

P r a c e p o g l ą d o w e

ZNACZENIE NEUROPEPTYDÓW W MECHANIZMIE PREFERENCJI I PICIA ALKOHOLU

Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

THE SIGNIFICANCE OF NEUROPEPTIDES IN ALCOHOL PREFERENCE AND CONSUMPTION

ABSTRACT – Drinking excessive amounts of alcohol regularly for years is toxic to almost every tissue of the body. Several evidences indicate that genetic and environmental factors play significant mean in development of alcohol consumption. One of the environmental factor connected with increased alcohol intake is stress. Stress may enhance alcohol intake through its effects on the activity neuroendocrine system. Neurobiological mechanism that may contribute to increased anxiety-like behavior is a dysregulation of the stress-regulatory neuropeptide corticotropin-releasing hormon (CRH). CRH enhances alcohol intake by inducing an anxiogenic effect through its interactions with the central nucleus of the amygdala and other brain regions. Hypothalamic CRH release is altered by ethanol exposure and withdrawal.

Altered secretion of β -endorphine (β -END) has been observed in alcoholism. Acute doses of alcohol stimulate the release of endogenous opioids like β -END or enkephalins and, thus stimulates opioid receptor. Lowered β -END levels might result directly from chronic alcohol consumption.

Significantly increased neuropeptyd-leptin plasma levels was observed at the onset of alcohol withdrawal and active drinking. The pre-clinical studies have been shown an association of alcohol intake with increased TNF- α and a releasing effect of TNF- α on leptin.

NPY (neuropeptide Y) may be involved in the regulation of ethanol preference. Mutant mice lacking NPY (NPT-/-) were found to consume grater volumes of solutions containing ethanol and were less sensitive to the sedative effects of ethanol, as compared with wild-type (WT NPY +/+) mice.

Key words: neuropeptides, ethanol, consumption, ethanol dependence.

WSTĘP

Przewlekłe picie nadmiernych ilości alkoholu wywiera toksyczny wpływ na prawie wszystkie tkanki i narządy organizmu. Toksyczny wpływ etanolu powoduje upośledzenie i uszkodzenie ich funkcji. Przewlekłe picie alkoholu zwiększa ryzyko m.in. uszkodzenia serca, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego. Badanie genetycznych czynników określających kompleks fenotypowy, szczególnie typ reakcji na efekty alkoholu, jest trudnym wyzwaniem dla badaczy. To, co udało się ustalić na podstawie badania populacji pozwala na wnioskowanie, że rozwój alkoholizmu jest wynikiem udziału zarówno czynników genetycznych jak i środowiskowych. Obserwacje dotyczące ludzi żyjących w bardzo podobnych warunkach, lecz różniących się znacznie w predyspozycji do chęci spożywania alkoholu nasuwają tego rodzaju hipotezy.

Jednym z czynników środowiskowych wpływającym na zwiększone picie alkoholu jest stres powodujący reakcję anksjogenną, w którą fizjologicznie mogą być zaangażowane neuropeptydy. W wyniku przewlekłego picia może dochodzić do zmian w funkcji neuropeptydów. Neuropeptydy są to biologicznie czynne substancje wytwarzane w organizmie, często gromadzone w neuronach i działające jako neuroprzebieźniki lub neuromodulatory (11).

Hormon kortykotropowy

Stres może zwiększać picie alkoholu na skutek jego oddziaływania na aktywność układu neuroendokrynnego. W szczególności, neurobiologicznym mechanizmem wpływającym na nasilenie zachowań lękowych jest zaburzenie regulacji wydzielania neuropeptydu CRH (ang.: *corticotropin-releasing hormone*). CRH jest syntetyzowany i wydzielany w podwzgórzu, skąd jest transportowany do przysadki mózgowej. W przysadce mózgowej CRH stymuluje syntezę i wydzielanie ACTH (ang.: *adrenal corticotropic hormone*), z kolei ACTH pobudza syntezę i wydzielanie kortyzolu przez korę nadnerczy. CRH również zwiększa wydzielanie β -endorfin przez przedni płąt przysadki mózgowej.

