

## Znaczenie układu kanabinoidowego w mechanizmie działania alkoholu

The importance of cannabinoid agonists in mechanism action of ethanol

**Marta Ćwiek, Wanda Dyr**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

**Abstract** – Cannabinoid system is an important element of the complex internal mechanism of drinking control. A particular role in the mechanism is played by cannabinoid receptor agonists.

The first cannabinoid agonist,  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol), has been isolated from *Cannabis sativa*, which is used to get marihuana, containing around 60 cannabinoids.

Two types of cannabinoid receptors have been found in the cannabinoid system –  $CB_1$  and  $CB_2$ . The  $CB_1$  receptors are important for the control of alcohol intake. It is known from earlier research that cannabinoid agonists have definite influence on the alcohol intake by experimental animals. It follows from our research that the administration of  $CB_1$  receptors agonist – WIN 55,212-2 or CP 55-940, increases the ethanol intake by alcohol preferring rats (WHP – Warsaw High Preferring). Both agents caused the dose-dependent increase in the ethanol consumption. It has been shown that the administration of 2 mg/kg WIN 55,212-2 and 30  $\mu$ g/kg CP 55-940 increased the alcohol consumption by animals up to 70–90% compared to the control values.

**Key words:** WHP rats, cannabinoids, cannabinoid agonists, ethanol intake

**Streszczenie** – Układ kanabinoidowy stanowi ważny składnik złożonego wewnętrznego systemu kontroli picia. Szczególną rolę w tym systemie mają agoniści kanabinoidowi.

Pierwszego agonistę,  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol), wyizolowano z *Cannabis sativa*, z której pozyskuje się marihuanę zawierającą około 60 kanabinoidów.

W układzie kanabinoidowym odkryto 2 typy receptorów kanabinoidowych  $CB_1$  i  $CB_2$ . W mechanizmie uzależnienia od alkoholu ważną rolę odgrywają receptory  $CB_1$ . Z wcześniejszych badań wynika, że agoniści receptorów  $CB_1$  wywierają wyraźny wpływ na picie alkoholu przez zwierzęta doświadczalne.

Z badań własnych wynika, że WIN 55-212,2, agonista receptorów  $CB_1$ , w zależności od dawki w sposób statystycznie znamienny zwiększał picie alkoholu u szczurów preferujących alkohol (WHP – Warsaw High Preferring). Z trzech badanych dawek, tj. 0,5, 1,0 i 2,0 mg/kg, tylko dawka 2,0 mg/kg zwiększała picie w porównaniu do wartości kontrolnych, natomiast dawka 0,5 i 1,0 mg/kg pozostawała bez wpływu. Drugi agonista, CP 55-940, wykazywał się znacznie większą siłą działania, ponieważ

w dawce 10 i 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nasilał picie alkoholu u szczurów WHP, natomiast dawka 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nie zmieniła znacząco swojego działania w porównaniu do wartości kontrolnych. Można zatem stwierdzić, że oba typy agonistów receptorów  $\text{CB}_1$  wyraźnie nasilają picie u szczurów linii WHP.

**Słowa kluczowe:** szczury WHP, kanabinoidy, agoniści kanabinoidowi, picie etanolu

## WSTĘP

Biorąc pod uwagę fakt, że alkoholizm przybrał rozmiary palącego problemu społecznego, badania nad mechanizmami jego powstawania oraz możliwościami leczenia wydają się jak najbardziej uzasadnione i godne uwagi. Leczenie uzależnienia od alkoholu jest trudne ze względu na stopień skomplikowania i złożoność działania etanolu w organizmie, zwłaszcza w mózgu, z czym wiąże się szereg zróżnicowanych objawów i skutków w postaci zależności fizycznej i psychicznej (1, 2).

Alkohol wpływa stymulująco na uwalnianie noradrenaliny, szczególnie w miejscu sinawym (*locus coeruleus*) oraz na działanie GABA. Zwiększa pobudzający wpływ GABA na kanał chlorowy, co powoduje jego otwarcie i wnikanie jonów chlorowych do wnętrza komórki (2). Długotrwałe podawanie alkoholu etylowego uwrażliwia receptory dopaminergiczne  $\text{D}_2$  (2). Funkcja mesolimbicznego układu dopaminergicznego jest kontrolowana przez wiele receptorów, jak receptory serotoninowe, opioidowe, GABA (3). Farmakologiczna stymulacja receptorów GABA-B, zlokalizowanych w VTA (*Ventral Tegmental Area*) na ciałach komórkowych neuronów dopaminergicznych, wywiera hamujące działanie na mesolimbiczną neurotransmisję dopaminergiczną (3).

