รายงานฉบับสมบูรณ์

การศึกษาสัญญาณทางชีวภาพที่ตอบสนองต่อสิ่งเร้าทางการมองเห็นที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์

Study of biosignals in response to alcohol-related visual cues

(รหัสโครงการ 61-02029-0097)

โดย

รองศาสตราจารย์ ดร.เอกสิทธิ์ กุมารสิทธิ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดาร์เนีย เจ๊ะหะ

ดร.นิฟารีดา เสมอภพ

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ได้รับทุนสนับสนุนโดย

แผนงานศูนย์วิจัยปัญหาสุรา (ศวส.)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

พฤษภาคม 2565

รายงานฉบับสมบูรณ์

การศึกษาสัญญาณทางชีวภาพที่ตอบสนองต่อสิ่งเร้าทางการมองเห็นที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์

Study of biosignals in response to alcohol-related visual cues

(รหัสโครงการ 61-02029-0097)

โดย

รองศาสตราจารย์ ดร.เอกสิทธิ์ กุมารสิทธิ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดาร์เนีย เจ๊ะหะ
ดร.นิฟารีดา เสมอภพ
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ได้รับทุนสนับสนุนโดย
แผนงานศูนย์วิจัยปัญหาสุรา (ศวส.)
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Final Report

Study of biosignals in response to alcohol-related visual cues
(รหัสโครงการ 61-02029-0097)

By

Assoc.Prof.Dr. Ekkasit Kumarsit
Assist.Prof.Dr. Dania Cheaha
Dr. Nifareeda Samerphob
Prince of Songkla University

This project was supported by
Center of Alcohol Studies
Faculty of Medicine Prince of Songkla University
May, 2022

บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

ที่มาและวัตถุประสงค์งานวิจัย (background and objective)

การรักษาอาการถอนถือเป็นวิธีที่จัดได้ว่ามีความง่ายกว่าการป้องกันการหวนกลับไปเสพสารเสพติด สำหรับสารเสพติดทุกชนิดอัตราการหยุดเสพได้ถาวรนั้นต่ำมาก ทฤษฎีเงื่อนไขของ Pavlov ได้ถูกนำมาอ้างอิงในการพยายามทำความเข้าใจกลไกของการหวนกลับไปเสพหลังการบำบัด ที่ผ่านมานั้น มีผลวิจัยด้านพฤติกรรมที่รายงานว่าสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการได้รับสารเสพติดสามารถชักนำให้เกิดความอยากยาและพฤติกรรมเสาะหายาเสพติดซึ่งรวมถึงในกรณีของการเสพติดแอลกอฮอล์ด้วย นำมาซึ่งวัตถุประสงค์งานวิจัยของการการศึกษาครั้งนี้เพื่อทดสอบผลของสิ่งเร้าที่เป็น logos ของเครื่องดื่มประเภทแอลกอฮอล์ต่อการตอบสนองทางร่างกายแบบอัตโนมัติในอาสาสมัครผู้ใหญ่เพศชาย

ระเบียบวิธีวิจัย (methods)

การศึกษาครั้งนี้ได้ทดสอบผลของสิ่งเร้าที่เป็น logos ของเครื่องดื่มประเภทแอลกอฮอล์ต่อการตอบสนองทางร่างกายแบบอัตโนมัติในอาสาสมัครผู้ใหญ่เพศชายจำนวน 70 คนที่ถูกแบ่งเป็นกลุ่ม minor (17), casual (14), binge (14) and heavy drinkers (25) อาสาสมัครได้รับการนำเสนอด้วยวิดีโอคลิปที่มีรูปภาพของน้ำดื่มในขวดที่มีตราสินค้าน้ำดื่มและตราสินค้าประเภทเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ รวมทั้งรูปภาพของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในขวดที่มีตราสินค้าเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตามปกติด้วย นอกจากนี้ อาสาสมัครก็ได้รับสิ่งเร้าโดยการมองดูวัตถุจริงของน้ำดื่มและเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตามที่ได้ดูในคลิปวิดีโอด้วย โดยในขณะทดสอบนั้น มีการบันทึก skin conductance, คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) และคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ของอาสาสมัครเพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูล ค่าพารามิเตอร์ของ EKG และ EEG นั้นถูกวิเคราะห์ให้ได้ค่าความแปรปรวนของจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV) และ EEG powers ตามลำดับ

ผลการศึกษา (results)

การทดสอบทางสถิติด้วย One-way ANOVA แสดงให้เห็นว่าค่า VLF Power, VLF Power (%) and HF Power (%) ของ HRV ในกลุ่ม minor นั้นมีความแตกต่างระหว่างผลของวัตถุสิ่งเร้าที่เป็นน้ำดื่มในขวดน้ำที่มีตราสินค้าของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เมื่อเปรียบเทียบกับสิ่งเร้าที่เป็นน้ำดื่มในขวดน้ำที่มีตราสินค้าของน้ำดื่มปกติ ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวในกลุ่ม casual, binge and heavy drinkers นอกจากนี้ ไม่พบผลดังกล่าวจากการทดสอบด้วยการนำเสนอคลิปวิดีโอ ไม่พบความแตกต่างระหว่างผลของสิ่งเร้าจากการวิเคราะห์คลื่นไฟฟ้าสมอง

สรุปผล (conclusion)

การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นการตอบสนองแบบอัตโนมัติของระบบประสาทต่อสิ่งเร้าที่มีความสัมพันธ์กับแอลกอฮอล์ ข้อมูลนี้ยังแนะให้เห็นว่าการมีภาพปรากฏของวัตถุสิ่งเร้ากับแอลกอฮอล์ในสิ่งแวดล้อมของชุมชนอาจมีผลชักนำให้เกิดความอยากแอลกอฮอล์และแรงขับทางอารมณ์ให้เกิดพฤติกรรมเสาะหาผลิตภัณฑ์ประเภทเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

Abstract

Background and objective

Treatment of withdrawal symptoms is easier than prevention of relapse for all types of substances of abuse. Rate of permanent abstinence is extremely low. Pavlovian theory of behavior has been referenced in attempt to understand mechanism of relapse. Previously, behavioral research has reported that contextual cues associated with addictive drug administration produce craving and drug seeking behavior. This includes what happened in the cases of alcoholics. This study investigated the effects of logos of alcoholic beverage on physiological responses in 70 males.

Methods

Adult volunteers identified as minor (17), casual (14), binge (14) and heavy drinkers (25). The volunteers were presented with video clip containing images of drinking water in bottles with logos of drinking water and alcoholic beverage products and alcoholic beverage in a bottle with usual logo of alcohol product. The volunteers were also presented with the real object stimuli. During the test, skin conductance, electrocardiogram (EKG) and electroencephalogram (EEG) of the volunteers were recorded and analyzed. Data of skin conductance were used for confirmation of body response. Data of EKG and EEG were analyzed for heart rate variability (HRV) parameters and EEG powers, respectively.

Results

The results showed that skin conductance was sensitive to stimulus presentation. One-way ANOVA revealed that VLF Power, VLF Power (%) and HF Power (%) of HRV parameters of the volunteer group of minor drinkers were significantly changed by a stimulus of water bottle with logo of alcoholic beverage compared to a stimulus of water bottle with logo of drinking water. No significant difference was found in the groups of casual, binge and heavy drinkers. No significant effect of presentation with alcohol-associated logo was found in EEG signal analyses.

Conclusion

The present study demonstrated changes in autonomic function in response to presentation of alcohol-associated stimulus. The data suggest that alcohol related objects in the environment of the community might induce craving and emotional drive to seek for alcohol beverage products.

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ดำเนินการสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ด้วยความกรุณาได้รับทุนสนับสนุนจากศูนย์วิจัยปัญหาสุรา (ศวส.) คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยมี ศาสตราจารย์ ดร.พญ.สาวิตรี อัษณางค์กรชัย ผู้อำนวยการแผนงานศูนย์วิจัยปัญหาสุรา (ศวส.) และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ทีมผู้วิจัยขอขอบพระคุณในความอนุเคราะห์ไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณสมาชิกทีมวิจัย นักศึกษาช่วยงาน ผู้ประสานงานและ ขอขอบคุณอย่างยิ่งต่ออาสาสมัครผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ที่มีส่วนให้การเก็บบันทึกข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์ตามวัตถุประสงค์ของโครงการ

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
หน้ารองปก	ii
หน้ารองปก (ภาษาอังกฤษ)	iii
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	iv
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	v
กิตติกรรมประกาศ	vi
สารบัญ	vii
สารบัญภาพ	ix
สารบัญตาราง	x
1. ความเป็นมา หลักการและเหตุผล	1
2. กรอบแนวคิด และยุทธศาสตร์หลัก	3
3. วัตถุประสงค์ และเป้าหมาย	3
4. กลุ่มเป้าหมาย และพื้นที่ดำเนินการ	3
5. ระยะเวลาดำเนินงาน	5
6. การทบทวนวรรณกรรม	5
6.1 Alcohol addiction	5
6.2 กลไกการติดแอลกอฮอล์	5
6.3 ลักษณะและอาการแสดงของการติดแอลกอฮอล์	6
6.4 อุปกรณ์วัดคลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalography; EEG)	7
6.5 เครื่องมือวัดความต้านทานที่ผิวกาย (Galvanic Skin Resistant; GSR)	8
6.6 ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability; HRV)	8
7. ผลการดำเนินงาน	9
7.1 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ	9
7.2 ผลการดำเนินงาน	11
7.2.1 Baseline level	11
7.2.1.1 ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV)	11
7.2.1.2 คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)	11
7.2.2 Video clip stimulation	13
7.2.2.1 ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV)	13
7.2.2.2 คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)	13

สารบัญ (ต่อ)

เรื่อง **หน้า**

7.2.3 Object stimulation 15
7.2.3.1 ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV) 15
7.2.3.2 คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) 16
7.2.3.3 การเปลี่ยนแปลงการนำไฟฟ้าที่ผิวหนัง (GSR) 16
7.3 วิจารณ์และสรุปผลการดำเนินงาน 19
7.3.1 วิจารณ์และอภิปรายผล 19
7.3.2 สรุปผล 22
8. ข้อเสนอแนะเพื่อการพัฒนา 23
9. จุดแข็งและข้อจำกัดของการศึกษานี้ 23
10. เอกสารอ้างอิง 21

สารบัญภาพ

เรื่อง **หน้า**

1. แสดงการติดตั้งอุปกรณ์ทดสอบในอาสาสมัคร 4
2. แสดงรูปแบบและขั้นตอนการทดสอบผลของสิ่งเร้าต่อการตอบสนองทางร่างกายแบบอัตโนมัติ 4
3. แสดงกลไกการจับกันของแอลกอฮอล์และสารสื่อประสาทกระตุ้น ให้มีการหลั่งโดปามีนในสมองส่วน NAc 6
4. แสดงภาพการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าสหัวใจที่เต้นเป็นจังหวะต่อเนื่อง 9
5. ภาพสัญญาณการตอบสนองขณะหลับตา (resting stage) 11
6. กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจขณะหลับตา 12
7. กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของช่วงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองขณะหลับ 13
8. กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจขณะ ได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (วีดีโอโฆษณาที่เกี่ยวข้องกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์) 14
9. กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของช่วงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (วีดีโอโฆษณาที่เกี่ยวข้องกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์) 15
10. กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจ ขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์) 17
11. กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของช่วงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมอง ขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์) 18
12. ภาพแสดงการตอบสนองค่าศักย์ไฟฟ้าที่ผิวหนังขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์) 19

สารบัญภาพ

เรื่อง **หน้า**

1. แสดงค่าข้อมูลพื้นฐานและผลประเมินความเสี่ยงอาการทางจิต, ระดับความเสี่ยงของการดื่มสุรา ภาวะซึมเศร้าในและนิยามค่าตัวแปรที่ทำการบันทึกข้อมูลวิจัย 9

เนื้อหาการดำเนินงาน

ชื่อโครงการ การศึกษาสัญญาณทางชีวภาพที่ตอบสนองต่อสิ่งเร้าทางการมองเห็นที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์
ชื่อภาษาอังกฤษ study of bio-signal in response to alcohol related visual cues

1. ความเป็นมา หลักการและเหตุผล

การติดยาเสพติดเป็นปัญหาเรื้อรัง เป็นภาระหนักที่ไม่ใช่เพียงตัวบุคคนหรือครอบครัวของผู้เสพที่ต้องรับผิดชอบ ปัญหายาเสพติดถือเป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อสังคม มีความพยายามอย่างหนักทั้งทางการแพทย์ทางสังคม และการปกครองในการหาทางออกต่อการป้องกันหรือรักษาการติดยาเสพติด แต่ก็ยังไม่มีมาตรการใดที่ได้ผลที่น่าพอใจ จากผลสรุปงานวิจัยด้านสมองที่ผ่านมาพบว่า กลไกที่เป็นผลทำให้ผู้เสพติดหลังผ่านการบำบัดอาการเสพติดแล้วหวนกลับไปเสพอีกครั้งแล้วครั้งเล่านั้นอธิบายได้ว่า ระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับสารเสพติดที่ทำให้เกิดความอยากเสพ (craving) และนำไปสู่พฤติกรรมเสาะหายาเสพติด (drug seeking) อีกครั้ง ข้อมูลวิจัยทางวิทยาศาสตร์รายงานถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะการติดสารเสพติดโดยแบ่งการเสพติดออกเป็น 2 ส่วนได้แก่ การเสพติดทางชีวภาพและการเสพติดทางจิตสังคม การเสพติดทางชีวภาพเป็นผลจากสารสื่อประสาท (serotonin, dopamine) ในสมองเกิดการหลั่งเมื่อได้รับสารเสพติดเป็นผลทำให้ร่างกายแสดงความรู้สึกให้ผู้เสพมีความสุข เกิดความครื้นเครง เคลิบเคลิ้ม ขณะเดียวกันสภาวะแวดล้อม กลุ่มเพื่อน อุปกรณ์การใช้ยา รูปภาพที่เกี่ยวข้อง เหล่านี้ซึ่งจัดเป็นจิตสังคมก็ถือเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการใช้สารเสพติดเช่นกัน การเสพติดทางจิตสังคมสามารถกระตุ้นให้เกิดการเสพติดทางชีวภาพได้ เช่นเมื่อเยาวชนกลับสู่สังคมเดิม กลุ่มเพื่อนเดิม หรือแม้เพียงเห็นสถานที่เดิม รูปภาพเดิม ๆ ก็สามารถกระตุ้นสมองให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทชนิดเดียวกันกับขณะที่เคยใช้สารเสพติดทำให้เกิดความอยากหรือความต้องการยาอีกครั้ง จากข้อมูลการสัมภาษณ์นักดื่มที่เสพติดแอลกอฮอล์จำนวน 150 คน พบว่า 93% ให้การว่ามีสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์อย่างน้อย 1 อย่างที่กระตุ้นให้เกิดความอยากดื่มแอลกอฮอล์อย่างรุนแรง (Ludwig, 1986) การค้นพบนี้ถือว่าเป็นการให้มุมมองที่สำคัญที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้เสพติดแอลกอฮอล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้เสพติดแอลกอฮอล์ได้กลิ่นแอลกอฮอล์ พบว่ามีผลกระตุ้นการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติได้อย่างชัดเจน เช่นการหลั่งน้ำลาย อาการอยากดื่ม (craving) และการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายเช่น อัตราการเต้นของหัวใจและการนำไฟฟ้าที่ผิวกาย (Pomerleau *et al.*, 1983) การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นด้วยว่าการได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์ส่งผลเช่นเดียวกันในผู้เสพติดแอลกอฮอล์ที่อยู่ในช่วงฟื้นตัวหลังบำบัด นับว่าสิ่งเร้าลักษณะนี้มีผลรบกวนการทำงานของระบบประสาทและก่อให้เกิดความเครียดที่ส่งผลต่อการหวนกลับไปดื่ม (relapse) และเกิดการเสพติดอีกครั้ง