Dane eksperymentalne wskazują, że zarówno CRH jak i kortyzol mogą wpływać na wielkość spożycia alkoholu. Wydzielanie CRH w podwzgórzu ulega zmianie pod wpływem alkoholu, jak również w okresie abstynencji (13, 34). CRH pobudzając aktywność osi HPA i kortyzolu zwiększa spożycie alkoholu (37). Ponadto uważa się, że CRH wywiera anksjogenne działanie w wyniku jego interakcji z procesami neuroprzebieźnikowymi w obrębie jądra migdałowatego i innych struktur mózgu. Lękotwórcze właściwości CRH mogą potęgować picie alkoholu (1, 47)

Wartościowym modelem nadużywania i zależności alkoholowej są genetycznie selekcyjonowane linie zwierząt, które spontanicznie, w wolnym wyborze z wodą preferują alkohol w ilościach wskazujących na nadmierne, patologiczne spożycie (24). Szczury linii preferujących alkohol wykazują na ogół zwiększone zachowania lękowe w porównaniu do szczurów linii niepreferujących alkoholu (6), (42). Wydzielanie CRH jest nasilone w jądrze migdałowatym u szczurów wyselekcjonowanej linii sP (ang.: *Sardinian preferring* – preferującej alkohol) (38). Mogłoby to wskazywać,

że nieprawidłowa funkcja CRH w tej strukturze mózgu może być ważnym czynnikiem determinującym wzmożoną preferencję i picie alkoholu.

Beta-endorfiny

Beta-endorfiny (β -END), endogenne peptydy opioidowe syntetyzowane przez przysadkę mózgową i neurony mózgu, mogą wpływać na spożycie alkoholu. Obserwuje się zmienioną sekrecję β -END w nadużywaniu alkoholu (40). Jednorazowa dawka alkoholu stymuluje wydzielanie β -END i enkefalin (endogenne opioidy), wywierając tym samym pobudzający wpływ na receptory opioidowe (3, 35). Podwyższony poziom β -END po spożyciu alkoholu może wywoływać euforię, dobre samopoczucie, zmniejszenie lęku. Niepokój związany z osłabionym układem opioidowym, wyzwała chęć picia alkoholu i zażycia substancji opiatowych, w efekcie czego aktywność układu opioidowego zwiększa się (41). Wykazano, że początkowo konsumpcja alkoholu powoduje zmniejszenie niepokoju, ale w wyniku przewlekłego picia i odstawienia alkoholu lęk narasta. Kiefer (28) uważa, że za nasilony niepokój, jako zmianę psychopatologiczną w zespole abstynencyjnym, wiąże się z obniżonym poziomem β -END. Przewlekłe picie alkoholu obniża poziom β -endorfin w mózgu i przysadce mózgowej, jak również zmniejsza wydzielanie ACTH (48). Alkoholizm u ludzi powoduje zmiany w funkcji osi HPA, które mogą utrzymywać się długo po odstawieniu alkoholu (21). Osoby przewlekłe pijące alkohol mają obniżony poziom ACTH, β -END (9, 10, 28) i podwyższony poziom kortyzolu we krwi (9). U osób niepijących, w rodzinach których występują przypadki alkoholizmu stwierdza się obniżony poziom ACTH i β -END (7, 8). Wynika z tego, że u dzieci alkoholików zmiany w mechanizmach, które regulują aktywność osi HPA mogą promować nadużywanie alkoholu i mogą być uważane jako czynniki genetyczne (7, 8, 9, 10).

Leptyna

Leptyna jest cytokiną-typu hormonu peptydowego wytwarzanym głównie w tkance tłuszczowej. Wywiera wpływ na spożywanie pokarmu, apetyt, wagę ciała, wykazuje działanie neuroendokryne (4, 18, 23).

Leptyna może zmieniać ekspresję genów CRH i proopiomelanokortyny (POMC) w podwzgórzu (31, 39), co wskazywałoby na jej rolę w regulacji HPA i modulacji endorfinowej nagradzającego działania leków (22). Oba systemy są specyficznym zmienione u osób przewlekłe pijących alkohol.

