ισχύ.

Το παρόν άρθρο ανασκοπεί τις πλέον σημαντικές, πρόσφατες έρευνες στην εξάρτηση με σκοπό τη διερεύνηση της δυνατότητας συγκρότησης ενός παρόμοιου ΒΨΚ εξηγητικού μοντέλου, το οποίο θα μπορούσε να διαδραματίσει τον ρόλο μιας συνολικής θεωρίας για την εξάρτηση. Περιορισμοί στον χώρο δεν επιτρέπουν μια πλήρη ανασκόπηση όλων των παραμέτρων της εξάρτησης, αλλά μόνο εκείνων που δια φωτίζουν την αλληλεπίδραση βιολογικών, ψυχολογικών και περιβαλλοντικών αιτιών στη διαμόρφωση του φαινοτύπου της εξαρτητικής συμπεριφοράς. Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί ότι η παρούσα ανασκόπηση δεν ακολουθεί μια καθιερωμένη μεθοδολογική ανάλυση (π.χ. συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση κ.λπ.), αλλά αποσκοπεί στην απαρτίωση μιας διεπιστημονικής γνώσης που προκύπτει

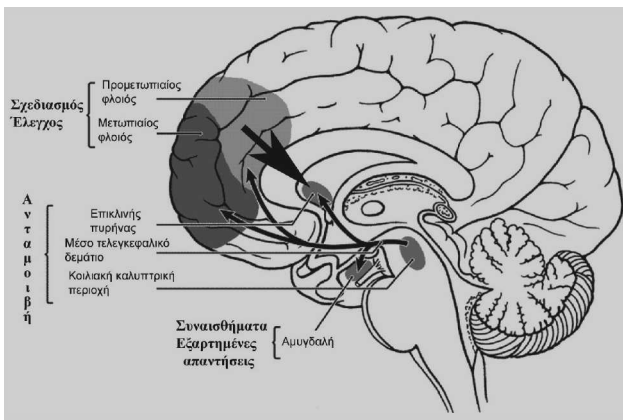
από σύνθεση διαφόρων και διαφορετικών μεθοδολογικών προσεγγίσεων του αντικειμένου. Ορισμένες βασικές γνώσεις και δεδομένα δεν αναφέρονται βιβλιογραφικά, καθώς είναι εύκολη η επιβεβαίωσή τους μέσω των σύγχρονων διαδικτυακών μέσων αναζήτησης και πληροφόρησης.

Παρά τη διαχρονική προσπάθεια για την οικοδόμηση ενός συνθετικού διεπιστημονικού ΒΨΚ μοντέλου για την εξάρτηση, είναι πολλές οι φωνές που διατείνονται, με δογματική συχνά εμμονή, ότι η εξάρτηση είναι μόνο κληρονομική ασθένεια, είναι μόνο προσωπική επιλογή ή μόνο αποτέλεσμα κοινωνικών περιβαλλοντικών επιδράσεων. Θα παραβλέψουμε τα μεθοδολογικά λάθη των μονοδιάστατων απόψεων για την αιτιολογία της εξάρτησης και στην πορεία της οικοδόμησης του συνθετικού ΒΨΚ μοντέλου θα γίνει αναφορά στις ισχυρές επί μέρους συνθέσεις που έχει τεκμηριώσει η σύγχρονη έρευνα (βιο-ψυχολογική, βιο-περιβαλλοντική κ.λπ.), με τελικό στόχο τη διαγραφή μιας συνολικής ΒΨΚ θεωρίας, με προβλέψεις που αν επαληθευτούν εμπειρικά, θα αποδείξουν την ισχύ της και θα συμβάλλουν στην αποδοχή της.

2. ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ

Οι βιολογικοί παράγοντες της εξάρτησης, τόσο σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο όσο και σε επίπεδο συστημάτων, έχουν διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία έτη, ώστε να μας επιτρέπουν μια τελική σύνθεση σε επίπεδο μηχανισμού, ιδίως όσον αφορά στη δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών στις συνάψεις, στους νευρώνες και στα λειτουργικά συστήματα του εγκεφάλου. Η συνεχιζόμενη πρόοδος των μοριακών τεχνικών, επίσης, περιλαμβανομένης της ανάλυσης του συνολικού γονιδιώματος, έχει συμβάλει στην κατανόηση της άλλης πλευράς του βιολογικού υποστρώματος, της συμμετοχής των γενετικών και των αναπτυξιακών παραγόντων στην εμφάνιση της εξάρτησης.

Οι εξαρτησιογόνες ουσίες δρουν στο σύστημα ανταμοιβής (reward system) του εγκεφάλου (εικ. 1), το οποίο αρχίζει από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (ventral tegmental area, VTA), συνδέεται με τους πυρήνες του μεταιχμιακού (limbic) συστήματος και φθάνει μέχρι τον προμετωπιαίο λοβό. Νευροδιαβιβαστική ουσία της οδού ανταμοιβής είναι η ντοπαμίνη.^{3,4} Το σύστημα ανταμοιβής ενεργοποιείται από τους πρωτογενείς (φυσικούς) ενισχυτές της συμπεριφοράς (τροφή, νερό, sex) και η ενεργοποίηση αυτή εκφράζεται με αύξηση της ντοπαμίνης στα σημεία προβολής του VTA (επικλινής πυρήνας, μετωπιαίος φλοιός), που βιώνεται στο επίπεδο της εμπειρίας ως ευχαρίστηση και η οποία, με τη σειρά της, αποτελεί την αιτία επανάληψης της συμπεριφοράς που την προκάλεσε.^{5,6}



Εικόνα 1. Το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου.

Οι οδοί ανταμοιβής είναι εξελικτικά αρχαίοι μηχανισμοί και βοηθούν στην επιβίωση του ατόμου και του είδους, συνδέοντας με ευφορία και ευχαρίστηση τις συμπεριφορές που ικανοποιούν βασικά ένστικτα και ορμές αυτοσυντήρησης και αναπαραγωγής. Ακόμη και ο απλός νηματώδης σκώληκας *Caenorhabditis elegans*, που ζει κάτω από το έδαφος, έχει ένα στοιχειώδες σύστημα ανταμοιβής. Σε αυτό το είδος, η ενεργοποίηση των 4–8 βασικών νευρώνων που περιέχουν ντοπαμίνη ωθεί το ζώο να κινείται πιο αργά μέσα σε έναν σωρό βακτηρίων, το αγαπημένο του «γεύμα», ώστε να καταναλώσει περισσότερη τροφή.⁷

Στα θηλαστικά, το κύκλωμα ανταμοιβής είναι πιο πολύπλοκο και συνδέεται με διάφορες άλλες περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες αφ' ενός μεν εμπλουτίζουν τις εμπειρίες με συναισθήματα, αφ' ετέρου δε ωθούν το άτομο στο να ανταποκριθεί σε διάφορα ερεθίσματα, που δεν σχετίζονται μόνο με την τροφή ή το sex, αλλά και με άλλους ενισχυτές της συμπεριφοράς, όπως π.χ. η κοινωνική αλληλεπίδραση. Η αμυγδαλή, για παράδειγμα, βοηθά στο να εκτιμηθεί αν μια εμπειρία είναι ευχάριστη ή απωθητική, αν πρέπει να επαναληφθεί ή να αποφευχθεί και συμβάλλει στη σφυρηλάτηση συνδέσεων μεταξύ εμπειριών και ερεθισμάτων. Ο ιππόκαμπος συμμετέχει τόσο στην εγχώρηση μιας εμπειρίας, όσο και στην καταγραφή πληροφοριών που σχετίζονται με το πού, πότε και πώς συνέβη ένα γεγονός. Οι μετωπιαίες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού συντονίζουν και επεξεργάζονται όλες τις σχετικές πληροφορίες και λαμβάνουν την τελική απόφαση για την εκτέλεση ή την καταστολή μιας συμπεριφοράς. Η περιοχή της κοιλιακής καλύπτρας, εν τω μεταξύ, λειτουργεί ως ροοστάτης της ανταμοιβής, πληροφορεί δηλαδή όλα αυτά τα εγκεφαλικά συστήματα για το πόσο ικανοποιητική είναι μια δραστηριότητα. Όσο πιο ευχάριστη θεωρείται μια δραστηριότητα, τόσο πιθανότερο είναι ο οργανισμός να τη θυμάται καλά και να την επαναλάβει μέσω της συνεργασίας όλων αυτών των περιοχών.

Στον άνθρωπο, το σύστημα ανταμοιβής διεγείρεται και από μια ποικιλία ερεθισμάτων ή καταστάσεων, που οδηγούν επίσης σε ικανοποίηση και ευχαρίστηση, όπως π.χ. το κέρδος σε τυχερά παιχνίδια,^{8,9} η αγορά καταναλωτικών προϊόντων (shopping),¹⁰ μια αθλητική επιτυχία,¹¹ αλλά και «πνευματικά» ερεθίσματα, όπως μια διανοητική επιτυχία¹² ή η απόλαυση μιας ωραίας συμφωνίας.¹³ Οι εν λόγω δραστηριότητες ικανοποιούν τους δευτερογενείς ενισχυτές της συμπεριφοράς, οι οποίοι μπορεί να είναι άμεσοι στόχοι της συμπεριφοράς αλλά και ιδέες, αξίες ή πεποιθήσεις, που διαμορφώνουν τη συμπεριφορά σε βάθος χρόνου, συχνά για ολόκληρη τη ζωή. Αυτές οι δραστηριότητες, όπως συμβαίνει και με την ικανοποίηση των πρωτογενών ενισχυτών, αυξάνουν την ντοπαμίνη στον επικλινή πυρήνα, προκαλώντας την ευχαρίστηση που είναι η βάση της επανάληψής τους. Συχνά μάλιστα η ευχαρίστηση που προσφέρουν οι δευτερογενείς ενισχυτές δεν είναι άμεσα συνδεδεμένη με το ερέθισμα, αλλά συνδέεται με έναν μελλοντικό στόχο (όπως π.χ. συμβαίνει με την ευχαρίστηση που προσφέρει μια φαινομενικά μη ευχάριστη κοπιαστική εργασία προς εκπλήρωση ενός επιθυμητού σκοπού). Υποθέτουμε βέβαια ότι η αύξηση της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα σε αυτές τις περιπτώσεις δεν γίνεται από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή αλλά μέσω του προμετωπιαίου φλοιού που «προγραμματίζει» τη συμπεριφορά.

Το σύστημα ανταμοιβής έχει πράγματι μια ανατομική οργάνωση που αντανάκλα τη συγκεκριμένη διπλή διέγερση. Αποτελείται από ένα ανιόν ή αντιδραστικό σύστημα, που περιλαμβάνει τις προβολές των κυττάρων της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής στον επικλινή πυρήνα και από ένα κατιόν ή αναδραστικό σύστημα, το οποίο διαμορφώνεται από τις προβολές του προμετωπιαίου φλοιού πάνω στον ίδιο πυρήνα.¹⁴ Το ανιόν σύστημα διαμεσολαβεί την ενισχυτική δράση των πρωτογενών ενισχυτών, ενώ το κατιόν ασκεί ανασταλτικό έλεγχο σε συμπεριφορές που μπορεί να προσφέρουν άμεση ικανοποίηση αλλά ενδέχεται να έχουν αρνητικά αποτελέσματα για το άτομο (με βάση τους στόχους και τους σκοπούς της συμπεριφοράς του).

Όλες οι εξαρτησιογόνες ουσίες, σε όλα τα άτομα, διεγείρουν έμμεσα ή άμεσα την ανιούσα οδό, δρώντας βιολογικά ως πρωτογενείς ενισχυτές και αυξάνοντας την ντοπαμίνη στο ανιόν σύστημα ανταμοιβής.^{15,16} Η ευφορία που προκαλεί η αύξηση της ντοπαμίνης θα οδηγούσε όλους τους ανθρώπους στην επανάληψη της χρήσης, αν δεν υπήρχε ο προμετωπιαίος φλοιός ο οποίος ασκεί έναν έλεγχο, ένα «φρένο» της χρήσης, εμποδίζοντας την άμεση ευχαρίστηση προς όφελος ανταμοιβών που προέρχονται από την ικανοποίηση δευτερογενών ενισχυτών, περιλαμβανομένης της αποφυγής των αρνητικών ατομικών ή κοινωνικών συνεπειών της χρήσης. Με αυτόν τον τρόπο ο συνδυασμός

των πληροφοριών για την ενίσχυση «από κάτω» και των πληροφοριών για τις αρνητικές συνέπειες της χρήσης «από πάνω» αντανακλά την επιλογή του ατόμου για τη λήψη ή μη της ουσίας.

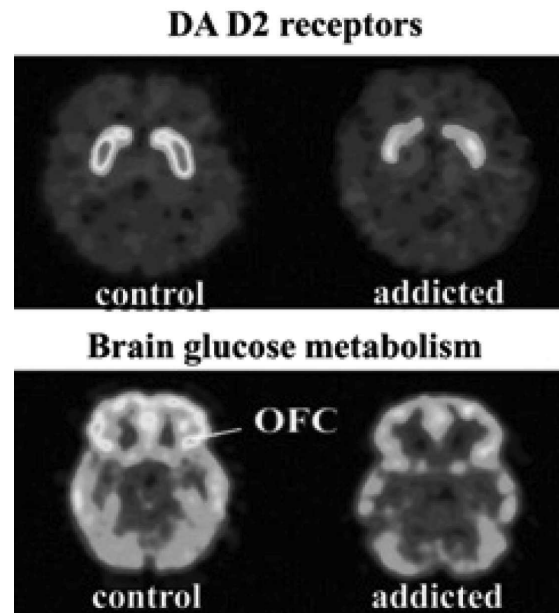
Είναι λοιπόν προφανές ότι αναγκαία συνθήκη για την επανάληψη της χρήσης, η οποία οδηγεί στην εξάρτηση, είναι μια ανισορροπία ανάμεσα στο ανιόν και στο κατιόν σκέλος του συστήματος ανταμοιβής, που μπορεί να οφείλεται είτε στην απουσία του «φρένου» του προμετωπιαίου φλοιού στην άμεση ικανοποίηση την οποία προκαλούν οι εξαρτησιογόνες ουσίες είτε στην αυξημένη δραστηριότητα ή στην ευαισθησία του ανιόντος σκέλους που υπερσκελίζει ένα υπάρχον «φρένο». Όπως θα παρουσιαστεί στη συνέχεια, η σχετική έρευνα έχει δείξει ότι στα εξαρτημένα άτομα και οι δύο αυτές συνθήκες είναι πιθανές και συχνά συνυπάρχουν.

