

OD MOTYWACJI DO „NAGRODY” EKSPERYMENTALNE MODELE „GŁODU” I NAWROTÓW PICIA ALKOHOLU ETYLOWEGO

Eliza Koroś*, Przemysław Bieńkowski*, Wojciech Kostowski
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

FROM MOTIVATION TO REWARD: EXPERIMENTAL MODELS OF ALCOHOL CRAVING AND RELAPSES TO ALCOHOL DRINKING

ABSTRACT – Alcohol dependence is a protracted syndrome of mental and somatic disturbances with intermittent periods of deterioration and remissions. The symptoms of psychological dependence are of crucial importance to the diagnosis of alcoholism. Working out an animal model of alcoholism should include references to the clinically important phenomena related to psychological dependence – such as loss of control, compulsive seeking and craving for alcohol, and drinking relapses. Unfortunately, no clinically adequate animal model of alcohol dependence has yet been developed. Constructing a model, which would take into account not only quantitative aspects of drinking but primarily the increased motivational value of alcohol, still presents a challenge. This paper outlines the present directions in developing new, pre-clinical models of alcoholism. Particular attention is given to a model of chronic, spontaneous and reoccurring alcohol drinking, as well as to the procedures of alcohol self-administration, extinction and reinstatement of behavioral responses rewarded with alcohol administration.

Key words: ethanol, craving, relapse, animal models of alcoholism.

Środki uzależniające, takie jak kokaina, heroina, LSD, nikotyna czy etanol, pomimo, iż są związkami o różnorodnej budowie chemicznej i odmiennym działaniu farmakologicznym, posiadają szereg cech wspólnych. Wszystkie prowadzą do rozwoju uzależnienia, wpływając na procesy odpowiedzialne za regulację funkcji emocjonalnych i zachowań motywacyjnych. Początkowo, zażywane są przede wszystkim ze względu na wywoływanie przyjemnych doznań: pozwalają pozbyć się lęku, nieśmiałości, zaspokajają ciekawość, wprowadzają w dobry nastrój. Po pewnym czasie, przyjmowane są już nie dla zabawy czy eksperymentowania, ale w celu uzyskania określonego stanu psychicznego. Niepostrzeżenie zajmują centralne miejsce w życiu zażywających je osób. Manifestuje się to między innymi upośledzeniem lub brakiem

* Autorzy byli stypendystami Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej

kontroli nad zachowaniami związanymi z poszukiwaniem substancji uzależniającej (3).

Osobę uzależnioną charakteryzuje skupienie całej aktywności życiowej na zdobywaniu i zażywaniu narkotyku. Inne zachowania, istotne dla przetrwania jednostki, zaczynają mieć dla niej coraz mniejsze znaczenie motywacyjne. W przypadku osoby uzależnionej od alkoholu prowadzi to do sytuacji, w której zachowanie zdominowane jest przez poszukiwanie alkoholu i niekontrolowane picie (2).

Etanol zajmuje szczególne miejsce wśród środków uzależniających. Z jednej strony określanemu bywa jako „słaby” narkotyk, gdyż do wywołania działania farmakologicznego potrzebne są duże, liczone w gramach na kilogram masy ciała, ilości alkoholu. Z drugiej strony, to właśnie etanol najczęściej (poza nikotyną) bywa przyczyną uzależnień (11). Stanowi nie tylko źródło poważnych, groźnych dla życia szkód zdrowotnych, ale także znacznych problemów społecznych i ekonomicznych (1, 3, 61).

Uzależnienie od alkoholu etylowego: definicje i kryteria diagnostyczne

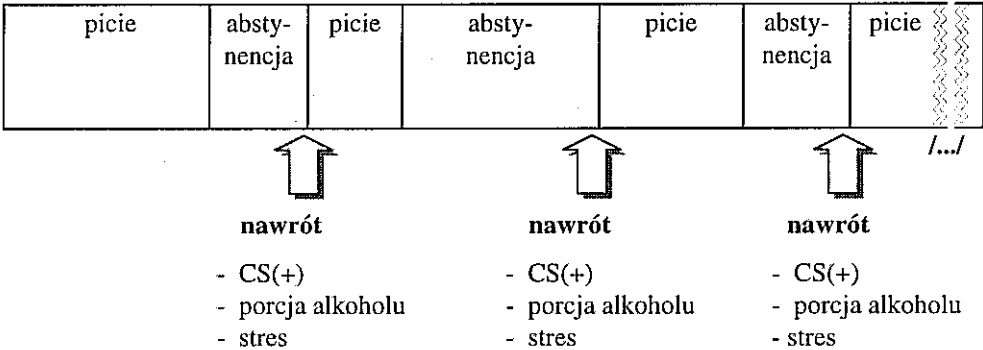
Uzależnienie od alkoholu etylowego, zgodnie z definicją, jest zespołem zaburzeń psychicznych i somatycznych z naprzemiennie występującymi okresami zaostrzeń (ciągi picia) i remisji (abstynencja) (10). Uzależnienie od alkoholu jest zatem typowym schorzeniem przewlekłym i nawracającym (2). Złożony jego charakter może obejmować zarówno cechy zależności somatycznej („fizycznej”), jak i psychicznej (2, 3).

Komponent somatyczny uzależnienia wiąże się ze zmianami neuroadaptacyjnymi prowadzącymi do rozwoju tolerancji oraz do wystąpienia objawów zespołu abstynencyjnego (z ang. *withdrawal syndrome*) po odstawieniu alkoholu. U podłoża wspomnianych procesów neuroadaptacyjnych leżą wielokierunkowe zmiany w strukturze błon komórkowych (27), niektórych układach neuroprzekaznikowych, receptorach błonowych, kanałach jonowych oraz wewnątrzkomórkowych mechanizmach przekazywania informacji (24, 25, 36).

Komponent psychiczny uzależnień, w tym uzależnienia alkoholowego, charakteryzuje przede wszystkim utrata kontroli nad piciem (*loss of control*), „głód” alkoholu (*craving*) oraz zaburzenia behawioralne polegające na kompulsywnym poszukiwaniu środka uzależniającego (*compulsive drug-seeking behaviour*) (3).

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przedstawionymi w 10. wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Przyczyn Zgonów (ICD-10), jak i klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV) *decydującymi dla rozpoznania uzależnienia od alkoholu są objawy zależności psychicznej*, natomiast występowanie objawów tzw. zależności „fizycznej” nie jest warunkiem ani niezbędnym, ani wystarczającym do postawienia diagnozy (3, 29). Podobnie, sam fakt spożywania dużych ilości alkoholu nie wystarcza do rozpoznania uzależnienia, gdyż czasowe zaprzestanie picia lub ograniczenie ilości wypijanego trunku nie wydaje się stanowić problemu dla znacznej części alkoholików. Większość z nich ma za sobą liczne okresy spontanicznej, często długotrwałej, abstynencji. Problemem jest natomiast niemożność utrzymania abstynencji i zapanowania nad chęcią spożycia alkoholu, co może prowadzić do nawrotu picia nawet po latach remisji (3, 40, 51).