ในการศึกษาวิจัยเกิดประเด็นถกเถียงกันอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับผลของแอลกอฮอล์ต่อกลไกในสมองที่ทำให้ผู้เสพตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้แบบอัตโนมัติ การวิจัยอธิบายว่าทำไมแต่ละคนจึงมีความไวในการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่ชักนำให้เกิดความอยากดื่มได้ไม่เท่ากัน (Fleming, Cofresí and Bartholow, 2021) เมื่อประมวลผลการศึกษาทั้งหมดแล้ว พบว่าอิทธิพลของสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์ว่ามีผลชักนำให้เกิดพฤติกรรมการดื่มที่ทำให้เกิดความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (alcohol use disorder) นั้นมีกลไกพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับความจำ (Goldfarb, Fogelman and Sinha, 2020)

ในงานวิจัยที่ใช้เครื่องมือสแกนสมองด้วย functional magnetic resonance imaging (MRI) เพื่อศึกษาการทำงานของสมอง พบว่าสิ่งเร้าทางการมองเห็นที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์มีผลกระตุ้นสมองบริเวณ ventral putamen ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับอารมณ์ ความพึงพอใจ และยังพบด้วยว่า ผู้ที่สมองส่วนนี้ถูกกระตุ้นอย่างรุนแรงก่อให้เกิดพฤติกรรมการหวนกลับไปเสพติดแอลกอฮอล์อีกครั้งภายในเวลา 3 เดือน (Braus *et al.*, 2001) นับว่าการค้นพบนี้ถือเป็นคำตอบว่า สิ่งเร้ามีผลกระตุ้นวงจรสมองด้านอารมณ์และอาจเป็นกลไกเพิ่ม

ความเสี่ยงของการเกิดการหวนกลับไปเสพ มีการศึกษาที่ติดตามผลทางพฤติกรรมพบว่า สมองที่ตอบสนองไวต่อสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์แล้วส่งผลให้เกิดการหวนกลับตามมานั้นได้แก่ สมองบริเวณ striatum และ medial prefrontal cortex (Grüsser *et al.*, 2004) ผลวิจัยเหล่านี้ยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งเร้าและอัตราการเกิดหวนกลับ

การศึกษาในสัตว์ทดลองถึงผลของสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์สามารถชักนำให้หนูกลุ่มที่ไม่ได้เสพติดเกิดพฤติกรรมค้นหาแอลกอฮอล์โดยมีกลไกการกระตุ้นในสมองบริเวณ insular cortex (Cofresí, Grote, *et al.*, 2019) มีการวิจัยในหนูทดลองเพศเมียที่ได้รับเงื่อนไขโดยให้แอลกอฮอล์พร้อมๆกับการเปิดไฟให้สว่างขึ้น ผลปรากฏว่าเมื่อมีการเปิดแสงไฟให้สว่างขึ้นมีผลชักนำให้หนูมีพฤติกรรมสำรวจค้นหาแอลกอฮอล์ (Cofresí, Monfils, *et al.*, 2019) ในรายละเอียดนั้นพบว่า การเปิดแสงไฟกระตุ้นการค้นหาแอลกอฮอล์ การปรากฏของอุปกรณ์ป้อนแอลกอฮอล์ชักนำพฤติกรรมการเลียและการดื่มแอลกอฮอล์ (Cofresí *et al.*, 2018) การตอบสนองนี้เป็นไปตามทฤษฎี Pavlovian Theory มีการวิจัยที่พบว่ามีกลไกสำคัญอยู่ในสมองบริเวณ basolateral amygdala (Sciascia *et al.*, 2015) นอกจากนี้ยังพบว่า สิ่งเร้าที่ชักนำให้เกิดการหวนกลับนั้นมีอันตรกิริยาระหว่างสิ่งเร้าเฉพาะขึ้นกับสิ่งเร้าที่เป็นบริบท (Remedios *et al.*, 2014)

จากข้อมูลดังกล่าวนี้ พบว่าสิ่งเร้าที่อยู่รอบตัวที่มีความสัมพันธ์กับแอลกอฮอล์นั้นมีแนวโน้มเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการใช้แอลกอฮอล์ในรูปแบบที่เป็นปัญหาได้ ทำให้มีความจำเป็นต้องพิจารณาเพื่อควบคุมสิ่งเร้าที่มีผลต่อการดื่มแอลกอฮอล์เพื่อหาทางป้องกันหรือลดสิ่งเร้าในสิ่งแวดล้อมที่อาจส่งผลชักนำให้ประชากรกลุ่มเสี่ยงเกิดอาการอยากและหวนกลับ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ทำการทดสอบการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์ในกลุ่มผู้ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำโดยใช้อุปกรณ์บันทึกการตอบสนองของคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography, EEG) ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate variability, HRV) และการนำไฟฟ้าที่ผิวกาย (skin conductance, GSR)

2. กรอบแนวคิด และยุทธศาสตร์หลัก

การศึกษานี้เป็นการพิสูจน์ผลของสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ต่อการตอบสนองของระบบประสาทที่สะท้อนว่าร่างกายเกิดกลไกการทำงานอัตโนมัติที่มีศักยภาพในการชักนำให้เกิดอาการอยากดื่มแอลกอฮอล์ได้ เป็นการศึกษาที่ตรวจวัดปฏิกิริยาของร่างกายเชิงประจักษ์ได้แก่ การนำไฟฟ้าที่ผิวกาย คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และคลื่นไฟฟ้าสมองในขณะที่อาสาสมัครได้รับสิ่งเร้าที่มีความสัมพันธ์กับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เป็นกระบวนการที่ไม่มีการสัมภาษณ์เพื่อเลี่ยงข้อมูลที่เป็นความรู้สึกหรือทัศนคติที่มีความเป็นไปได้ในการบิดเบือนหรือการตัดสินแบบไม่เที่ยงตรง ผลการตรวจวัดและวิเคราะห์ถือว่าเป็น evidence-based findings

3. วัตถุประสงค์ และเป้าหมาย

3.1.1 เพื่อทดสอบการตอบสนองทางสรีรวิทยาของผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำต่อสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับสินค้าแอลกอฮอล์กับสิ่งเร้าที่เป็นกลาง

3.1.2 เพื่อเปรียบเทียบผลการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับสินค้าแอลกอฮอล์ระหว่างกลุ่มผู้ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำและกลุ่มควบคุมที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์

4. กลุ่มเป้าหมาย และพื้นที่ดำเนินการ

4.1 กลุ่มเป้าหมายและระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาครั้งนี้มุ่งเน้นศึกษาการตอบสนองทางสรีรวิทยาที่เป็นรูปแบบการตอบสนองอันโนวัตในอาสาสมัครที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โดยแบ่งกลุ่มผู้ที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ตามระดับความถี่ และปริมาณที่ดื่ม ดังนี้ 1. กลุ่มผู้ที่ดื่มแบบเสี่ยงต่ำ (minor) 2. กลุ่มผู้ดื่มแบบเสี่ยง (Casual) 3. กลุ่มผู้ดื่มแบบ

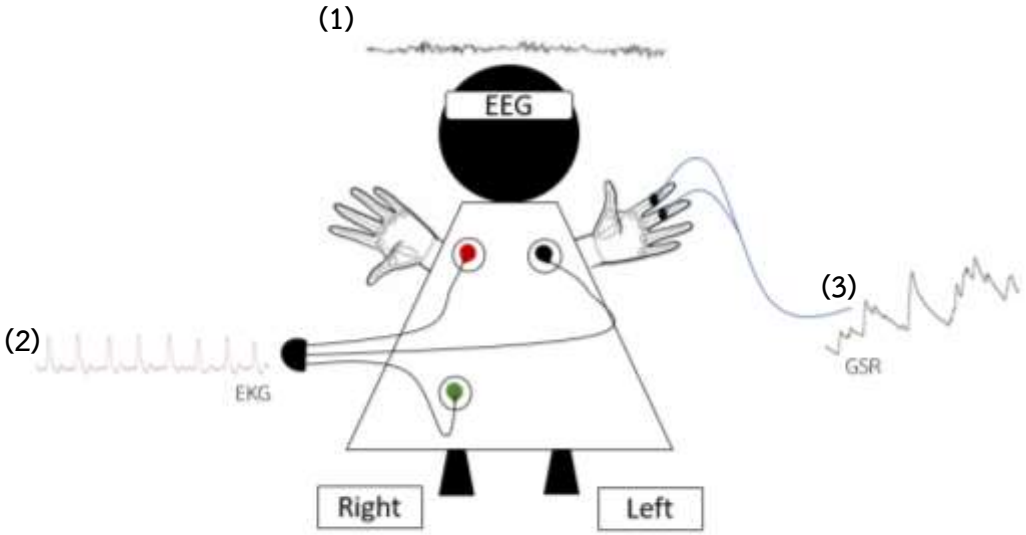
อันตราย (Binge) และ 4. กลุ่มผู้ดื่มแบบติด (Heavy) โดยการวิจัยจะศึกษาเพื่อวัดผลการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นหรือสิ่งเร้าที่มีความสัมพันธ์กับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

4.1.1 การเตรียมตัวอาสาสมัคร

- ชี้แจงอาสาสมัครให้นอนหลับอย่างเพียงอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมทดสอบ
- งดสูบบุหรี่ คาเฟอีน และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ อย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมทดสอบ

4.1.2 วิธีติดตั้งอุปกรณ์ทดสอบ

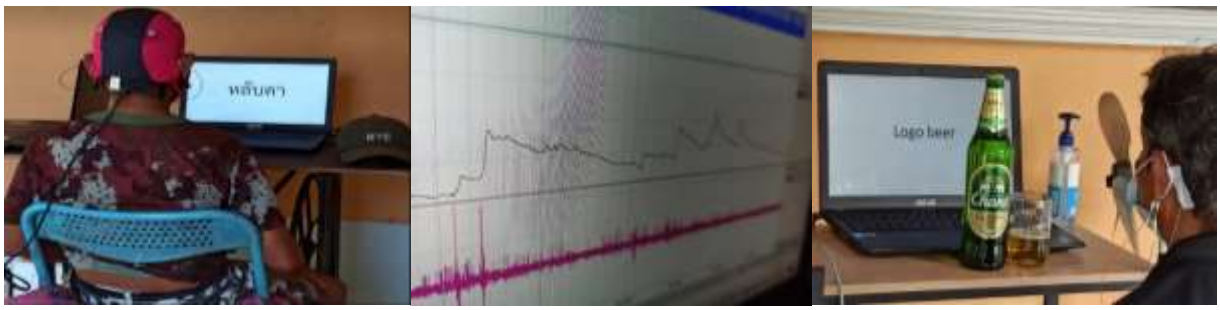
การติดตั้งอุปกรณ์ อาสาสมัคร 1 คน จะได้รับการติดตั้งอุปกรณ์ ทั้งหมด 3 อุปกรณ์ ประกอบไปด้วย อุปกรณ์วัดความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจ อุปกรณ์วัดคลื่นไฟฟ้าสมอง และอุปกรณ์วัดความต้านทานไฟฟ้าที่ผิวกาย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงการติดตั้งอุปกรณ์ทดสอบในอาสาสมัครประกอบด้วย (1) อุปกรณ์วัดคลื่นไฟฟ้าสมอง (2) อุปกรณ์ความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจ และ (3) อุปกรณ์วัดความต้านทานไฟฟ้าที่ผิวกาย

4.1.3 ขั้นตอนการทดสอบ

เมื่ออาสาสมัครได้รับการติดตั้งอุปกรณ์ครบแล้ว อาสาสมัครจะถูกขอให้หลับตาเป็นเวลา 7 นาที และทดสอบผลของสิ่งเร้าต่อการตอบสนองทางร่างกายแบบอัตโนมัติ โดยอาสาสมัครได้รับการนำเสนอด้วยวิดีโอคลิปที่มีรูปภาพของน้ำดื่มในขวดที่มีตราสินค้าน้ำดื่มและตราสินค้าประเภทเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ รวมทั้งรูปภาพของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในขวดที่มีตราสินค้า เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตามปกติด้วย นอกจากนี้อาสาสมัครก็ได้รับสิ่งเร้าโดยการมองดูวัตถุจริงของน้ำดื่มและเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตามที่ได้ดูในคลิปวิดีโอ ขณะทดสอบอาสาสมัครจะได้รับการบันทึกค่าด้วยอุปกรณ์บันทึกทั้ง 3 เครื่อง (รูปที่ 2) ข้อมูลจากการบันทึกถูกนำมาวิเคราะห์ด้วยสถิติทดสอบ One-way ANOVA



รูปที่ 2 แสดงรูปแบบและขั้นตอนการทดสอบผลของสิ่งเร้าต่อการตอบสนองทางร่างกายแบบอัตโนมัติ

4.2 พื้นที่ดำเนินการ

ห้องปฏิบัติการทดสอบคลื่นไฟฟ้าสมองและการรู้คิด (Laboratory Test of EEG and Cognition) ML308/1 คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