Η διαρκής και επαναλαμβανόμενη χρήση προκαλεί μορφολογικές και λειτουργικές προσαρμοστικές αλλοιώσεις στα κυκλώματα του συστήματος ανταμοιβής, τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό επίπεδο. Για παράδειγμα, η χρόνια έκθεση σε διεγερτικές εξαρτησιογόνες ουσίες αυξάνει τον αριθμό των συναπτικών ακανθών στα μέσου μεγέθους κύτταρα του επικλινούς πυρήνα, ιδιαίτερα σε αυτά που φέρουν τους D1 υποδοχείς της ντοπαμίνης.^{17,18} Συμβαίνουν επίσης αλλαγές στην έκφραση γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών ή μηχανισμών που διαμεσολαβούνται από νευροτροφικούς παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε μια μορφή κυτταρικής και μοριακής συναπτικής πλαστικότητας που συνδέεται με την «κυτταρική ή μοριακή μνήμη», τον μηχανισμό αντίδρασης, δηλαδή τον μηχανισμό τον οποίο διαθέτουν οι νευρώνες όταν αντιμετωπίζουν περιβαλλοντικές προκλήσεις.¹⁹ Όλες αυτές οι αλλαγές έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των υποδοχέων ντοπαμίνης και την επακόλουθη μείωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας. Η εν λόγω μείωση οδηγεί το ντοπαμινεργικό σύστημα σε μια κατάσταση υπερευαισθησίας, η οποία είναι αντίθετη της αντοχής που αναπτύσσεται σε άλλα εγκεφαλικά συστήματα και παριστά βασικό νευροπροσαρμοστικό μηχανισμό, ο οποίος συνοδεύει την εξάρτηση.²⁰⁻²⁴ Η υπερευαισθησία του ντοπαμινεργικού συστήματος είναι υπεύθυνη για την προοδευτική μετάβαση από την ευφορία και αρέσκεια (liking), που χαρακτηρίζει αρχικά τη συμπεριφορά των εξαρτημένων ατόμων, στη διαρκή επιθυμία (wanting), η οποία με τη σειρά της εκδηλώνεται –με την πάροδο του χρόνου– ως λαχτάρα και δίψα για την ουσία (craving), που συνιστά τελικά την αιτία της παρορμητικής αναζήτησής της αλλά και του καταναγκαστικού χαρακτήρα της εν λόγω αναζήτησης.²³

Εκτός από τις μορφολογικές και τις λειτουργικές αλλοιώσεις στον επικλινή πυρήνα, οι εξαρτησιογόνες ουσίες

προκαλούν και παρόμοιες αλλοιώσεις, που εκφράζονται ως μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα στον προμετωπιαίο φλοιό και στο πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, περιοχές που είναι υπεύθυνες για τις αποκαλούμενες «εκτελεστικές λειτουργίες» του προμετωπιαίου φλοιού. Οι εκτελεστικές λειτουργίες περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τον αυτοέλεγχο (αντίσταση στους πειρασμούς και στις παρορμήσεις), τον έλεγχο των παρεμβολών (επιλεκτική προσοχή και γνωσιακή αναστολή), τη μνήμη εργασίας, καθώς και τη γνωσιακή ευελιξία (περιλαμβανομένης της αντίληψης ερεθισμάτων και γεγονότων από διαφορετικές προοπτικές και της ταχείας προσαρμογής σε αλλαγές των συνθηκών).²⁵ Οι εκτελεστικές λειτουργίες βοηθούν γενικά στη λήψη αποφάσεων που απαιτούν υπολογισμό των συνεπειών της συμπεριφοράς, τόσο των άμεσων όσο και των χρονικά απομακρυσμένων.

Η σύγχρονη έρευνα με τη χρήση νευροαπεικονιστικών τεχνικών του εγκεφάλου (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [PET], λειτουργική μαγνητική τομογραφία [fMRI]) έχει δείξει ότι στα εξαρτημένα άτομα οι διαταραχές της νευρομεταβίβασης της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα και η μειωμένη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού όχι μόνο συνυπάρχουν αλλά έχουν και αιτιολογική σχέση. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, τα εξαρτημένα άτομα έχουν



Εικόνα 2. Συσχέτιση ανάμεσα στη διαθεσιμότητα της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα και στον μεταβολισμό του προμετωπιαίου φλοιού του εγκεφάλου. (Επάνω) Αξονικές εικόνες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ενός μη εξαρτημένου ατόμου και ενός ατόμου εξαρτημένου από κοκαΐνη, που δείχνει μειωμένο αριθμό υποδοχέων στον επικλινή πυρήνα. (Κάτω) Εικόνες των ίδιων ατόμων στο επίπεδο του οπισθοκογκικού προμετωπιαίου φλοιού (OFC), που δείχνουν μειωμένο μεταβολισμό στο εξαρτημένο άτομο.²⁶

λιγότερους υποδοχείς ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, γεγονός που οδηγεί σε υπερευαίσθησία στην ντοπαμίνη, καθώς και σε μειωμένη δραστηριότητα του κορχομετωπιαίου προμετωπιαίου φλοιού, η οποία οδηγεί σε απώλεια του ανασταλτικού ελέγχου.²⁶

Οι παθολογικές αυτές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση των εξαρτησιογόνων ουσιών έχουν εδραιώσει την άποψη ότι η εξάρτηση αποτελεί μια *ασθένεια του εγκεφάλου*, κατά τον ίδιο τρόπο που ιστικές αλλοιώσεις άλλων οργάνων αποτελούν την αιτία εμφάνισης ασθενειών.²⁷ Επειδή όμως οι εγκεφαλικές αλλοιώσεις, τόσο αυτές που αφορούν στη δυσλειτουργία της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης όσο και αυτές οι οποίες αφορούν στη δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, έχουν παρατηρηθεί σε άτομα ήδη εξαρτημένα, ανακύπτει το εύλογο ερώτημα αν οι σχετικές βλάβες οφείλονται πράγματι στη δράση των ουσιών ή μπορεί να προϋπάρχουν της εξάρτησης και να αποτελούν την αιτία της.

Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τουλάχιστον η δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού που παρατηρείται στα εξαρτημένα άτομα μπορεί σε έναν βαθμό να προϋπάρχει της χρήσης και της εξάρτησης, αποτελώντας έναν βιολογικό παράγοντα κινδύνου γι' αυτή.²⁸ Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ζεύγη διδύμων, από τους οποίους ο ένας ήταν εξαρτημένος από κοκαΐνη ενώ ο δεύτερος δεν είχε ιστορικό χρήσης ουσιών. Η έρευνα έδειξε ότι και οι δύο δίδυμοι είχαν παρόμοια χαμηλή απόδοση σε μια ψυχομετρική δοκιμασία που εκτιμά τον ανασταλτικό έλεγχο, ενώ στην απεικόνιση του εγκεφάλου φάνηκε ότι και οι δύο δίδυμοι, σε σχέση με έναν φυσιολογικό πληθυσμό ελέγχου, μοιράζονταν εγκεφαλικές ανωμαλίες οι οποίες καθιστούν λιγότερο αποτελεσματική την επικοινωνία ανάμεσα στις συναισθηματικές περιοχές και στις περιοχές του ανασταλτικού ελέγχου του εγκεφάλου.

Το γεγονός ότι οι δίδυμοι χωρίς προβλήματα χρήσης είχαν και αυτοί διαταραχές του αυτοελέγχου είναι μια ισχυρή ένδειξη υπέρ της κληρονομικής φύσης των εν λόγω διαταραχών, χωρίς ωστόσο ντετερμινιστικό και απόλυτο χαρακτήρα. Υπάρχουν προφανώς μηχανισμοί που μπορούν να προστατεύσουν το άτομο από τη χρήση, ακόμη και όταν η βιολογική ευαλωτότητα είναι αυξημένη. Μέρος των σχετικών μηχανισμών μπορεί επίσης να έχει βιολογική φύση, όπως έδειξε μια πρόσφατη μελέτη σε ζώα, σύμφωνα με την οποία η διαφοροποιημένη ενεργοποίηση των μεσαίου μεγέθους ακανθωδών κυττάρων του επικλινούς πυρήνα που φέρουν υποδοχείς D1 και D2 της ντοπαμίνης και σχετίζονται με την άμεση και την έμμεση, αντίστοιχα, οδό εξόδου του πυρήνα προς περιοχές οι οποίες προγραμματίζουν τη συμπεριφορά, οδηγεί, αντίστοιχα, σε αύξηση

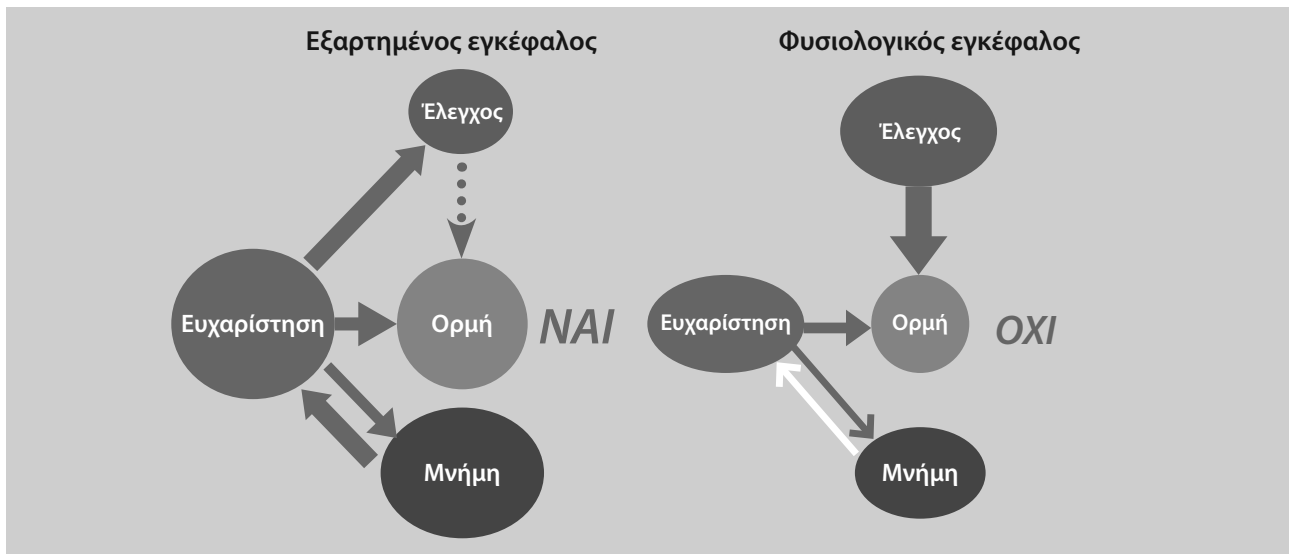
ή σε ελάττωση της καταναγκαστικής λήψης κοκαΐνης.²⁹

Συνοψίζοντας λοιπόν όλα τα παραπάνω δεδομένα που αφορούν στον βιολογικό μηχανισμό της εξάρτησης, θα μπορούσε να αναφερθεί ότι η μακροχρόνια χρήση των εξαρτησιογόνων ουσιών προκαλεί σημαντικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, με κύρια χαρακτηριστικά τη μείωση των υποδοχών και της διαθεσιμότητας της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα και τη μείωση της δραστηριότητας του προμετωπιαίου φλοιού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση της δραστηριότητας του προμετωπιαίου λοβού μπορεί να προϋπάρχει της εξάρτησης και να αποτελεί μια ικανή αλλά όχι αναγκαία συνθήκη για την εμφάνιση της εξάρτησης. Τόσο η αυξημένη ευαισθησία του ντοπαμινεργικού συστήματος όσο και η δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού διαταράσσουν την ισορροπία ανάμεσα στο ανιόν και στο κατιόν σκέλος του συστήματος της ανταμοιβής, με αποτέλεσμα η συμπεριφορά να κλίνει υπέρ της ευχαρίστησης/ανταμοιβής, τόσο της άμεσης όσο και της χαραγμένης στη μνήμη, και σε βάρος του ανασταλτικού ελέγχου της παρόρμησης για χρήση της ουσίας. Το άτομο συνεχίζει να λαμβάνει την ουσία παρά τις αρνητικές συνέπειες που γνωρίζει, βιώνει ή φαντάζεται (εικ. 3).

Όσο απλοποιημένο και αν είναι το εν λόγω σχήμα, περιγράφει όχι μόνο το βιολογικό υπόστρωμα και τους εγκεφαλικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη χρήση των ουσιών αλλά και τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά του χρήστη. Προσφέρει επίσης και ένα μοντέλο για την πιθανή αιτιολογία της βιολογικής προδιάθεσης της εξάρτησης. Η χρήση των εξαρτησιογόνων ουσιών θα μπορούσε να οφείλεται τόσο σε μια αυξημένη ευαισθησία του ανιόντος συστήματος της ευχαρίστησης (επικλινής πυρήνας) όσο και σε μια ελαττωμένη δραστηριότητα του κατιόντος συστήματος του ελέγχου (προμετωπιαίος φλοιός), καταστάσεις που τελικά εκφράζονται ως διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στο ανιόν και στο κατιόν σύστημα ανταμοιβής. Αυτή η ανισορροπία ανάμεσα στο ανιόν και στο κατιόν σύστημα ανταμοιβής, τα οποία διαμεσολαβούν την παρόρμηση και τον έλεγχο της παρόρμησης, είναι η πρώτη υπόθεση που διατυπώνεται στο πλαίσιο της σύνθεσης του ΒΨΚ μοντέλου της εξάρτησης, και την οποία θα ελέγξουμε στη συνέχεια της παρούσας ανασκόπησης.

3. ΤΟ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ

Οι πρώτες προσεγγίσεις των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας των χρηστών εξαρτησιογόνων ουσιών έγιναν στο πλαίσιο των ψυχοκοινωνικών θεωριών της εξάρτησης, που κυριαρχούσαν έως τη δεκαετία του 1980. Η σημαντικότερη από αυτές ήταν η θεωρία της «προβλημα-



Εικόνα 3. Κατά την εξάρτηση, οι αλλαγές στα εγκεφαλικά κυκλώματα αφορούν στην ανταμοιβή/ευχαρίστηση, στην ενόρμηση, στη μνήμη και στον έλεγχο. Αυτά τα κυκλώματα αλληλεπιδρούν το ένα με το άλλο και επηρεάζονται από την εμπειρία. Κατά τη διάρκεια της εξάρτησης η υψηλή δραστηριότητα των κυκλωμάτων της ανταμοιβής, της ενόρμησης και της μνήμης υπερνικά τον ανασταλτικό έλεγχο που ασκεί ο προμετωπιαίος φλοιός. Μια θετική ανατροφοδότηση που αρχίζει από τη χρήση της εξαρτησιογόνου ουσίας και εντείνεται από την ενίσχυση των κυκλωμάτων της ενόρμησης και της μνήμης, καταλήγει σε παθολογική αναζήτηση και λήψη του φαρμάκου.³⁰

τικής συμπεριφοράς»,^{31,32} που θεώρησε ότι η χρήση ουσιών εντάσσεται σε αυτή. Η ροπή ή η τάση για την προβληματική συμπεριφορά είναι μια διάσταση της προσωπικότητας, τα χαρακτηριστικά της οποίας είναι η αντισυμβατικότητα και η επιθυμία ανάληψης κινδύνων.