Leczenie (poza farmakologicznym wywoływaniem zatrucia aldehydem octowym, co ma budzić wstręt do alkoholu) polega na sztucznym przywracaniu równowagi między neuroprzekaznikami, zaburzonej przez nadmierną aktywację lub dezaktywację różnych grup neuronów na skutek działania alkoholu etylowego. Leki stosowane do tej pory w terapii alkoholizmu działają właśnie poprzez te układy: dopaminergiczny (bromokryptyna), adrenergiczny (klonidyna) oraz serotonergiczny (fluoksetyna, buspiron) (2). W badaniach nad mechanizmem działania alkoholu coraz większą uwagę poświęca się kanabinoidom mogącym mieć znaczenie w farmakoterapii choroby alkoholowej.

Nazwa kanabinoidy pochodzi od nazwy konopi siewnych (*Cannabis sativa*), w których odkryto około 60 różnych związków działających na receptory, później nazwane kanabinoidowymi. Najpopularniejszymi zażywanyymi formami są marihuana i haszysz. Jako pierwszy odkryto  $\Delta^9\text{THC}$  – tetrahydrokanabinol (4), którego jest najwięcej (0,1–2,7 % w marihuanie, 4–10% w haszyszu), inne to np. kanabinol, kanabidiol, kanabigerol, kanabuchromen, pozostałych jest znacznie mniej (5). Medyczne właściwości konopi zostały dostrzeżone już około 5000 lat temu w Indiach i Chinach. Obecnie na całym świecie duża ich część jest wykorzystywana nielegalnie do wytwarzania środków halucynogennych. Marihuana, a dokładniej substancje czynne w niej zawarte, zwłaszcza  $\Delta^9\text{THC}$ , poza niebezpiecznym działaniem halucynogennym, ma właściwości przeciwbólowe, przeciwreumatyczne,

przeciwgorączkowe, rozkurczowe, ponadto łagodzi objawy migreny oraz mdłości i wymioty, wywołane przez leki przeciwnowotworowe, zmniejsza ruchy jelit w bieguncie.  $\Delta^9$  THC poprawia też apetyt u chorych na AIDS (6).

Odkryto 2 typy receptorów kanabinoidowych, które różnią się budową, miejscem występowania i pełnią funkcją (7). Receptory  $CB_1$  są zlokalizowane w centralnym układzie nerwowym, natomiast receptory  $CB_2$  występują głównie w układzie immunologicznym. Najnowsze dane z literatury wskazują na występowanie receptorów  $CB_2$  w mózgu (8, 9). Receptory  $CB_1$  powiązane z białkami G hamują cyklazę adenylogową, regulują kanały  $Ca^{2+}$  typu N, kanały  $K^+$ . Receptory  $CB_2$ , podobnie jak receptory  $CB_1$ , są powiązane również z białkami typu G (7). W mechanizmie działania alkoholu istotną rolę pełnią receptory  $CB_1$ . Przy użyciu odpowiednich agonistów lub antagonistów tych receptorów możemy wpływać na poziom spożycia alkoholu przez zwierzęta doświadczalne.

## PODZIAŁ KANABINOIDÓW

Kanabinoidy można podzielić na 4 podstawowe grupy. Do klasycznych agonistów należy  $\Delta^9$  THC i grupa pochodnych dibenzopiranyowych. Przedstawicielem dwucyklicznych i trójcyklicznych pochodnych  $\Delta^9$  THC jest CP 55-940, pełny agonista receptorów  $CB_1$  (5). Trzecią grupę stanowią aminoalkilindole, do których należy silny agonista WIN 55-212,2. Inne analogi – takie jak WIN 56,098 czy WIN 54,461 – działają jako antagoniści, jednakże mają małe praktyczne znaczenie ze względu na swoje słabe działanie (6). Czwartą grupą agonistów kanabinoidowych są pochodne kwasu arachidonowego (eikosanoidy), w tym wyizolowany po raz pierwszy z mózgu ssaka endokanabinoid-anandamid, czyli arachidonyletanolamid oraz 2-arachidonyloglicerol (6, 10).