Ryc. 1. Naturalny przebieg uzależnienia od alkoholu



CS(+) – bodźce warunkowe kojarzone wcześniej z alkoholem
porcja alkoholu – pierwszy „kieliszek” alkoholu po okresie abstynencji
(z ang. *priming dose*)

Charakterystyka uzależnienia psychicznego: znaczenie „głodu” alkoholu i nawrotów picia

Jeszcze do niedawna tradycyjne podejście do alkoholizmu koncentrowało się na usuwaniu powikłań medycznych, a nie na leczeniu istoty choroby. Należy podkreślić, że alkoholizm to znacznie więcej niż jedynie zatrucie organizmu. Samo wyeliminowanie uzależnienia somatycznego poprzez detoksykację, czyli zniesienie objawów zespołu abstynencyjnego, nie prowadzi do pokonania nałogu (51). Pozbawiony motywacji i dalszej pomocy pacjent nie jest mniej „uzależniony”, mimo przeżycia kilku tygodni w abstynencji (3, 51). Co więcej, istnieją doniesienia świadczące o zależności między natężeniem odczuwanego „głodu” alkoholu a liczbą detoksykacji (41).

Nawrót (*relapse*) – powrót do picia po okresie dłuższej abstynencji – jest wg niektórych teorii (40, 43, 56) związany z występowaniem subiektywnego „głodu” alkoholu (*craving*). Zjawisko nawrotów jest istotnym problemem – medycznym i ekonomicznym – w przebiegu każdego uzależnienia ze względu na duże prawdopodobieństwo powrotu do nałogu pacjentów kończących pełny cykl leczenia.

Według ostrożnych szacunków, częstość nawrotów w ciągu pierwszych 12 miesięcy od momentu zaprzestania picia sięga 75-90%, nawet u silnie zmotywowanych osób podejmujących aktywnie próbę leczenia (63, 68, 69). Pojęcie nawrotu obejmuje procesy, które rozpoczynają się znacznie wcześniej niż w momencie pierwszego kontaktu abstynenta z alkoholem. Ponadto, nawrót nie kończy się na wypiciu „pierwszego kieliszka”. Analizując zjawisko nawrotu należy więc zwrócić uwagę na cały okres abstynencji (3).

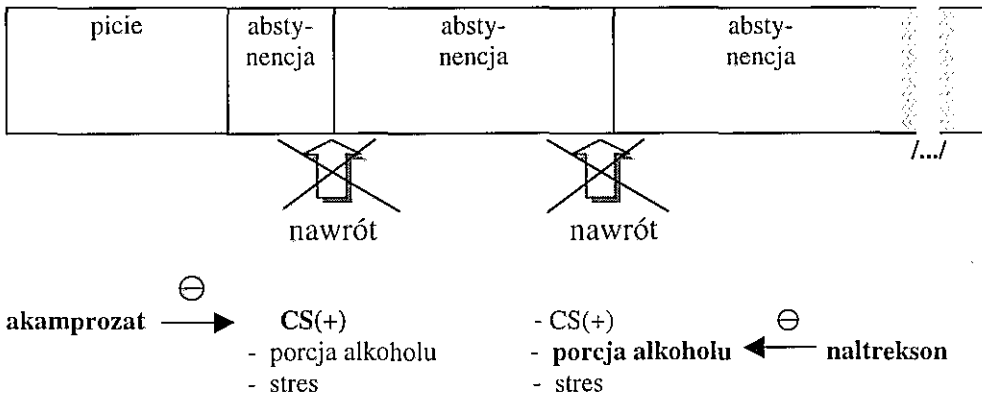
Nawroty picia występują często w sytuacjach, w których pojawiają się bodźce warunkowe kojarzone z wcześniejszym spożywaniem alkoholu. Podobnie, spożycie pojedynczej porcji alkoholu („wpadka”, *lapse*) jest często przyczyną dalszego niekontrolowanego picia (44, 54). U znacznej części badanych widok i zapach alkoholu oraz

spożycie małej dawki nasilały subiektywnie odczuwany „głód” alkoholu (3). Innymi czynnikami wysokiego ryzyka są negatywne stany emocjonalne oraz stres (14, 44). Badania retrospektywne wykazały, że lęk, reakcja na stres, czy obniżenie nastroju wzbudzały subiektywny „głód” alkoholu u około 75% badanych i prowadziły do nawrotu u ponad 50% z nich (49).

Badania farmakologiczne prowadzone w warunkach klinicznych skoncentrowane są obecnie na poszukiwaniu sposobów skutecznego zapobiegania nawrotom picia. Spośród wielu badanych substancji, tylko dwa związki, akamprozat i naltrekson (lub inni antagoniści receptorów opioidowych np. nalmeften), wydają się być użyteczne klinicznie. Stosowanie naltreksonu lub akamprozatu istotnie zmniejsza odsetek chorych, u których dochodzi do nawrotu picia (63, 64, 66, 69). Znacznie mniejsze znaczenie wydają się, przynajmniej w chwili obecnej, mieć środki działające na układ serotonergiczny (SSRI, agoniści receptora 5-HT_{1A}, antagoniści receptora 5-HT_{2A}) oraz kwas gamma hydroksy-masłowy (GHB) (23).

Wciąż niewyjaśniona pozostaje kwestia czy naltrekson wydłuża abstynencję jedynie przez bezpośrednią interakcję farmakologiczną z alkoholem, a ściślej z ośrodkowymi mechanizmami opioidowymi powiązanymi pośrednio z działaniem etanolu. Zgodnie z takim założeniem, stwierdzono, że korzyści ze stosowania naltreksonu odnoszą głównie ci uzależnieni, którzy łamiąc zobowiązanie abstynencji próbują pić alkohol. Brak oczekiwanych efektów sprawia, że zainteresowanie uzależnionego alkoholem wygasa (26, 50, 61). Według innej teorii, naltrekson może zmniejszać „głód” i ryzyko nawrotu picia przez hamowanie działania bodźców warunkowych skojarzonych z alkoholem (64).

Ryc. 2. Hipotezy dotyczące wpływu akamprozatu i naltreksonu na nawroty picia



CS(+) – bodźce warunkowe kojarzone wcześniej z alkoholem

porcja alkoholu – pierwszy „kieliszek” alkoholu po okresie abstynencji (z ang. *priming dose*)

Uważa się, że akamprozat ułatwia wytrwanie w abstynencji poprzez hamowanie reakcji organizmu na bodźce warunkowe kojarzone wcześniej z alkoholem i w konsekwencji – zmniejszenie subiektywnie odczuwanego „głodu” (64). Ostatnio, w celu zwiększenia skuteczności leczenia postulowane są próby łącznego stosowania naltrek-

sonu i akamprozatu. W tym przypadku chodziłoby o zmniejszenie „głodu” alkoholu (akamprozat) oraz o przerwanie „błędnego koła” wzmacniającego działania alkoholu prowadzącego do przejścia „wpadki” w pełnoobjawowy nawrót picia (naltrekson) (65). Coraz częściej sugerowane jest także łączne przyjmowanie innych związków, jak np.: łączenie naltreksonu z selektywnymi inhibitorami zwrotnymi serotoniny (13, 38), czy stosowanie innego antagonisty receptorów opioidowych nalmefenu (45).

Zwierzęce modele uzależnienia od alkoholu

Z założenia, laboratoryjny model choroby polega na sztucznym wywołaniu schorzenia lub przynajmniej pewnych jego objawów. Z oczywistych przyczyn zadaniem niezwykle trudnym jest konstrukcja właściwego i wiarygodnego, zwierzęcego modelu zaburzeń psychicznych.