5. ระยะเวลาดำเนินงาน

พฤษภาคม - ตุลาคม 2564 (ขยายระยะเวลาดำเนินโครงการสิ้นสุด พฤษภาคม 2565)

6. การทบทวนวรรณกรรม

6.1 Alcohol addiction

สุรา หรือ แอลกอฮอล์ จัดเป็นสารเสพติดประเภทหนึ่งซึ่งมีฤทธิ์กดประสาท เป็นที่ทราบกันดีว่าแอลกอฮอล์ นอกจากจะส่งผลกระทบโดยตรงต่อตัวผู้บริโภคเองแล้ว ยังส่งผลกระทบวงกว้างต่อครอบครัวและสังคม (Kimura and Higuchi 2011; Wetherill, L. et al. 2015) การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากเกินไปหรือต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จะนำไปสู่ปัญหาต่อสุขภาพซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบทั้งสุขภาพกายและสุขภาพจิต และอาจรุนแรงถึงชีวิตได้

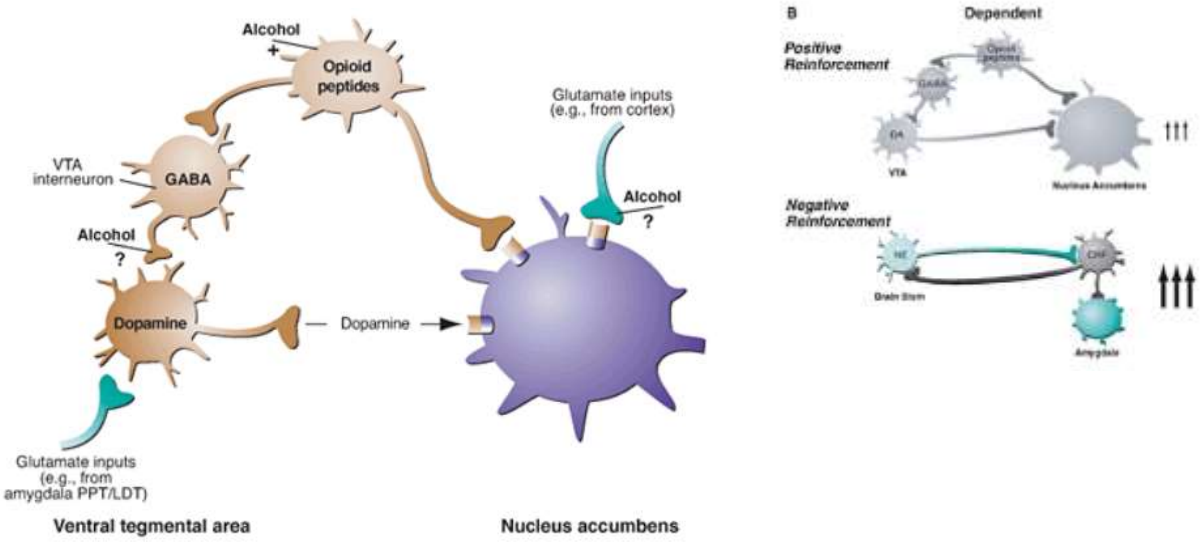
แอลกอฮอล์ เป็นสารพิษที่ไปทำลายระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ในเชิงโมเลกุล แอลกอฮอล์สามารถแพร่ผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์และแพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆของร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ส่งผลกระทบต่อสมองหลายส่วน เช่น ไปทำลายเนื้อเยื่อสมองทำให้สมองเกิดการหดตัว เป็นต้น (Mukherjee, S. 2013)

รายงานการวิจัยอธิบายถึงผลกระทบในระยะเฉียบพลันและต่อเนื่องในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ พบว่า ระยะเฉียบพลัน ระยะเริ่มแรกผู้ป่วยจะมีอาการสับสน ระดับความรู้สึกตัวและความสนใจลดลง เสียการทรงตัวและการดุลของร่างกาย (Gruber and Yurgelun-Todd.2001; Novaesb, P. J. 2004) เช่นเดียวกับการรายงานโดย Weissenborn and Duka และ Lezak พบว่า แอลกอฮอล์ส่งผลกระทบเชิงลบรบกวนการรับรู้ด้าน spatial cognition เช่น การรับรู้เชิงสติปัญญา การมีสัมปชัญญะ การรับรู้มิติสัมพันธ์ (*Lezak, M. 1995*; Weissenborn, R., & Duka 2003) ในทางเดียวกันระยะต่อเนื่องของผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานานส่งผลกระทบที่รุนแรงขึ้น การเปลี่ยนแปลงที่เห็นได้ชัดในผู้ป่วย คือ การเรียนรูและการจดจำลดลง สูญเสียการคิดวิเคราะห์และสังเคราะห์ อีกทั้งยังแสดงความผิดปกติด้านจิตใจ (Parsons, OA. 1998)

6.2 กลไกการติดแอลกอฮอล์

แอลกอฮอล์เมื่อบริโภคเข้าสู่ร่างกายจะไปกระทำกับสารสื่อประสาทชนิดที่ชื่อว่าโดปามีน (dopamine) แอลกอฮอล์จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารโดปามีนในสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเสพติด ในที่นี้คือ mesolimbic DA system, nucleus accumbens (NAC) เมื่อโดปามีนในสมองส่วนดังกล่าวหลั่งมาก จะทำให้สมองสั่งการให้ร่างกายรู้สึกเคลิบเคลิ้ม มีความสุข จนนำไปสู่การเสพติดแอลกอฮอล์ได้ในที่สุด

(Gonzales, R. A. et al. 2004; Söderpalm and Ericson 2011) อ่านต่อ (Hillemacher, T. 2011) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงกลไกการจับกันของแอลกอฮอล์และสารสื่อประสาทกระตุ้นให้มีการหลั่งโดปามีนในสมองส่วน NAc (Gilpin and Koob 2014)

6.3 ลักษณะและอาการแสดงของการติดแอลกอฮอล์

แนวโน้มปัจจุบันปัญหาผู้เสพติดสุรามีเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในอดีตการดื่มเหล้าจะถูกจำกัดอยู่ในประชากรที่เป็นผู้ใหญ่ แต่ปัจจุบันถูกกระจายไปในวงกว้าง การซื้อ - ขาย ไม่จำกัดและหาซื้อได้ง่าย ทำให้สุราเริ่มเข้าถึงได้เกือบทุกวัย รายงานจากองค์การอนามัยโลก world health organization (WHO) เผยว่าประชากรไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปมีอัตราการดื่มสุราเพิ่มขึ้นจาก 7.5 ลิตรต่อปี เป็น 7.7 ลิตรในปีถัดไป และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็น 8.3 8.5 ลิตรตามลำดับ (Assanangkornchai, S. et al. 2010) เมื่อพฤติกรรมการดื่มสุราเป็นไปอย่างเสรี ก่อให้เกิดปัญหาตามมามากมาย ไม่ว่าจะเป็นปัญหาเรื่องสุขภาพ อุบัติเหตุ ความขัดแย้ง อาชญากรรม เป็นต้น รัฐบาลหรือผู้มีอำนาจเกี่ยวข้องพยายามรณรงค์และหาวิธีแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น ซึ่งหนทางที่ดีที่สุดในการแก้ไขปัญหาคือการลด ละ และเลิก แต่ทั้งนี้การถอนหรือเลิกเหล้าทันที หรือเฉียบพลัน จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการกลุ่มที่เรียกว่า อาการถอนสุรา หรือ อาการถอนเหล้า ซึ่งทางการแพทย์เรียกว่า alcohol withdrawal syndrome (AWS) (Sachdeva, A. et al. 2015)

ในทางคลินิกมีการแบ่งกลุ่มอาการถอนในผู้ที่เป็น AWS โดยแบ่งอาการจากความรุนแรงในระดับต่ำปานกลาง ไปจนขั้นที่รุนแรง ดังนี้

1. Uncomplicated alcohol withdrawal เป็นกลุ่มอาการเริ่มต้นหลังจากที่ผู้ป่วยมีการขาดเหล้าในระยะ 6-12 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะมีอาการตัวสั่น มือสั่น อารมณ์แปรปรวน หงุดหงิด และคลื่นไส้อาเจียน อาการเหล่านี้จะรุนแรงมากสุดใน 24-48 ชั่วโมง อาจมีอาการอ่อนเพลีย ปวดศษะ ครั่นเนื้อครั่นตัว ไปจนถึงอาการซึม และหลับๆ ตื่นๆ ร่วมด้วย อาการจะค่อยๆคลายหรือลดลงจนปกติภายใน 5-7 วัน
2. Withdrawal hallucinosis ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการหลังจากที่ขาดแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลา 12-24 ชั่วโมง อาการเด่นที่เห็นได้ชัดคือ จะมีอาการหลอนทางประสาท ผู้ป่วยจะรู้สึกหวาดกลัว กังวล กระสับกระส่าย ได้ยินเสียงแว่ว และตระหนก ในระยะนี้ผู้จะรู้สึกกลัว รู้สึกเหมือนตัวเองถูกข่มขู่จะผู้อื่น จะมีอาการเพ้อ งุนงง ซึ่งอาการเหล่านี้จะอยู่นานหลายวัน บางคนอาจมีอาการนานถึง 6 เดือน

3. Alcohol withdrawal seizure ระยะนี้จะเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยหยุด 24-48 ชั่วโมง อาการชักที่เกิดขึ้นมักจะมีลักษณะอาการชักทั่วไป generalized seizure ซึ่งจะมีอาการชักเป็นระยะ เกิด 2-6 ครั้ง บางคนเมื่อมีอาการชักมักจะมีอาการ alcohol withdrawal delirium ร่วมด้วย ซึ่งเป็นภาวะอาการสับสนจากการถอนสุราอย่างรุนแรง
4. Alcohol withdrawal delirium (Delirium tremens) อาการเกิดขึ้นหลังจาก 48-72 ชั่วโมง อาการมักจะเกิดในผู้ที่ดื่มมาเป็นระยะเวลานาน 5-15 ปี และมีความเจ็บป่วยทางร่างกายอื่นร่วมด้วย เช่น โรคตับ โรคติดเชื้อ ซึ่งอาการ delirium มักจะแสดงอาการในช่วงเย็นหรือกลางคืน ผู้ป่วยมักจะแสดงอาการสับสน ประสาทหลอน กลัวว่ามีคนจะมาทำร้ายร่างกาย เห็นภาพตนถูกจับ การสื่อสารเริ่มไม่ปกติ พูดจาไม่เข้าใจ และหลบซ่อนตัว โดยอาการเหล่านี้จะหายไปในช่วงบ่าย และจะกลับมาอีกในตอนกลางคืน อาการส่วนใหญ่จะอยู่ประมาณ 3 วันและจะค่อยๆทุเลาลง

6.4 อุปกรณ์วัดคลื่นไฟฟ้าสมอง Electroencephalography (EEG)

การตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าสมองเป็นวิธีการวัดกิจกรรมไฟฟ้าในสมอง ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง บริเวณรอบๆหนังศีรษะ การบันทึกคลื่นไฟฟ้าในสมองจะวัดความผันผวนของไฟฟ้าเนื่องมาจากการไหลของประจุไฟฟ้าภายในเซลล์ประสาทของสมองที่ทำงานร่วมกัน โดยจะวัดจากความถี่ของคลื่น ซึ่งความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสัมพันธ์กับอายุ ความผิดปกติทางระบบประสาท ภาวะเมแทบอลิกซินโดรม สภาวะทางจิตใจ และการเสพติด คลื่นไฟฟ้าสมองสามารถแยกตามความถี่ดังนี้ (Kumar and Bhuvaneswari, 2012)

ชนิดของคลื่นไฟฟ้าสมองรูปแบบของคลื่นไฟฟ้าสมองโดยทั่วไปจำแนกได้ตามความถี่ (frequency) แอมพลิจูด (amplitude) หรือตามตำแหน่งของอิเล็กโตรดที่ติดไว้ การแบ่งตามความถี่ถือเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการจำแนก ใช้ในการอธิบายถึงความปกติและความผิดปกติของคลื่น ประเภทของคลื่นไฟฟ้าสมองแบ่งตามความถี่ของคลื่นประกอบด้วย เดลต้า (delta) ทีต้า (theta) อัลฟา (alpha) บีต้า (beta) และ แกมม่า (gamma) (Kumar and Bhuvaneswari, 2012) แต่ละคลื่นความถี่มีหน้าที่ที่แตกต่างกัน

<u>เดลต้า (delta 1-4 Hz)</u>

เดลต้าเป็นเป็นคลื่นความถี่มีแอมพลิจูดสูง ความถี่ต่ำ การทำงานของคลื่นเดลต้ามักพบอยู่ในคนที่นอนหลับปกติโดยเฉพาะช่วงการนอนหลับช่วงที่ 3 และ 4 เป็นคลื่นที่เห็นเด่นชัดในทารก และมักจะไม่ปรากฏในคนที่มีสมาธิ

<u>ทีต้า (theta 4-8 Hz)</u>

คลื่นทีต้าเป็นคลื่นที่สัมพันธ์กับสภาพอารมณ์ มักพบในคนที่ผ่อนคลายและคนที่นั่งสมาธิ พบได้ปกติในเด็กที่อายุต่ำกว่า 13 ปีและในทุกอายุขณะนอนหลับใหม่ๆ แต่จะเป็นคลื่นที่เป็นปกติหากพบในผู้ใหญ่

<u>อัลฟา (alpha 8-13 Hz)</u>

คลื่นอัลฟามักพบโดยทั่วไปในผู้ใหญ่ขณะที่ผ่อนคลายขณะหลับตา และจะหายไปเมื่อลืมตาหรือใช้สมาธิ พบคลื่นเด่นชัดในสมองส่วนท้าย

<u>บีต้า (beta 13-30 Hz)</u>

คลื่นความถี่บีต้าเป็นคลื่นที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมและการกระทำ เป็นคลื่นที่สัมพันธ์กับประสาทสัมผัส เช่นการมองเห็น การฟัง การสัมผัส การได้กลิ่น หรือการรับรส และยังเป็นคลื่นที่เกี่ยวข้องกับความตื่นตัว หรือการมีสติ (conscious state) อีกทั้งยังเป็นคลื่นที่เห็นได้ชัดในผู้สูงอายุ

<u>แกมม่า (gamma >30 Hz)</u>

คลื่อแกมม่าเกี่ยวข้องกับการรับรู้และการมีสติ เห็นได้ชัดในขณะที่มีการเตรียมพร้อมและขณะการประมวลผลจากสิ่งกระตุ้นภายนอก อีกทั้งยังเป็นคลื่นที่กับความรู้สึกและความทรงจำ (sense and memory)

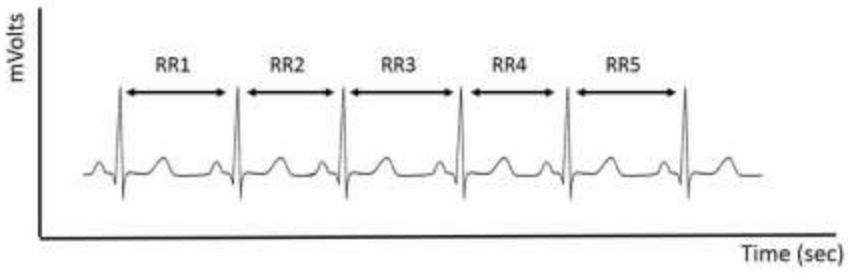
คลื่นไฟฟ้าสมองที่ผ่านการบันทึกจะถูกเปลี่ยนจากสัญญาณ analog เป็น digital โดยใช้อุปกรณ์ A-D เป็นตัวเปลี่ยนแปลงสัญญาณ การวิเคราะห์คลื่นสัญญาณจะใช้ spectral power ในการอภิปรายผลผ่านการแปลงด้วยวิธี Fast Fourier transform (FFT) แปลงคลื่นความถี่ในรูป time domain เป็น frequency domain ทำให้สามารถอ่านค่าคลื่นสัญญาณในรูปความถี่ได้ (Cheaha *et al.*, 2015)

6.5 เครื่องมือวัดความต้านทานที่ผิวกาย Galvanic Skin Resistant (GSR)

Galvanic skin resistance (GSR) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินปฏิกิริยาการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นผ่านการทำงานหลักของระบบประสาทอัตโนมัติ (sympathetic and parasympathetic nervous system) ที่บันทึกจากสัญญาณไฟฟ้าผ่านผิวหนังหรือ electrodermal activity (EDA) บริเวณนิ้วมือ โดยการเปลี่ยนแปลงของค่า GSR สามารถสะท้อนระดับความรู้สึกนึกคิดภายในจิตใจ เช่น ความเครียด ความกังวล ความตื่นตัว และความอยากยา ที่เครื่องมือชนิดอื่นไม่สามารถวัดได้ (Nagai, Jones and Sen, 2019)

6.6 ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate variability: HRV)

HRV คือค่าที่เปลี่ยนแปลงไปของรอบในการเต้นของหัวใจจาก บีทหนึ่งไปยังอีกบีทหนึ่ง หรือ ช่วงเวลาระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจในแต่ละครั้งเป็นลักษณะของบุคคลที่มีอัตราการเต้นของหัวใจค่อนข้างสม่ำเสมอ อัตราการผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจสามารถบ่งบอกถึงปัจจัยที่มีผลต่อสุขภาพ และความเครียด ทางจิตใจ และยังสามารถบ่งบอกถึงระดับของความผ่อนคลายของร่างกายและการนอนหลับ อัตราการผันแปรของการเต้นหัวใจที่ต่ำสัมพันธ์กับความเครียด (Karim et al., 2011) รูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงภาพการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เต้นเป็นจังหวะต่อเนื่อง (Frank *et al.*, 2010)

นอกจากนี้แล้วการบันทึกการนำไฟฟ้าที่ผิวกายและอัตราการผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจสามารถใช้เป็นเครื่องมือไบโอฟีดแบ็ค ฝึกทักษะการควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติให้อยู่ในสภาวะสมดุล ซึ่งจะทำให้เราสามารถรับรู้การเปลี่ยนแปลงระบบประสาทอัตโนมัติของร่างกาย

7. ผลการดำเนินงาน

7.1 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครเข้าร่วมทดสอบ

งานวิจัยคัดเลือกและประเมินอาสาสมัครเข้าร่วมทดสอบ ประเมินสภาวะความเสี่ยงทางจิตโดยใช้แบบประเมินอาการทางจิตเบื้องต้น (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) ประเมินความเสี่ยงอาการซึมเศร้าด้วยแบบประเมิน Halminton Rating Scale for Depression (Thai HRS-D17) ผลการประเมินไม่พบภาวะเสี่ยงในอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

ตารางที่ 1 แสดงค่าข้อมูลพื้นฐานและผลประเมินความเสี่ยงอาการทางจิต, ระดับความเสี่ยงของการดื่มสุรา และภาวะซึมเศร้าในอาสาสมัครทดสอบทั้ง 4 กลุ่ม และนิยามค่าตัวแปรที่ทำการบันทึกข้อมูลวิจัย

ID number	Age	weigh	high	BMI	BPRS	ระดับความเสี่ยง	THAI HRS-D 17
Minor	58.9	66.875	168.4	23.57	ไม่มีภาวะเสี่ยง	มีความเสี่ยงต่ำ	ไม่มีภาวะเสี่ยง
Casual	45.6	76.143	169.1	26.52	ไม่มีภาวะเสี่ยง	มีความเสี่ยง	ไม่มีภาวะเสี่ยง
Binge	54.5	66.462	166.4	24.1	ไม่มีภาวะเสี่ยง	อันตราย	ไม่มีภาวะเสี่ยง
Heavy	51.4	67.92	168	23.85	ไม่มีภาวะเสี่ยง	ติดแอลกอฮอล์	ไม่มีภาวะเสี่ยง

ค่าตัวแปร	หน่วย	คำนิยาม
1. Average_RR	-	ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของระยะห่างของห่างของการเต้นของหัวใจแต่ละครั้ง
2. SDRR	ms	ค่าความแปรปรวนของระยะเวลาระหว่างการเต้นของหัวใจแต่ละครั้งในช่วงเวลาที่บันทึกอัตรา การเต้นของหัวใจ สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบ
3. RMSSD	ms	ค่าความแปรปรวนของความแตกต่างของระยะเวลาห่างของการเต้นของหัวใจแต่ละครั้ง ในช่วง เวลาที่บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบ ทั้งระบบซิมพาเธติกและพาราซิมพาเธติก
4. VLF_Power	ms^2	ค่าสัญญาณความถี่ของความแปรปรวนของหัวใจที่ต่ำมาก
5. VLF_Power (%)	ms^2	ค่าสัญญาณความถี่ของความแปรปรวนของหัวใจที่ต่ำมาก

ค่าตัวแปร	หน่วย	คำนิยาม
6. LF_Power	ms^2	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบ โดยค่า LF ที่สูงแสดงถึงความโดดเด่นของ ระบบประสาทซิมพาเธติก
7. LF_Power (%)	ms^2	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบ โดยค่า LF ที่สูงแสดงถึงความโดดเด่นของ ระบบประสาทซิมพาเธติก
8. LF_Power (nu)	n.u.	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบ โดยค่า LF ที่สูงแสดงถึงความโดดเด่นของ ระบบประสาทซิมพาเธติก
9. HF_Power	ms^2	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเธติก โดยค่า HF ที่สูง แสดงให้เห็นถึงความโดด เด่นของระบบประสาทพาราซิมพาเธติก
10. HF_Power (%)	ms^2	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเธติก โดยค่า HF ที่สูง แสดงให้เห็นถึงความโดด เด่นของระบบประสาทพาราซิมพาเธติก
11. HF_Power (nu)	n.u.	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเธติก โดยค่า HF ที่สูง แสดงให้เห็นถึงความโดด เด่นของระบบประสาทพาราซิมพาเธติก
12. LF/HF	-	สะท้อนถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง 2 ระบบ ค่ายิ่งมากระบบประสาทซิมพาเธติก ยิ่งมีความโดดเด่น
13. % Delta_Power	Hz	ค่าคลื่นความถี่เดลต้า มีช่วงความถี่ระหว่าง 1-3
14. % Theta_Power	Hz	ค่าคลื่นความถี่เดลต้า มีช่วงความถี่ระหว่าง 4-8

15. % Alpha_Power	Hz	ค่าคลื่นความถี่เดลต้า มีช่วงความถี่ระหว่าง 9-12
16. % Beta_Power	Hz	ค่าคลื่นความถี่เดลต้า มีช่วงความถี่ระหว่าง 13-33

7.2 ผลการดำเนินงาน

การศึกษาผลของสิ่งเร้าที่มีความสัมพันธ์กับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ต่อการตอบสนองทางอารมณ์ถูกประเมินจากการวิเคราะห์ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV) และรูปแบบคลื่นไฟฟ้าสมองของอาสาสมัครที่อยู่ใน 3 สถานะดังนี้

1. Baseline level ให้อาสาสมัครผ่อนคลาย หลับตา ไม่ได้รับการกระตุ้น
2. Video clip stimulation โดยให้อาสาสมัครมองวิดีโอคลิปที่มีภาพสินค้าจำพวกเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
3. Object stimulation ให้อาสาสมัครมองขวดสินค้าจำพวกเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

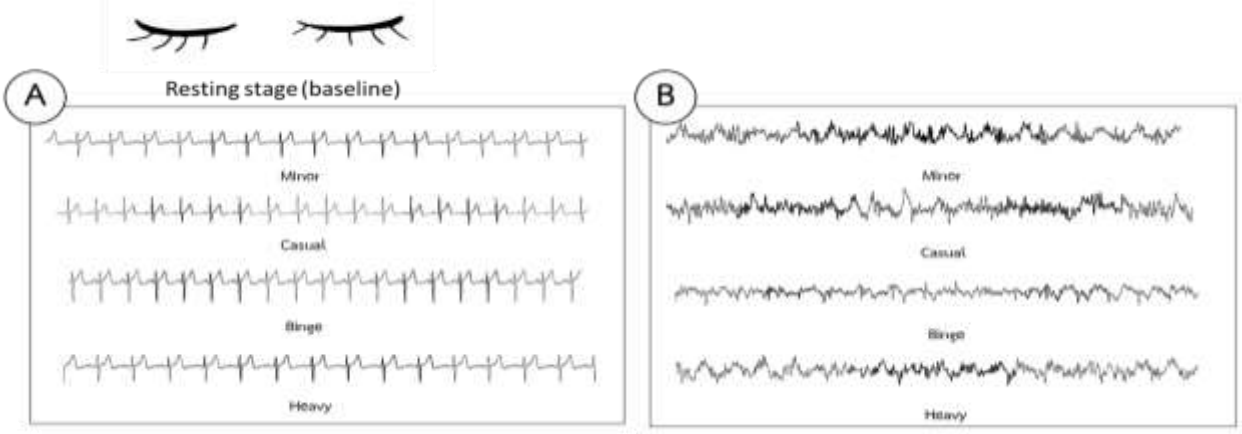
7.2.1 Baseline levels

7.2.1.1 ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV)

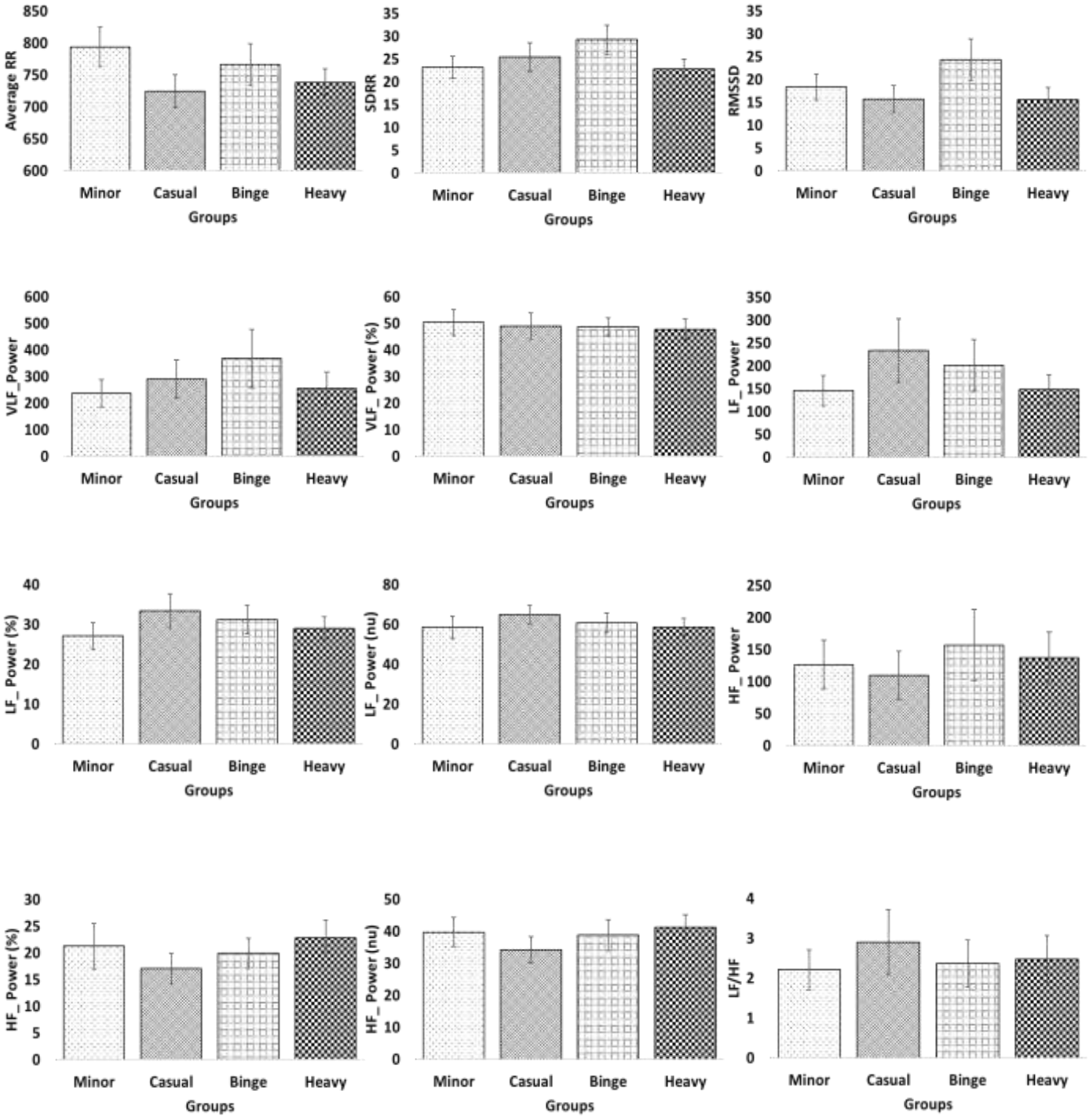
ข้อมูลดิบคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อหัวใจของอาสาสมัครทั้ง 4 กลุ่มขณะผ่อนคลายและหลับตาถูกบันทึกแล้วนำมาเปรียบเทียบ (รูปที่ 5A) พบว่าจากการพิจารณารูปแบบสัญญาณด้วยตาเปล่าไม่สามารถตัดสินได้ว่ามีความแตกต่างหรือความคล้ายกันระหว่างกลุ่มทดลองได้ จากนั้นข้อมูลสัญญาณถูกวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ได้ค่า parameters ดังนี้คือ average RR, SDRR, RMSSD, VLF Power, VLF Power (%), LF Power, LF Power (%), LF Power (nu), HF Power, HF Power (%), HF Power (nu) และ LF/HF (รูปที่ 6) เมื่อนำค่าของ parameters เหล่านี้ไปทดสอบทางสถิติ พบว่าค่าทั้งหมดนี้ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอาสาสมัคร

7.2.1.2 คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)

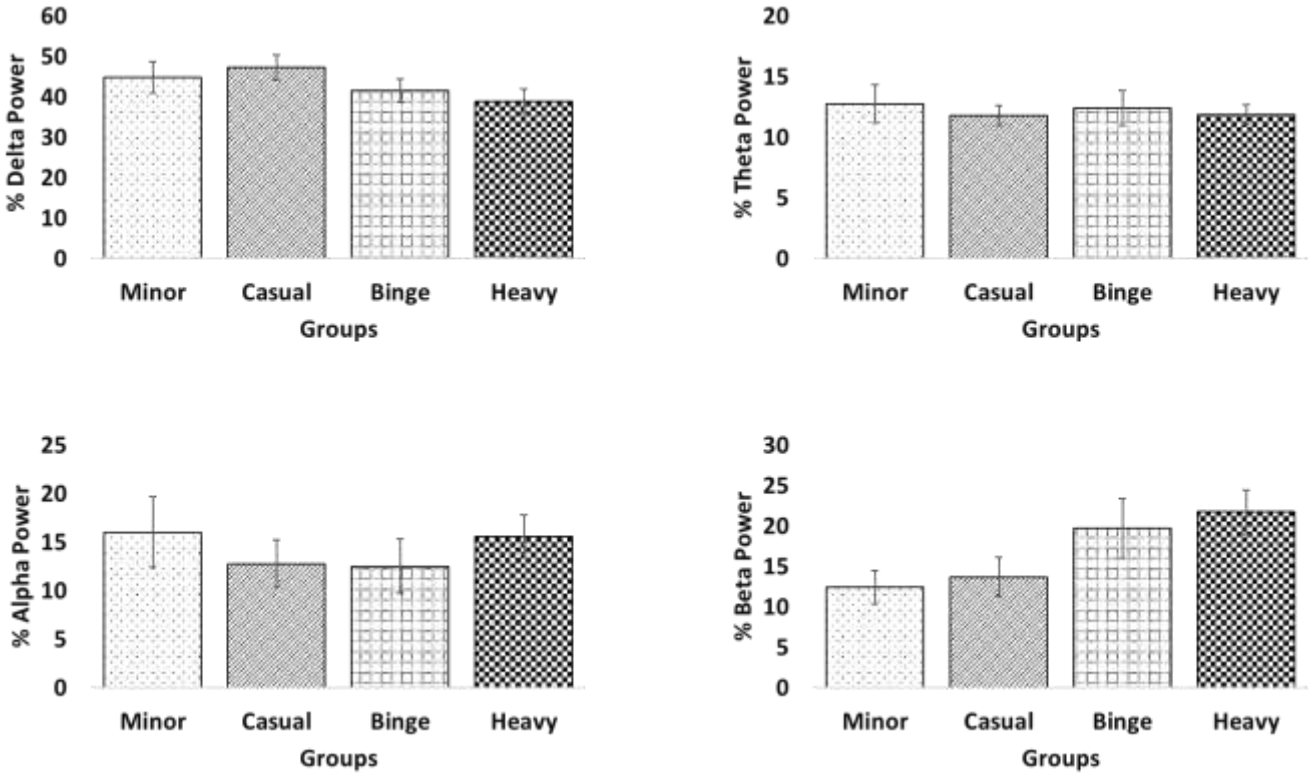
ข้อมูลดิบคลื่นไฟฟ้าสมองของอาสาสมัครขณะผ่อนคลายและหลับตาถูกบันทึกแล้วนำมาเปรียบเทียบ (รูปที่ 5B) พบว่าไม่สามารถตัดสินได้ด้วยตาเปล่า ดังนั้นข้อมูลจึงถูกวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อวิเคราะห์ความถี่ให้ได้ค่า power ของแต่ละช่วงคลื่นโดยแบ่งออกเป็นคลื่นความถี่ delta, theta, alpha และ beta (รูปที่ 7) จากการวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าค่า %power ของทั้ง 4 ช่วงคลื่นความถี่ขณะที่อาสาสมัครอยู่ในท่าผ่อนคลายและไม่มีสิ่งเร้านั้น ไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มอาสาสมัคร



รูปที่ 5 ภาพสัญญาณการตอบสนองขณะหลับตา (resting stage) A สัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจ B สัญญาณคลื่นไฟฟ้าสมอง



รูปที่ 6 กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจขณะหลับตา ไม่มีค่านัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรระหว่างกลุ่ม (all p-values > 0.05, not statistically significant)



รูปที่ 7 กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของช่วงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองขณะหลับตา ไม่มีค่านัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรระหว่างกลุ่ม (all p-values > 0.05, not statistically significant)

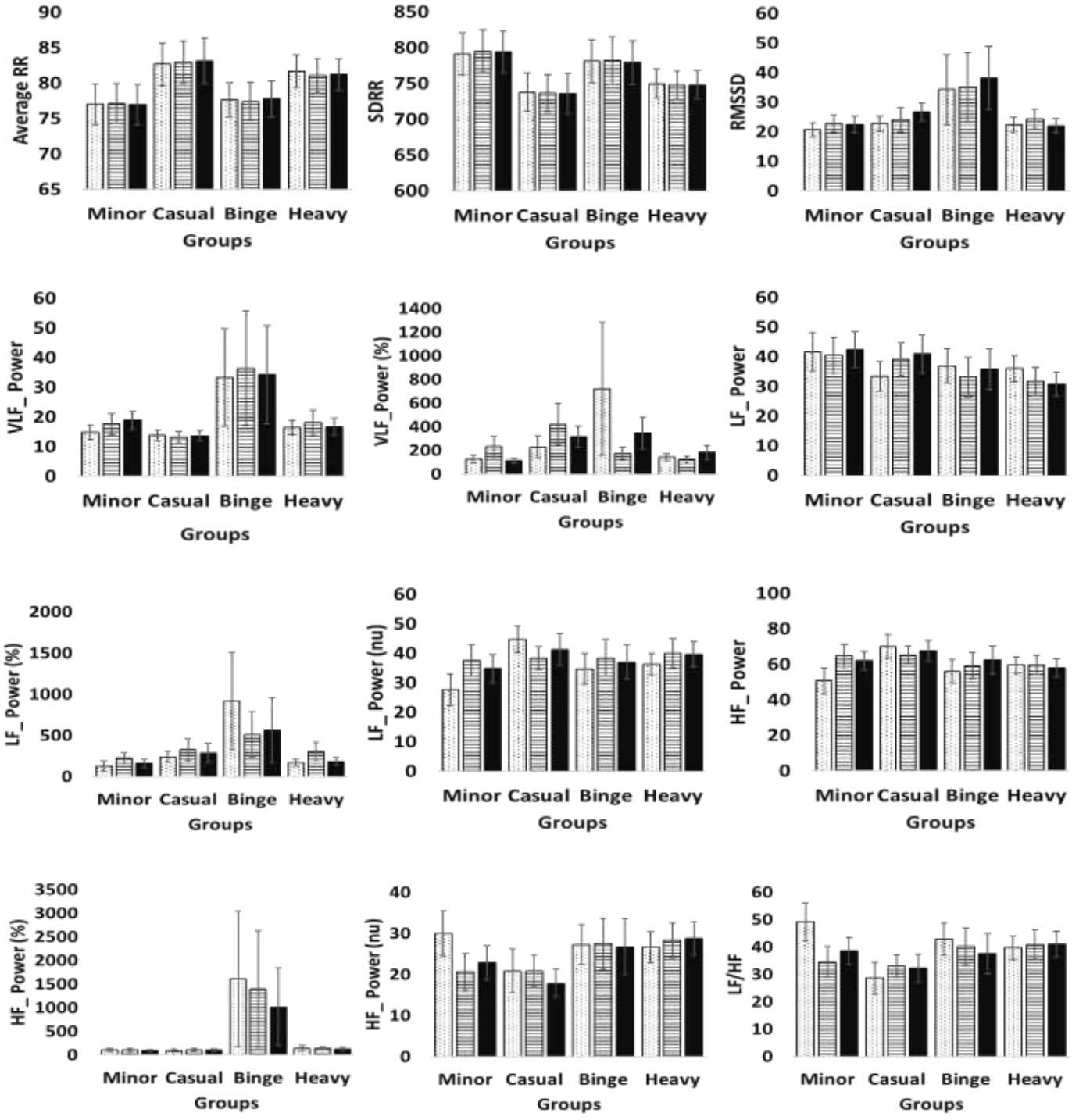
7.2.2 Video clip stimulation

7.2.2.1 ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV)

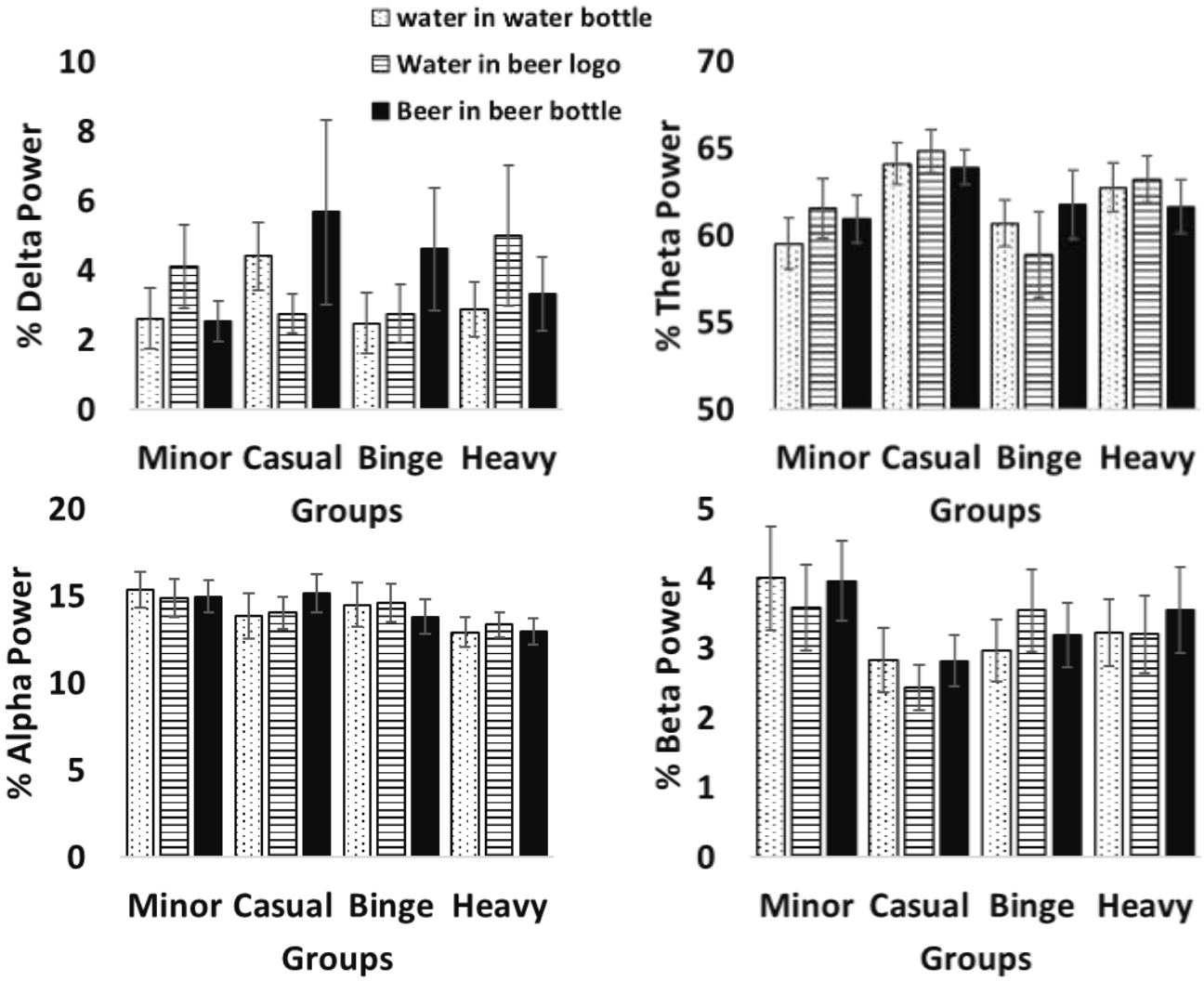
HRV parameters ของอาสาสมัครทั้ง 4 กลุ่มขณะมองดูวิดีโอคลิปที่มีภาพสินค้าเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ถูกวิเคราะห์ด้วยค่า average RR, SDRR, RMSSD, VLF Power, VLF Power (%), LF Power, LF Power (%), LF Power (nu), HF Power, HF Power (%), HF Power (nu) และ LF/HF (รูปที่ 8) จากผลทดสอบทางสถิติของค่าที่ได้จากอาสาสมัครทั้ง 4 กลุ่ม ทำการเปรียบผลของการได้รับสิ่งเร้าที่แตกต่างกันภายในแต่ละกลุ่มแล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญ

7.2.2.2 คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)

ข้อมูลคลื่นไฟฟ้าสมองถูกวิเคราะห์ให้ได้ค่า power ของแต่ละช่วงคลื่นความถี่โดยแบ่งออกเป็นคลื่นความถี่ delta, theta, alpha และ beta (รูปที่ 9) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าค่า %power ของทั้ง 4 ช่วงคลื่นความถี่ขณะที่อาสาสมัครมองเห็นสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์นั้น ไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างสิ่งเร้าที่เป็น neutral และ alcohol associated stimuli ในทุกกลุ่มอาสาสมัคร



รูปที่ 8 กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (วีดีโอโฆษณาที่เกี่ยวข้องกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์) ไม่มีค่านัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรระหว่างกลุ่ม (all p-values > 0.05, not statistically significant)



รูปที่ 9 กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของช่วงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (วีดีโอโฆษณาที่เกี่ยวข้องกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์) ไม่มีค่านัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรระหว่างกลุ่ม (all p-values > 0.05, not statistically significant)

7.2.3 Object stimulation

7.2.3.1 ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ (HRV)

HRV parameters ของอาสาสมัครทั้ง 4 กลุ่มขณะมองดูสิ่งเร้าที่เป็นสินค้าเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ถูกวิเคราะห์ด้วยค่า average RR, SDRR, R<SSD, VLF Power, VLF Power (%), LF Power, LF Power (%), LF Power (nu), HF Power, HF Power (%), HF Power (nu) และ LF/HF (รูปที่ 10)

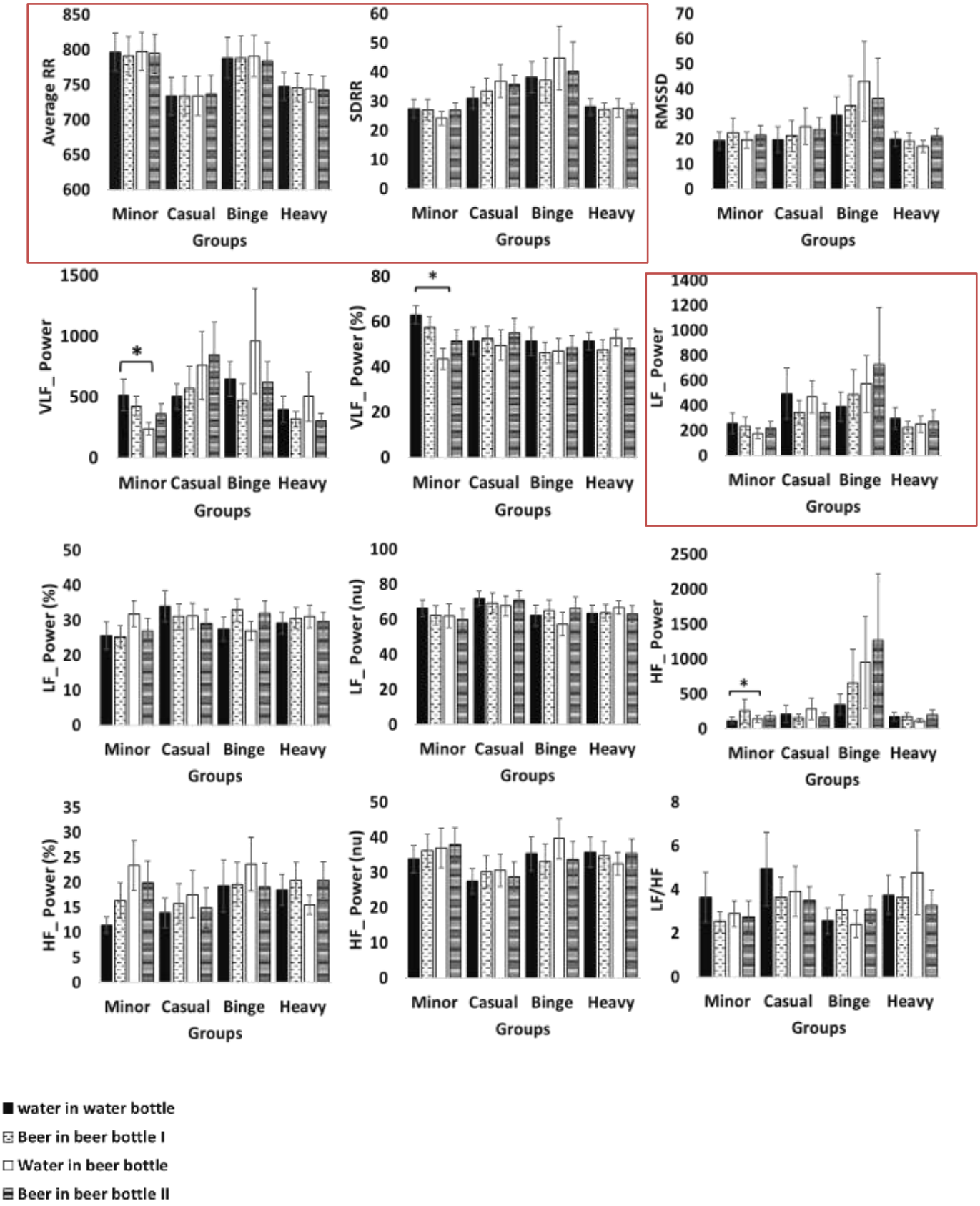
จากทดสอบทางสถิติโดยทำการเปรียบผลของการได้รับสิ่งเร้าที่แตกต่างกันภายในแต่ละกลุ่มแล้วพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์ค่า VLF Power [$F(3,67) = 1.772$; $P < 0.05$], VLF Power (%) [$F(3,67) = 3.497$; $P < 0.05$] และ HF Power (%) [$F(3,67) = 1.862$; $P < 0.05$] โดยพบว่าผลของสิ่งเร้าที่มีนัยสำคัญในทั้ง 3 parameters นี้ เกิดขึ้นในอาสาสมัครกลุ่ม minor เท่านั้น ไม่พบผลดังกล่าวในอาสาสมัครกลุ่ม casual, binge และ heavy drinkers เมื่อเปรียบเทียบผลของสิ่งเร้าที่แตกต่างกันพบว่า สิ่งเร้าขวดน้ำที่มีโลโก้เบียร์ให้ผลที่แตกต่างจากขวดน้ำปกติที่ไม่มีโลโก้เบียร์อย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์ทั้ง 3 parameters

7.2.3.2 คลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)

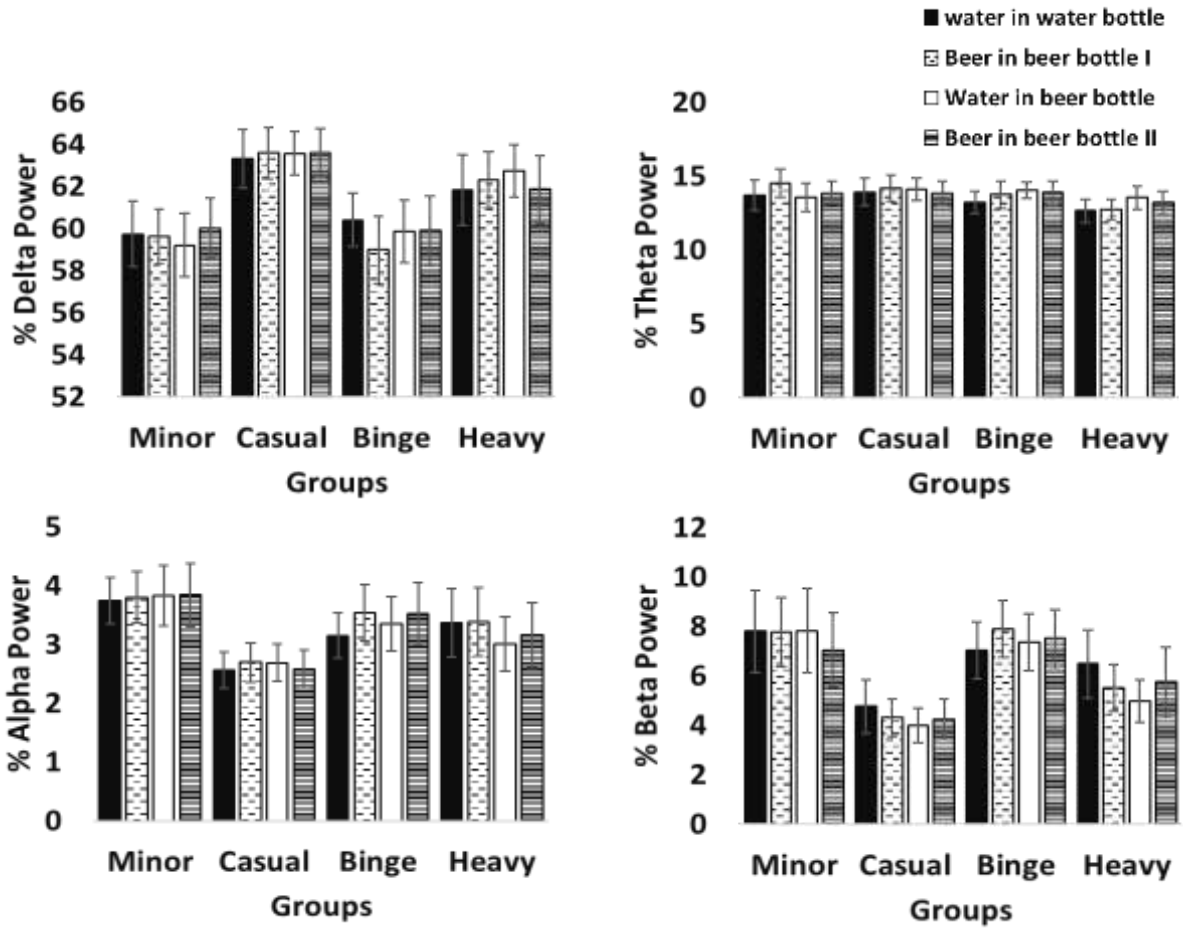
ข้อมูลค่า power ของคลื่นไฟฟ้าสมองที่คลื่นความถี่ delta, theta, alpha และ beta ถูกนำมาเปรียบเทียบระหว่างสิ่งเร้าที่แตกต่างกัน (รูปที่ 11) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าค่า %power ของทั้ง 4 ช่วงคลื่นความถี่ขณะที่อาสาสมัครมองเห็นสิ่งเร้าที่เป็นสินค้าประเภทแอลกอฮอล์นั้น ไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างระหว่างสิ่งเร้าที่เป็น neutral และ alcohol associated stimuli ในทุกกลุ่มอาสาสมัคร

7.2.3.3 การเปลี่ยนแปลงการนำไฟฟ้าที่ผิวหนัง (skin conductance)

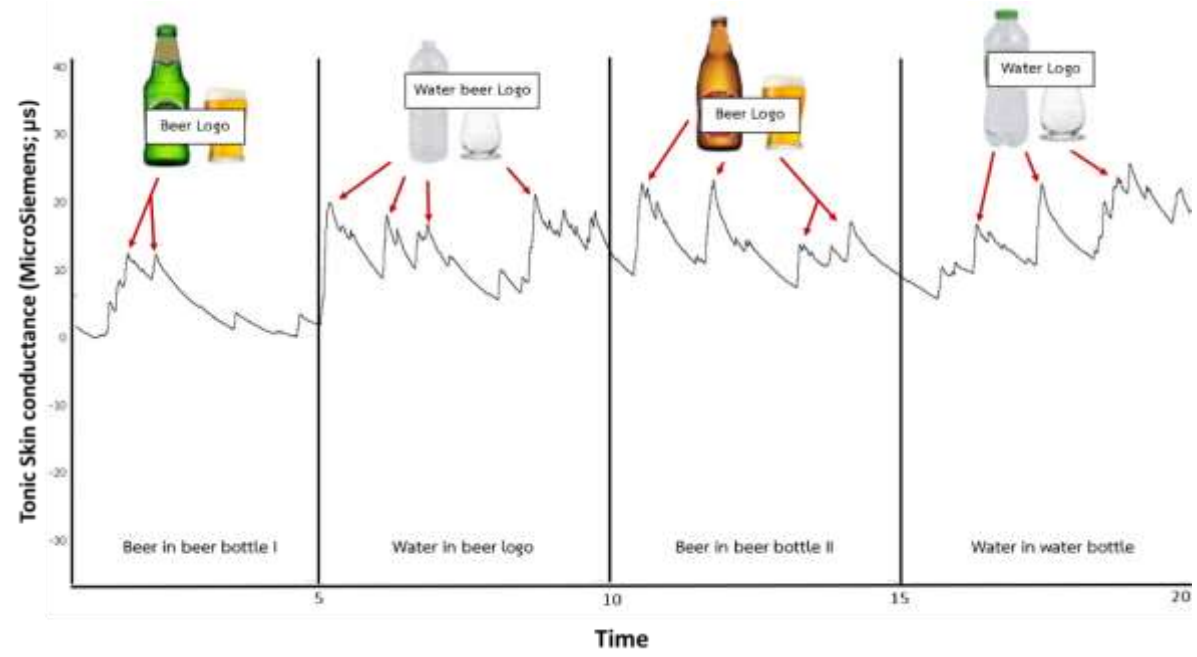
การศึกษานี้ได้บันทึกการเปลี่ยนแปลงการนำไฟฟ้าที่ผิวกายของอาสาสมัครขณะที่ได้รับสิ่งเร้าได้แก่ ขวดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่มีตราสินค้าของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตปกติขวดที่ 1 ขวดน้ำดื่มที่มีตราสินค้าแบบเดียวกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ขวดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่มีตราสินค้าของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตปกติขวดที่ 2 และ ขวดน้ำดื่มที่มีตราสินค้าน้ำดื่มทั่วไป พบว่าร่างการมีการตอบสนองต่อสิ่งเร้าทั้งหมด (รูปที่ 12) เป็นการยืนยันการตอบสนองที่เป็นจุดประสงค์หลักของการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม การวัดค่า skin conductance นี้เป็นการวัดเชิงคุณภาพ ส่วนการวัดผลเชิงปริมาณนั้น ใช้ผลทดลองจากการวัด ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจและการวัดคลื่นไฟฟ้าสมอง



รูปที่ 10 กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์) กรอบสีแดงแสดงตัวแปรที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)



รูปที่ 11 กราฟแสดงค่าพารามิเตอร์ของช่วงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์) ไม่มีค่านัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรระหว่างกลุ่ม (all p-values > 0.05, not statistically significant)



รูปที่ 12 ภาพแสดงการตอบสนองค่าศักย์ไฟฟ้าที่ผิวหนังขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์)

7.3 วิจารณ์และสรุปผลการดำเนินงาน

7.3.1 วิจารณ์และอภิปรายผล

การตอบสนองต่อสิ่งเร้านั้นเป็นไปตามธรรมชาติ ทั้งที่มนุษย์รู้สึกตัวและไม่รู้สึกตัว มีขบวนการอัตโนมัติ (automate) ผ่านกลไกการเรียนรู้อย่างต่อเนื่องแบบเคยชิน จากการศึกษาที่ผ่านมา ผู้ที่เสพติดสุรานั้น เมื่อได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์ก็ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความแปรปรวนอัตราการเต้นของหัวใจ (HRV) ซึ่งสะท้อนการทำงานของระบบควบคุมอัตโนมัติในผู้ที่เสพติดการดื่มแอลกอฮอล์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มของผู้ที่ดื่มแค่ในงานสังคม (Rajan, et al., 1998) มีการรายงานอย่างต่อเนื่องที่เป็นผลการวิจัยที่แสดงผลของการดื่มแอลกอฮอล์และการเปลี่ยนแปลงของค่า HRV (Karpyak, et al., 2014) นำไปสู่แนวคิดที่จะใช้การวัด HRV นี้เพื่อเป็นตัวชี้วัดการเสพติดแอลกอฮอล์รวมทั้งนำไปใช้ประเมินผลในการรักษาบำบัดการเสพติดแอลกอฮอล์ มีความพยายามที่จะฝึกให้กลุ่มผู้เสพติดแอลกอฮอล์ได้คุ้นเคยและหวังให้ระบบประสาทลดการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์ลง ซึ่งก็ได้ผลในระดับหนึ่งคือร่างกายตอบสนองต่อสิ่งเร้านั้นน้อยลงเช่น อัตราการเต้นของหัวใจ การหลั่งน้ำลายและความตื่นตัว แต่ก็ยังพบว่าความอยากแอลกอฮอล์ (craving) และความวิตกกังวล (anxiety) ไม่ลดลงตามที่หวังเลย (McCUSKER and Brown, 1995) นับว่าเป็นการยากที่จะจัดการกับภาวะ stressed ที่เป็นการตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์ เป็นผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าพฤติกรรมทางอารมณ์และทางกายนั้นมีกลไกซับซ้อนและต้องทำความเข้าใจ

ในทางประสาทวิทยาศาสตร์นั้น เมื่อผู้ติดแอลกอฮอล์ที่กำลังอยู่ในช่วงงดเสพ (abstinent) ได้รับความเครียดและการได้รับสิ่งเร้าที่มีความเชื่อมโยงกับแอลกอฮอล์มีผลเพิ่มความอยากแอลกอฮอล์ ความเครียดและอารมณ์เชิงลบ พร้อมทั้งลดอารมณ์เชิงบวกลงอย่างมีนัยสำคัญ (Fox, et al., 2007) นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงค่าความดัน systolic blood pressure เสียสมดุลการทำงานของระบบภาวะเครียด (hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis) (Sinha, et al., 2009) ความถี่ของการเสพโคเคนและแอลกอฮอล์ในช่วงล่าสุดก็เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อระดับการตอบสนองต่อสิ่งเร้าดังกล่าว โดยผู้ที่เสพมาก่อนด้วยความถี่สูงเมื่อได้รับสิ่งเร้าก็ยิ่งเกิดอาการอยากยา ความเครียด การตอบสนองทางหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งการตอบสนองของ hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis สูงขึ้นไปอีกเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่เสพด้วยความถี่ที่ต่ำกว่า (Fox, et al., 2005) นับว่าเป็นการรายงานที่สนับสนุนเรื่องผลการได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์ว่ามีผลต่อความอ่อนไหวต่อการหวนกลับไปเสพติดซ้ำหลายรอบ

การวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงผลของสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์ต่อการตอบสนองทางร่างกาย เป็นการศึกษาที่พบว่าการมองเห็นตราสินค้าที่ผู้คนคุ้นเคยกันดีว่าเป็นตราสินค้าประเภทเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่แม้ปรากฏอยู่บนสินค้าน้ำดื่มที่ไม่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ก็สามารถส่งผลต่อการตอบสนองทางกายที่ถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติ โดยจะพบความความแปรปรวนที่ค่าความแตกต่างของค่า VLF_power, VLF_power % และ HF_power ขณะได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (ขวดเครื่องดื่มที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์) ซึ่งผลดังกล่าวนั้นพบในกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์ด้วยความถี่น้อย (minor group) ไม่พบผลดังกล่าวในกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์ด้วยความถี่สูงกว่านั้น (casual, Binge หรือ Heavy) อาจเป็นไปได้ว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำนั้นมีระดับ threshold เพิ่มสูงขึ้น ในขณะที่ผู้ที่ดื่มเป็นครั้งคราวหรือดื่มเฉพาะโอกาสพิเศษนั้นยังอ่อนไหวต่อสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการได้รับแอลกอฮอล์ การเปลี่ยนแปลงของ parameters นี้สะท้อนการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติส่วนปลายที่ถูกสั่งการและควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลางซึ่งประกอบไปด้วยสมองและไขสันหลัง ในสมองนั้นมีศูนย์ควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติอยู่ที่สมองบริเวณไฮโปธาลามัส (hypothalamus) ที่ได้รับการกระตุ้นหรือสัญญาณประสาทจากสมองบริเวณอื่น ๆ อีกทอดที่ส่งต่อ ๆ กันมา

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการ panic disorder นั้นมีค่า VLF ที่ต่ำกว่าคนปกติในภาวะ baseline level และมีค่า HF power เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ stress จากการทดสอบทาง psychophysiological (Kotianova, A.,et al.2018) การเปลี่ยนแปลงในลักษณะนี้ แสดงให้เห็นว่ามีการตอบสนองที่ระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic มีความเด่นในขณะกลุ่มผู้ป่วย panic ที่อาจสะท้อนภาวะเครียดทางจิต มีการรายงานที่สอดคล้องกันที่พบว่า ค่า VLF นั้นลดลงในผู้ที่ทดสอบ mental stress task (Usui & Nishida 2017) นอกจากนี้ยังมีการประยุกต์ใช้การศึกษา HRV อย่างแพร่หลายยกตัวอย่างเช่น การศึกษาผลของภาวะ mental stress ใน male hypertensive patients (Ruediger., et al. 20044) การศึกษาระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุม heart rate และ blood pressure ในกลุ่มผู้มีความดันสูงที่มีอาการ anxiety ร่วมด้วย (Piccirillo., et al. 1998) หรือแม้กระทั่งการทำงานของระบบประสาท parasympathetic และ sympathetic ที่ควบคุมระบบหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยเบาหวาน (Javorka., et al. 2015)

มีการศึกษาที่ใช้เครื่องมือที่ทันสมัยและมีความไวสูงในการตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพเมื่ออาสาสมัครกลุ่มเสพสารเสพติดได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการเสพสารเสพติด เครื่อง functional magnetic resonance imaging (fMRI) ก็สามารถตรวจวัดว่ามีสมองที่บริเวณที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการมองเห็นและการได้ยินทำงานเพิ่มขึ้นแม้กระทั่งในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีที่อยู่ในวัยรุ่น วัยผู้ใหญ่ (young adult) ได้รับสิ่งเร้าในรูป visual-auditory stimuli ที่สัมพันธ์กับ methamphetamine (Van Hedger., et al.2018) การศึกษานี้เป็นการยืนยันถึงการตอบสนองทางระบบประสาทต่อสิ่งเร้าดังกล่าว สอดคล้องกับการศึกษาในลักษณะเดียวกันที่พบว่า กลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและไม่เป็นผู้ต้องพึ่งพายาเสพติด (healthy nondependent volunteers; HNV) ก็เกิดความรู้สึกชอบ เกิด emotional reactivity และ attentional bias measures เมื่อได้รับ drug-associated cues (Mayo & De Wit 2015) เป็นการยืนยันว่ากลุ่ม HNV ก็เป็นกลุ่มเสี่ยงและเปราะบางต่อสิ่งเร้านี้ มีการรายงานต่อเนื่องของงานวิจัยลักษณะนี้ในกลุ่ม healthy humans (Cavallo., et al. 2016) ส่วนการศึกษากลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นครั้งคราวเพื่อการเข้าสังคมนั้นพบว่าอาสาสมัครเพิ่ม attention ต่อ alcohol-paired cue และเชื่อมโยงไปถึงการให้คะแนนความชอบต่อเครื่องดื่มประเภทแอลกอฮอล์ที่เคยได้รับประสบการณ์มาก่อนหน้า แต่ก็พบว่า alcohol-paired cue ไม่มีผลกระตุ้นปฏิกิริยาทางอารมณ์เมื่อตรวจวัดด้วยเครื่องวัดคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อใบหน้า (Mayo & De Wit 2016) อย่างไรก็ตาม สิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับยาเสพติดก็ยังถูกตั้งสมมุติฐานว่ามีคุณสมบัติในเชิงดึงดูดและนำไปสู่พฤติกรรมเสพติดผ่านกลไก classical conditioning ในรายที่ดื่มเป็นครั้งคราวเพื่อเข้าสังคมนั้น นอกจากจะให้คะแนนระดับ craving ต่อสิ่งเร้าที่มีแอลกอฮอล์แล้วยังพบการตอบสนองคือการนำไฟฟ้าที่ผิวกายสูงขึ้น มีการชำเลืองหาถี่ขึ้นแม้ว่าจะไม่ได้เลือกดื่มตัวเลือกที่มีแอลกอฮอล์มากกว่าตัวเลือกไร้แอลกอฮอล์ก็ตาม (Field & Duka 2002) ข้อมูลเหล่านี้ โดยรวม ๆ แล้วก็สนับสนุนเรื่องผลของสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการได้รับสารเสพติดว่ามีผลต่อแรงจูงใจใฝ่สัมฤทธิ์เป็นไปตามทฤษฎีการเกิดเงื่อนไข แม้ว่าจากการรวบรวมและประมวลผลวิจัยแล้ว พบการยืนยันการตอบสนองทางระบบประสาทเกือบทั้งหมด มีส่วนน้อยที่รายงานว่าไม่พบการตอบสนอง ก็แสดงว่าที่สุดแล้ว มีระบบประสาทที่ตอบสนองอย่างแน่นอน ส่วนผลวิจัยที่แตกต่างกันในรายละเอียด หรือการไม่พบการตอบสนองต่อสิ่งเร้าดังกล่าวนั้นก็ขึ้นอยู่กับความไวในการรับสัญญาณและประสิทธิภาพของเครื่องที่ใช้เป็นหลัก

สำหรับการวิเคราะห์สัญญาณคลื่นไฟฟ้าสมองนั้น ไม่พบความแตกต่างระหว่างผลของสิ่งเร้าที่ใช้ทดสอบ จากการสืบค้นพบว่า การได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่มีผลต่อรูปแบบคลื่นไฟฟ้าสมองในผู้สูบบุหรี่ (Tamburin, et al., 2021) ผู้เสพโคเคน (Horrell, et ak., 2010) หรือผู้เสพแอลกอฮอล์ (Herrmann, et al., 2000) อาจเนื่องมาจากความแตกต่างด้านความละเอียดของการบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมอง เนื่องจากสมองมีหลายบริเวณรอบๆ ศีรษะ การตรวจวัดหลายตำแหน่งให้มากพอก็จะเป็นการเพิ่มโอกาสในการตรวจพบการ

ตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้ดีกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ได้เน้นการตรวจวัดการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติที่อ่อนไหวสูงโดยการบันทึกและวิเคราะห์ความแปรปรวนจังหวะการเต้นของหัวใจ ซึ่งเมื่อประมวลผลแล้ว การตรวจพบการตอบสนองต่อสิ่งเร้าด้วย parameter เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งก็สามารถยืนยันผลทดสอบได้

การศึกษานี้ได้ผลวิจัยสำคัญเพิ่มขึ้นจากผลที่คาดการณ์ไว้ กล่าวคือการค้นพบการตอบสนองในกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นครั้งคราวซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของทีมวิจัยอื่นตามที่อ้างอิง ทำให้เกิดความตระหนักต่อประชากรกลุ่มนี้ซึงจัดว่าเป็นกลุ่มที่มีจำนวนมากที่สุด เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ ใช้อุปกรณ์พื้นฐานที่มีความไวมาตรฐานที่ใช้ในการศึกษาทางสรีรวิทยาทั่วไป ไม่ได้ใช้เครื่องมือทันสมัยเช่นเดียวกับในศูนย์วิจัยเฉพาะทาง แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้สามารถตรวจวัดผลตอบสนองทางระบบประสาทในกลุ่มผู้ดื่มแอลกอฮอล์เป็นครั้งคราว ซึ่งก็ถือเป็นที่สิ้นสุดของการทดสอบทางวิทยาศาสตร์และเชื่อถือได้

ในกลุ่มผู้ที่ดื่มบ่อยครั้งและกลุ่มผู้ที่ดื่มอย่างหนักนั้น ทำการทดสอบในบริบทและเวลาที่เจ้าตัวมีความพร้อมและสะดวกใจ ซึ่งอาจเป็นภาวะปกติที่อยู่ในความสงบที่อาสาสมัครสามารถควบคุมร่างกายและอารมณ์ได้ดี การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ทำการทดสอบในบริบทที่มีความเครียดหรือภาวะกดดันที่อาจจะทำให้ได้ผลการวิจัยที่น่าสนใจยิ่งขึ้นและมีประโยชน์ขึ้นไปอีก เป็นที่ทราบดีว่า ภาวะ stress มีผลต่อเสาะหายาเสพติดและการเสพติด (Mantsch., et al. 2016) มีงานวิจัยยืนยันมากมายในสัตว์ทดลอง ไม่ว่าจะเป็นการเสพติดโคเคน (McReynolds., et al. 2014) เฮโรอีน (Shalev., et al. 2001) หรือแอลกอฮอล์ (Funk & Le 2006) สอดคล้องกับผลวิจัยในมนุษย์เรื่องผลของ stress ที่ชักนำให้เกิดพฤติกรรมเสาะหายาและการหวนกลับไปเสพหลังจากบำบัดผ่านกลไกที่เป็นการทำงานของสมองที่อาศัยระบบสารสื่อประสาทและการหลั่งฮอร์โมน (Caccamise., et al. 2021)

ด้าน sensitivity ต่อแอลกอฮอล์นั้น มีการศึกษาที่ผ่านมาที่รายงานผลการวิจัยที่ตรงข้ามกับการคาดเดาล่วงหน้า นั่นก็คือ กลุ่มผู้ที่ตอบสนองต่อผลของแอลกอฮอล์ในระดับต่ำ (low sensitive drinkers) นั้นกลับเป็นกลุ่มที่แสดงการตอบสนองทาง cognitive และพฤติกรรมสูง นำไปสู่การเกิด alcohol use disorder (AUD) ได้ (Trela., et al. 2018) ซึ่งในที่นี้อาจหมายถึงกลุ่มที่ดื่มถี่จนถึงดื่มหนัก การที่ร่างกายตอบสนองต่ำทำให้ผู้ดื่มตระหนักถึงการเปลี่ยนแปลงได้น้อย รู้สึกได้ช้าถึงการมีสิ่งมากระทบการทำงานของร่างกาย ทำให้ยังคงดื่มต่อไปได้มากกว่าผู้ที่ร่างกาย นำไปสู่การได้รับแอลกอฮอล์ในปริมาณมากกว่า เกิดความเป็นพิษและ dependence มากกว่า ซึ่ง low sensitivity นี้ นอกจากหมายถึงการตอบสนองของระบบการทำงานของร่างกายต่อแอลกอฮอล์แล้วก็มีความเป็นไปได้ที่จะรวมถึงการตอบสนองต่อ alcohol-associated cues ในการศึกษาครั้งนี้ด้วย ทำให้สรุปได้ว่า มีการตอบสนองที่แตกต่างกันระหว่าง ผู้ที่ดื่มเป็นครั้งคราวและผู้ที่ดื่มอย่างหนัก แต่ยังไงแล้ว การตอบสนองของทั้ง 2 กลุ่มที่มีกลไกแตกต่างกันก็นำไปสู่ผลในทางเดียวกันซึ่งก็คือเกิดการตอบสนองที่เพิ่มโอกาสส่งเสริมพฤติกรรมการเสาะหาและการดื่มแอลกอฮอล์ได้เหมือนกัน

7.3.2 สรุปผล

การศึกษาครั้งนี้ได้ผลการทดสอบที่ยืนยันผลของการได้รับสิ่งเร้าที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์มีผลกระทบต่อการตอบสนองทางระบบประสาทอัตโนมัติในกลุ่มผู้ดื่มแอลกอฮอล์เป็นครั้งคราว ไม่พบการตอบสนองในลักษณะเดียวกันในกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์ด้วยความถี่ที่สูงกว่า การตอบสนองในกลุ่มผู้ดื่มนาน ๆ ครั้งนั้นสะท้อนให้เห็นการทำงานของระบบประสาทที่การแปลผลว่า การได้รับสิ่งเร้าดังกล่าวสามารถนำไปสู่พฤติกรรมการหวนกลับไปเสพได้

8. ข้อเสนอแนะเพื่อการพัฒนา

สำหรับการศึกษาต่อยอดที่จะทำเพิ่มเติมในอนาคตนั้น ควรเสาะหาทุนสนับสนุนที่เพียงพอในการจัดหาอุปกรณ์วัดคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความไวและประสิทธิภาพสูงขึ้นที่สามารถบันทึกสัญญาณได้หลายจุด เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีคุณภาพสูงและรายละเอียดมากขึ้น

9. จุดแข็งและข้อจำกัดของการศึกษานี้

การศึกษานี้ใช้วิธีวิจัยที่เป็นการตรวจวัดการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติโดยตรงซึ่งก็คือ สัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจ คลื่นไฟฟ้าสมองและการนำไฟฟ้าที่ผิวกาย ที่สามารถเห็นเปลี่ยนแปลงขึ้น-ลงชัดเจน มีรูปแบบที่ขึ้นกับระดับการทำงานของระบบประสาทโดยตรง การศึกษานี้ออกแบบได้ครอบคลุมในด้านการทดสอบผลของสิ่งเร้าทั้งในรูปแบบของวิสิ่งเร้าที่ปรากฏในวิดีโอคลิปและสิ่งเร้าที่เป็นวัตถุจริงซึ่งมีความสมจริงในแง่บริบทของสิ่งเร้าที่ประชากรได้รับในการใช้ชีวิตในชุมชน

การศึกษานี้ใช้เครื่องมือบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งทำการตรวจวัดแค่จุดเดียวคือตำแหน่ง frontal forebrain ซึ่งอาจทำให้ไม่ได้ข้อมูลจากสมองบริเวณอื่น ๆ ที่อาจจะตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่อาสาสมัครได้รับมากกว่า โดยทั่วไปแล้วงานวิจัยประเภทนี้ในศูนย์วิจัยเฉพาะทางจะใช้เครื่องมือทันสมัยที่บันทึกสัญญาณจากหลายตำแหน่งบนศีรษะ อย่างไรก็ตาม การตรวจวัดและวิเคราะห์ความแปรปรวนของการเต้นของหัวใจนั้นใช้เครื่องมาตรฐาน ไม่ความไวและเที่ยงตรงสูง เชื่อถือได้

11. เอกสารอ้างอิง

Assanangkornchai, S., Sam-Angsri, N., Rerngpongpan, S., and Lertnakorn, A. (2010). Patterns of alcohol consumption in the Thai population: results of the National Household Survey of 2007. Alcohol & Alcoholism, 45(3), 278-285.

Cavallo, J. S., Mayo, L. M., & de Wit, H. (2016). Acquisition of conditioning between methamphetamine and cues in healthy humans. *Plos one*, *11*(8), e0161541.

Caccamise, A., Van Newenhizen, E., & Mantsch, J. R. (2021). Neurochemical mechanisms and neurocircuitry underlying the contribution of stress to cocaine seeking. *Journal of neurochemistry*, *157*(5), 1697-1713.

Cheaha, D. et al. (2015) 'Effects of an alkaloid-rich extract from Mitragyna speciosa leaves and fluoxetine on sleep profiles, EEG spectral frequency and ethanol withdrawal symptoms in rats', Phytomedicine.

Cofresí, R. U. et al. (2018) 'Characterizing conditioned reactivity to sequential alcohol-predictive cues in well-trained rats', Alcohol.

Cofresí, R. U., Grote, D. J., et al. (2019) 'Alcohol-associated antecedent stimuli elicit alcohol seeking in non-dependent rats and may activate the insula', Alcohol.

Cofresí, R. U., Monfils, M. H., et al. (2019) 'Cue-alcohol associative learning in female rats', Alcohol.

Field, M., & Duka, T. (2002). Cues paired with a low dose of alcohol acquire conditioned incentive properties in social drinkers. *Psychopharmacology*, *159*(3), 325-334.

Fleming, K. A., Cofresí, R. U. and Bartholow, B. D. (2021) 'Transfer of incentive salience from a first-order alcohol cue to a novel second-order alcohol cue among individuals at risk for alcohol use disorder: electrophysiological evidence'.

Fox, H. C., Bergquist, K. L., Hong, K. I., & Sinha, R. (2007). Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *31*(3), 395-403.

Fox, H. C., Talih, M., Malison, R., Anderson, G. M., Kreek, M. J., & Sinha, R. (2005). Frequency of recent cocaine and alcohol use affects drug craving and associated responses to stress and drug-related cues. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 880-891.

Funk, D., Li, Z., & Le, A. D. (2006). Effects of environmental and pharmacological stressors on c-fos and corticotropin-releasing factor mRNA in rat brain: relationship to the reinstatement of alcohol seeking. *Neuroscience*, *138*(1), 235-243.

Goldfarb, E. V., Fogelman, N. and Sinha, R. (2020) 'Memory biases in alcohol use disorder: enhanced memory for contexts associated with alcohol prospectively predicts alcohol use outcome. Neuropsychopharmacology. 2020 Jul;45(8):1297-1305.

Gonzales, R. A., Job, M. O., and Doyon, W. M. (2004). The role of mesolimbic dopamine in the development and maintenance of ethanol reinforcement. Pharmacology & therapeutics, 103(2), 121-146.

Gruber S.A., Yurgelun-Todd D.A. (2001) Neuropsychological Correlates of Drug Abuse. In: Kaufman M.J. (eds) Brain Imaging in Substance Abuse. Forensic Science and Medicine. Humana Press, Totowa, NJ.

Grüsser, S. M. et al. (2004) 'Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics', Psychopharmacology.

Hillemacher, T. (2011). Biological mechanisms in alcohol dependence—new perspectives. Alcohol and alcoholism, 46(3), 224-230.

Karpyak, V. M., Romanowicz, M., Schmidt, J. E., Lewis, K. A., & Bostwick, J. M. (2014). Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *38*(1), 9-26.

Javorka, M., Javorkova, J., Tonhajzerova, I., & Javorka, K. (2005). Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clinical physiology and functional imaging*, *25*(5), 270-274.

Karim, N., Hasan, J. A., and Ali, S. S. (2011). Heart rate variability-a review. Journal of Basic & Applied Sciences, 7(1).

Kimura, M., and Higuchi, S. (2011). Genetics of alcohol dependence. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 65(3), 213-225.

Kotianova, A., Kotian, M., Slepecky, M., Chupacova, M., Prasko, J., & Tonhajzerova, I. (2018). The differences between patients with panic disorder and healthy controls in psychophysiological stress profile. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 43

Kumar, J. S. and Bhuvaneswari, P. (2012) 'Analysis of electroencephalography (EEG) signals and its categorization - A study', in Procedia Engineering.

Lezak, M. 1995. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press.

López-Caneda, E. et al. (2017) 'The brain of binge drinkers at rest: Alterations in theta and beta oscillations in first-year college students with a binge drinking pattern', Frontiers in Behavioral Neuroscience.

Ludwig, A. M. (1986) 'Pavlov's "bells" and alcohol craving', Addictive Behaviors.

Mantsch, J. R., Baker, D. A., Funk, D., Lê, A. D., & Shaham, Y. (2016). Stress-induced reinstatement of drug seeking: 20 years of progress. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 335-356.

Mayo, L. M., & De Wit, H. (2015). Acquisition of responses to a methamphetamine-associated cue in healthy humans: self-report, behavioral, and psychophysiological measures. *Neuropsychopharmacology*, *40*(7), 1734-1741.

Mayo, L. M., & De Wit, H. (2016). Acquisition of conditioned responses to a novel alcohol-paired cue in social drinkers. *Journal of studies on alcohol and drugs*, *77*(2), 317-326.

McCUSKER, C. G., & Brown, K. (1995). Cue-exposure to alcohol-associated stimuli reduces autonomic reactivity, but not craving and anxiety, in dependent drinkers. *Alcohol and alcoholism*, *30*(3), 319-327.

McReynolds, J. R., Vranjkovic, O., Thao, M., Baker, D. A., Makky, K., Lim, Y., & Mantsch, J. R. (2014). Beta-2 adrenergic receptors mediate stress-evoked reinstatement of cocaine-induced conditioned place preference and increases in CRF mRNA in the bed nucleus of the stria terminalis in mice. *Psychopharmacology*, *231*(20), 3953-3963.

Mukherjee, S. (2013). Alcoholism and its effects on the central nervous system. Current neurovascular research, 10(3), 256-262.

Nagai, Y., Jones, C. I. and Sen, A. (2019) 'Galvanic Skin Response (GSR)/Electrodermal/Skin Conductance Biofeedback on Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis', Frontiers in Neurology.

Novaesb, P. J. C. M. A. (2004). Neurocognitive assessment in alcohol abuse and dependence: implications for treatment. Rev Bras Psiquiatr, 26(Supl I), 23-27.

Parsons, O. A. (1998). Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 22(4), 954-961.

Piccirillo, G., ELVIRA, S., VIOLA, E., BUCCA, C., DURANTE, M., RAGANATO, P., & MARIGLIANO, V. (1998). Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in hypertensive subjects with symptoms of anxiety. *Clinical Science*, *95*(1), 43-52.

Pomerleau, O. F. et al. (1983) 'Reactivity to alcohol cues in alcoholics and non-alcoholics: Implications for a stimulus control analysis of drinking', Addictive Behaviors.

Rajan, I., Murthy, P. N. V., Ramakrishnan, A. G., Gangadhar, B. N., & Janakiramaiah, N. (1998). Heart rate variability as an index of cue reactivity in alcoholics. *Biological psychiatry*, *43*(7), 544-546.

Remedios, J. et al. (2014) 'Pavlovian-conditioned alcohol-seeking behavior in rats is invigorated by the interaction between discrete and contextual alcohol cues: Implications for relapse', Brain and Behavior.

Ruediger, H., Seibt, R., Scheuch, K., Krause, M., & Alam, S. (2004). Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *Journal of human hypertension*, *18*(5), 307-315.

Sachdeva, A., Choudhary, M., and Chandra, M. (2015). Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 9(9), VE01.

Sciascia, J. M. et al. (2015) 'Alcohol-seeking triggered by discrete pavlovian cues is invigorated by alcohol contexts and mediated by glutamate signaling in the basolateral amygdala', Neuropsychopharmacology.

Shalev, U., Morales, M., Hope, B., Yap, J., & Shaham, Y. (2001). Time-dependent changes in extinction behavior and stress-induced reinstatement of drug seeking following withdrawal from heroin in rats. *Psychopharmacology*, *156*(1), 98-107.

Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K. A., Bergquist, K., Bhagwagar, Z., & Siedlarz, K. M. (2009). Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*, *34*(5), 1198-1208.

Söderpalm, B., and Ericson, M. (2011). Neurocircuitry involved in the development of alcohol addiction: the dopamine system and its access points. In Behavioral neurobiology of alcohol addiction (pp. 127-161). Springer, Berlin, Heidelberg.

Tamburin, S., Dal Lago, D., Armani, F., Turatti, M., Saccà, R., Campagnari, S., & Chiamulera, C. (2021). Smoking-related cue reactivity in a virtual reality setting: association between craving and EEG measures. *Psychopharmacology*, *238*(5), 1363-1371.

Trela, C. J., Hayes, A. W., Bartholow, B. D., Sher, K. J., Heath, A. C., & Piasecki, T. M. (2018). Moderation of alcohol craving reactivity to drinking-related contexts by individual differences in alcohol sensitivity: An ecological investigation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *26*(4), 354.

Usui, H., & Nishida, Y. (2017). The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PloS one*, *12*(8), e0182611.

Van Hedger, K., Keedy, S. K., Mayo, L. M., Heilig, M., & de Wit, H. (2018). Neural responses to cues paired with methamphetamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, *43*(8), 1732-1737.

Weissenborn, R., & Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. Psychopharmacology, 165(3), 306-312.

Wetherill, L., Agrawal, A., Kapoor, M., Bertelsen, S., Bierut, L. J., Brooks, A., and Le, N. (2015). Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample. Addiction biology, 20(3), 617-627.