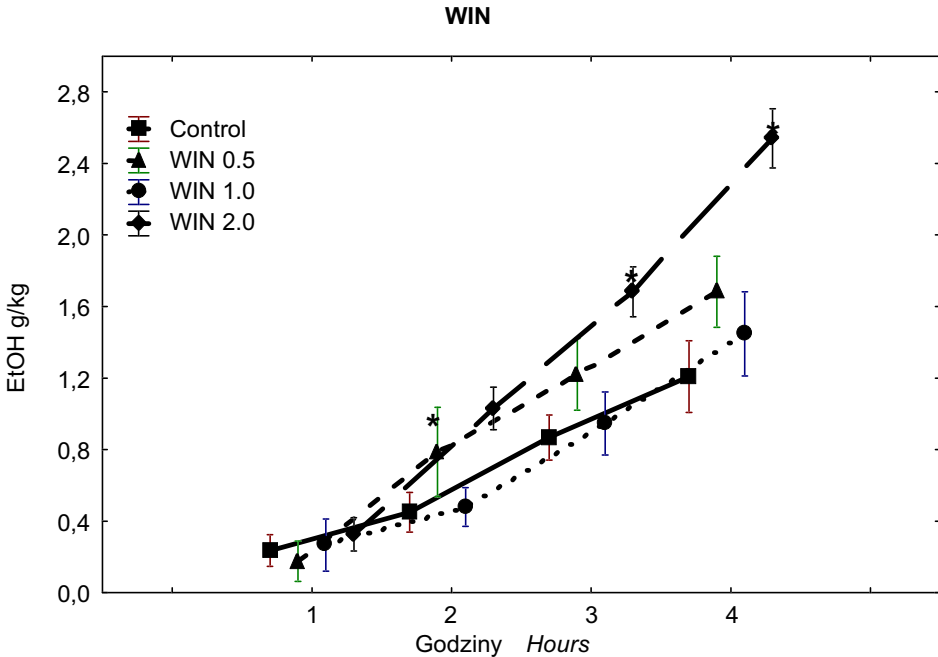
Działanie THC i syntetycznych ligandów receptorów  $CB_1$  nasunęło przypuszczenie o istnieniu endogennych kanabinoidów uczestniczących w kontroli picia alkoholu. Jako pierwszy odkryto arachidonyloglicerol (AG) oraz N-arachidonyletanolaminę (5), później z różnych struktur izolowano kolejne endokanabinoidy, np. 2-arachidonyloglicerol z jelita psa (11). Anandamid wykazuje umiarkowane powinowactwo do receptorów  $CB_1$ , a jego duża niestabilność utrudnia i komplikuje wykorzystanie w badaniach (12). Jest jednym z przykładów endokanabinoidów, które są częściowymi agonistami receptorów  $CB_1$  (13). Fakt, że endokanabinoidy i receptory kanabinoidowe znajduje się nie tylko w mózgu (14), nasuwa wiele pytań o ich rolę w organizmie i powiązanie z mechanizmami uzależnień.

Długotrwałe działanie alkoholu powoduje wzrost endokanabinoidów, a mianowicie arachidonyletanolamidu i arachidonyloglicerolu w kulturach komórkowych SK-N-SH (15). W wyniku przewlekłego działania występuje *down-regulacja* receptorów  $CB_1$ , która została wykazana u myszy (15). *Down-regulacja* może być rezultatem nadmiernej stymulacji receptorów  $CB_1$  jako efekt zwiększonej syntezy endokanabinoidów pod wpływem alkoholu (10).

## WPLYW AGONISTÓW KANABINOIDOWYCH NA PICIE ALKOHOLU

Jednorazowe podanie WIN 55,212-2 lub CP 55-940, agonisty receptorów CB<sub>1</sub>, wyraźnie zwiększa picie alkoholu przez szczury linii preferujących alkohol (16, 17). W modelu zwierzęcym wykazano wzrost spożycia alkoholu aż o 70–90% po podaniu 2 mg/kg WIN 55,212-2 i 30 µg/kg CP 55-940 w porównaniu do wartości kontrolnych. Szczury w reakcji instrumentalnej po podaniu CP 55-940 wykonywały wzmoczoną pracę w celu zdobycia alkoholu w płynnej substancji o smaku piwa, zawierającej 4,5% etanolu. Efekt ten został całkowicie zniesiony przez wcześniejsze podanie SR 141716, antagonisty receptora CB<sub>1</sub> (18).