Zwierzęcy model uzależnienia od alkoholu powinien, jeśli to tylko możliwe, dotyczyć samej istoty problemu, a więc zależności psychicznej (DSM IV). Przez wiele lat, konstruowano zwierzęce modele alkoholizmu odnosząc je wyłącznie do uzależnienia „fizycznego” (tolerancja, zespół abstynencyjny). Sądzono bowiem, że modelowanie uzależnienia „psychicznego” u zwierząt jest w zasadzie niemożliwe. Wydaje się, że ostatnie lata przyniosły jednak pewien postęp w tej dziedzinie (6, 7, 33, 67).

Ze względu na fakt, iż alkohol nie jest spontanicznie preferowany przez szczury, stosuje się różne procedury indukcji picia oraz metody mające na celu zwiększenie jego spożycia. Na uwagę zasługują zwłaszcza genetycznie selekcjonowane linie szczurów krzyżowanych wsobnie przez wiele pokoleń. Linie szczurów spożywających spontanicznie alkohol etylowy: P (*Preferring Rats*), HAD (*High Alcohol-Drinking*), AA (*Alko-Alkohol*), sP (*Sardinian-Preferring*), UChB (*the University of Chile B*), przydatne są do badań nad neurochemicznym i behawioralnym podłożem wzmocnionej preferencji alkoholu (21, 22, 35, 37, 42). Warto wspomnieć także o szczurach szczepu Fawn-Hooded wyselekcjonowanych w kierunku obniżonej funkcji układu serotonergicznego. Szczury te charakteryzują się wysoką preferencją alkoholu (55), podobnie zresztą jak myszy pozbawione genu kodującego receptor serotonergiczny 5-HT_{1B} (*5-HT_{1B}-knockout mice*) (12).

Trzeba jednak nadmienić, iż zasadniczym parametrem ocenianym u szczurów selekcjonowanych genetycznie w kierunku wysokiej preferencji alkoholu jest ilość wypijanego etanolu. Poza wspomnianymi manipulacjami genetycznymi znane są inne procedury indukcji picia alkoholu. Warto wspomnieć o metodach polegających na wywoływaniu zjawiska polidypsji (46), picia indukowanego brakiem pokarmu (47), czy wymuszaniu picia alkoholu stanowiącego jedyne źródło płynów (16). Jednak długotrwałe przymuszanie do spożywania etanolu prowadzi jedynie do zależności „fizycznej”, a uzależnienie „psychiczne” może się rozwinąć jedynie wtedy, kiedy zwierzęta mają wolny dostęp do wody i alkoholu (67).

Uzależnienie „psychiczne” w modelach zwierzęcych: założenia teoretyczne

Celem farmakoterapii alkoholizmu powinno być, jak w przypadku każdego innego zespołu nawracającego, wydłużenie okresu remisji, czyli podtrzymanie abstynencji

(51, 63). Niestety, większość eksperymentów przedklinicznych dotyczy inicjacji, często przymusowej i krótkoterminowego picia alkoholu. Procesy neurobiologiczne towarzyszące długotrwałemu, spontanicznemu spożyciu alkoholu, abstynencji i nawrotom picia pozostają wciąż niezbadane. Lata 80. przyniosły większe zainteresowanie mechanizmami spontanicznego picia alkoholu przez zwierzęta laboratoryjne. A obecnie uwagę farmakologów zwracają psychologiczne aspekty uzależnień (64, 67). Nadal jednak większość badań doświadczalnych nie wnika w mechanizmy kluczowych, z klinicznego punktu widzenia, zjawisk (poszukiwanie i „głód” alkoholu, niemożność wytrwania w abstynencji i nawroty picia).

Alkohol jest dla organizmów wyższych złożonym bodźcem, w działaniu którego decydujące znaczenie odgrywa efekt pozytywnego wzmocnienia. Wszystkie kategorie bodźców pozytywnie wzmacniających (alkohol, pokarm, partner seksualny) utrwalają – „wzmacniają” – te odpowiedzi behawioralne, które umożliwiają ponowienie kontaktu z bodźcem. Innymi słowy, dany typ zachowania jest utrwalany przez swoje konsekwencje (tzw. warunkowanie instrumentalne) (3, 30, 57). Należy wyraźnie podkreślić, że bodziec wzmacniający musi nie tylko przynosić organizmowi określoną korzyść („nagroda”), ale powinien też wzbudzać pozytywny stan motywacyjny wyzwalaający poszukiwanie ponownego kontaktu z bodźcem. To istotne rozróżnienie motywacji od „nagrody” jest częścią szerszej koncepcji zachowań motywacyjnych (17, 18, 30, 31). Zachowaniem motywacyjnym jest wrodzona lub wyuczona, uporządkowana sekwencja zachowań nakierowanych na zdobycie (lub uniknięcie) bodźca o potencjalnie korzystnym (lub niepożądanym) dla organizmu działaniu (17). Jak wszystkie zachowania motywacyjne, zachowania motywowane przez alkohol można podzielić na trzy fazy: (I) przygotowawczą, (II) konsumacyjną, (III) postkonsumacyjną. Faza I to poszukiwanie alkoholu skojarzone z subiektywnym „głodem” o różnym nasileniu (*seeking, wanting*). Fazę konsumacyjną stanowi picie alkoholu prowadzące do stanu nasycenia. Stan nasycenia (faza postkonsumacyjna; *reward phase, liking, satiety*) utożsamiany jest zwykle z subiektywnie odczuwanym zadowoleniem – „nagrodą” (30, 56, 58).

W fazie przygotowawczej, atrakcyjność alkoholu dla organizmu odzwierciedla potrzeba (motywacja) ponowienia kontaktu z trunkiem. Subiektywnie, ów stan motywacyjny, może, choć nie musi, przejawiać się „głodem” alkoholu. Na poziomie behawioralnym, stan motywacyjny wyraża się zachowaniem poszukiwawczym alkoholu (*drug seeking*) (6, 7, 31, 56).

Powyższe założenia teoretyczne sugerują, że uzależnienie od alkoholu i innych substancji można rozpatrywać w kategoriach patologii stanów motywacyjnych, a nie tylko dysfunkcji, wciąż mniej lub bardziej hipotetycznego, „układu nagrody” (18, 31). Być może największym paradoksem uzależnienia jest nasilające się, aż do przymusu, dążenie do zażycia substancji, której rzeczywiste działanie nagradzające jest coraz słabsze (19, 48, 56). Warto tu wspomnieć, że długotrwałe zażywanie kokainy lub alkoholu prowadzi do rozwoju tolerancji na działania nagradzające tych substancji (9, 29, 48). Mamy zatem do czynienia z narastaniem rozdźwięku między motywacją a nagrodą jako taką (56).