Kiefer i wsp. (26) stwierdzili znaczne zwiększenie stężenia leptyny w surowicy krwi w okresie abstynencji. Natomiast Nicolas (33) wykazał zwiększenie stężenia leptyny w okresie intensywnego picia. W badaniach przedklinicznych udowodniono korelację picia alkoholu ze zwiększeniem stężenia TNF- α (ang.: *tumor necrosis factor-alfa*) (30) i wpływ TNF- α na wydzielanie leptyny (2, 27). Kiefer (25) wykazał, że stężenie leptyny w uzależnieniu alkoholowym wyraźnie koreluje ze zwiększeniem wydzielania TNF- α . Stąd też uważa się, że TNF- α może być czynnikiem zwią-

zanim ze zwiększeniem stężenia leptyny w surowicy krwi u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu. Dane te mogą wskazywać, że podwyższony poziom leptyny u osób pijących intensywnie może być efektem działania alkoholu nasilającego ekspresję TNF- α , która wydaje się być proporcjonalna do czasu trwania picia alkoholu.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano jednolitego wpływu przewlekle podawanego etanolu na leptynę. Stwierdzono, że 4-tygodniowe podawanie zwierzętom do picia 10% etanolu prowadzi do zmniejszenia spożywania pokarmu i zahamowania zwiększenia masy ciała u szczurów oraz pozostaje bez wpływu na poziom leptyny (43). Natomiast, stosowanie 64-dniowej płynnej diety alkoholowej powoduje zwiększenie stężenia leptyny w surowicy krwi samców szczurów, podczas gdy pozostaje bez wpływu na poziom leptyny u samic (46). Badano wpływ 5-tygodniowego spontanicznego picia alkoholu na poziom leptyny we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym szczurów. Do badania użyto szczurów WHP (ang.: *Warsaw High Preferring*) w znacznym stopniu preferujących alkohol i WLP (ang.: *Warsaw Low Preferring*), z małą preferencją alkoholu. W warunkach wolnego wyboru między 10% roztworem etanolu a wody szczury WHP piją znacznie więcej etanolu niż szczury WLP i wykazują znacznie większą preferencję w porównaniu do grupy zwierząt WLP (16). Wykazano, że poziom leptyny w płynie mózgowo-rdzeniowym szczurów WHP jest niższy w porównaniu do szczurów WLP (32).

Pomiędzy szczurami linii WHP i WLP występują wyraźne różnice nie tylko w wielkości picia alkoholu, lecz także w ilości spożywanych słodkich substancji (14), w stężeniu monoamin w określonych strukturach mózgu (15) oraz w dystrybucji określonych postaci limfocytów.

Neuropeptyd Y

Neuropeptyd Y (NPY) jest 36-aminokwasowym peptydem, rozpowszechnionym w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) (12). Wysokie stężenie NPY Y stwierdzono w układzie limbicznym i korze mózgu (11) i umiarkowany poziom stwierdzono w podwzgórzu, w prążkowie, w jądrze migdałowatym (19). Neuropeptyd Y reguluje m.in. spożywanie pokarmów, zachowania lękowe (36) i neuroendokrynną czynność osi HPA (29).

NPY Y może wywierać wpływ na picie alkoholu (44). Szczury linii P (preferujące alkohol) i NP (niepreferujące alkoholu) wyraźnie różnią się w immunoreaktywności na NPY-LI (*NPY-like immunoreactivity*) w układzie limbicznym i korze mózgu. Szczury linii P mają obniżony poziom NPY-LI w jądrze migdałowatym i korze mózgu (17), ale więcej NPY-LI w podwzgórzu (20) w porównaniu do szczurów NP. Szczury linii HAD (ang.: *high alcohol drinking*) mają niższy poziom NPY-LI w jądrze migdałowatym w porównaniu do szczurów linii LAD (ang.: *low alcohol drinking*) (20).

Wykazano, że zmutowane myszy pozbawione NPY (NPY $^{-/-}$) piły znacznie więcej etanolu i w porównaniu z myszami WT (ang.: *wild type* – typ dziki) były mniej wrażliwe na sedatywne działanie etanolu. Thiele (45) stwierdził, że myszy NPY $^{-/-}$

wywodzące się z mieszanego szczepu C57BL/67 + 129/SvEv wykazywały większą wrażliwość na pobudzenie ruchowe wywołane podaniem dootrzewnowym 1,5 g/kg etanolu i również były odporne na działanie sedatywne alkoholu w dawce 3,5 g/kg. Natomiast, myszy NPY^{-/-} wywodzące się ze szczepu 129/SvEv piją te same ilości etanolu co typ WT przy dostępie do roztworu alkoholu o stężeniu 3%, 6%, 10%, ale piją znacznie więcej alkoholu przy dostępie do 20% jego roztworu. Wykazują one normalną aktywność ruchową po podaniu 1,5 g/kg etanolu i reakcję na sedatywne działanie alkoholu po zastosowaniu dawki 3,0/kg etanolu. Tak różna reakcja behawioralna w oczywisty sposób wskazuje na istnienie genetycznego wpływu na uzyskane efekty.