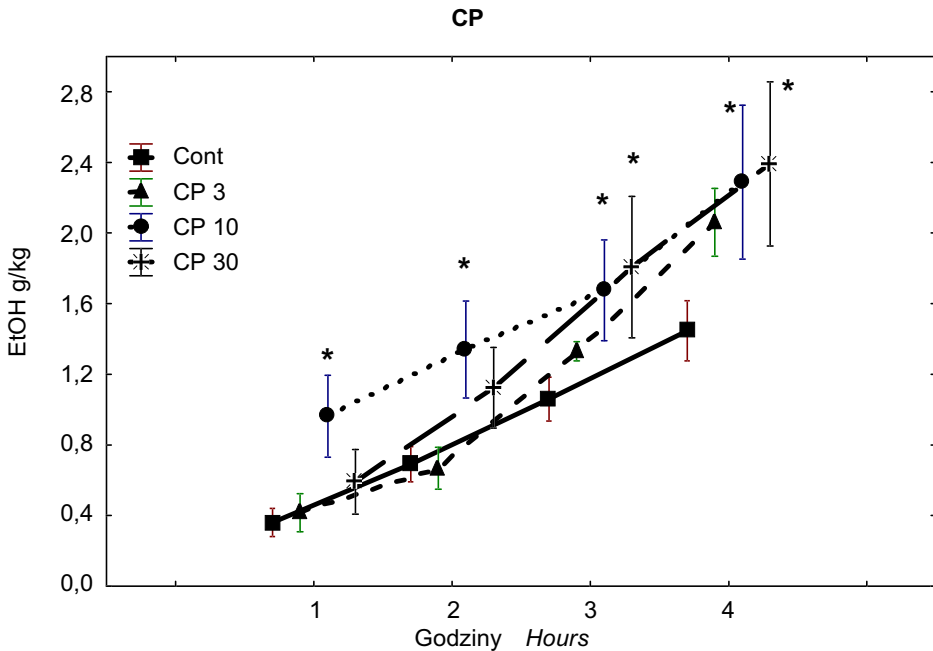
Z badań własnych wynika, że WIN 55-212,2, w zależności od dawki, w sposób statystycznie znamieny zwiększał picie alkoholu u szczurów preferujących alkohol (WHP – Warsaw High Preferring). Z trzech badanych dawek, tj. 0,5, 1,0 i 2,0 mg/kg, tylko dawka 2,0 mg/kg zwiększała picie, w porównaniu do wartości kontrolnych, natomiast dawka 0,5 i 1,0 mg/kg pozostawała bez wpływu (rys. 1). Drugi agonista, CP 55-940, wykazywał się znacznie większą siłą działania, ponieważ w dawce 10 i 30 µg/kg nasilał picie alkoholu u szczurów WHP, natomiast dawka 3 µg/kg nie zmieniała znacząco swojego działania w porównaniu do wartości



Rys. 1.

Picie alkoholu w g/kg przez szczury WHP po iniekcji agonisty receptorów CB<sub>1</sub>, WIN 55-212,2 w dawce 0,5, 1,0, 2,0 mg/kg, \*p<0,05 vs kontrola.

Ethanol intake g/kg by WHP rats after administration of CB<sub>1</sub> receptor agonist, WIN 55-212.2 in doses 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg, \*p<0.05 vs control



Rys. 2.

Picie alkoholu w g/kg przez szczury WHP po iniekcji agonisty receptorów  $CB_1$ , CP 55-940 w dawce 3, 10, 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , \* $p < 0,05$  vs kontrola

Ethanol intake g/kg by WHP rats after administration of  $CB_1$  receptor agonist, CP 55-940 in doses 3, 10, 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , \* $p < 0.05$  vs control

kontrolnych (rys. 2). Można zatem stwierdzić, że obaj agoniści wyraźnie nasilają picie u szczurów linii WHP. Badania przeprowadzone na szczurach WHP stanowią swego rodzaju uzupełnienie i poszerzenie badań innych naukowców (16) nad rolą kanabinoidów. Z danych eksperymentalnych wynika, że agoniści i antagoniści kanabinoidowi działają przeciwstawnie. W modelach zwierzęcych wykazano, że rimonabant zmniejszał spożycie alkoholu (19), a rimonabant podany na 20 minut przed zastosowaniem agonisty CP 55-940 hamował wzrost spożycia alkoholu, obserwowany w badaniach z zastosowaniem samego agonisty (16, 17).