Fakt, że mimo rozwoju tolerancji na działanie nagradzające uzależnieni koncentrują całą energię na zdobyciu alkoholu, sugeruje patologię ośrodkowych systemów

motywacyjnych i/lub uwrażliwienie na bodźce warunkowe kojarzone z alkoholem (teoria sensytyzacji procesów motywacyjnych – Robinson i Berridge (56); teoria uczenia asocjacyjnego – Di Chiara (19)). Co ważne, wg kryteriów wspomnianej wyżej klasyfikacji DSM-IV wartość alkoholu jako bodźca motywującego zachowanie osoby uzależnionej wzrasta, zwłaszcza w porównaniu z osobami pijącymi w sposób kontrolowany. Właśnie wzrost wartości motywacyjnej (a nie „nagradzającej”) alkoholu wydaje się być zasadniczym elementem uzależnienia psychicznego (3, 18, 19, 29, 31).

Zwierzęce modele uzależnienia „psychicznego” od alkoholu

Warto podkreślić, że ilość spożywanego alkoholu nie jest właściwym parametrem oceniającym zależność „psychiczną”. Modele uzależnienia prowadzące w efekcie do wytworzenia przymusu picia mają istotne znaczenie w badaniach nad mechanizmem uzależnienia „psychicznego” od alkoholu. Mechanizm spontanicznego picia i preferencji alkoholu u szczurów można rozwinąć stosując odpowiednie techniki inicjujące np. procedurę kilkudniowego dostępu do niskich i stopniowo wzrastających stężeń alkoholu (32, 67). Można także podawać roztwory alkoholu słodzone sacharyną, którą następnie wycofuje się zwiększając zarazem stężenie etanolu. Szczególnie interesująca wydaje się jednak metoda polegająca na podawaniu do wyboru z wodą wzrastających stężeń alkoholu od 2% do 8% w fazie inicjowania, a następnie przez okres kilku miesięcy umożliwienia zwierzętom wolnego dostępu do 8% i 16% etanolu oraz wody (33, 34). Obserwuje się wówczas, przynajmniej u części zwierząt, narastanie spożycia alkoholu oraz skokowy wzrost picia pojawiający się po okresie kilkudniowego „odstawienia” etanolu, czyli wymuszonej abstynencji. Okresowe odstawienie alkoholu może prowadzić nie tylko do wzrostu ilości spożywanego etanolu, lecz także, co jest szczególnie ciekawe, do preferowania roztworów o wyższym stężeniu. Ogólnie zjawisko to określane jest jako „efekt odstawienia” (*alcohol deprivation effect*, ADE) (62) i wykorzystywane jako jeden z modeli wytworzenia przymusu picia. Uważa się, że model ten, uwzględniając oczywiste różnice filogenetyczne, stanowi analogię ważnego zjawiska leżącego u podstaw uzależnienia psychicznego.

Zwierzęce modele oparte na długotrwałym i stopniowo narastającym picu alkoholu w warunkach wolnego wyboru wydają się być zbliżone do sytuacji, którą obserwujemy u ludzi. Modele te pozwalają bowiem na analizę takich podstawowych elementów zależności psychicznej, jak: utrata kontroli nad piciem oraz nawroty picia.

Spontaniczne picie alkoholu nie jest jednak dokładnym odzwierciedleniem zjawiska wzmocnienia pozytywnego, które można z większą dozą prawdopodobieństwa obserwować przy wprowadzeniu instrumentalnej procedury samopodawania alkoholu (*self-administration*). Instrumentalne procedury pozwalają bowiem określić wartość alkoholu w fazie przygotowawczej zachowania motywacyjnego, behawioralnie manifestującej się poszukiwaniem środka uzależniającego. Miarą działania pozytywnie wzmacniającego jest wysiłek i nakład pracy włożony w wykonywane czynności instrumentalne, warunkujące uzyskanie porcji etanolu („nagrody”). Zgodne jest to z faktem, iż im bardziej wartościowa wydaje się dana „nagroda”, tym więcej czasu, wysiłku wkłada się w osiągnięcie wyznaczonego celu, a także skłonny się będzie ponieść wyższe koszty. Procedura samopodawania jest zatem sposobem oceny zachowania

wania nakierowanego na poszukiwanie środka uzależniającego (*drug seeking*). Stosując procedury instrumentalne można również ocenić zjawisko wygaszania reakcji (*extinction*), występujące po zaprzestaniu wzmacniania wyuczonego odruchu. Wspomniane wygaszanie jest przykładem przeuczenia reakcji warunkowej. Po zaprzestaniu kojarzenia reakcji z „nagrodą” następuje zaniechanie wykonywania uprzednio wyuczonej reakcji. Na pewnym etapie wygaszania reakcji warunkowej istnieją obok siebie dwa rodzaje skojarzeń (asocjacji): stare – wygaszane i nowe – wytwarzane, nie są one jednak względem siebie symetryczne. Reasumując, zasadniczą różnicą pomiędzy procedurą samopodawania a wygaszaniem jest to, że naciskanie dźwigni nie pociąga za sobą żadnych konsekwencji (alkohol nie pojawia się w podajniku i reakcja nie jest wzmacniana).

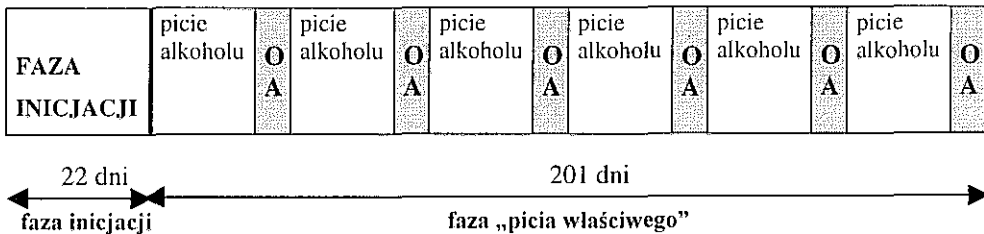
Bodziec warunkowy przez długi czas nie stanie się jednak bodźcem obojętnym, a ponowiony z nim kontakt wywołać może wyuczoną wcześniej reakcję, czyli spowodować **nawrót**. Nawrót wywołać mogą też inne bodźce (sygnały) skojarzone uprzednio z samopodawaniem alkoholu, jak też inne czynniki związane z wpływem na stan emocjonalny np. bodźce stresowe. Zdolność wywołania nawrotu przez bodźce warunkowe, uprzednio skojarzone z nagrodą, stanowi miernik zdolności „nagrody” do indukowania procesów warunkowania (43).

Podsumowując, opracowanie zwierzęcego modelu uzależnienia od alkoholu powinno odnosić się do aspektów zależności psychicznej, a więc wzrostu wartości motywacyjnej alkoholu, zwracając uwagę na takie zjawiska, jak: poszukiwanie alkoholu (*drug-seeking*), aktywne samopodawanie etanolu (*self-administration*) oraz nawrót wyuczonej reakcji (*reinstatement*) uzyskany po okresie wygaszenia odruchu.

Model długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia alkoholu

W procedurze eksperymentalnej opracowanej w naszym laboratorium (Ryc.1) można wyróżnić dwa etapy: fazę inicjacji oraz fazę picia właściwego. Ponadto, w fazie „picia właściwego” (Tabela 1) występują, powtarzane regularnie, okresy odstawienia alkoholu (okresy abstynencji).