Τα τελευταία έτη έχει γίνει μια προσπάθεια έρευνας της προσωπικότητας των χρηστών εξαρτησιογόνων ουσιών με τη χρήση εργαλείων-ερωτηματολογίων που βασίστηκαν στις παλαιότερες «θεωρίες χαρακτήρων», όπως αυτές των 16 χαρακτήρων του Cattell³³ ή των 3 χαρακτήρων του Eysenck.³⁴ Αν και οι θεωρίες του Cattell και του Eysenck χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα στην έρευνα της προσωπικότητας τις προηγούμενες δεκαετίες, αρκετοί σύγχρονοι θεωρητικοί βρήκαν πολλούς τους παράγοντες του Cattell και λίγους εκείνους του Eysenck, με αποτέλεσμα να διαμορφωθεί μια σύγχρονη θεωρία που έγινε γνωστή ως "big five theory", ή θεωρία των 5 παραγόντων.^{35,36} Οι παράγοντες αυτοί είναι ο *νευρωτισμός*, η *εξωστρέφεια* (ευδιαθεσία και δραστηριοποίηση του ατόμου), η *βιωματική ευρύτητα*, η *ευπροσηγορία* και η *ευσυνειδησία*, που αναπαριστούν πέντε σύνθετα καθολικά γνωρίσματα της ανθρώπινης προσωπικότητας.

Ένα σταθερό χαρακτηριστικό των εξαρτημένων ατόμων είναι τα υψηλά ποσοστά νευρωτισμού και οι χαμηλές τιμές της ευσυνειδησίας.³⁷⁻⁴¹ Τα υψηλά ποσοστά νευρωτισμού δείχνουν ότι έχουν μια αυξημένη τάση βίωσης αρνητικών συναισθημάτων και παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα

άγχους και κατάθλιψης, γεγονός που έχει οδηγήσει ορισμένους ερευνητές στην υπόθεση ότι τα εξαρτημένα άτομα χρησιμοποιούν τις εξαρτησιογόνες ουσίες στο πλαίσιο αυτοθεραπείας.⁴²

Στη διάσταση της ευσυνειδησίας υπάγονται τα γνωρίσματα της αποτελεσματικότητας, της οργανωτικότητας, της φιλοτιμίας, του υψηλού αισθήματος καθήκοντος, της εργατικότητας, της αυτοπειθαρχίας και της περίσκεψης πριν από την ανάληψη δράσης. Η ευσυνειδησία περιγράφεται ακόμη και ως η ικανότητα τήρησης ηθικών κανόνων και αρχών.³⁷ Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά της ευσυνειδησίας αποτελούν δευτερογενείς ενισχυτές οι οποίοι σχετίζονται μάλιστα με σκοπούς, αρχές και αξίες και συγκροτούν το αξιακό περιεχόμενο κάθε ανθρώπου. Οι χαμηλές τιμές της ευσυνειδησίας στα εξαρτημένα άτομα ενισχύουν την υπόθεση της έλλειψης ή της δυσλειτουργίας των δευτερογενών ενισχυτών στα εν λόγω άτομα.

Γενετικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι ατομικές διαφορές στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας οφείλονται σε ποσοστό 30–60% σε γενετικούς παράγοντες.⁴³ Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην αποδοχή ενός ψυχοβιολογικού μοντέλου της προσωπικότητας, στο οποίο εκτός από τον χαρακτήρα, που διαμορφώνεται σε αλληλεπίδραση με το περιβάλλον, περιλαμβάνονται και ιδιοσυστασιακοί παράγοντες, οι οποίοι συνιστούν αυτόματες συναισθηματικές απαντήσεις και είναι εν μέρει κληρονομήσιμες και σταθερές σε όλη τη ζωή.⁴⁴ Οι τρεις ιδιοσυστασιακοί παράγοντες

είναι η αναζήτηση της καινοτομίας (novelty seeking), η αποφυγή της βλάβης (harm avoidance) και η εξάρτηση από την ανταμοιβή (reward dependence), που συνδέθηκαν αρχικά με την ντοπαμινεργική, τη σεροτονινεργική και τη νοραδρενεργική δραστηριότητα, αντίστοιχα.⁴⁴

Η αναζήτηση της καινοτομίας, ο πλέον ισχυρός από τους εν λόγω ιδιοσυστασιακούς παράγοντες, έχει πιο πρόσφατα χαρακτηριστεί ως «αναζήτηση της ευχαρίστησης» ή «αναζήτηση της διέγερσης» (sensation seeking) και έχει περιγραφεί ως αναζήτηση νέων, ποικίλων, σύνθετων και έντονων αισθημάτων και εμπειριών, καθώς και προθυμία ανάληψης κινδύνων χάρη αυτών των εμπειριών.⁴⁵

Τα άτομα που χαρακτηρίζονται από υψηλές τιμές αναζήτησης της ευχαρίστησης είναι ασυγκράτητα, περίεργα, παρορμητικά, επιδεικτικά, πλήττουν εύκολα, δημιουργούν φασαρίες και έχουν αυξημένες πιθανότητες επικίνδυνης χρήσης και κατάχρησης οιοπνεύματος και εξαρτησιογόνων ουσιών,⁴⁶⁻⁵¹ με αποτέλεσμα το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό της προσωπικότητας να αποτελεί ισχυρό παράγοντα ατομικού κινδύνου για την εξάρτηση.⁵²

Οι έρευνες της προσωπικότητας των χρηστών εξαρτησιογόνων ουσιών, οι οποίες πολύ χονδρικά ανασκοπήθηκαν παραπάνω, δείχνουν ότι τα άτομα αυτά αναζητούν την άμεση ανταμοιβή της ευχαρίστησης από νέες, συχνά επικίνδυνες εμπειρίες, περιλαμβανομένων των ουσιών, που δρουν ως πρωτογενείς ενισχυτές της συμπεριφοράς. Ταυτόχρονα, οι χαμηλές τιμές ευσυνειδησίας που παρουσιάζουν δείχνουν ότι τους λείπει η ικανότητα περίσκεψης για τις συνέπειες των σχετικών πράξεων, η αυτοπειθαρχία και ο αυτοέλεγχος, καθώς και η δυνατότητα τήρησης αρχών, κανόνων και αξιών της συμπεριφοράς τους. Δεν μπορούν να θέσουν στόχους, δρουν παρορμητικά και φαίνονται να «ζουν για το τώρα», «για τη στιγμή».

4. Η ΒΙΟ-ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: ΑΣΘΕΝΕΙΑ Ή ΕΠΙΛΟΓΗ;

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι εγκεφαλικές δυσλειτουργίες που προκαλούνται από τη χρήση των εξαρτησιογόνων ουσιών, όταν ανακαλύφθηκαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 (μιας δεκαετίας που η UNESCO είχε χαρακτηρίσει ως «δεκαετία του εγκεφάλου»), οδήγησαν στην αποδοχή της έννοιας της εξάρτησης ως ασθένειας και μάλιστα ως ασθένειας του εγκεφάλου. Υπάρχει ωστόσο το ερώτημα, γιατί ένα άτομο επιλέγει για πρώτη φορά τη χρήση, ιδίως των παράνομων ουσιών, εν όψει των κινδύνων που ασφαλώς γνωρίζει, πριν από την εγκατάσταση αυτών των δυσλειτουργιών που οδηγούν στην καταναγκαστική χρήση;

Η παρουσίαση του ψυχολογικού προφίλ του χρήστη που επιχειρήθηκε παραπάνω απαντά μερικώς στο ερώτημα, δείχνοντας ότι η χρήση και κατά συνέπεια η αρχική επιλογή της χρήσης γίνεται από άτομα των οποίων η προσωπικότητα χαρακτηρίζεται από παρορμητικότητα και αναζήτηση της άμεσης ανταμοιβής, με ταυτόχρονη αδυναμία αυτοπειθαρχίας και αυτοελέγχου. Συνδέονται όμως αυτά τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά με τον βιολογικό μηχανισμό της εξάρτησης που περιγράφηκε παραπάνω ως ανισορροπία ανάμεσα στο ανιόν και στο κατιόν σκέλος του συστήματος ανταμοιβής; Θα μπορούσε η εν λόγω σύνδεση να αποτελεί την πρώτη «βιοψυχολογική σύνθεση» στο πλαίσιο της οικοδόμησης του συνθετικού ΒΨΚ μοντέλου της εξάρτησης;

Ισχυρές ενδείξεις υπέρ της σύνδεσης των σχετικών ψυχολογικών χαρακτηριστικών με το βιολογικό μοντέλο της ανισορροπίας ανάμεσα στο ανιόν και στο κατιόν σύστημα ανταμοιβής παρέχουν οι αναπτυξιακές μελέτες του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εφηβείας, μιας περιόδου που χαρακτηρίζεται ψυχολογικά από αυξημένη παρορμητικότητα και μειωμένο αυτοέλεγχο, αλλά και από αυξημένο κίνδυνο χρήσης ή κατάχρησης νόμιμων ή παράνομων εξαρτησιογόνων ουσιών.⁵³

Το σύστημα ανταμοιβής, περιλαμβανομένων των ντοπαμινεργικών προβολών στον επικλινή πυρήνα, ωριμάζει νωρίς και είναι πλήρως ανεπτυγμένο κατά την έναρξη της εφηβείας. Αντίθετα, ο προμετωπιαίος φλοιός είναι το πιο αργά αναπτυσσόμενο τμήμα του εγκεφαλικού φλοιού και η ωρίμανσή του ολοκληρώνεται μετά το 20ό έτος της ηλικίας.⁵⁴ Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι έφηβοι είναι περισσότερο αυθόρμητοι, πιο παρορμητικοί, αναζητούν την άμεση ικανοποίηση και ανταμοιβή, ψάχνουν νέους τόπους, νέες εμπειρίες, νέους φίλους, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου, στις οποίες περιλαμβάνεται και ο πειραματισμός με τις ουσίες και ο ακόλουθος αυξημένος κίνδυνος χρήσης και εξάρτησης. Δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί πλήρως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος φυσιολογικά ασκεί τον ανασταλτικό έλεγχο των παρορμήσεων, αποτελώντας ένα εγκεφαλικό «φρένο» στις εν λόγω συμπεριφορές.⁵⁵

Στο πλαίσιο λοιπόν των γνώσεών μας για τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά της χρήσης και τον βιολογικό μηχανισμό της χρήσης και της εξάρτησης, η σύνθεση και η κοινή περιγραφή είναι όχι απλά δυνατή αλλά και σαφώς τεκμηριωμένη. Υπάρχουν ωστόσο πολλοί ψυχολόγοι που αρνούνται τη σημασία του βιολογικού μηχανισμού, επιμένοντας ότι η χρήση και η εξάρτηση είναι θέμα προσωπικών επιλογών του ατόμου, χαρακτηρίζοντας συχνά την εξάρτηση ως «διαταραχή των επιλογών».^{56,57} Το παράδειγμα ωστόσο της ανάπτυξης του εγκεφάλου του εφήβου δείχνει ότι, τουλάχιστον κατά την

εφηβεία, κατά την οποία είναι αυξημένη η ευαλωτότητα στη χρήση και στην κατάχρηση, ο εγκέφαλος δεν είναι βιολογικά ώριμος να διαμεσολαβήσει τις ορθές επιλογές. Η χρήση λοιπόν των επικίνδυνων εξαρτησιογόνων ουσιών είναι μεν μια επιλογή, η επιλογή όμως αυτή δεν γίνεται σε έναν άυλο πνευματικό χώρο αλλά διαμεσολαβείται από τον εγκέφαλο και εξαρτάται από την ωριμότητα και τη λειτουργικότητα του εγκεφαλικού μηχανισμού λήψης των αποφάσεων, που εδράζεται κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό. Όταν μάλιστα όλες οι έρευνες απεικόνισης της λειτουργίας του εγκεφάλου δείχνουν ότι οι ίδιες οι ουσίες προκαλούν σημαντική διαταραχή των εγκεφαλικών περιοχών που είναι υπεύθυνες για τις επιλογές και τις αποφάσεις του ανθρώπου, η επιμονή στην ελεύθερη επιλογή και στην ελεύθερη βούληση αποκτά έναν δυσιστικό μεταφυσικό χαρακτήρα και έρχεται σε σύγκρουση όχι μόνο με τα εμπειρικά δεδομένα αλλά και με την κοινή λογική.

Οι υπέρμαχοι της επιλογής συχνά επικαλούνται διάφορες κριτικές των πειραματικών απεικονιστικών τεχνικών, που συμπυκνώνονται στο γεγονός ότι συλλαμβάνουν μια στιγμή της λειτουργίας του εγκεφάλου και μάλιστα κάτω από συγκεκριμένες εργαστηριακές συνθήκες. Υπάρχουν ωστόσο ορισμένες πρόσφατες κλινικές έρευνες, που δείχνουν ότι τα εξαρτημένα άτομα έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά με ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί βλάβη του προμετωπιαίου φλοιού (από τραυματισμό, εγκεφαλικό επεισόδιο, αφαίρεση όγκου κ.λπ.), με αποτέλεσμα την αδιαμφισβήτητη δυσλειτουργία του.

Οι ασθενείς με βλάβη του προμετωπιαίου φλοιού διατηρούν τη νοημοσύνη τους, τη μνήμη τους, τον λόγο, την αισθητικότητα και την κινητικότητα τους, ενώ το συναίσθημα και η κοινωνική τους συμπεριφορά αλλάζουν δραματικά. Έχουν προβλήματα στον σχεδιασμό των καθημερινών τους δραστηριοτήτων, καθώς και στην επιλογή φίλων και συντρόφων. Σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη ενός μεγάλου αριθμού ασθενών με βλάβες στον κοιλίομεσο προμετωπιαίο φλοιό και σε σύγκριση με ένα δείγμα φυσιολογικών ανθρώπων, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν πρόβλημα στη λήψη αποφάσεων (decision-making) σε κάποιες ψυχολογικές δοκιμασίες που μιμούταν τη λήψη αποφάσεων στην καθημερινή ζωή. Οι επιλογές και οι αποφάσεις τους χαρακτηρίζονταν από αδυναμία πρόβλεψης των μελλοντικών συνεπειών τους και καθοδηγούνταν μόνο από τις άμεσες προσδοκίες. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς λάμβαναν αποφάσεις εναντίον των συμφερόντων τους, χωρίς να μπορούν να μάθουν από τις λανθασμένες επιλογές τους, ενώ δεν συνειδητοποιούσαν ότι είχαν πρόβλημα.⁵⁸

Οι ερευνητές γρήγορα παρατήρησαν ότι η εν λόγω συμπεριφορά των ασθενών με βλάβη του προμετωπιαίου

φλοιού –φυσιολογική νοημοσύνη και ανωμαλίες στη λήψη αποφάσεων και στο συναίσθημα– φαινόταν να ομοιάζει με τη συμπεριφορά των εξαρτημένων ατόμων. Οι συνδυασμένες ψυχολογικές και γνωσιακές έρευνες των εξαρτημένων ατόμων με διάφορες ψυχομετρικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στους ασθενείς με βλάβη στον προμετωπιαίο φλοιό, έδειξαν ότι τα εξαρτημένα άτομα ταξινομούνται σε τρεις διακριτές ομάδες. Πρώτον, εξαρτημένα άτομα χωρίς κάποια διαταραχή στις γνωσιακές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν. Δεύτερον, εξαρτημένα άτομα με συμπεριφορά παρόμοια με εκείνη ατόμων με βλάβες στον προμετωπιαίο φλοιό, όπου κυριαρχεί η αδιαφορία για τις συνέπειες των αποφάσεων και η «μυωπία» για το μέλλον. Τρίτον, εξαρτημένα άτομα υπερευαίσθητα στην άμεση ανταμοιβή, ώστε η τελευταία να ορίζει σχεδόν εξ ολοκλήρου τη συμπεριφορά τους, παρά το γεγονός ότι αντιλαμβάνονται τις μελλοντικές συνέπειές της.^{59,60}

Τα εν λόγω κλινικά δεδομένα, σε απόλυτη συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα, δείχνουν ότι οι βασικές δυσλειτουργίες στον εξαρτημένο εγκέφαλο είναι δύο. Η πρώτη αφορά στο ανιόν ή αντιδραστικό σύστημα ανταμοιβής και σχετίζεται με μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα, αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων της ντοπαμίνης και επακόλουθη αύξηση της ενισχυτικής δράσης των αμέσως δρώντων (πρωτογενών) ενισχυτών, όπως είναι και οι εξαρτησιογόνες ουσίες (η τρίτη ομάδα των εξαρτημένων ατόμων). Η δεύτερη αφορά στην υποδραστηριότητα του μετωπιαίου φλοιού ή του αναδραστικού συστήματος, που προβλέπει τις μακροχρόνιες συνέπειες μιας πράξης ή μιας συμπεριφοράς (η δεύτερη ομάδα των εξαρτημένων ατόμων). Φαίνεται ωστόσο ότι πιθανόν να υπάρχουν και περιπτώσεις εξαρτημένων ατόμων χωρίς εμφανείς διαταραχές των παραπάνω συστημάτων ή τουλάχιστον μη ανιχνεύσιμες διαταραχές (πρώτη ομάδα των εξαρτημένων ατόμων), που θα συζητηθούν στο τέλος της παρούσας ανασκόπησης, όταν θα συμπεριληφθούν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες της εξάρτησης.

Τα αποτελέσματα λοιπόν των σχετικών κλινικών ερευνών ενισχύουν την πρώτη πρόβλεψη που κάναμε σχετικά με την οικοδόμηση του συνθετικού ΒΨΚ μοντέλου, ότι η εξάρτηση μπορεί να οφείλεται είτε σε μια αυξημένη ευαισθησία ή δραστηριότητα του ανιόντος σκέλους του συστήματος ανταμοιβής είτε σε μειωμένη δραστηριότητα ή αποτελεσματικότητα του κατιόντος ανασταλτικού σκέλους του. Η προσπάθεια σύνθεσης επίσης των νευροβιολογικών με τις ψυχολογικές μελέτες φαίνεται να διευρύνει την κλασική διατύπωση της εξάρτησης ως ασθένειας του εγκεφάλου με μια περιγραφή της ως «ασθένεια των επιλογών»,⁶¹ γεφυρώνοντας ένα επιστημολογικό χάσμα ανάμεσα στις βιολογικές επιστήμες και στις επιστήμες του ανθρώπου. Θα

μπορούσαμε να θεωρήσουμε ότι ο αρχικός πειραματισμός με τις ουσίες είναι θέμα επιλογής, μιας επιλογής όμως που γίνεται συνήθως κατά την εφηβική ή τη μετα-εφηβική περίοδο, όταν οι ανασταλτικοί μηχανισμοί ελέγχου δεν έχουν αναπτυχθεί πλήρως και άρα δεν έχει τα χαρακτηριστικά μιας απόλυτα ενσυνείδητης επιλογής, με απόλυτη δηλαδή γνώση των συνεπειών της. Θα μπορούσαμε επίσης να θεωρήσουμε ότι η εν λόγω επιλογή οφείλεται σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, στα ιδιοσυγκρασιακά (έμφυτα; κληρονομικά;) χαρακτηριστικά της αναζήτησης της ευχαρίστησης και της ανταμοιβής. Όταν όμως η χρήση συνεχίζεται, οδηγεί σε δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και σε διαταραχή του ανασταλτικού ελέγχου, που ισοδυναμεί με διαταραχή του μηχανισμού λήψης αποφάσεων και θα μπορούσε να εκφραστεί ως «διαταραχή των επιλογών» ή «ασθένεια των επιλογών», εφόσον υπάρχει μορφολογική και λειτουργική (παθοφυσιολογική) αλλοίωση συγκεκριμένου ιστολογικού υποστρώματος.

Ενώ λοιπόν η διάσταση της ιατροκεντρικής (βιολογικής) και της ψυχολογικής προσέγγισης της εξάρτησης εκφραζόταν παραδοσιακά με το δίλημμα «ασθένεια ή επιλογή», ο χαρακτηρισμός της ως «ασθένεια ή διαταραχή των επιλογών» στο πλαίσιο του ΒΨΚ μοντέλου όχι μόνο γεφυρώνει το χάσμα, αλλά, αποτελώντας προϊόν γόνιμης και εξαντλητικής έρευνας, συνιστά τον κοινό όρο μιας κοινής γλώσσας ανάμεσα στις Νευροεπιστήμες και στην Ψυχολογία.

Στη συνέχεια θα επιχειρήσουμε να διευκρινίσουμε πώς τα ιδιοσυγκρασιακά χαρακτηριστικά της αναζήτησης της ευχαρίστησης και της ανταμοιβής, ως βασικά φαινοτυπικά γνωρίσματα της εξαρτητικής συμπεριφοράς, αναδύονται μέσω της αλληλεπίδρασης κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

5. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η εξάρτηση είναι μια από τις πιο έντονα κληρονομούμενες ψυχιατρικές διαταραχές, γεγονός γνωστό από την αρχαιότητα, όταν ο Πλούταρχος έγραφε ότι «οι μέθυστοι γεννούν μέθυσους». Παρά το γεγονός ότι η χρήση ουσιών θεωρείται από πολλούς ερευνητές προσωπική επιλογή του ατόμου,⁵⁶ η κληρονομικότητά της είναι σήμερα αδιαμφισβήτητη. Παιδιά με έναν γονέα εξαρτημένο από οινόπνευμα έχουν οκταπλάσια πιθανότητα να εξαρτηθούν και αυτά σε σχέση με παιδιά χωρίς εξαρτημένους γονείς.⁶²

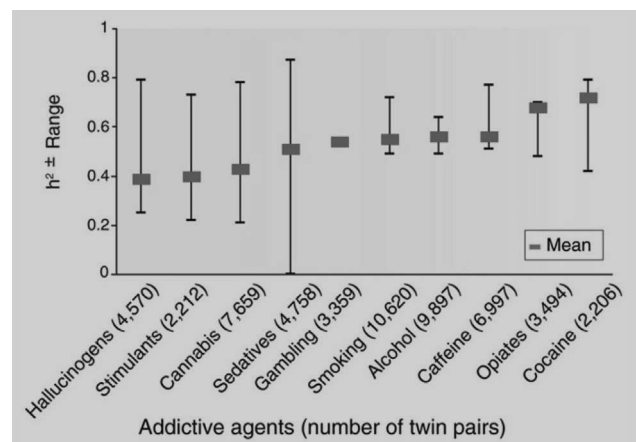
Η συνολική κληρονομικότητα της εξάρτησης εκτιμάται με πολλούς τρόπους, περιλαμβανομένων οικογενειακών μελετών και μελετών υιοθετημένων παιδιών. Οι περισσότερες γνώσεις μας ωστόσο προέρχονται από τις μελέτες

συσχέτισης της εμφάνισης της εξάρτησης σε μονοζυγωτικά και σε διζυγωτικά δίδυμα. Επειδή οι διζυγωτικοί δίδυμοι έχουν 50% γενετική ομοιότητα, ενώ στους μονοζυγωτικούς η ομοιότητα αυτή είναι 100%, η χρήση ειδικών αλγορίθμων μπορεί να προσδιορίσει την κληρονομικότητα με βάση τη σχετική διαφορά και τη διαφορά της κοινής παρουσίας της εξάρτησης στις δύο αυτές ομάδες διδύμων.

Τα τελευταία έτη έχουν δημοσιευτεί δεκάδες αξιόπιστες μελέτες, οι οποίες αφορούν στην κληρονομικότητα της εξάρτησης, περιλαμβανομένων μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικών μελετών, όπως αυτές από τα αρχεία της Virginia των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ), μιας πολιτείας που διαθέτει ληξιαρχικά αρχεία αιώνων,⁶³ ή από τα αρχεία των βετεράνων του Βιετνάμ, τα οποία περιλαμβάνουν ακριβείς αναφορές για 7.369 ζεύγη διδύμων που υπηρέτησαν στο Βιετνάμ κατά την περίοδο 1965–1975.⁶⁴ Η κληρονομικότητα που προκύπτει από τις σχετικές μελέτες κυμαίνεται από 0,39 για τα παραισθησιογόνα έως 0,72 για την κοκαΐνη, εύρημα το οποίο σημαίνει χονδρικά ότι το 39% και το 72%, αντίστοιχα, της εξάρτησης από τις εν λόγω ουσίες οφείλεται σε κληρονομικούς παράγοντες (εικ. 4).

Είναι ενδιαφέρον ότι οι μελέτες της κληρονομικότητας σε δίδυμους, εκτός από τη γενετική επιβάρυνση, παρέχουν σημαντικά στοιχεία και για την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να διακριθούν σε κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (παράγοντες που μοιράζονται οι δίδυμοι, όπως η οικογένεια) και μη κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (παράγοντες που δεν μοιράζονται οι δίδυμοι, όπως ασθένειες, γάμος, επάγγελμα, φίλοι κ.λπ.).

Η μελέτη των αρχείων των διδύμων του Βιετνάμ έδειξε ότι το 31% της μεταβλητότητας για όλες τις ουσίες οφειλό-



Εικόνα 4. Η κληρονομικότητα της εξάρτησης από διάφορες ομάδες ουσιών, όπως προκύπτει από μελέτες διδύμων.⁶⁵

ταν σε γενετικούς παράγοντες, το 25% σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που μοιράζονταν οι δίδυμοι μεταξύ τους (π.χ. οικογενειακές επιδράσεις) και το 44% σε περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι δεν μοιράζονταν μεταξύ τους. Αν και ο γενετικός παράγοντας για την εξάρτηση από όλες τις ουσίες ήταν 31%, για κάθε ουσία χωριστά δεν διέφερε σημαντικά από αυτόν που παρουσιάζεται στην εικόνα 4. Για τα ψυχεδελικά π.χ. δεν βρέθηκε ειδική γενετική προδιάθεση, ενώ για την ηρωίνη οι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για το 54% της συνολικής μεταβλητότητας.

Μια σημαντική πλευρά της ισορροπίας ανάμεσα στις γενετικές και στις περιβαλλοντικές επιδράσεις προκύπτει και από την αναπτυξιακή προοπτική. Η μελέτη των διδύμων των αρχείων της Virginia έδειξε ότι στην πρώιμη εφηβεία η έναρξη της χρήσης νικοτίνης, οινοπνεύματος και κάνναβης καθορίζεται κυρίως από οικογενειακούς και κοινωνικούς παράγοντες, η σημασία των οποίων μειώνεται κατά την εφηβεία και τη νεαρή ενήλικη ζωή, όπου μεγιστοποιείται η επίδραση των γενετικών παραγόντων, οι οποίοι υποχωρούν και πάλι με την πρόοδο της ηλικίας.⁶⁶

6. ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Η εξάρτηση κληρονομείται ως μια κοινή, αλλά πολύπλοκη και σύνθετη διαταραχή, χωρίς κάποιες ενδείξεις μονογονιδιακής μεντελικής μεταβίβασης και με ισχυρές ενδείξεις αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος.⁶⁷ Εκτός του ότι, όπως αναφέρθηκε, οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια σημαντική περιβαλλοντική επίδραση, η πηγή της σχετικής πολυπλοκότητας δεν είναι ακόμη απόλυτα κατανοητή. Η πιο απλή υπόθεση είναι ότι η εξάρτηση έχει μια πολυγενετική βάση και η ευαλωτότητα προκύπτει από την ταυτόχρονη επίδραση πολλών γονιδίων στο νευροβιολογικό της υπόστρωμα. Αυτό το μοντέλο ενός σύνθετου, ευάλωτου νευροβιολογικού υποστρώματος είναι συμβατό με την πολυπλοκότητα των μηχανισμών που εμπλέκονται στη δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών και τον μεγάλο αριθμό των γονιδίων τα οποία ελέγχουν αυτούς τους μηχανισμούς.

Η σύγχρονη πρόοδος στις μοριακές τεχνικές ανάλυσης του δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού οξέος (DNA) έχει καταστήσει δυνατό τον εντοπισμό γονιδίων που μπορεί να είναι υπεύθυνα για διάφορες ασθένειες ή διαταραχές, περιλαμβανομένης της εξάρτησης, με τη χρήση δύο διαφορετικών προσεγγίσεων ή στρατηγικών. Η πρώτη συνίσταται στον προσδιορισμό συγκεκριμένων σειρών νουκλεοτιδίων του DNA που αποκαλούνται δείκτες (markers). Στη συνέχεια, αυτοί οι δείκτες εξετάζονται για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει μια σύνδεση (linkage, εάν ο δείκτης μεταβιβάζεται μαζί

με τη διαταραχή –και άρα μαζί με γονίδια που τον περιέχουν ή βρίσκονται κοντά σε αυτόν– σε μια οικογένεια) ή εάν υπάρχει μια συσχέτιση (association, εάν ο δείκτης βρίσκεται πιο συχνά ανάμεσα στα άτομα με τη διαταραχή σε έναν πληθυσμό). Οι μελέτες συσχέτισης έχουν γενικά μεγαλύτερη στατιστική ισχύ από τις μελέτες σύνδεσης.⁶⁸ Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην ανίχνευση γονιδίων με μικρή ή σχετικά μικρή συνεισφορά στην προδιάθεση.⁶⁹ Η δεύτερη στρατηγική αφορά στις έρευνες του συνολικού γονιδιώματος (genome-wide linkage approach), στις οποίες εξετάζεται «τυφλά» ολόκληρο το γονιδίωμα για τον καθορισμό σημείων σύμπτωσης, με τη μορφή μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single-nucleotide polymorphism, SNP) ανάμεσα σε άτομα με τον φαινότυπο της εξάρτησης.

Υποψήφια γονίδια που θεωρείται ότι επηρεάζουν την παθογένεση της εξάρτησης είναι φυσικό να αναζητούνται ανάμεσα στα γονίδια τα οποία εμπλέκονται με τον μηχανισμό της ευχαρίστησης και της ανταμοιβής που περιγράφηκε παραπάνω (π.χ. γονίδια των υποδοχέων της ντοπαμίνης ή των ενζύμων που τη μεταβολίζουν, όπως της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης), καθώς και ανάμεσα στα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό των ίδιων των εξαρτησιογόνων ουσιών (όπως π.χ. της αλκοολικής ή της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης). Η πρώτη αναφορά σε ένα «γονίδιο του αλκοολισμού» έλαβε χώρα το 1990. Οι Blum et al, με τη βοήθεια ενός ειδικού πολυμορφικού δείκτη, ανακάλυψαν ένα αλληλόμορφο του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υπότυπο D2 του υποδοχέα της ντοπαμίνης (DRD2), ο οποίος θεωρήθηκε ότι συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης του αλκοολισμού.⁷⁰ Επειδή την εποχή εκείνη ο ρόλος της ντοπαμίνης στο σύστημα ανταμοιβής ήταν ήδη γνωστός, η θεώρηση του Blum έγινε ευρέως αποδεκτή. Από τότε έως σήμερα, ωστόσο, ο ρόλος του γονιδίου DRD2 στην εξάρτηση έχει καταστεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και κριτικής,^{71,72} ενώ έχουν εντοπιστεί δεκάδες γονίδια, άλλα σπάνια και άλλα σε μεγαλύτερη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό, που σχετίζονται με την εξάρτηση.

Εκτός των γονιδίων που σχετίζονται γενικά με την εξάρτηση, για τον αλκοολισμό έχουν ενοχοποιηθεί και τα γονίδια των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), το οποίο αποτελεί τον κυριότερο ανασταλτικό νευρομεταβιβαστή του εγκεφάλου. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς του GABA διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον αλκοολισμό,⁷³ καθώς δύο γονίδια του GABA_A υποδοχέα συνδέονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης αλκοολισμού.⁷⁴ Με τον αλκοολισμό επίσης φαίνεται να σχετίζονται ορισμένα αλληλόμορφα των γονιδίων της αλκοολικής αφυδρογονάσης και της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης, των ενζύμων που μεταβολίζουν την αλκοόλη.⁷⁵

Μια επιπρόσθετη πηγή γενετικής ποικιλομορφίας που ευθύνεται για την εξάρτηση φαίνεται να αποτελεί και το σεροτονινεργικό σύστημα, καθώς αρκετά αλληλόμορφα των γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν τους υποδοχείς και τους μεταφορείς της σεροτονίνης έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση της εξάρτησης.^{76,77}

Τα τελευταία έτη έχουν συσσωρευτεί πολλές ενδείξεις για τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν στην εξάρτηση τα γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό και την απενεργοποίηση των κατεχολαμινών νευρομεταβιαστών, περιλαμβανομένης της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης. Η κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT) είναι ένα από τα πολλά τέτοια ένζυμα. Η COMT κωδικοποιείται από το γονίδιο *COMT*, στο οποίο είναι κοινοί δύο πολυμορφισμοί της γουανίνης και της αδενίνης στη θέση 158, που καταλήγουν στο αμινοξύ βαλίνη (Val158) και στο αμινοξύ μεθειονίνη (Met158), αντίστοιχα. Το αλληλόμορφο Val158 έχει μελετηθεί εκτεταμένα και είναι γνωστό ότι προκαλεί τετραπλασιασμό της δραστηριότητας του ενζύμου.⁷⁸ Είναι ενδιαφέρον ότι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος, όπως έχει αναφερθεί, σχετίζεται με τις ανασταλτικές λειτουργίες και τον έλεγχο των παρορμήσεων, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την COMT για τη ρύθμιση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας, καθώς διαθέτει λίγους μεταφορείς της ντοπαμίνης.⁷⁹ Το αλληλόμορφο Val158 οδηγεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και σε διαταραχές της λειτουργίας του, με αποτέλεσμα μειωμένο έλεγχο της συμπεριφοράς και παρορμητικότητα.⁸⁰ Γι' αυτόν ενδεχομένως τον λόγο το αλληλόμορφο Val158 σχετίζεται με την εξάρτηση, αν και υπάρχουν υποπληθυσμοί εξαρτημένων ατόμων όπου ο κίνδυνος της εξάρτησης σχετίζεται με το αλληλόμορφο Met158,⁸¹ το οποίο συνδέεται με καλύτερη γνωσιακή λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, αλλά μειωμένη αντίσταση στο stress και αυξημένα επίπεδα άγχους.^{82,83}

Εκτός από τα γονίδια τα οποία σχετίζονται άμεσα με τους νευρομεταβιαστές και τον μεταβολισμό τους, η εξάρτηση φαίνεται να επηρεάζεται και από διάφορα γονίδια που κωδικοποιούν ειδικές πρωτεΐνες, οι οποίες είτε συμμετέχουν στη συναπτική νευρομεταβίαση και στα συστήματα των δευτερογενών νευρομεταβιαστών είτε αποτελούν μεταγραφικούς παράγοντες του DNA που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση ή στην καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων. Οι εν λόγω πρωτεΐνες μελετώνται κυρίως σε ζωικά μοντέλα, συχνά με την «εξουδετέρωση» (knockout) των γονιδίων τους με τεχνικές γενετικής μηχανικής και παρατήρηση της συμπεριφοράς των ζώων. Ανάμεσα σε πολλές πρωτεΐνες οι οποίες έχει βρεθεί να σχετίζονται με την εξάρτηση φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η PSD-95,⁸⁴ ένας ρυθμιστής της συναπτικής ισχύος, η DARPP-32,⁸⁵ ένας ισχυρός αναστολέας της φωσφατάσης-1

που συμμετέχει στη δευτερογενή νευρομεταβίαση των κατεχολαμινών, καθώς και οι μεταγραφικοί παράγοντες Creb και ΔFos B,^{86,87} οι οποίοι ευθύνονται για τις μακροχρόνιες αλλαγές του εγκεφάλου που προκαλούν οι εξαρτησιογόνες ουσίες σε μοριακό και σε κυτταρικό επίπεδο.

7. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αν και η εξάρτηση από το οινόπνευμα και από άλλες ουσίες είναι γνωστή από χιλιετίες, η εξάπλωση του φαινομένου συνέβη μόνο κατά τους τελευταίους δύο αιώνες. Επειδή η γονιδιακή δεξαμενή ή η ανθρώπινη βιοχημεία δεν αλλάζουν σε τόσο σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, είναι προφανές ότι κοινωνικοί και πολιτιστικοί παράγοντες έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξάπλωσή του. Είναι αρκετά διαδεδομένη η άποψη ότι η φτώχεια και η εξαθλίωση αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που οδηγούν στη χρήση και στην εξάρτηση, αλλά φτωχοί, εξαθλιωμένοι και υποβαθμισμένοι πληθυσμοί υπήρχαν πάντοτε στην ιστορία του ανθρώπου. Είναι πιο πιθανόν ότι οι σύγχρονοι κοινωνικοί θεσμοί, η οικογένεια, το σχολείο, η θρησκεία, οι κοινοτικές και οι πολιτικές δομές, δεν μπορούν να προστατεύσουν τα άτομα από την εξάρτηση, όπως συνέβαινε στο παρελθόν.

Ο σημαντικότερος ίσως κοινωνικός παράγοντας της εξάρτησης είναι η διαθεσιμότητα των εξαρτησιογόνων ουσιών, η οποία αυξάνεται με γεωμετρική πρόοδο. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 η νόμιμη και η παράνομη παραγωγή οπίου ήταν 2.000 τόνοι ετησίως. Στις αρχές του 21ου αιώνα η παράνομη παραγωγή οπίου ανήλθε στους 5.000 τόνους, και από το 2000 έως σήμερα κυμαίνεται από 5.000–9.000 τόνους, ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν στο Αφγανιστάν, την κυριότερη χώρα παραγωγής του. Όλα αυτά τα χρόνια η τιμή του ήταν συνεχώς ανοδική. Τα τεράστια κέρδη από το παράνομο εμπόριο του οπίου και των άλλων ουσιών διατηρούν και ενισχύουν συνεχώς τα δίκτυα παραγωγής και διανομής τους, ενώ διαφθορά που συνδέεται με τα εν λόγω κέρδη καθιστούν δυσχερή κάθε προσπάθεια ελέγχου και περιορισμού τους.

Εκτός από τη διαθεσιμότητα των ουσιών, υπάρχουν και άλλοι κοινωνικοί παράγοντες της χρήσης των ουσιών, οι οποίοι, όπως συμβαίνει και με τους βιολογικούς και τους ψυχολογικούς παράγοντες, δρουν ως ατομικοί παράγοντες κινδύνου, καθιστούν δηλαδή κάποια άτομα περισσότερο ευάλωτα στη χρήση και στην εξάρτηση. Σχετικές έρευνες έχουν δείξει ότι οι εν λόγω παράγοντες σχετίζονται περισσότερο με την οικογένεια ή τις ομάδες συνομηλίκων και λιγότερο με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ατόμου ή την κοινωνική του υποστήριξη.^{88,89}

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν σχέση με την οικο-

γένεια περιλαμβάνουν την ποιότητα της γονικής ανατροφής, την παιδική κακομεταχείριση, την παραμέληση, τη διάσταση των γονέων, τη χρήση ουσιών από τους γονείς, τις σχέσεις γονέων-παιδιού, καθώς και την ιδέα του παιδιού ότι οι γονείς αποδέχονται τη χρήση ουσιών από το ίδιο. Ειδικότερα η παιδική κακομεταχείριση, με τη μορφή της φυσικής κακοποίησης ή της παραμέλησης, έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο χρήσης ουσιών κατά την εφηβεία, με μια μελέτη να αναφέρει ότι το 29% των παιδιών που κακοποιούνται ή παραμελούνται κάνουν αργότερα ως έφηβοι χρήση ουσιών, ενώ σε μια άλλη μελέτη προσδιορίζεται αυτό το ποσοστό στο 16%.^{90,91}

8. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ, ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Τα πειράματα με πρωτεύοντα (πιθήκους) εγκαινίασαν τη σύγχρονη έρευνα της εξάρτησης κατά τη δεκαετία του 1930. Ωστόσο, μετά το 1960 αντικαταστάθηκαν με πειράματα σε μικρότερα ζώα, κυρίως τρωκτικά, για τη διερεύνηση της δράσης των εξαρτησιογόνων ουσιών σε κυτταρικό, βιοχημικό ή μοριακό επίπεδο. Επειδή όμως τα πρωτεύοντα έχουν το πλεονέκτημα να ζουν σε αρκετά πολύπλοκες κοινωνικές ομάδες, με κάποια συγγένεια με τις ανθρώπινες, εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε πειραματικά μοντέλα κατά τα οποία η κοινωνική αλληλεπίδραση αποτελεί στόχο ή παράμετρο της έρευνας.

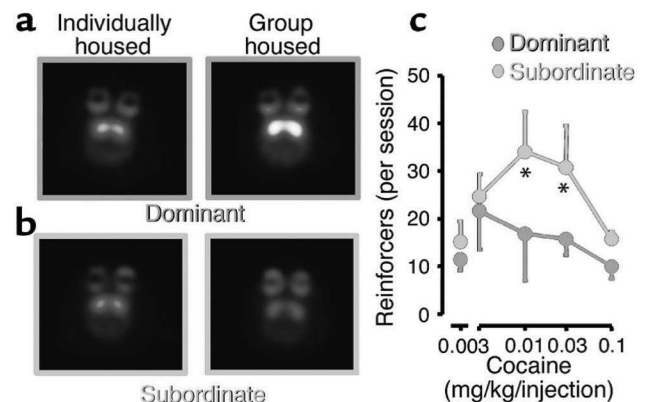
Σε ένα τέτοιο πειραματικό μοντέλο μελετήθηκε πρόσφατα η σχέση της χρήσης κοκαΐνης από κυνομόλους πιθήκους με το stress που αντιμετωπίζουν αυτά τα ζώα, ζώντας σε ιεραρχικές κοινωνικές ομάδες.⁹² Οι ερευνητές μέτρησαν αρχικά τα βασικά επίπεδα των υποδοχέων της ντοπαμίνης (σε ζώα καθαρά από ουσίες που ζούσαν σε ατομικά κλουβιά) και έπειτα μέτρησαν τις αλλαγές του αριθμού των εν λόγω υποδοχέων, όταν οι πίθηκοι μεταφέρθηκαν σε ομαδικά κλουβιά και έλαβαν τη θέση τους στην κοινωνική ιεραρχία. Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης μετρήθηκαν επίσης όταν οι πίθηκοι είχαν τη δυνατότητα αυτοχορήγησης της ουσίας με την πίεση ενός μοχλού που απελευθέρωνε μια ενδοφλέβια δόση κοκαΐνης, καθώς και κατά τη διάρκεια αποχής ή υποτροπής.

Με τη χρήση του συγκεκριμένου μοντέλου, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι κατώτεροι στην ιεραρχία πίθηκοι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα από τους ιεραρχικά ανώτερους (κυρίαρχους) να χρησιμοποιήσουν κοκαΐνη και τη χρησιμοποιούσαν σε μεγαλύτερες ποσότητες, αν και η παρατεταμένη έκθεση στην ουσία μείωνε αυτές τις διαφορές. Νευροαπεικονιστικές μελέτες έδειξαν ότι οι εν λόγω συμπεριφορές είχαν άμεση σχέση με τα επίπεδα των

υποδοχέων της ντοπαμίνης στους εγκεφάλους των ζώων. Οι πίθηκοι οι οποίοι τελικά βρίσκονταν στην κορυφή της ιεραρχίας ανέπτυσαν περισσότερους υποδοχείς ντοπαμίνης του τύπου D2, ενός από τους πέντε υποτύπους του υποδοχέα της ντοπαμίνης (D1–D5), που βρίσκεται κυρίως στον επικλινή πυρήνα, ενώ οι ιεραρχικά κατώτεροι πίθηκοι διατηρούσαν τον αριθμό των υποδοχέων τον οποίο είχαν στη βασική εκτίμηση (εικ. 5).

Με την πάροδο του χρόνου, καθώς οι πίθηκοι έκαναν χρήση κοκαΐνης, και οι δύο ομάδες έχαναν D2 υποδοχείς. Μετά από μερικούς μήνες αποχής, ωστόσο, οι υποδοχείς D2 στους ανώτερους ιεραρχικά πιθήκους άρχιζαν να αυξάνονται και πάλι, γεγονός το οποίο δεν συνέβαινε στους ιεραρχικά κατώτερους.

Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι ο πιο «πλούσιος» τρόπος ζωής των κυρίαρχων πιθήκων –περισσότερες σχέσεις, μεγαλύτερη ελευθερία στον χώρο, περισσότερες περιποιήσεις (grooming) από τους κατώτερους– αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Υπέθεσαν επίσης ότι η αύξηση των υποδοχέων της ντοπαμίνης καθιστούσε τα ζώα αυτά λιγότερο ευάλωτα στην ενισχυτική δράση της κοκαΐνης, γεγονός που σημαίνει μικρότερη πιθανότητα υποτροπής. Σε ένα πείραμα μίμησης της υποτροπής που διενεργήθηκε, δόθηκε από τους ερευνητές η δυνατότητα πρόσβασης σε κοκαΐνη στα ζώα τα οποία προηγουμένως είχαν κρατηθεί σε αποχή, με αποτέλεσμα τα ζώα να αρχίσουν



Εικόνα 5. Τομογραφικές εικόνες PET (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) που δείχνουν τον αριθμό των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης σε πιθήκους, οι οποίοι αρχικά είχαν τοποθετηθεί σε ατομικά κλουβιά και μετά μεταφέρθηκαν σε ομαδικά. Οι πίθηκοι που έγιναν κυρίαρχοι όταν μεταφέρθηκαν στα ομαδικά κλουβιά (α) έδειξαν αυξημένο αριθμό υποδοχέων στον επικλινή πυρήνα, σε αντίθεση με τους ιεραρχικά κατώτερους (β). (γ) Επίπεδα αυτοχορήγησης κοκαΐνης σε κυρίαρχους και κατώτερους πιθήκους. Οι κυρίαρχοι πίθηκοι, που είχαν μεγαλύτερο αριθμό D2 υποδοχέων, αυτοχορηγήθηκαν σημαντικά μικρότερες ποσότητες κοκαΐνης από τους ιεραρχικά κατώτερους. Η κωδικοποίηση των εικόνων PET έγινε με κλίμακα θερμοκρασίας, ενώ η συγκέντρωση του ραδιοϊσοτόπου φαίνεται από την υψηλότερη στη χαμηλότερη ως κίτρινο > κόκκινο. Οι αστερίσκοι δηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες.⁹²

και πάλι την αυτοχορήγηση κοκαΐνης. Το πείραμα περιλάμβανε τη δυνατότητα επιλογής κοκαΐνης ή εύγευστης τροφής και παρατηρήθηκε ότι οι κατώτεροι στην ιεραρχία πίθηκοι προτιμούσαν την κοκαΐνη, ενώ οι κυρίαρχοι την τροφή.

Σε μια πρόσφατη έρευνα⁹³ βρέθηκε ότι και στους ανθρώπους η κοινωνική κατάσταση συνδέεται με τη διαθεσιμότητα των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης. Άτομα με υψηλότερη κοινωνική θέση έχουν περισσότερους D2 υποδοχείς στον επικλινή πυρήνα, ενώ άτομα με χαμηλότερη κοινωνική θέση έχουν λιγότερους.

Δεν είναι ωστόσο εύκολο να επιχειρηθεί η γενίκευση αυτών των πειραμάτων στους ανθρώπους, αν και στα εξαρτημένα άτομα παρατηρείται μειωμένος αριθμός υποδοχέων ντοπαμίνης. Επειδή όμως η ίδια η δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών προκαλεί μείωση των υποδοχέων, είναι δύσκολο να συνδέσει κάποιος την αρχική χρήση των ουσιών με προϋπάρχοντα μειωμένο αριθμό υποδοχέων. Υπάρχουν ωστόσο ενδείξεις ότι ο αριθμός των υποδοχέων της ντοπαμίνης σχετίζεται με την ενισχυτική δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών, η οποία με τη σειρά της μπορεί να αυξάνει τη χρήση και την κατάχρηση και να οδηγεί στην εξάρτηση. Πράγματι, άτομα που ανέφεραν ότι είχαν την εμπειρία ευχάριστων συναισθημάτων μετά τη λήψη μεθυλφαινιδάτης είχαν σημαντικά μικρότερο αριθμό υποδοχέων D2 ντοπαμίνης σε σχέση με άτομα τα οποία ανέφεραν δυσάρεστα συναισθήματα μετά τη λήψη της.⁹⁴

Η σημασία ωστόσο των παραπάνω πειραμάτων συνίσταται στο γεγονός ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες μπορούν να τροποποιήσουν τον αριθμό των υποδοχέων της ντοπαμίνης, γεγονός που έως σήμερα αποδιδόταν μόνο σε βιολογικούς παράγοντες και μηχανισμούς. Αυτό σημαίνει ότι οι συγκεκριμένοι βιολογικοί μηχανισμοί υπόκεινται σε επιδράσεις του περιβάλλοντος και εφόσον δομούνται και λειτουργούν υπό την καθοδήγηση γονιδίων, τα γονίδια αυτά πρέπει να υφίστανται με κάποιο τρόπο επιδράσεις από το περιβάλλον.

Το 1996 δημοσιεύτηκαν δύο ερευνητικές εργασίες που συνέδεσαν το βασικό χαρακτηριστικό της προσωπικότητας των εξαρτημένων ατόμων, την αναζήτηση της ευχαρίστησης και της καινοτομίας, με ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *DRD4*, που κωδικοποιεί τον υπότυπο D4 του υποδοχέα της ντοπαμίνης. Σε αντίθεση με τον D2 που υπάρχει στον επικλινή πυρήνα, ο υποδοχέας D4 ανευρίσκεται στον προμετωπιαίο φλοιό. Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά της αναζήτησης της ευχαρίστησης και της καινοτομίας φέρουν σε μεγαλύτερη συχνότητα ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο του γονιδίου *DRD4*, που ονομάζεται «μακρό», λόγω της επανάληψης κάποιων νουκλεοτιδίων του.^{95,96}

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το γονίδιο *DRD4* αλληλεπιδρά με το περιβάλλον σε μια σταθερή και μακροχρόνια βάση, διαμορφώνοντας την προσωπικότητα του ατόμου κατά την περίοδο της ανάπτυξής του. Στις μελέτες αυτές ερευνήθηκε η επίδραση που μπορεί να έχει η ποιότητα της παιδικής ανατροφής στην έκφραση του γονιδίου *DRD4* και στην εμφάνιση του χαρακτηριστικού της αναζήτησης της ευχαρίστησης. Ο λόγος που επιλέχθηκε ο συγκεκριμένος περιβαλλοντικός παράγοντας, η ανατροφή του παιδιού, είναι επειδή ο παράγοντας αυτός ήταν γνωστό ότι αλληλεπιδρά με άλλα γονίδια τα οποία έχουν σχέση με την εξέλιξη της προσωπικότητας του παιδιού, όπως το γονίδιο της ΜΑΟΑ, όπως θα δούμε παρακάτω, ή του υποδοχέα της σεροτονίνης, που δρουν πιθανόν στο ίδιο βιολογικό υπόστρωμα.

Οι συγκεκριμένες μελέτες έδειξαν ότι παιδιά με το «μακρό» αλληλόμορφο του *DRD4* επηρεάζονται καθοριστικά από την ποιότητα της γονικής ανατροφής. Η χαμηλής ποιότητας γονική ανατροφή ή η κακομεταχείριση σε αυτά τα παιδιά σχετίζεται με υψηλά επίπεδα αναζήτησης της ευχαρίστησης. Αντίθετα, παιδιά χωρίς το μακρό αλληλόμορφο δεν επηρεάζονται από την ποιότητα της γονικής ανατροφής.⁹⁷

Η δράση του εν λόγω γονότυπου δεν περιορίζεται στην παιδική ηλικία μόνο. Το «μακρό» αλληλόμορφο του γονιδίου *DRD4* στους έφηβους και στους νέους δεν αλληλεπιδρά με το οικογενειακό περιβάλλον και την ποιότητα της ανατροφής, αλλά αλληλεπιδρά με τις ευρύτερες ομάδες των ομοτίμων (peer groups), που αποτελούν το νέο περιβάλλον του ατόμου. Άτομα που φέρουν το «μακρό» αλληλόμορφο του γονιδίου *DRD4* επηρεάζονται περισσότερο από τις ομάδες ομοτίμων τους ως προς την κατανάλωση οινοπνεύματος σε σχέση με άτομα χωρίς αυτό το αλληλόμορφο.⁹⁸ Στους έφηβους, η παρουσία του «μακρού» αλληλόμορφου αλληλεπιδρά με τον αριθμό των φίλων του εφήβου, προβλέποντας επίσης την πολιτική ιδεολογία, με τα άτομα που φέρουν το «μακρό» αλληλόμορφο και έχουν πολλούς φίλους να έχουν μια πιο προοδευτική ιδεολογία.⁹⁹

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η ποιότητα της γονικής ανατροφής αλληλεπιδρά και με ένα άλλο γονίδιο για τον καθορισμό ενός φαινοτύπου που προδιαθέτει στην εξάρτηση, το γονίδιο της μονοαμινοξειδάσης Α (ΜΑΟΑ), ενός ενζύμου που καταβολίζει και αδρανοποιεί την ντοπαμίνη μέσα στα κύτταρα του εγκεφάλου. Το εν λόγω γονίδιο υπάρχει σε δύο αλληλόμορφα, ένα το οποίο καταλήγει σε χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου (ΜΑΟΑ-Λ) και ένα που καταλήγει σε υψηλή δραστηριότητα (ΜΑΟΑ-Η). Έρευνες έχουν δείξει ότι παιδιά που έχουν υποστεί κακομεταχείριση και ο γονότυπός τους εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα ΜΑΟΑ (ΜΑΟΑ-Λ) αναπτύσσουν συχνότερα διαταραχή αγωγής,

αντικοινωνική προσωπικότητα και βίαιη ή εγκληματική συμπεριφορά ως έφηβοι ή ενήλικες σε σχέση με παιδιά με τον γονότυπο υψηλής δραστηριότητας της MAOA (MAOA-H).¹⁰⁰ Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το αλληλόμορφο MAOA-L αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σχετιζόμενες με το stress συμπεριφορές, όπως ο αλκοολισμός¹⁰¹ ή η επιθετικότητα.¹⁰²

Επειδή, όπως έχει παρατηρηθεί, η αναζήτηση της ευχαρίστησης και της καινοτομίας συνδέεται με την εξάρτηση, πολλοί ερευνητές μελέτησαν τη σχέση του «μακρού» αλληλόμορφου του γονιδίου *DRD4* με την εξάρτηση. Οι πρώτες επιδημιολογικές μελέτες δεν αποκάλυψαν κάποια ισχυρή συσχέτιση, ο συνδυασμός όμως κυτταρικών τεχνικών με νευροαπεικονιστικές μεθόδους και συμπεριφορικές αναλύσεις έδειξε ότι η αναζήτηση της ευχαρίστησης αποτελεί έναν ενδιάμεσο φαινότυπο, έναν «ενδοφαινότυπο» που προδιαθέτει στην εξάρτηση αλλά μπορεί να εκφραστεί και σε άλλες φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις.¹⁰³

Το «μακρό» αλληλόμορφο του *DRD4* έχει πράγματι συνδεθεί με διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εξάρτηση, όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας ή η αυξημένη αντίδραση στο stress,¹⁰⁴ καθώς και με γενικές συμπεριφορές ανάληψης κινδύνου, όπως η ανάληψη οικονομικών κινδύνων¹⁰⁵ ή η απιστία και οι ομοσεξουαλικές σχέσεις σε ετερόφυλους άνδρες.¹⁰⁶ Στην τελευταία αυτή μελέτη βρέθηκε ότι οι μισοί από τους αυτοπροσδιοριζόμενους ως ετερόφυλους άνδρες με το μακρό αλληλόμορφο του γονιδίου *DRD4* είχαν κάποια στιγμή της ζωής τους σχέση με έναν άλλον άνδρα.¹⁰⁶

Ο ενδοφαινότυπος λοιπόν της αναζήτησης της ευχαρίστησης, της καινοτομίας και της περιπέτειας, ο οποίος δομείται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ανάλογα με τις περιβαλλοντικές επιδράσεις και με «τυχαία» γεγονότα, μπορεί να στραφεί προς τη χρήση ουσιών, προς άλλες συμπεριφορές κινδύνου, ή να ενταχθεί σε μια πιο φυσιολογική ζωή, που θα χαρακτηρίζεται ωστόσο από ριψοκίνδυνες αποφάσεις και επιλογές. Πολλοί μάλιστα ερευνητές πιστεύουν ότι το «μακρό» αλληλόμορφο του γονιδίου *DRD4* συνδέεται άρρηκτα με την ανθρώπινη φύση, που χαρακτηρίζεται από περιέργεια, αναζήτηση και καινοτομία.