## INTERAKCJE UKŁADU KANABINOIDOWEGO

Odkrycie THC, zawartego w konopiach, stworzyło możliwości opracowania jego syntetycznych pochodnych, które stały się narzędziem badawczym nad rolą układu kanabinoidowego w mechanizmie kontroli różnych procesów (14, 18, 20, 21) zachodzących w żywym organizmie. W procesie powstawania uzależnienia od alkoholu ważną rolę odgrywa układ dopaminergiczny, a także serotoniner-giczny, opioidowy (22, 23, 24, 25). Neuronalna kontrola nad ilością spożywanego

alkoholu jest złożonym mechanizmem, w którym ściśle współuczestniczą różne układy neuroprzekaznikowe.

Przez dość długi czas kanabinoidy były postrzegane jako leki o słabym potencjale uzależniającym, jednakże w zwierzęcych modelach samopodawania wykazano, że myszy z zastosowaniem tego testu pobierają agonistów w ilościach zbliżonych do klasycznych środków uzależniających, jak np. kokaina, amfetamina, morfina i nikotyna (26). Wykazano, że właściwości wzmacniające kanabinoidów są efektem stymulacji receptorów CB<sub>1</sub> (2) Z danych z literatury wynika, że nagradzające właściwości kanabinoidów i opioidów mogą mieć funkcjonalne powiązanie. Jak wykazują badania, myszy pozbawiane receptora CB<sub>1</sub> (*knock-out*) nie rozwijają zależności morfinowej i nie pobierają morfiny w procedurze samopodawania (27). Badania te dowodzą, że receptory CB<sub>1</sub> odgrywają znaczącą rolę w działaniu wzmacniającym morfiny. W eksperymentach Cossu i wsp. (26) zastosowano model dożylnego samopodawania morfiny, kokainy, amfetaminy i nikotyny u myszy genetycznie pozbawionych receptorów CB<sub>1</sub>. Proces samopodawania morfiny jest u tych myszy zahamowany, podczas gdy u myszy dzikich szczepów morfina była podawana w ilościach znaczących. Natomiast kokaina, amfetamina i nikotyna była samopodawana w tym samym stopniu, co u dzikich szczepów (28). Stąd też nasuwa się wniosek, że w przeciwieństwie do morfiny, kokainę, amfetaminę i nikotynę myszy pobierają dożylnie w takim samym stopniu, niezależnie od obecności czy braku receptora CB<sub>1</sub> (25).

W zjawisku nadużywania leków stwierdzono występowanie podobieństwa i interakcji między układem opioidowym i kanabinoidowym. Wielokrotna iniekcja heroiny powoduje behawioralną sensytyzację u szczurów po podaniu WIN 55-212.1, agonisty receptora CB<sub>1</sub> (29). Efekt ten był hamowany przez uprzednie podanie SR 141716A i naloksonu (26). Podobne stwierdzenia nasunęły się w innych badaniach, w których antagonistą kanabinoidowy zmniejszał samopodawanie morfiny, natomiast agonista receptorów CB<sub>1</sub> wyraźnie je nasilał. Dane te potwierdzono w badaniach z użyciem myszy (*knock-out*) pozbawionych receptorów CB<sub>1</sub> (25). Z kolei, morfina zmniejsza objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego, natomiast alkohol łagodzi morfinowy zespół abstynencyjny (2). Jest to kolejne potwierdzenie zaangażowania systemu opioidowego w wewnętrzny system kontroli pobierania alkoholu.

## PODSUMOWANIE

Agoniści kanabinoidowi receptorów CB<sub>1</sub> są narzędziem farmakologicznym do badania mechanizmu uzależnień. Pierwszym z nich był THC, później stworzono jego syntetyczne odpowiedniki i z ich pomocą obserwowano działanie receptorów kanabinoidowych. Ich rola jest znacząca, ponieważ przy ich zastosowaniu udało się określić znaczenie terapeutyczne antagonistów receptorów CB<sub>1</sub>, które mogą w przyszłości stanowić potencjalną grupę leków w leczeniu uzależnień. Z uwagi na

fakt, że rozwój tolerancji na alkohol i występowanie zespołu abstynencyjnego jest jedną z głównych przyczyn powstawania uzależnienia od alkoholu, szczególnie znaczenie mogą mieć dalsze badania dotyczące wpływu kanabinoidów na te zjawiska.

Dostępne modele zwierzęce, w których wyselekcjonowane linie szczurów preferują lub też nie spontanicznie picie alkoholu, możliwie najwierniej odwzwierciedlają uzależnienie od alkoholu, jego przebieg i skutki. Takie modele pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników obserwacji działania leków i ewentualnych skutków ubocznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Gumułka WS (1991) Zależności lekowe. W: Kostowski W, Kubikowski P (red.) *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*, 3 wyd. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.
2. Kostowski W (1991) Alkohol etylowy i inne alkohole. W: Kostowski W, Kubikowski P (red.) *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*, 3 wyd. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.
3. Kalivas PW (1993) Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research*, 18, 75–113.
4. Adams JB, Martin BR (1996) Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91, 1585–1614.
5. Nocerino E, Amato M, Izzo AA (2000) Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia*, 71, 10–12.
6. Childers SR, Breivogel CS (1998) Cannabis and endogenous cannabinoid system. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 173–181.
7. Pertwee RG (1997) Pharmacology of Cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> Receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 129–180.
8. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, Uhl GR (2006) Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Research*, 1071, 10–23.
9. Ashton J, Friberg D, Darlington C, Smith PF (2006) Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: An immunohistochemical study. *Neuroscience Letters*, 396, 113–116.
10. Howlett AC (1998) The CB<sub>1</sub> Cannabinoid Receptor in the brain. *Neurobiology of Disease*, 5, 405–416.
11. Gallate JE, Saharow T, Mallet PE, McGregor JS (1999) Increased motivation for beer in rats following administration of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 370, 233–240.
12. Deutsch DG, Chin SA (1993) Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, cannabinoid receptor agonist. *Biochemical Pharmacology*, 50, 83–90.
13. Breivogel CS, Scates SM, Beletskaya JO, Lowery OB, Aceto MD, Martin BR (2003) The effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol physical dependence on brain cannabinoid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 459, 139–150.
14. Hillard CJ (2000) Biochemistry and pharmacology of endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol. *Prostaglandins and other Lipid Mediators*, 61, 3–18.
15. Nacissila M, Pierrefiche O, Ledent C, Daoust M (2004) Decreased alcohol self-administration and increased alcohol sensitivity and withdrawal in CB1 receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 46, 243–253.
16. Colombo GC, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL (2002) Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring rats. *Psychopharmacology*, 159, 181–187.

17. Colombo GC, Serra S, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL (2005) Endocannabinoid system and alcohol addiction: pharmacological studies. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 369–380.
18. Gallate JE, Saharow T, Mallet PE, McGregor JS (1999) Increased motivation for beer in rats following administration of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 370, 233–240.
19. Colombo G, Agabio R, Fa M, Guano L, Lobina C, Loche A, Reali R, Gessa GL (1998) Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol & Alcoholism*, 33, 126–130.
20. Gaomi J, Mechoulam R (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646–1647.
21. Howlett AC (1984) Inhibition of neuroblastoma adenylyl cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sciences*, 35, 532–538.
22. Colombo GC, Serra S, Vacca G, Carai M, Gessa GL (2004) Suppression by baclofen of the stimulation of alcohol intake induced by morphine and WIN 55212,2 in alcohol preferring rats. *European Journal of Pharmacology*, 492, 189–193.
23. Manzanares J, Corchero R, Romero J, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA (1999) Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 287–294.
24. Navarro M, Carrera MRA, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L (2001) Functional interaction between opioid and cannabinoid system in drug self-administration. *Journal of Neuroscience*, 21, 5344–5350.
25. Tanda G, Pontieri FE, DiChiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common  $\mu$  opioid receptor mechanism. *Science*, 276, 2048–2050.
26. Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, Gessa GL, Fratta W (1998) Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naïve mice. *Neuroscience*, 85 (2), 327–330.
27. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert J-F, Basler F, Böhme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB<sub>1</sub> receptor knockout mice. *Science*, 283, 401.
28. Cossu G, Ledent C, Fattore L, Imperato A, Böhme GA, Parmentier R, Fratta W (2001) Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioral Brain Research*, 118, 61–65.
29. Pontieri FE, Monnazzi P, Scontrini A, Buttarelli FR, Patacchioli FR (2001) Behavioral sensitization to WIN 55212,2 in rats pretreated with heroin. *Brain Research*, 898, 178–180.

Adres do korespondencji

Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. (022) 4582 728

e-mail wdyr@ipin.edu.pl

otrzymano 31.07.07

przyjęto do druku 25.09.07