Ryc. 3. Model długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia alkoholu etylowego wg Koroś i wsp. (32, 33)



○ A – odstawienie alkoholu (wymuszona abstynencja)

TABELA 1

Faza „picia właściwego” – model długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia alkoholu etylowego (patrz: Ryc. 3). Schemat procedur eksperymentalnych wg Koroś i wsp. (32, 33)

Procedura eksperymentalna	Dostępne roztwory	Czas prezentacji (dni)
- picie alkoholu	8% etanol, 16% etanol, woda	28
- odstawienie alkoholu	woda	5
- picie alkoholu	8% etanol, 16% etanol, woda	28
- odstawienie alkoholu	woda	5
- picie alkoholu	8% etanol, 16% etanol, woda	28
- odstawienie alkoholu	woda	5
- picie alkoholu	8% etanol, 16% etanol, woda	28
- odstawienie alkoholu	woda	5
- picie alkoholu	8% etanol, 16% etanol, woda	28
- odstawienie alkoholu	woda	5
- picie alkoholu	8% etanol, 16% etanol, woda	3
		w sumie: 201 dni

W Tabeli 2 przedstawiono parametry modelu, które, w założeniu, mogłyby świadczyć o rosnącej z czasem wartości motywacyjnej alkoholu i rozwoju uzależnienia „psychicznego”.

W Tabeli 3 podsumowano wyniki przeprowadzonych doświadczeń. Wydaje się, że tylko jeden parametr modelu mógłby odzwierciedlać wzrastającą z czasem wartość alkoholu jako bodźca o znaczeniu motywacyjnym. Po kolejnych okresach odstawienia, obserwowano u większości zwierząt przejściowy wzrost spożycia alkoholu. Zjawisko to, znane jako tzw. efekt abstynencji (z ang. *alcohol deprivation effect*), jest wg niektórych autorów wyrazem wzmożonego „głodu” alkoholu (33, 62, 64).

Za istotny należy też uznać zaobserwowany przez nas fakt, że zwierzęta nie mające wcześniej kontaktu z alkoholem nabywały instrumentalny odruch samopodawania alkoholu równie szybko jak szczury z siedmiomiesięczną historią spontanicznego picia. Także tempo wygaszania reakcji samopodawania było podobne w obu grupach (34).

TABELA 2

Parametry długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia alkoholu odzwierciedlające, w założeniu, wzrost wartości motywacyjnej alkoholu, tj. rozwój uzależnienia „psychicznego” wg Bieńkowskiego (4)

Badany parametr	Komentarz
<i>Całkowite spożycie alkoholu (g/kg/24 h)</i>	W założeniu, rozwój uzależnienia „psychicznego” mógłby manifestować się postępującym, lub skokowym, wzrostem spożycia alkoholu.
<i>Spożycie poszczególnych stężeń alkoholu</i>	Wzrost wartości motywacyjnej alkoholu mógłby manifestować się wzrostem preferencji wyższych stężeń etanolu.
<i>Zmiany spożycia alkoholu po okresie wymuszonej abstynencji</i>	U wielu gatunków zwierząt obserwuje się przejściowy wzrost spożycia alkoholu po okresie abstynencji (tzw. „efekt odstawienia”; z ang. <i>alcohol deprivation effect</i>) (32, 62). Efekt odstawienia nie jest związany z zespołem odstawienia i, w założeniu, ma odzwierciedlać wzmożony „głód” alkoholu. Rozwój uzależnienia „psychicznego” mógłby wyrażać się wzrostem efektu odstawienia po kolejnych okresach abstynencji.
<i>Wpływ prezentacji alternatywnej „nagrody” (roztwór sacharyny) na spożycie alkoholu</i>	Test wyboru sacharyna/alkohol przeprowadzono w 1 i 6 miesiącu fazy picia „właściwego”. W teście wyboru zwierzęta miały swobodny dostęp do 0,1% roztworu sacharyny i obu stężeń alkoholu (8% i 16%). Wzrost wartości motywacyjnej alkoholu mógłby wyrażać się utrzymaniem stałego spożycia etanolu mimo dostępu do alternatywnej „nagrody”.
<i>Inicjacja instrumentalnego odruchu samopodawania alkoholu</i>	Zwierzęta z wielomiesięczną historią picia uczono pobierania alkoholu z automatycznego podajnika uruchamianego przez naciskanie przycisku. W czasie codziennych, 30-minutowych sesji, każde naciśnięcie było nagradzane 0,1 ml 8% alkoholu. W założeniu, zwierzęta z wielomiesięczną historią spontanicznego picia alkoholu powinny łatwiej, w porównaniu ze szczurami kontrolnymi, nabywać odruch samopodawania etanolu.
<i>Wygaszanie odruchu samopodawania</i>	Po ustabilizowaniu odruchu samopodawania przeprowadzano sesje wygaszania odruchu. Liczba „nienagradzanych” naciśnień w czasie sesji wygaszania może odzwierciedlać wartość motywacyjną („eksperymentalny głód”) alkoholu (43). Zwierzęta z wielomiesięczną historią spontanicznego picia alkoholu powinny wykazywać zwiększoną oporność na wygaszanie odruchu samopodawania.

TABELA 3

Podsumowanie wyników procedury długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia alkoholu wg Bieńkowskiego (4)

Badany parametr	Podsumowanie wyników	Piśmiennictwo
<i>Całkowite spożycie alkoholu (g/kg/24 h)</i>	Poza fazą inicjacji picia, całkowite dobowe spożycie alkoholu było bardzo stabilne i mieściło się w przedziale od 3,2 do 4,0 g/kg/24 h.	Koroś i wsp., 1998, 1999 (32, 33)
<i>Spożycie poszczególnych stężeń alkoholu</i>	W fazie picia właściwego, preferencja poszczególnych stężeń nie zmieniała się.	Koroś i wsp., 1998, 1999 (32, 33)
<i>Zmiany spożycia alkoholu po okresie wymuszonej abstynencji</i>	U niektórych zwierząt obserwowano narastanie efektu odstawienia wraz z kolejnymi okresami abstynencji.	Koroś i wsp., 1998, 1999 (32, 33)
<i>Wpływ prezentacji alternatywnej „nagrody” na spożycie alkoholu</i>	Niezależnie od miesiąca, w którym wykonywano test wyboru sacharyna/etanol pojawienie się dodatkowej „nagrody” silnie zmniejszało spożycie alkoholu (wszystkie wartości $F > 1$; $P < 0,01$; wieloczynnikowa analiza wariancji). Po prezentacji roztworu sacharyny, niezależnie od wcześniejszej historii picia, ponad 70% zwierząt prawie całkowicie rezygnowała z konsumpcji etanolu. Indywidualna preferencja sacharyny dla tych zwierząt przekraczała 80%.	Koroś i wsp., 1998, 1999 (32, 33)
<i>Inicjacja instrumentalnego odruchu samopodawania</i>	Historia długoterminowego, spontanicznego picia alkoholu nie wpływała na nabywanie odruchu samopodawania alkoholu.	Koroś i wsp., 1999 (34)
<i>Wygaszanie odruchu samopodawania</i>	Historia długoterminowego, spontanicznego picia alkoholu nie wpływała na tempo wygaszania odruchu samopodawania alkoholu.	Koroś i wsp., 1999 (34)

Badanie działania pozytywnie wzmacniającego alkoholu – procedura samopodawania leku (self-administration)

Standardową procedurą do badania efektu pozytywnie wzmacniającego jest procedura samopodawania leku (*drug self-administration*). W procedurze tej wykorzystuje się zjawisko warunkowania instrumentalnego. Przypadkowe zachowania poszukiwawcze (np. naciskanie na przycisk) zostają utrwalone przez swoje „korzystne” dla organizmu konsekwencje (6, 7, 29, 30, 53).