STRESZCZENIE

Przewlekłe picie (przez lata) nadmiernych ilości alkoholu wywiera toksyczny wpływ na prawie wszystkie tkanki i narządy organizmu. Wiele danych wskazuje, że czynniki genetyczne i środowiskowe mają duże znaczenie w rozwoju uzależnienia od alkoholu. Stres zwiększa picie poprzez oddziaływanie na aktywność układu neuroendokrynnego. Neurobiologicznym mechanizmem przyczyniającym się do zwiększania zachowań lękowych jest dysregulacja neuropeptydu CRH. CRH w efekcie działania lękotwórczego nasila picie alkoholu. Pod wpływem alkoholu i w okresie zespołu abstynencyjnego wydzielanie CRH w podwzgórzu jest zmienione.

Wyniki badań wykazały udział endogennych peptydów opioidowych w mechanizmie działania alkoholu. Alkohol w dawce jednorazowej stymuluje wydzielanie β -endorfin i enkefalin pobudzających receptory opioidowe. Obniżony poziom β -END może być bezpośrednim wynikiem przewlekłego picia alkoholu.

Stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia neuropeptydu leptyny we krwi w okresie intensywnego picia alkoholu i w abstynencji. W badaniach przedklinicznych wykazano korelację picia alkoholu ze wzrostem stężenia TNF- α i jego wpływu na wydzielanie leptyny.

NPY może być czynnikiem wpływającym wyraźnie na picie alkoholu. Zmutowane myszy pozbawione NPY (NPY^{-/-}) piły znacznie więcej etanolu i były mniej wrażliwe na sedatywne działanie etanolu w porównaniu ze szczurami niezmutowanymi.

Słowa kluczowe: neuropeptydy, alkohol, picie alkoholu, zależność alkoholowa.

PIŚMIENNICTWO

1. Baldwin H. A., Rassnick S., Rivier J., Koob G. F., Britton K. T.: *CRF antagonist reverses the „anxiogenic” response to ethanol withdrawal in the rat.* Psychopharmacology, 1991, 103, 227-232.
2. Barbier M., Cherbut C., Aube A. C., Blottiere H. M., Galmiche J. P.: *Elevated plasma leptin concentrations in early stages of experimental intestinal inflammation in rats.* Gut, 1998, 43, 783-790.