Πράγματι, το «μακρό» αλληλόμορφο *DRD4* φαίνεται να εμφανίστηκε με τυχαία μετάλλαξη και να επιλέχθηκε περίπου 40.000 χρόνια πριν, την περίοδο των μεγάλων μεταναστεύσεων του *homo sapiens*, του είδους μας, όταν αποφάσισε να εγκαταλείψει την Αφρική και να αναζητήσει, με όσους κινδύνους αυτό συνεπαγόταν, νέους τόπους εγκατάστασης.¹⁰⁷

Το γονίδιο *DRD4* εκφράζεται κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό, ενώ η ίδια περιοχή είναι περισσότερο ευαίσθητη στη δράση της MAOA σε σχέση με άλλες εγκεφαλικές περιοχές. Είναι λοιπόν ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι μέχρι σήμερα ανακαλυφθείσες αλληλεπιδράσεις περιβάλλοντος και γονιδίων υποδεικνύουν ως τόπο δράσης τον προμετωπιαίο φλοιό, η δυσλειτουργία του οποίου σχετίζεται με την εξάρτηση. Ο προμετωπιαίος φλοιός, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ωριμάζει αργά, συγκροτώντας έναν μηχανισμό λήψης αποφάσεων ο οποίος με βάση τη συσσωρευόμενη εμπειρία, τους στόχους και τους σκοπούς που θέτει η κοινωνικοποιητική διαδικασία ασκεί έναν ανασταλτικό έλεγχο στις συμπεριφορές, οι οποίες αποσκοπούν στην άμεση ικανοποίηση και ευχαρίστηση.

Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση, που σχετίζεται με όλες τις παραπάνω παρατηρήσεις, είναι ότι στα εξαρτημένα άτομα δεν δυσλειτουργεί απλά ο προμετωπιαίος φλοιός λόγω αναπτυξιακών ή νευροπροσαρμοστικών διαταραχών, αλλά αυτή η περιοχή ελέγχου ίσως δεν διαθέτει εξ αρχής το «πρωτογενές υλικό» για τις λειτουργίες του, ένα συγκροτημένο δηλαδή σύστημα αξιών, αρχών και κανόνων, με βάση το οποίο θα εκτιμήσει τις μελλοντικές συνέπειες των αποφάσεών του. Η εν λόγω έλλειψη είναι πιθανόν να οφείλεται στην απουσία του γονεϊκού ελέγχου ή του πατέρα, που παραδοσιακά ασκεί τον έλεγχο στην οικογένεια, κατά την εφηβική περίοδο, την περίοδο κατά την οποία συγκροτείται το αξιακό σύστημα του ατόμου. Είναι γνωστό, για παράδειγμα, ότι τα παιδιά χωρίς πατέρα στην οικογένεια έχουν 80% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αντικοινωνικής συμπεριφοράς, 76% μεγαλύτερη πιθανότητα εμπλοκής σε εγκληματικές ενέργειες και 70% μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν χρήση ναρκωτικών.^{108,109} Ο ρόλος του πατέρα είναι διπλός, καθώς αποτελεί πρότυπο συμπεριφοράς για το παιδί και τον έφηβο (behavioral modeling), ενώ, σε αντίθεση με τη μητέρα, αποτελεί τον κύριο φορέα των κοινωνικοποιητικών διαδικασιών και αξιών.¹¹⁰

Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από μια σημαντική πρόσφατη μελέτη σε διδύμους, η οποία έδειξε ότι ο γονεϊκός έλεγχος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της χρήσης ουσιών, σε βαθμό μάλιστα που να μειώνει σημαντικά την επίδραση των γενετικών παραγόντων.¹¹¹ Ωστόσο, τα ίδια αποτελέσματα μπορεί να έχει κάθε περιβαλλοντική επίδραση που μπορεί να μεταβάλλει σημαντικά την κληρονομική συνιστώσα στην εκδήλωση της εξάρτησης. Οι ίδιοι ερευνητές, μελετώντας την κληρονομικότητα της εξάρτησης από νικοτίνη, έδειξαν ότι στις γυναίκες που είχαν γεννηθεί στη Σουηδία πριν από το 1925 η κληρονομικότητα αυτή ήταν σχεδόν μηδενική, ενώ στις γυναίκες οι οποίες είχαν γεννηθεί μετά το 1940 ανερχόταν στο 63%, όσο περίπου και των ανδρών¹¹² (εικ. 6). Προφανώς, ο περιβαλλοντικός

παράγοντας που επηρέασε την εκδήλωση του κληρονομικού ήταν η κοινωνική αποδοχή του καπνίσματος στις γυναίκες με την πάροδο του χρόνου.

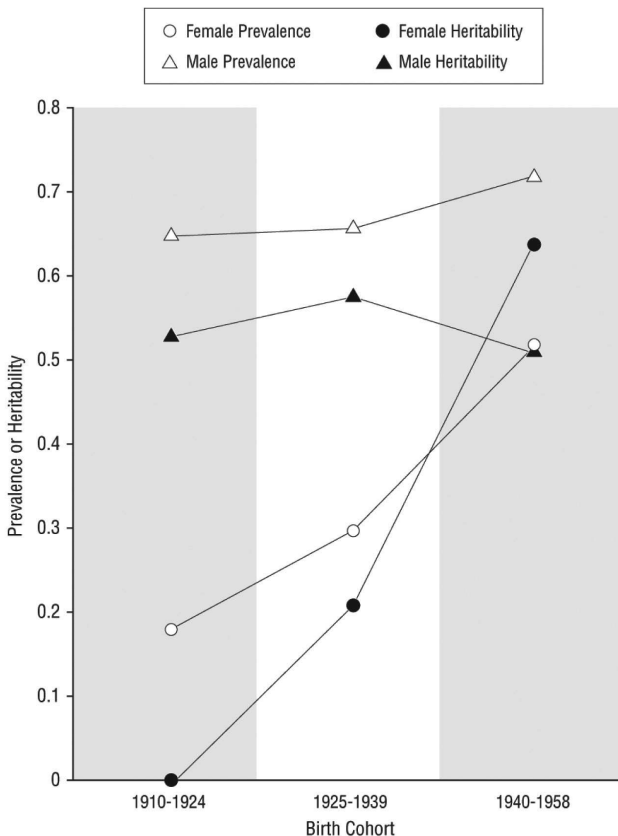
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διευρύνοντας τις παραπάνω απόψεις στην εξάρτηση, μπορεί να υποθεθεί ότι η χρήση και η κατάχρηση εξαρτησιογόνων ουσιών οφείλεται σε παθογόνους περιβαλλοντικούς-κοινωνικούς παράγοντες και τα γονίδια που εμπλέκονται επηρεάζουν την ευαισθησία απέναντι σε αυτούς τους παράγοντες. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη υπόθεση, η κληρονομικότητα μπορεί να μεταβάλλεται με τον χρόνο όταν οι περιβαλλοντικές συνθήκες αλλάζουν ή μπορεί να διαφέρει ανάμεσα σε ομάδες του πληθυσμού που διαφέρουν ως προς τους περιορισμούς τους ή τις ευκαιρίες έκφρασης ατομικών διαφορών. Αυτό σημαίνει ότι, αντίθετα με την κυρίαρχη έννοια της σταθερότητας του κληρονομικού παράγοντα, η κληρονομικότητα της εξάρτησης ενδέχεται να ποικίλλει. Όταν υπάρχουν διαδε-

δομένοι κοινωνικοί περιορισμοί που αποθαρρύνουν μια συμπεριφορά, η κληρονομικότητα θα τείνει να είναι χαμηλή. Αντίθετα, όταν οι περιορισμοί χαλαρώνουν ή καταργούνται, οι γενετικές επιδράσεις θα γίνουν περισσότερο ισχυρές.

Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και με τους οικογενειακούς περιορισμούς, με τη μορφή του γονεϊκού ελέγχου, που φαίνεται ότι περιορίζουν την επίδραση των κληρονομικών παραγόντων. Αυτό μας οδηγεί σε μια τελική, αλλά σημαντική υπόθεση του ΒΨΚ μοντέλου στην προσπάθεια σύνθεσης. Έχει τεκμηριωθεί ότι η εξάρτηση μπορεί να οφείλεται είτε σε μια ευαισθησία του ανιόντος σκέλους του συστήματος ανταμοιβής στους πρωτογενείς ενισχυτές που οφείλεται σε έναν ενδοφαινότυπο ο οποίος αναπτύσσεται κάτω από συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις γονοτύπου-περιβάλλοντος, είτε σε δυσλειτουργία του κατιόντος ανασταλτικού σκέλους, με τη μορφή μιας διαταραχής ως προς τη λήψη αποφάσεων, που οφείλεται στην ίδια την παρατεταμένη δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών στον προμετωπιαίο φλοιό. Για να λάβει όμως τις αποφάσεις ο προμετωπιαίος φλοιός στηρίζεται σε μια «πρώτη ύλη», σε στόχους και σκοπούς με τους οποίους συγκρίνεται το μελλοντικό αποτέλεσμα της άμεσης συμπεριφοράς, τους δευτερογενείς ενισχυτές της συμπεριφοράς. Μπορεί λοιπόν η απουσία του πατέρα ή του αποτελεσματικού γονεϊκού ελέγχου να ευθύνονται για την έλλειψη των εν λόγω δευτερογενών ενισχυτών, με τη μορφή των κοινωνικοποιητικών αξιών, των αξιών επιτυχίας και των αξιών εκείνων οι οποίες συγκροτούν το «νόημα της ζωής», που κατευθύνουν τη συμπεριφορά σε στόχους και σκοπούς οργανώνοντας τη ζωή του ατόμου. Η έλλειψη του εν λόγω «νοήματος της ζωής», όσο και αν ο όρος έχει μια «φιλοσοφική» χροιά, συνδέεται με την ψυχοπαθολογία, ιδιαίτερα με την κατάθλιψη, τη χρήση ουσιών ή την αυτοκτονία.^{113,114} Το έλλειμμα συγκρότησης αυτών των δευτερογενών ενισχυτών ίσως να ερμηνεύει την πρώτη ομάδα των εξαρτημένων ατόμων χωρίς εμφανή σημεία ευαισθησίας στην άμεση ανταμοιβή ή σημεία δυσλειτουργίας του προμετωπιαίου φλοιού που συζητήσαμε παραπάνω.

Συνθέτοντας λοιπόν όλες τις παραπάνω απόψεις που προκύπτουν από τα αποτελέσματα των ερευνών της αλληλεπίδρασης των βιολογικών, των ψυχολογικών και των κοινωνικών παραγόντων της εξάρτησης, θα καταλήγαμε στο εξής συμπέρασμα: Τα εξαρτημένα άτομα, είτε λόγω της παρορμητικότητας και της έλλειψης του ανασταλτικού ελέγχου που προκαλεί η ίδια η δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών, διαταράσσοντας τον εγκεφαλικό μηχανισμό της λήψης αποφάσεων, είτε λόγω της ελλειμματικής συγκρότησης δευτερογενών ενισχυτών, στόχων και σκοπών, εξ αιτίας περιβαλλοντικών-οικογενειακών επιδράσεων, δεν μπορούν να συγκροτήσουν ή να διατηρήσουν το σχετικό νόημα της ζωής, γι' αυτό ζουν για το τώρα, για τη στιγμή, αντλώντας



Εικόνα 6. Η επικράτηση και η εκτιμώμενη κληρονομικότητα της συστηματικής χρήσης νικοτίνης σε τρεις ομάδες διδύμων γεννημένων σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους, που ανατράφηκαν μαζί ή χωριστά, ώστε να εκτιμηθεί η συμμετοχή των περιβαλλοντικών και των γενετικών επιδράσεων.

από τη ζωή μόνο την άμεση ευχαρίστηση και ικανοποίηση από τις ουσίες, χωρίς να είναι σε θέση να αναλογιστούν, να αξιολογήσουν και να ελέγξουν τις μελλοντικές συνέπειες

της εν λόγω επιλογής ή να αντλήσουν την ευχαρίστηση από τα τόσα άλλα μεγάλα ή μικρά πράγματα που καθιστούν τη ζωή «ωραία».

ABSTRACT

The biopsychosocial model of addiction

D. PAPANTOS, E. KAFETZOPOULOS

Hellenic Organization Against Drugs (OKANA), Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(3):393–411

Addiction has traditionally been considered as a multifactorial phenomenon, but the multifactorial (biopsychosocial) model proposed to explain it had a *deductive* character, emanating from the need for the collaboration and cooperation of professionals from different scientific fields. This literature review presents the most important recent studies that have contributed to the emergence of an *inductive* multifactorial model, focusing on the interactions of the biological, psychological and social factors of addiction. Recent research of the addiction mechanism has shown that addiction is a chronic brain disease, and that all addictive substances lead to severe morphological and functional changes in various brain structures. Specially affected are the reward system, controlling drive and saliency, and the prefrontal cortex, controlling the satisfaction of drive and saliency, according to experience, learning and the long-term goals of behavior, which are developed in the growing person through family, social, and other environmental interactions. Recent genetic research has shed light on these interactions, explaining how the genes that control the biological mechanisms of liking and wanting, mainly through dopaminergic neurotransmission, interact with environmental factors to shape an *endophenotype* vulnerable to addiction and other types of high risk behavior.