Typową procedurą stosowaną do badania samopodawania alkoholu jest procedura wycofywania sacharozy (*sucrose fading*) opisana przez Samsona (57). Zwierzęta naci-

skając na przycisk uzyskują dostęp do specjalnie skonstruowanego podajnika, którego ruchome ramię zawiera małą porcję alkoholu. W celu osłabienia awersyjnych efektów smaku alkoholu szczury zdobywają początkowo roztwór sacharozy. Stopniowo, do sacharozy dodawany jest alkohol, a stężenie sacharozy maleje z czasem do zera. Ostatecznie, w modyfikacji procedury Samsona stosowanej w naszym laboratorium (6, 7, 53), szczur naciskając na przycisk zdobywa roztwór 8% etanolu według proporcji: 0,1 ml roztworu/1 naciśnięcie. Zaletą procedury Samsona jest fakt, że nie ogranicza ona fazy konsumacyjnej zachowania motywacyjnego, co ma miejsce w klasycznej procedurze samopodawania dożylnego. W ten sposób istotne, także w warunkach klinicznych, bodźce smakowo-zapachowe mogą być kojarzone z działaniem alkoholu (6, 20). Instrumentalne procedury samopodawania umożliwiają tworzenie bardziej skomplikowanych modeli „głodu” alkoholu i nawrotów picia (6, 7, 53).

Wygaszanie i nawrót odruchu samopodawania alkoholu – nowy model „głodu” alkoholu i nawrotu picia ?

Jeśli reakcja instrumentalna przestaje być wzmacniana alkoholem (podajnik wyłączony) to odruch samopodawania podlega wygaszeniu – liczba naciśnień w jednostce czasu spada praktycznie do zera (6, 53). Wygaszenie odruchu nie jest jednak równoznaczne z eliminacją wytworzonych asocjacji. Uważa się, że wygaszanie różnych odruchów instrumentalnych i klasycznych jest raczej procesem nowego uczenia, w wyniku którego zwierzę zdobywa ważną informację: „naciskanie przycisku nie zawsze aktywuje podajnik z alkoholem (pokarmem, wodą, itp.)” (8, 58). Fakt, że wygaszony odruch nie ulega eliminacji a jego ślad pozostaje w układach neuronalnych, potwierdza zjawisko „nawrotu” odruchu (*reinstatement*) wywoływane przez różne kategorie bodźców (6, 53, 58).

Do badania wygaszania i nawrotu reakcji samopodawania alkoholu służy opracowany model wygaszania i nawrotu (6). Parametry badane w tej procedurze to liczba naciśnień w fazie wygaszania (tempo wygaszania (5, 53) i liczba naciśnień po niezależnej od zachowania zwierzęcia prezentacji bodźca (natężenie nawrotu) (6, 7). Celem procedury jest wzbudzenie nawrotu wygaszonej reakcji instrumentalnej przez bodźce, które zwiększają ryzyko nawrotu picia w warunkach klinicznych. Natężenie nawrotu ma, w założeniu, odzwierciedlać motywację zwierzęcia do zdobycia alkoholu lub innej substancji uzależniającej (43, 58, 59, 60).

W modelu stosowanym w naszym laboratorium do wywołania nawrotu wykorzystywany jest złożony bodziec warunkowy (6, 7). Szczury z długą historią samopodawania (minimum 30 codziennych, 30-minutowych sesji) badane są w procedurze wygaszania/nawrotu trwającej, w zależności od długości fazy wygaszania, od 30 do 70 minut. W czasie całej sesji eksperymentalnej, naciskanie na przycisk nie ma żadnych konsekwencji – odruch nie jest wzmacniany. Pierwsze 20-60 minut przeznaczony jest na wygaszenie reakcji instrumentalnej. Po wygaszeniu odruchu następują, niezależne od zachowania zwierzęcia, prezentacje złożonego bodźca warunkowego. Bodźcami warunkowymi są sygnały świetlne i dźwiękowe emitowane przez uruchamiany – automatycznie i losowo – podajnik. Rolę bodźca warunkowego może też pełnić smak i zapach alkoholu, pod warunkiem, że podajnik zostanie wcześniej wypełniony

roztworem etanolu. Co ważne, liczba prezentacji podajnika – od 7 do 15 prezentacji trwających 7,5 sekundy – jest zbyt mała, by ilość spożytego etanolu mogła powodować istotne działania farmakologiczne (6).

Wygaszenie odruchu samopodawania alkoholu następuje szybko. Krzywa wygaszania dąży asymptotycznie do zera już po 10 minutach (6, 7). W przeprowadzonych do tej pory badaniach wykazano, że 15, a nie 7, prezentacji wypełnionego 8% alkoholem podajnika wywołuje istotny statystycznie nawrót odruchu (6). Istotny nawrót reakcji instrumentalnej występuje już po 3-4 prezentacjach podajnika i to nawet u szczurów, które nie zdążyły „wykorzystać” żadnej z aktywacji podajnika i spożyć alkoholu. Natężenie nawrotu słabnie wraz z kolejnymi prezentacjami bodźca warunkowego (6). W oddzielnej serii eksperymentów wykazano ponadto, że długość wstępnej fazy wygaszania (20 lub 60 minut) nie wpływa na natężenie nawrotu ($F < 1$; $P > 0,2$ – analiza wariancji; dane niepublikowane).

Co wydaje się szczególnie interesujące, aktywacja pustego podajnika, a więc prezentacja jedynie bodźców świetlnych i dźwiękowych, nie prowadzi do nawrotu (6). Mogłoby się więc wydawać, że za nawrót odpowiedzialne są przede wszystkim warunkowe bodźce orosensoryczne, tj. smak i zapach alkoholu. Kolejne eksperymenty nie potwierdziły jednak tej hipotezy. Natężenie nawrotu nie zależało od stężenia alkoholu wypełniającego podajnik. W rzeczywistości nawrót naciskania na przycisk był równie silny niezależnie od tego czy ramię podajnika wypełniono alkoholem (4% alkohol: 16 naciśnień/10 minut; 8% alkohol: 17,5 naciśnień/10 minut) czy czystą wodą (15,1 naciśnień/10 minut; $F < 1$; $P > 0,4$ – analiza wariancji; dane niepublikowane). Podsumowując, nawrót odruchu w opisaney wyżej procedurze wygaszania i nawrotu wydaje się być wywoływany przez złożony bodziec warunkowy, w działaniu którego krytyczną rolę odgrywają właściwości sensoryczne płynu obecnego w podajniku. Ani smak, ani zapach alkoholu nie jest jednak niezbędną składową kompleksu bodźców warunkowych.

Przedstawione do tej pory rezultaty stanowią punkt wyjścia dla poszukiwania neurofarmakologicznego podłoża samopodawania alkoholu i nawrotu wywoływanego bodźcem warunkowym.

PODSUMOWANIE

Optymalny, odpowiadający sytuacji w klinice zwierzęcy model uzależnienia od alkoholu etylowego nie został dotychczas opracowany. Z tego względu konieczne jest skonstruowanie modelu uwzględniającego przynajmniej niektóre, kluczowe z klinicznego punktu widzenia elementy zależności psychicznej od alkoholu, a więc utratę kontroli oraz nawrót picia. W zakresie działań pozytywnie wzmacniających alkoholu przedstawione zostały dwa rodzaje procedur eksperymentalnych: model długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia oraz procedura instrumentalnego, „doustnego” samopodawania alkoholu etylowego (*oral self-administration*). Spontaniczne picie alkoholu obserwowane we wspomnianym modelu picia długoterminowego pozwoliło na pośrednią ocenę efektu pozytywnie wzmacniającego, w odróżnieniu od instrumentalnej procedury samopodawania umożliwiającej dokonanie bardziej bezpośredniej oceny. Ze względu na fakt, że działanie pozytywnie wzmacniające

alkoholu związane jest ze wzrostem jego wartości motywacyjnej, szczególną uwagę zwróciliśmy na zachowania związane z reakcją poszukiwania alkoholu (*drug seeking*).

STRESZCZENIE

Uzależnienie od alkoholu jest przewlekłym zespołem zaburzeń psychicznych i somatycznych z naprzemiennie występującymi okresami zaostrzeń i remisji. Kluczowymi dla jego rozpoznania są objawy zależności psychicznej. Opracowanie zwierzęcego modelu alkoholizmu powinno odnosić się do, istotnych z klinicznego punktu widzenia, zjawisk związanych z psychicznym uzależnieniem: utratą kontroli, kompulsywnym poszukiwaniem i „głodem” alkoholu oraz nawrotami picia. Niestety, odpowiadająca sytuacji w klinice, zwierzęcy model uzależnienia od alkoholu nie został dotychczas opracowany. Z tego powodu, nadal wyzwaniem jest skonstruowanie modelu, który uwzględniałby nie tylko ilościowe aspekty picia, ale przede wszystkim wzrost wartości motywacyjnej alkoholu. W pracy przedstawiono przegląd kierunków rozwoju nowych przedklinicznych modeli alkoholizmu. Szczególną uwagę zwrócono na model długoterminowego, spontanicznego i nawracającego picia alkoholu, procedurę samopodawania oraz wygaszanie i nawrót odpowiedzi behawioralnych nagradzanych alkoholem.

Słowa kluczowe: etanol, „głód” alkoholu, nawrót picia, zwierzęce modele alkoholizmu.

PIŚMIENNICTWO

1. Alkohol a Zdrowie. *Profilaktyka i rozwiązywanie problemów alkoholowych w Polsce w 1997 roku*. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Warszawa, 1998, 22, 7-16.
2. Allsop S., Saunders B.: *Nawroty i problemy związane z nadużywaniem alkoholu*. W: Gossop M. (Red.), *Nawroty w uzależnieniach*. (tłum. pol.), Warszawa, 1997: Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych.
3. Altman J., Everitt B. J., Glautier S., Markou A., Nutt D., Oretti R., Phillips G. D., Robbins T. W.: *The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate*. *Psychopharmacology*, 1996, 125, 285-345.
4. Bieńkowski P.: „Głód” alkoholu i nawroty picia – postępy psychofarmakologii doświadczalnej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 3, 82-96.
5. Bieńkowski P., Koroś E., Kostowski W., Danysz W.: *Effects of N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists on reinforced and nonreinforced responding for ethanol in the rat*. *Alcohol*, 1999, 18, 131-137.
6. Bieńkowski P., Kostowski W., Koroś E.: *The role of drug-paired stimuli in extinction and reinstatement of ethanol-seeking behaviour in the rat*. *European Journal of Pharmacology*, 1999a, 374, 315-319.
7. Bieńkowski P., Kostowski W., Koroś E.: *Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of naltrexone*. *European Journal of Pharmacology*, 1999b, 374, 321-327.

8. Bouton M. E., Swartzentruber D.: *Sources of relapse after extinction in Pavlovian and instrumental learning*. Clinical Psychology Review, 1991, 11, 123-140.
9. Caetano R., Schafer J.: *DSM-IV alcohol dependence in a treatment sample of White, Black, and Mexican-American Men*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1996, 20, 384-390.
10. Chick J., Erickson C.K. and Amsterdam Consensus Conference Participants: *Consensus Conference on alcohol dependence and the role of pharmacotherapy in its treatment*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1996, 20, 391-402.
11. Crabbe J.C.: *Where does alcohol act in the brain?* Molecular Psychiatry, 1997, 2, 17-20.
12. Crabbe J.C., Phillips T.J., Feller D.J., Wenger C.M., Lessor C.M., Schafer G.L.: *Increased alcohol preference and reduced ataxia in null mutant mice missing the serotonin 5-HT_{1B}*. Alcohol: Clinical and Experimental Research, 1996, 20, 732-739.
13. Cramer C.M., Gardell L.R., Boedeker K.L., Harris J.R., Hubbell C.L., Reid L.D.: *Isradipine combined naltrexone persistently reduces the reward-relevant effects of cocaine and alcohol*. Pharmacology, Biochemistry and Behaviour, 1998, 60, 345-356.
14. Cummings C., Gordon J., Marlatt G.A.: *Relapse: prevention and prediction*. W: Miller W.R. (Red.), The Addictive Behaviors. Pergamon, New York, 1980.
15. Curran H.V., Bolton J., Wanigaratne S., Smyth C.: *Additional methadone increases craving for heroin: a double-blind, placebo-controlled study of chronic opiate users receiving methadone substitution treatment*. Addiction, 1999, 94, 665-674.
16. Deutsch J.A., Eisner A.: *Ethanol self-administration in the rat induced by forced drinking of ethanol*. Behavioural Biology, 1977, 20, 81-90.
17. Di Chiara G.: *The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation*. Drug and Alcohol Dependence, 1995, 38, 95-137.
18. Di Chiara G.: *A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use*. Journal of Psychopharmacology, 1998, 12, 54-67.
19. Di Chiara G.: *Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder*. European Journal of Pharmacology, 1999, 375, 13-30.
20. Drummond D.C., Cooper T., Glautier S.P.: *Conditioned learning in alcohol dependence: implications for cue exposure treatment*. British Journal of Addiction, 1990, 85, 725-743.
21. Eriksson K.: *Genetic selection for voluntary ethanol consumption in albino rat*. Science, 1968 159, 739-741.
22. Fadda F., Mosca E., Colombo G., Gessa G.L.: *Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism*. Life Science, 1989, 44, 281-287.
23. Garbutt J.C., West S.L., Carey T.S., Lohr K.N., Crews F.T.: *Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence*. JAMA, 1999, 281, 1318-1325.
24. Gonzales R.A., Hoffman P.L.: *Receptor-gated ion channels may be selective CNS targets for ethanol*. Trends in Pharmacological Sciences, 1991, 12, 1-3.
25. Grant K.A.: *Emerging neurochemical concepts in the actions of ethanol at ligand-gated ion channels*. Behavioural Pharmacology, 1994, 5, 383-404.