3. Brambilla F., Zarattini F., Gianelli A., Bianchi M., Panerai A.: *Plasma opioids in alcoholics after acute alcohol consumption and withdrawal*. Acta Psychiatr. Scand. 1988, 77, 63-66.
4. Campfield L. A., Smith F. J., Guisez Y., Devos R., Burn P.: *Recombinant mouse of protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks*. Science, 1995, 269, 546-549.
5. Carr L. G., Foroud T., Bice P., Gobbett T., Ivashina J., Edenberg H., Lumeng L., Li T.-K.: *A quantitative trait locus for alcohol consumption in selectively bred rat lines*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998, 22, 884-887.
6. Colombo G., Agabio R., Lobina C., Reali R., Zocchi A., Fadda F., Gessa G. L.: *Sardinian alcohol-preferring rats: A genetic animal model of anxiety*. Physiol. Behav. 1995, 6, 1181-1185.
7. Dai X., Thavundayil J., Gianoulakis C.: *Response of the hypothalamic-pituitary adrenal axis to stress in the absence and presence of ethanol in subjects at high and low risk of alcoholism*. Neuropsychopharmacology, 2002a, 27, 442-452.
8. Dai X., Thavundayil J., Gianoulakis C.: *Differences in the responses of the pituitary β -endorphin and cardiovascular system to ethanol and stress as a function of family history of alcoholism*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2002b, 26, 1171-1180.
9. Dai X., Thavundayil J., Gianoulakis C.: *Response of the HPA-axis to stress and alcohol as a function of chronic alcohol abuse and family history of alcoholism (abstract)*. Alcohol. Clin. Exp. Res. (supl.) 2002c, 26, 146A.
10. Dai X., Thavundayil J., Gianoulakis C.: *Response of the pituitary β -endorphin to alcohol and stress as a function of chronic alcohol abuse and family history of alcoholism (abstract)*. Alcohol. Clin. Exp. Res. (suppl.) 2002d, 26, 146A.
11. Danger J.M., Tonon M.C., Jenks B.G., Saint-Pierre S., Martel J.C., Fasolo A., Breton B., Quirion R., Pelletier G., Vaudry H.: *Neuropeptide Y: localization in the central nervous system and neuroendocrine functions*. Fundam. Clin. Pharmacol., 1990, 4, 307-340.
12. Dumont Y., Martel J.C., Fournier A, Pierre S., Quirion R.: *Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues*. Progr. Neurobiol., 1992, 38, 125-67.
13. Dave J., Eiden L., Karanian J., Eskay R.: *Ethanol exposure decreases pituitary CRF binding, adenylate cyclase activity, POMC biosynthesis, and plasma β -endorphin levels in the rat*. Endocrinology, 1986, 118, 280-288.
14. Dyr W., Dudek K., Kostowski W.: *Sucrose and saccharin consumption in rats selectively bred for high and low voluntary alcohol intake*. Alcohol Alcohol., 1999, 34, 443-447.
15. Dyr W., Dzierzkowska J., Iwinska K., Krzascik P., Witanowska A., Kostowski W.: *Preliminary biochemical and behavioral analysis of the new line of rats selectively bred for high ethanol consumption*. Alcohol Alcohol., 1997, 32, 379, M 115.
16. Dyr W., Kostowski W.: *Animal model of ethanol abuse: rats selectively bred for high and low voluntary alcohol intake*. Acta Pol. Pharm. Drug. Res., 2000, 57, Suppl., 90-92.
17. Ehlers C.L., Li T.-K., Lumeng L., Hwang B.H., Somes C., Jimenez P., Mathe A.A.: *Neuropeptide Y levels in ethanol naive alcohol-preferring and non-preferring rats and in Wistar after ethanol exposure*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998, 22, 1778-1782.
18. Hallas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M.: *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science, 1995, 269, 543-546.

19. Heilig M., Widerlov E.: *Neuropeptide Y: an overview of central distribution, functional aspects, and possible involvement in neuropsychiatric illnesses*. Acta Psychiatr. Scand, 1990, 82, 95-114.
20. Hwang B.H., Zhang J.K., Ehlers C.L., Lumeng L., Li T.-K.: *Innate differences of neuropeptide Y (NPY) in hypothalamic nuclei and central nucleus of the amygdala between selectively bred rats with high and low alcohol preference*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1999, 23, 1023-1030.
21. Inder W.J., Joyce P.R., Ellis M.J., Livesey J.H., Donald R.A.: *The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with the endogenous opioid peptides*. Clin. Endocrinol. 1995, 43, 283-290.
22. Inui A.: *Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin*. Trends Neurosci., 1999, 22, 62-67.
23. Jeanrenaud B., Rohner-Jeanrenaud F.: *Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulation in obesity*. Ann. Rev. Med., 2001, 52, 339-351.
24. Li T.-K., Lumeng L., Doolittle D.P.: *Selective breeding for alcohol preference and associated responses*. Behav. Genet. 1993, 23, 163-170.
25. Kiefer F., Jahn H., Wolf K., Kampf P., Knautd K., Wiedemann K.: *Free-choice alcohol consumption in mice after application of the appetite regulating peptide leptin*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2001, 25, 787-789.
26. Kiefer F., Jahn H., Kellner M., Naber D., Wiedemann K.: *Leptin as a possible modulator of craving for alcohol*. Arch. Gen. Psychiatry, 2001, 58, 509-510.
27. Kiefer F., Jahn H., Schick M., Wiedemann K.: *Alcohol intake, tumor necrosis factor- α , leptin and craving: Factors of a possibly vicious circle*. Alcohol Alcohol., 2002, 37, 4, 401-404.
28. Kiefer F., Horntrich M., Jahn H., Wiedemann K.: *Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on β -endorphin deficiency?* Psychopharmacology. 2002, 162, 433-437.
29. Leibowitz S.F.: *Brain neuropeptide Y: an integrator of endocrine, metabolic and behavior processes*. Brain Res. Bull., 1991, 27, 333-337.
30. Lin H.Z., Yang S.Q., Zeldin G., Diehl A.M.: *Chronic ethanol consumption induces the production of tumor necrosis factor- α and related cytokines in liver and adipose tissue*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1998, 22, 231-237.
31. Mantzoros C.: *Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine regulation of food intake*. Molec. Psychiatry, 1999, 4, 8-12.
32. Mikolajczak P., Okulicz-Kozaryn I., Kaminska E., Wiktorowicz K., Lesniewska K., Dyr. W., Kostowski W.: *Effect of subchronic ethanol treatment on plasma and cerebrospinal fluid leptin levels in rats selectively bred for high and low alcohol preference*. Pol. J. Pharmacol., 2002, 54, 127-132.
33. Nicolas J.M., Fernandez-Sola J., Fatlo F., Bataller R., Sacanella E., Tobias E., Badia E., Estruch R.: *Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001, 25, 83-88.
34. Noth R.H., Walter R.M.: *The effects of alcohol on the endocrine system*. Med. Clin. N. Amer. 1984, 68, 133-166.
35. Patel V.A., Pohorecky L.A.: *Acute and chronic ethanol treatment on beta-endorphin and catecholamine levels*. Alcohol. 1989, 6, 59-63.