Key words: Addiction, Dopamine, Environmental factors, Genetic factors, Reward system

Βιβλιογραφία

1. ENGEL GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science* 1977, 196:129–136
2. GHAEMI SN. The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry* 2009, 195:3–4
3. EVERITT BJ, WOLF ME. Psychomotor stimulant addiction: A neural system perspective. *J Neurosci* 2002, 22:3312–3320
4. KELLEY AE, BERRIDGE KC. The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 2002, 22:3306–3311
5. DI CHIARA G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 1999, 375:13–30
6. FIORINO DF, COURRY A, PHILLIPS AG. Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *J Neurosci* 1997, 17:4849–4855
7. SAWIN ER, RANGANATHAN R, HORVITZ HR. *C. elegans* locomotory rate is modulated by the environment through a dopaminergic pathway and by experience through a serotonergic pathway. *Neuron* 2000, 26:619–631
8. KOEPP MJ, GUNN RN, LAWRENCE AD, CUNNINGHAM VJ, DAGHER A, JONES T ET AL. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998, 393:266–268
9. BREITER HC, AHARON I, KAHNEMAN D, DALE A, SHIZGAL P. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 2001, 30:619–639
10. KOPP C. Getting high on shopping. CBS News, New York, 2005. Available at: <http://www.cbsnews.com/news/getting-high-on-shopping>
11. WANG GJ, VOLKOW ND, FOWLER JS, FRANCHESI D, LOGAN J, PAPPAS NR ET AL. PET studies of the effects of aerobic exercise on human striatal dopamine release. *J Nucl Med* 2000, 41:1352–1356
12. BADGAIYAN R, FISCHMAN AJ, ALPERT NM. Striatal dopamine release in sequential learning. *Neuroimage* 2007, 38:549–556
13. SALIMPOOR VN, BENOVOY M, LARCHER K, DAGHER A, ZATORRE RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nature Neurosci* 2011, 14:257–262
14. STAHL SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. Cambridge University Press, New York, NY, 2008
15. DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85:5274–5278
16. NUTT DJ, LINGFORD-HUGHES A, ERRITZOE D, STOKES PR. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci* 2015, 16:305–312

17. ROBINSON TE, KOLB B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 2004, 47(Suppl 1):33–46
18. RUSSO SJ, DIETZ DM, DUMITRIU D, MORRISON JH, MALENKA RC, NESTLER EJ. The addicted synapse: Mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends Neurosci* 2010, 33:267–276
19. NESTLER EJ. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci* 2013, 15:431–443
20. WISE RA, BOZARTH MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987, 94:469–492
21. ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993, 18:247–291
22. ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view. *Addiction* 2000, 95(Suppl 2):S91–S117
23. BERRIDGE KC, ROBINSON TE. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol* 2016, 71:670–679
24. WHITE FJ, KALIVAS PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 1998, 51:141–153
25. DIAMOND A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013, 64:135–168
26. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ, BALER R, TELANG F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 2009, 56(Suppl 1):3–8
27. LESHNER AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997, 278:45–47
28. ERSCHKE KD, JONES PS, WILLIAMS GB, TURTON AJ, ROBBINS TW, BULLMORE ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science* 2012, 335:601–604
29. BOCK R, SHIN JH, KAPLAN AR, DOBI A, MARKEY E, KRAMER PF ET AL. Strengthening the accumbal indirect pathway promotes resilience to compulsive cocaine use. *Nat Neurosci* 2013, 16:632–638
30. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004, 47(Suppl 1):3–13
31. JESSOR R. Problem-behavior theory, psychosocial development, and adolescent problem drinking. *Br J Addict* 1987, 82:331–342
32. JESSOR R, JESSOR SL. *Problem behavior and psychosocial development: A longitudinal study of youth*. Academic Press, New York, 1977
33. CATTELL RB. *Personality and mood by questionnaire (The Jossey-Bass behavioral science series)*. 1st ed. Jossey-Bass Publishers, San Francisco, 1973
34. EYSENCK HS, EYSENCK SBG. *Personality structure and measurement*. Routledge, London, 1969
35. McCRAE RR, COSTA PT Jr. Personality trait structure as a human universal. *Am Psychol* 1997, 52:509–516
36. COSTA PT Jr, WIDIGER TA. *Personality disorders and the five-factor model of personality*. 2nd ed. American Psychological Association, Washington, DC, 2002
37. TERRACCIANO A, LÖCKENHOFF CE, CRUM RM, BIENVENU OJ, COSTA PT Jr. Five-Factor Model personality profiles of drug users. *BMC Psychiatry* 2008, 8:22
38. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ, JUDD LL ET AL. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990, 264:2511–2518
39. LASSER K, BOYD JW, WOOLHANDLER S, HIMMELSTEIN DU, McCORMICK D, BOR DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000, 284:2606–2610
40. BOGG T, ROBERTS BW. Conscientiousness and health-related behaviors: A meta-analysis of the leading behavioral contributors to mortality. *Psychol Bull* 2004, 130:887–919
41. GILBERT DG, GILBERT BO. Personality, psychopathology, and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. *Behav Genet* 1995, 25:133–147
42. BRESLAU N, PETERSON EL, SCHULTZ LR, CHILCOAT HD, ANDRESKI P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:161–166
43. BOUCHARD TJ Jr. Genes, environment, and personality. *Science* 1994, 264:1700–1701
44. CLONINGER CR. Recent advances in family studies of alcoholism. *Prog Clin Biol Res* 1987, 241:47–60
45. ZUCKERMAN M. *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge University Press, New York, NY, 1994
46. CAIN ME, SAUCIER DA, BARDO MT. Novelty seeking and drug use: Contribution of an animal model. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005, 13:367–375
47. DELLU F, PIAZZA PV, MAYO W, LE MOAL M, SIMON H. Novelty-seeking in rats – biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology* 1996, 34:136–145
48. JAFFE LT, ARCHER RP. The prediction of drug use among college students from MMPI, MCMI, and sensation seeking scales. *J Pers Assess* 1987, 51:243–253
49. JOHNSON TJ, CROUSEY KL. Sensation seeking and drinking game participation in heavy-drinking college students. *Addict Behav* 2000, 25:109–116
50. WU P, LIU X, FAN B. Factors associated with initiation of ecstasy use among US adolescents: Findings from a national survey. *Drug Alcohol Depend* 2010, 106:193–198
51. ZUCKERMAN M, EYSENCK S, EYSENCK HJ. Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. *J Consult Clin Psychol* 1979, 46:139–149
52. BARDO MT, DONOHEW RL, HARRINGTON NG. Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behav Brain Res* 1996, 77:23–43
53. JOHNSTON, LD, O'MALLEY PM, MIECH RA, BACHMAN JG, SCHULENBERG JE. *Monitoring the future: National survey results on drug use, 1975–2015: Overview, key findings on adolescent drug use*. Institute for Social Research, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 2016
54. CASEY BJ, JONES RM, HARE TA. The adolescent brain. *Ann NY Acad Sci* 2008, 1124:111–126
55. WHITESSELL M, BACHAND A, PEEL J, BROWN M. Familial, social,

- and individual factors contributing to risk for adolescent substance use. *J Addict* 2013, 2013:579310
56. HEYMAN GM. *Addiction: A disorder of choice*. Harvard University Press, Cambridge, 2009
 57. HEYMAN GM. Addiction: An emergent consequence of elementary choice principles. *Inquiry* 2013, 56:428–445
 58. BECHARA A, DAMASIO AR, DAMASIO H, ANDERSON SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994, 50:7–15
 59. BECHARA A, DOLAN S, DENBURG N, HINDES A, ANDERSON SW, NATHAN PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001, 39:376–389
 60. BECHARA A, DOLAN S, HINDES A. Decision-making and addiction (part II): Myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002, 40:1690–1705
 61. VOLKOW ND. *The addicted brain: Why such poor decisions?* NIDA Notes, vol 18, no 4, 2003
 62. MERIKANGAS KR, STOLAR M, STEVENS DE, GOULET J, PREISIG MA, FENTON B ET AL. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:973–979
 63. KENDLER KS, PRESCOTT CA, MYERS J, NEALE MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:929–937
 64. TSUANG MT, LYONS MJ, MEYER JM, DOYLET, EISEN SA, GOLDBERG J ET AL. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:967–972
 65. GOLDMAN D, OROSZI G, DUCCI F. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005, 6:521–532
 66. KENDLER KS, SCHMITT E, AGGEN SH, PRESCOTT CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:674–682
 67. MERIKANGAS KR, AVENEVOLI S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders. *Addict Behav* 2000, 25:807–820
 68. RISCH N, MERIKANGAS K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996, 273:1516–1517
 69. CORDELL HJ, CLAYTON DG. Genetic association studies. *Lancet* 2005, 366:1121–1131
 70. BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T, JAGADEESWARAN P ET AL. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990, 263:2055–2060
 71. LE FOLL B, GALLO A, LE STRAT Y, LU L, GORWOOD P. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: A comprehensive review. *Behav Pharmacol* 2009, 20:1–17
 72. BOWIRAT A, OSCAR-BERMAN M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet* 2005, 132B:29–37
 73. MACCIONI P, COLOMBO G. Role of the GABA(B) receptor in alcohol-seeking and drinking behavior. *Alcohol* 2009, 43:555–558
 74. LOBO IA, HARRIS RA. GABA(A) receptors and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav* 2008, 90:90–94
 75. SHER KJ, GREKIN ER, WILLIAMS NA. The development of alcohol use disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2005, 1:493–523
 76. MCHUGH RK, HOFMANN SG, ASNAANI A, SAWYER AT, OTTO MW. The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: A meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend* 2010, 108:1–6
 77. ENOCH MA, GORODETSKY E, HODGKINSON C, ROY A, GOLDMAN D. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT3 receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence. *Mol Psychiatry* 2011, 16:1139–1146
 78. CHEN J, LIPSKA BK, HALIM ND, MA QD, MATSUMOTO M, MELHEM S ET AL. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004, 75:807–821
 79. MAZEI MS, PLUTO CP, KIRKBRIDE B, PEHEK EA. Effects of catecholamine uptake blockers in the caudate-putamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res* 2002, 936:58–67
 80. MALHOTRA AK, KESTLER LJ, MAZZANTI C, BATES JA, GOLDBERG T, GOLDMAN D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002, 159:652–654
 81. DUCCI F, GOLDMAN D. Genetic approaches to addiction: Genes and alcohol. *Addiction* 2008, 103:1414–1428
 82. ENOCH MA, XU K, FERRO E, HARRIS CR, GOLDMAN D. Genetic origins of anxiety in women: A role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet* 2003, 13:33–41
 83. SMOLKA MN, SCHUMANN G, WRASE J, GRÜSSER SM, FLOR H, MANN K ET AL. Catechol-O-methyltransferase *val158met* genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 2005, 25:836–842
 84. YAO WD, GAINETDINOV RR, ARBUCKLE MI, SOTNIKOVA TD, CYR M, BEAULIEU JM ET AL. Identification of PSD-95 as a regulator of dopamine-mediated synaptic and behavioral plasticity. *Neuron* 2004, 41:625–638
 85. SVENNINGSSON P, NAIRN AC, GREENGARD P. DARPP-32 mediates the actions of multiple drugs of abuse. *AAPS J* 2005, 7:E353–E360
 86. MCPHERSON CS, LAWRENCE AJ. The nuclear transcription factor CREB: Involvement in addiction, deletion models and looking forward. *Curr Neuropharmacol* 2007, 5:202–212
 87. NESTLER EJ, BARROT M, SELF DW. DeltaFosB: A sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:11042–11046
 88. GORSUCH RL, BUTLER MC. Initial drug abuse: A review of predisposing social psychological factors. *Psychol Bull* 1976, 83:120–137
 89. GALEA S, NANDI A, VLAHOV D. The social epidemiology of substance use. *Epidemiol Rev* 2004, 26:36–52
 90. WALL AE, KOHL PL. Substance use in maltreated youth: Findings from the national survey of child and adolescent well-being. *Child Maltreat* 2007, 12:20–30
 91. SINGH VAS, THORNTON T, TONMYR L. Determinants of substance abuse in a population of children and adolescents involved

- with the child welfare system. *Int J Ment Health Addict* 2011, 9:382–397
92. MORGAN D, GRANT KA, GAGE HD, MACH RH, KAPLAN JR, PRIOR-LEAU O ET AL. Social dominance in monkeys: Dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002, 5:169–174
 93. MARTINEZ D, ORLOWSKA D, NARENDRAN R, SLIFSTEIN M, LIU F, KUMAR D ET AL. Dopamine type 2/3 receptor availability in the striatum and social status in human volunteers. *Biol Psychiatry* 2010, 67:275–278
 94. VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, LOGAN J, GATLEY SJ, GIFFORD A ET AL. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999, 156:1440–1443
 95. EBSTEIN RP, NOVICK O, UMANSKY R, PRIEL B, OSHER Y, BLAINE D ET AL. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, 12:78–80
 96. BENJAMIN J, LI L, PATTERSON C, GREENBERG BD, MURPHY DL, HAMER DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, 12:81–84
 97. SHESSE BE, VOELKER PM, ROTHBART MK, POSNER MI. Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. *Dev Psychopathol* 2007, 19:1039–1046
 98. LARSEN H, VAN DER ZWALUW CS, OVERBEEK G, GRANIC I, FRANKE B, ENGELS RC. A variable-number-of-tandem-repeats polymorphism in the dopamine D4 receptor gene affects social adaptation of alcohol use: Investigation of a gene-environment interaction. *Psych Sci* 2010, 21:1064–1068
 99. SETTLE JE, DAWES CT, CHRISTAKIS NA, FOWLER JH. Friendships moderate an association between a dopamine gene variant and political ideology. *J Polit* 2010, 72:1189–1198
 100. CASPI A, McCLAY J, MOFFITT TE, MILL J, MARTIN J, CRAIG IW ET AL. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002, 297:851–854
 101. TIKKANEN R, DUCCI F, GOLDMAN D, HOLI M, LINDBERG N, TIHONEN J ET AL. MAOA alters the effects of heavy drinking and childhood physical abuse on risk for severe impulsive acts of violence among alcoholic violent offenders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010, 34:853–860
 102. McDERMOTT R, TINGLEY D, COWDEN J, FRAZZETTO G, JOHNSON DD. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:2118–2123
 103. McGEARY J. The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: A review. *Pharmacol Biochem Behav* 2009, 93:222–229
 104. PTÁČEK R, KUŽELOVÁ H, STEFANO GB. Dopamine D4 receptor gene *DRD4* and its association with psychiatric disorders. *Med Sci Monit* 2011, 17:RA215–RA220
 105. DREBER A, APICELLA CL, EISENBERG DT, GARCIA JR, ZAMORE RS, LUM JK ET AL. The 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (*DRD4*) is associated with financial risk taking in men. *Evol Human Behav* 2009, 30:85–92
 106. HAMER D. Genetics of sexual behavior. In: Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH (eds) *Molecular genetics and the human personality*. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2002:257–272
 107. WANG E, DING YC, FLODMAN P, KIDD JR, KIDD KK, GRADY DL ET AL. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (*DRD4*) gene locus. *Am J Hum Genet* 2004, 74:931–944
 108. GLYNN M. *“Breaking the fourth wall” – Father deficit and its impact*. Addaction, London, 2010
 109. GLYNN M. *Dad and me: Research into the problems caused by absent fathers*. Addaction, London, 2011
 110. LAMB ME. Fathers: Forgotten contributors to child development. *Hum Dev* 1975, 18:245–266
 111. OLIVARES EL, KENDLER KS, NEALE MC, GILLESPIE NA. The genetic and environmental association between parental monitoring and risk of cannabis, stimulants, and cocaine initiation in a sample of male twins: Does parenting matter? *Twin Res Hum Genet* 2016, 19:297–305
 112. KENDLER KS, THORNTON LM, PEDERSEN NL. Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:886–892
 113. HEISEL M, FLETT G. Purpose in life, satisfaction with life, and suicide ideation in a clinical sample. *J Psychopathol Behav* 2004, 26:127–135
 114. MASCARO N, ROSEN D. Assessment of existential meaning and its longitudinal relations with depressive symptoms. *J Soc Clin Psychol* 2008, 27:576–599
- Corresponding author:*
- E. Kafetzopoulos, 21 Averof street, 104 33 Athens, Greece
e-mail: president@okana.gr