26. Herz A.: *Endogenous opioid system and alcohol addiction*. Psychopharmacology, 1997, 129, 99-111.
27. Hoek J.B., Rubin E.: *Alcohol and membrane-associated signal transduction*. Alcohol and Alcoholism, 1990, 25, 143-156.
28. Hoffman P. L., Tabakoff B.: *Alcohol dependence: A commentary on mechanisms*. Alcohol and Alcoholism, 1996, 31, 333-340.
29. Hughes J. R., Bickel W. K.: *Modeling drug dependence behaviors for animal and human studies*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1997, 57, 413-417.
30. Konorski J.: *Integrative Activity of the Brain*. University of Chicago Press, Chicago, 1967.
31. Koob G. F.: *Hedonic valence, dopamine and motivation*. Molecular Psychiatry, 1996, 1, 186-189.
32. Koroś E., Piasecki J., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Saccharin drinking rather than open field behaviour predicts initial ethanol acceptance in Wistar rats*. Alcohol and Alcoholism, 1998, 33, 131-140.
33. Koroś E., Piasecki J., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Development of alcohol deprivation effect in rats: lack of correlation with saccharin drinking and locomotor activity*. Alcohol and Alcoholism, 1999, 34, 542-550.
34. Koroś E., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Operant responding for ethanol in rats with a long-term history of free-choice ethanol drinking*. Alcohol and Alcoholism, 1999, 34, 685-689.
35. Le Marquand D., Phil R.O., Benkelfat C.: *Serotonin and alcohol intake, abuse and dependence: Findings of animal studies*. Biological Psychiatry, 1994, 36, 395-421.
36. Leslie S.W., Brown L.M., Dildy J.E., Sims J.S.: *Ethanol and neuronal calcium channels*. Alcohol, 1990, 7, 233-236.
37. Li T.-K., Lumeng L., Doolittle D.P.: *Selective breeding for alcohol preference and associated responses*. Behavioural Genetics, 1993, 23, 163-170.
38. Litten R.Z., Allen J.P.: *Advances in development of medications for alcoholism treatment*. Psychopharmacology (Berl), 1998, 139, 20-33.
39. Lovinger D. M.: *Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future*. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 1997, 356, 267-282.
40. Ludwig A.M., Wikler A., Stark L.H.: *The first drink. Psychobiological aspects of craving*. Archives of General Psychiatry, 1974, 30, 539-547.
41. Malcolm R., Herron J.E., Anton R.F., Roberts J., Moore J.: *Recurrent detoxification may elevate alcohol craving as measured by the Obsessive Compulsive Drinking scale*. Alcohol, 2000, 20, 181-185.
42. Mardones J., Segovia-Riquelme N.: *Thirty-two years of selection of rats for ethanol preference: UChA and UChB strains*. Neurobehavioural Toxicology and Teratology, 1983, 5, 171-178.
43. Markou A., Weiss F., Gold L. H., Caine S. B., Schulteis G., Koob G. F.: *Animal models of craving*. Psychopharmacology, 1993, 112, 163-182.

44. Marlatt G.A., Demming B., Reid J.B.: *Loss of control drinking in alcoholics: an experimental analogue*. Journal of Abnormal Psychology, 1973, 81, 233-241.
45. Mason B.J., Salvato F.R., Williams L.D., Ritvo E.C., Cutler R.B.: *A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence*. Archives of General Psychiatry, 1999, 56, 719-724.
46. Meisch R.A.: *The function of schedule-induced polydipsia in establishing ethanol as a positive reinforcer*. Pharmacological Review, 1976, 27, 465-473.
47. Meisch R.A., Kliner D.J.: *Etonitazene as a reinforcer for rats: increased etonitazene-reinforced behaviour due to food deprivation*. Psychopharmacology, 1979, 63, 97-98.
48. Mendelson, J. H., Sholar, M., Mello, N. K., Teoh, S. K., Sholar, J. W.: *Cocaine tolerance: behavioral, cardiovascular, and neuroendocrine function in men*. Neuropsychopharmacology 1998, 18, 263-271.
49. Niaura R.S., Rohsenow D.J., Binkoff J.A., Monti P.M., Pedraza M., Abrams D.B.: *Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse*. Journal of Abnormal Psychology, 1988, 97, 133-152.
50. Nutt D.: *Alcohol and the brain*. British Journal of Psychiatry, 1999, 175, 114-119.
51. O'Brien Ch. P., Eckardt M. J., Linnoila V. M. I.: *Pharmacotherapy of Alcoholism*. W: Bloom, F. E., Kupfer, D. J. (Red.): Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress, 1995, 1745-1755, Raven Press, New York.
52. O'Malley S. S., Jaffe A. J., Chang G., Schottenfeld R. S., Meyer R. E., Rounsaville B.: *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study*. Archives of General Psychiatry, 1992, 49, 881-887.
53. Piasecki J., Koroś E., Dyr. W., Kostowski W., Danysz W., Bieńkowski P.: *Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of uncompetitive NMDA receptor antagonist, memantine*. European Journal of Pharmacology, 1998, 354, 135-143.
54. Rankin H., Hodgson R., Stockwell T.: *Cue exposure and response prevention with alcoholics: a controlled trial*. Behaviour Research and Therapeutics, 1983, 21, 435-446.
55. Rezvani A. H., Overstreet D. H., Janowsky D. S.: *Genetic serotonin deficiency and alcohol preference in the Fawn Hooded rats*. Alcohol and Alcoholism, 1990, 25, 573-575.
56. Robinson T. E., Berridge K. C.: *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*. Brain Research Reviews, 1993, 18, 247-291.
57. Samson H. H.: *Initiation of ethanol reinforcement using a sucrose-substitution procedure in food- and water-sated rats*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1986, 10, 436-442.
58. Self D. W.: *The neurobiology of relapse*. W: Karch, S. (Red.): Handbook on Drug Abuse. 1997, 442-463, CRC Press, Boca Raton.
59. Self D. W., Nestler E. J.: *Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms*. Drug and Alcohol Dependence, 1998, 51, 49-60.
60. Shaham Y., Stewart J.: *Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal*. Psychopharmacology, 1995, 119, 334-341.

61. Sinclair J. D.: *New treatment options for substance abuse from a public health viewpoint*. Annals of Medicine, 1998, 22, 357-362.
62. Sinclair J. D., Senter R. J.: *Development of an alcohol deprivation effect in rats*. Quarterly Journal of Studies on Alcohol, 1968, 29, 863-867.
63. Soyka M.: *Relapse prevention in alcoholism*. CNS Drugs, 1997, 7, 313-327.
64. Spanagel R., Zieglgänsberger W.: *Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes*. Trends in Pharmacological Sciences, 1997, 18, 54-58.
65. Swift R.M.: *Medications and alcohol craving*. Alcohol Research and Health, 1999, 23, 207-213.
66. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Archives of General Psychiatry, 1992, 49, 876-890.
67. Wolffgramm J., Heyne A.: *From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat*. Behavioural Brain Research, 1995, 70, 77-94.
68. Zernig G., Fabisch K., Fabisch H.: *Pharmacotherapy of alcohol dependence*. Trends in Pharmacological Sciences, 1997, 18, 229-231.
69. Ziółkowski M., Rybakowski J.: *Znaczenie naltreksonu w leczeniu uzależnienia alkoholowego*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 1999, 3, 10-17.