36. Pich E.M., Agnati L.F., Zini I., Marrama P., Carani C.: *Neuropeptide Y produces anxiolytic effects in spontaneously hypertensive rats*. Peptides, 1993, 14, 909-912.
37. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Bryant C.A., Milton D.R., Larsen S.A., Wilkinson C.W.: *Chronic daily ethanol and withdrawal: A long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000, 24, 1836-1849.
38. Richter R.M., Zorrilla E.P., Basso A.M., Koob G.F., Weiss F.: *Altered amygdalar CRF release and increased anxiety-like behavior in sardinian alcohol-preferring rats: A microdialysis and behavioral study*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2000, 24, 12, 1765-1772.
39. Scanlon M.N., Lazar-Wesley E., Brant K.A., Kunos G.: *Proopiomelanocortin messenger RNA is decreased in the mediobasal hypothalamus of rats made dependent on ethanol*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1992, 16, 1147-1151.
40. Schulz R., Wuster M., Duka T., Herz A.: *Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in brain and pituitary*. Psychopharmacology, 1980, 68, 221-227.
41. Sher L.: *The role of the endogenous opioid system in the pathogenesis of anxiety disorders*. Med. Hypotheses, 1998, 50, 473-474.
42. Stewart R.B., Gatto G.J., Lumeng L., Li T.-K., Murphy J.M.: *Comparison of alcohol-preferring (P) and non-preferring (NP) rats on tests of anxiety and for the anxiolytic effects on ethanol*. Alcohol, 1993, 10, 1-10.
43. Strbak V., Benicky J., Macho L., Jezova D., Nikodemova M.: *Four-week ethanol intake decreases food intake and body weight but does not affect plasma leptin, corticosterone and insulin levels in pubertal rats*. Metabolism, 1998, 47, 1269-1273.
44. Thiele T.E., Marsh D.J., Marie L.S., Bernstein I.L., Palmiter R.D.: *Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels*. Nature, 1998, 396, 366-369.
45. Thiele T.E., Miura G I., Marsh D.J., Bernstein I.L., Palmiter R.D.: *Neurobiological responses to ethanol in mutant mice lacking neuropeptide Y or the Y5 receptor*. Pharmacol. Biochem. Behav., 2000, 67, 683-691.
46. Wezeman F.H., Gong Z.: *Bone marrow triglyceride accumulation and hormonal changes during long-term alcohol intake in male and female rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001, 25, 1515-1522.
47. Valdez G.R., Roberts A. J., Chan K., Davis H., Brennan M., Zorrilla E.R., Koob G.F.: *Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002, 26, 1494-1501.
48. Vescovi P.P., DiGennaro C., Coiro V.: *Hormonal (ACTH, cortisol, beta-endorphin and met-enkephalin) and cardiovascular responses to hyperthermic stress in chronic alcoholics*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997, 21, 1195-1198.

Adres autorki:

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Al. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa