

STRUKTURA SPOŻYWANIA ALKOHOLU W MODELACH ZWIERZĘCYCH

Wanda Dyr

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

THE STRUCTURE OF ETHANOL DRINKING IN ANIMAL MODELS

ABSTRACT – Rat models can give important variables involved in the control of human alcohol consumption. The behavioral studies in the animal have been showed different factors regulating bout size and bout frequency of drinking alcohol. The relative reinforcing ability of ethanol or its efficacy is dependent on a variety of factors, including prior experience, time since last drinking bout, the effects of physical dependence. When the ethanol is delivered either intravenously or intragastrically, it appears to have increased potency compared to the oral route. Delay of the onset factor via the oral route is important and influences the process of consumption regulation. The reinforcing efficacy of ethanol changes during normal drinking episodes. At the beginning of an episode efficacy is relatively greater than at the end. Bout size may have a genetic contribution. In studies limited access to ethanol the selected P (alcohol-preferring) line of rats were found to show greater reinforcing efficacy of ethanol than other outbred lines of rats. The factor that may be important in regulating bout size is the composition of the solution in which the ethanol is presented. Studies employing sucrose solutions in which ethanol is presented have resulted in greater bout size. So, beverage taste is an important factor in regulation of alcohol intake.

Key words: alcohol, bout size, bout frequency, factors of drinking.

STRESZCZENIE – Zwierzęce modele alkoholizmu są ważnym narzędziem badawczym procesów wpływających na nadmierne picie alkoholu. Wyniki badań behawioralnych nad zwierzętami wskazują na różnorodność warunków regulujących „bout size” (wielkość epizodu picia) i jego częstość. Wzmacniające właściwości etanolu, jak i ich skuteczność jest zależna od wielu czynników, takich jak: uprzednie doświadczenie; czas, jaki upłynął od ostatniego picia; efektów uzależnienia fizycznego od alkoholu. W badaniach doświadczal-

nych działanie wzmacniająca alkoholu wyraźnie zwiększa się po podawaniu parenteralnym w porównaniu z doustnym. Opóźnione działanie alkoholu po podaniu doustnym jest ważnym czynnikiem wpływającym na procesy regulujące picie alkoholu. Skuteczność wzmacniająca alkoholu zmienia się podczas epizodu picia i jest większa na początku niż na końcu.

W badaniach prowadzonych na genetycznie wyselekcjonowanych liniach szczurów, wykazujących dużą preferencje do alkoholu, wykazano znacznie większą skuteczność wzmacniająca alkoholu w porównaniu do szczurów nie-selekcjonowanych. Jako czynnik regulujący picie alkoholu duże znaczenie ma skład napoju alkoholowego. Badania porównawcze wielkości spożycia alkoholu z domieszką cukru wykazały znaczne zwiększenie picia w porównaniu do spożycia alkoholu w postaci czystego roztworu. Smak napojów alkoholowych jest istotnym czynnikiem regulującym ich picie.

Słowa kluczowe: alkohol, epizod picia, częstość picia, czynniki regulujące picie .

WSTĘP

Z uzależnieniem od alkoholu nieodłącznie wiąże się pojęcie „craving”. W obecnej chwili określenie to jest dość wyraźnie rozumiane jako „pragnienie napicia się”, głód alkoholu. W badaniach eksperymentalnych mechanizmu działania alkoholu trudno było zademonstrować głód empirycznie, jednakże w sytuacji klinicznej jest on jedną z miar nasilenia uzależnienia. W uwarunkowaniu klinicznym „craving” może być rozpatrywany w dwóch różnych kategoriach. Pierwsza kategoria traktuje „craving” jako wynik odstawienia alkoholu u osoby aktualnie pijącej, a druga jako „craving” u osoby będącej w abstynencji, która spotyka się z wieloma sytuacjami prowokującymi do picia. Ludwig i Wikler (8) uważają, że istnieją zasadnicze różnice w okolicznościach, które zwiększają subiektywne odczucia i że różny mechanizm kontrolny może być odpowiedzialny za ich ekspresję. Według tych samych badaczy „craving” jest świadomym stanem zaplanowanego wypicia alkoholu jako źródło ulgi lub przyjemności.

Upośledzenie kontroli nad piciem jest stanem behawioralnym zainicjowanym przez „craving” i charakteryzującym się relatywną trudnością modulowania spożywania etanolu. Stąd też badając procesy regulujące picie etanolu w modelach zwierzęcych możemy lepiej zrozumieć strukturę picie i ich mechanizmy sterujące.

Procesy kontrolne picia alkoholu

Badając strukturę picia alkoholu można mierzyć ilość alkoholu spożyta w czasie jednego epizodu (ang.: *bout size*) i czas upływający między poszczególnymi okresami spożycia (ang.: *interbout intervals*). Te dwa procesy kontrolne mogą regulować przyjmowanie również innych substancji drogą pokarmową.

Ilość wypitego etanolu w jednym epizodzie jest oczywiście regulowana przez jego dostępność. Jednakże przy nieograniczonym dostępie na tę ilość wpływa wiele innych czynników, w wyniku czego pije się do zaspokojenia pragnienia lub też następuje jego zaprzestanie. Czynniki te (określane jako zmienne w procesie badawczym)

mogą odnosić się do „bout size”, jak i ich częstotliwości, co w oczywisty sposób jest związane z możliwością upośledzenia kontroli picia.

Dla części osób uzależnionych od alkoholu dostępność do alkoholu nie będzie miała szczególnego znaczenia. Jednakże dla większości ludzi jest to istotne. A zatem możliwość pozyskania alkoholu staje się ważną zmienną w badaniu czynników, które kontrolują ilość picia i jego częstotliwość.

W zwierzęcych modelach badawczych pomiar zmiennych wpływających na strukturę picia alkoholu może przybliżyć poznanie czynników, które regulują picie etanolu.

W badaniach zwierząt zwykle stosuje się ograniczony dostęp do alkoholu (ang.: *limited daily access model*) (30-60 min/dzień lub ciągły dostęp do alkoholu).

Etanol, w porównaniu do innych nadużywanych substancji takich jak kokaina i heroina, jest słabym stymulatorem wzmacniającym. Ten relatywnie mały potencjał wzmacniający etanolu może być wynikiem wielu czynników, począwszy od powolnego działania, ponieważ doustna droga podania wymaga raczej wypijania gramów niż miligramów, aby osiągnąć oczekiwane działanie farmakologiczne. Innym istotnym czynnikiem są interakcje etanolu z wieloma różnymi układami neuroprzekaznikowymi ośrodkowego układu nerwowego (15). Efekty depresyjne alkoholu przy jego większych dawkach mogą w znaczący sposób zaburzać pomiar wzmacniających właściwości etanolu. Dożylnie podanie etanolu wykazuje zwiększony potencjał działania w porównaniu z podaniem doustnym. Sugerowałoby to, że opóźnienie początku działania etanolu w wyniku podania doustnego jest ważnym czynnikiem w określeniu wzmacniającego potencjału etanolu i wpływania na proces regulacji konsumpcji.

Zdolność wzmacniająca etanolu lub jego skuteczność jest zależna również od takich czynników jak: uprzednie doświadczenie (12), czas od ostatniego picia (3, 18), występowanie objawów uzależnienia fizycznego (10, 13).

Wzmacniające właściwości etanolu ulegają zmianie podczas epizodu normalnego picia, w którym efekt działania jest większy na początku niż przy końcu. Ten proces zmiany w odniesieniu do wartości stymulatora nosi nazwę allestezji (1) i jest wynikiem innych odczuć w stanie wewnętrznym. Uważa się, że wewnętrzne sygnały mogą wchodzić w interakcję z zewnętrznymi sygnałami zmieniając przyjemne odczucia powstałe w wyniku działania zewnętrznego stymulatora. Stąd też, po obciążeniu glukozą szczury odbierają smak cukru jako mniej przyjemny niż bez obciążenia (2). Rola allestezji w picciu alkoholu może być czynnikiem krytycznym. Uważa się, że dla osoby uzależnionej zmniejszenie allestezji w hedonistycznych wartościach etanolu może rozwijać się przy tych samych parametrach picia co u ludzi pijących okazjonalnie. W oczywisty sposób „bout size” może być zwiększony na skutek powolnego zmniejszania się wzmacniającego efektu etanolu. Dlatego „bout size” może dostarczać ważnych informacji o allestezji procesu regulującego picie alkoholu.

Eksperymentalna technika badawcza

W badaniach nad czynnikami, które zmieniają picie etanolu w sytuacji ciągłego dostępu do alkoholu, umieszcza się szczury w pomieszczeniach zawierających dwie

dźwignie i czerpaki do picia. Zadziałanie na jedną z dźwigni powoduje pojawienie się peletek pokarmowych w naczyniu do pokarmu. Zadziałanie na inną dźwignię sprawia pojawienie się czerpaka zawierającego płyn. Zaprogramowanie dostępności peletek pokarmowych i czerpaka umożliwia obserwację wpływu ustalonych parametrów na spożycie pokarmu i picie płynów. Stąd też, techniką analizy mikrobehawioralnej można określić strukturę spożycia pokarmu, obecności czerpaka i lizania. W takiej analizie każdy behavior może być opisany w odniesieniu do „bout size”, czasu między poszczególnymi bouts (obliczony jako przerwy – interbout) i liczba bouts/dzień. Stosując tę analizę, zmiany w „bout size” i częstości mogą być użyte do opisu efektów różnych zmiennych. Uważa się, że „bout size” może odpowiadać czynnikom, których koncepcyjnie odpowiadają upośledzeniu kontroli, podczas gdy przerwy interbout i całkowita liczba bouts na dzień mogłaby być uważana za wskaźnik natężenia głodu alkoholu.

U szczurów z linii outbred Long-Evans (14) i inbred Lewis (4) oraz selektywnej linii P (alcohol-preferring) i NP (alcohol-nonpreferring) substytucja cukru w inicjacji picia alkoholu zmienia wzorzec picia w porównaniu do nieinicjowanych szczurów. Po pierwsze, nieinicjowane zwierzęta, niezależnie od linii, rozwijają dzienne spożycie etanolu przez ponad 4-5 tygodni, które jest podobne do zwierząt inicjowanych. Zjawisko to niektórzy badacze określają jako typ samoinicjacji. Uważa się, że samoinicjacja u zwierząt może być podobna do aklimatyzacji do etanolu, w wyniku której zwiększa spożycie alkoholu w czasie (20). Ale bardziej znamionym zjawiskiem jest zwiększony „bout” u zwierząt inicjowanych w porównaniu do zwierząt kontrolnych nieinicjowanych.

Wpływ zmiennych badawczych na wzór spożycia

W warunkach eksperymentalnych na zwierzętach, skuteczność wzmacniająca alkoholu może być badana różnymi testami. Jednym z nich jest reakcja instrumentalna, w której szczur wykonuje pracę dla pozyskania etanolu.

W badaniach przedklinicznych, jednym ze sposobów ustalenia potencjału wzmacniającego etanolu jest zwiększenie liczby naciśnień dźwigni powodującej pojawienie się poidełka z alkoholem. Przy zaprogramowanym doświadczeniu zmienne badawcze mogą być pewnego rodzaju analogią do zmiennych otoczenia wpływających na spożycie alkoholu. W testach badawczych takimi zmiennymi mogą być wymogi wykonania reakcji dla pozyskania etanolu np. naciśnięcie (1-5 razy) dźwigni w celu pozyskania alkoholu. W przypadku wielokrotnych naciśnień stwierdzono u szczurów Long-Evans zmniejszenie dziennej liczby „boutów”, ale bez wpływu na „bout size”, ale całkowita ilość wypitego alkoholu zmniejszyła się o 50%. (17).

W eksperymentalnych warunkach ciągłego dostępu do alkoholu, inną zmienną otoczenia wpływającą na wielkość spożycia alkoholu jest wymagana liczba naciśnień dźwigni w celu pozyskania pokarmu w peletkach. Pokarm, obok alkoholu, jest inną substancją wzmacniającą w tym modelu badawczym. Można zwiększać wartości reakcji dla zdobycia pokarmu i obserwować ich wpływ na wzorzec spożywania

etanolu. Wykazano, że przy nasilonej reakcji wymaganej dla pozyskania pokarmu picie etanolu zwiększało się. Staje się jasne, że kiedy inne czynniki działające wzmacniająco stają się trudno osiągalne to zwiększa się picie alkoholu. W odniesieniu do ludzkiej sytuacji efekty zmiany w otoczeniu (np. utrata pracy) mogą wywierać znaczący wpływ na picie alkoholu.

Eksperymentalna manipulacja dostępnością do alkoholu

W doświadczalnych warunkach badawczych wykazano, że „bout size” alkoholu był znacznie większy przy zastosowaniu tylko 30-minutowego dostępu do alkoholu w porównaniu do dostępności przez 23godz./dzień.

W celu określenia bardziej precyzyjnego wpływu tego zjawiska niektórzy badacze zastosowali zmieniającą się liczbę 30-minutowych sesji w ciągu dnia (3). Z badań wynika, że przy stopniowej redukcji sesji zwiększał się „bout size”. Przy tak zaplanowanym doświadczeniu redukcja 30-min. sesji z wielokrotnej do jednej powodowała, że „bout size” zwiększał się dwukrotnie w porównaniu do „bout size” obserwowanego przy dostępie całodobowym. Stąd też można wnioskować, że czas dostępu jest istotny dla ustalenia „bout size”. Przy ograniczonym dostępie do alkoholu wielkość jego spożycia zwiększa się, ale całkowite dzienne spożycie alkoholu zmniejsza się. Tak więc, związek między zwiększającym się „bout size” a zmniejszeniem się całkowitego dziennego spożycia alkoholu zależy od warunków dostępu.

Przez niektórych badaczy (18) craving jest określany jako efekt deprywacji alkoholu. Obserwuje się zwiększające się spożycie alkoholu przez następne 24 godz., jeżeli brak było dostępu do alkoholu przez co najmniej 48 godz. Ten przejściowy wzrost nazwany jest efektem deprywacji alkoholu. Taką zależność obserwuje się w odniesieniu do innych substancji wzmacniających. Przy przerwach 2-3-dniowych w dostępności do alkoholu następuje zwiększenie spożycia alkoholu. A zatem efekt deprywacji etanolu okazuje się być częścią normalnej regulacji „bout size” dla alkoholu i innych substancji wzmacniających (17).

Komponenty smakowe alkoholu

Generalnie alkohole, zawierające różne komponenty smakowe, mają na celu przełamanie awersyjnego zapachu etanolu i stworzenie napoju alkoholowego, który znamienne się odróżnia smakowo, tak jak: likier, wszelkie drinki, nalewki itd. Taki mechanizm akceptacji alkoholu występuje bardzo często u ludzi młodych, którzy dopiero zaczynają pić.

To założenie wyuczonej preferencji do alkoholu było podstawą przesłanki zastosowanej w rozwoju substytucji cukrowej w technice inicjacji zwierząt do alkoholu (11, 12). Z przeprowadzonych badań wynikało, że obecność cukru w roztworze etanolu zwiększała spożywanie alkoholu przez zwierzęta. Stąd też wzrost ten jest funkcją kompleksu cukru i stężeń etanolu w mieszance (5, 6, 15, 19). Przy niektórych mieszankach alkoholowych „bout size” może się zwiększać aż 2-3-krotnie. Z do-

świadczeń wielu badaczy (6, 15, 19) wynika, że jest to największa zmienna, która może powodować utrzymującą się intoksykację. W badaniach Samsona i wsp. (17) zwierzęta laboratoryjne (szczury) mające ciągły dostęp przez okres 3 miesięcy do 20% alkoholu z domieszką 10% roztworu cukru spożywały średnio między 8-10 g/kg/dobę czystego etanolu. Ta ilość spożywanego etanolu powodowała wystąpienie słabo nasilonego zespołu abstynencyjnego obserwowanego po 8 godz. od momentu odstawienia alkoholu spożywanego przez 3 miesiące (16). Tak też krytycznym czynnikiem, który może powodować zwiększony „bout size” i może prowadzić do zwiększającego się dziennego całkowitego picia alkoholu, jest skład roztworu etanolu.

Genetyczna determinacja konsumpcji alkoholu

Badanie roli genotypu w sposób znaczący może ułatwić poznanie czynników regulujących picie etanolu. Stosując selekcje opartą na fenotypie konsumpcji alkoholu wypracowano szereg linii szczurów o dużej preferencji do alkoholu.

Pomiędzy poszczególnymi liniami szczurów preferującymi alkohol stwierdza się bardzo wyraźne różnice. Jednakże najważniejsze różnice między tymi liniami dotyczą różnych regulacji sterujących procesami wpływającymi na ilość „bout” i „size”, czego wynikiem może być podobne całkowite spożycie dziennie alkoholu. Na przykład szczury linii AA (Alco alcohol) preferującej alkohol piją 3 razy więcej etanolu niż szczury linii ANA (Alco nonalcohol) – linia niepreferująca ale „size” ich indywidualnych „bout” nie różni się. Stąd też, mechanizmem zwiększającym picie etanolu przez szczury AA jest trzykrotnie większa ilość „bout” w ciągu dnia niż u szczurów linii ANA.

Szczury z linii HAD (high alcohol drinking) wykazują spożycie alkoholu podobne do linii AA, ale mają „bout size” dwa razy większy niż szczury AA. W oczywisty sposób regulując konsumpcję alkoholu do takiego samego poziomu jak szczury AA, zwierzęta z linii HAD mają połowę mniejszą ilość „boutów” w porównaniu do szczurów z linii AA.

Rezultaty powyższych badań wskazują, że w procesie hodowli poszczególnych linii wyodrębniły się różne mechanizmy sterujące piciem alkoholu u zwierząt mających ten sam fenotyp całkowitej dziennej ilości spożywanego alkoholu.

W badaniach kontrolnych zachowań pokarmowych zwierząt stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wielkością „boutu” pokarmowego a długością czasu upływającą do następnego „boutu”. (7). Podobnie zachowują się szczury wyselekcjonowanych linii P (alcohol-preferring) i HAD (high alcohol drinking). Jednakże już dla szczurów linii AA (Alco alcohol-preferring) nie stwierdzono takiej korelacji w odniesieniu do pokarmu. Wpływ uwarunkowania genetycznego również może determinować zachowania zwierząt w odniesieniu do innych czynników działających wzmacniająco.

PIŚMIENNICTWO

1. Cabanac M.: *Physiological role of pleasure*. Science, 1971, 173, 1103-1107.
2. Cabanac M., LaFrance L.: *Postingestive alliesthesia: the rat tells the same story*. Physiol. Behav., 1990, 47, 539-543.

3. Files F.J., Lewis R.C., Samson H.H.: *Effects of continuous versus limited access to ethanol on ethanol self-administration*. Alcohol, 1994, 11, 523-532.
4. Files F.J., Samson H.H., Denning C.E.: *Effects of sucrose-substitution initiation on patterns of drinking by Lewis rats during continuous alcohol access*. Alcohol, 1997, 14, 379-387.
5. Files F.J., Samson H.H., Brice G.T.: *Sucrose, ethanol and sucrose/ethanol reinforced responding under variable-interval schedules of reinforcement*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1995, 19, 1271-1278.
6. Heyman G.M.: *Preference for saccharin-sweetened alcohol relative to isocaloric sucrose*. Psychopharmacology, 1997, 129, 72-78.
7. Le Magnen J., Devos M.: *Parameters of the meal pattern in rats: their assessment and physiological significance*. Neurosci Biobehav. Rev., 1980, 4, supl. 1. 1-11.
8. Ludwig A.M., Wikler A.: „Craving” and relapse to drink. Q. J. Stud. Alcohol, 1974, 35, 108-130.
9. Mello N.K.: *Behavioral studies of alcoholism*, W: Kissen B., Begleiter H. (red.): Biology of Alcoholism, 1972, vol. 2, 219-291.
10. Roberts A.J.: Cole M., Koob G.F.: *Intraamygdala muscimole decreases operant ethanol self-administration in dependent rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1996, 20, 1289-1299.
11. Samson H.H.: *Initiation of ethanol reinforcement using a sucrose-substitution procedure in food-and water-sated rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1986, 10, 436-442.
12. Samson H. H.: *Initiation of ethanol-maintained behavior: a comparison of animal models and their implication to human drinking.*, W: Thompson T., Dews P.B., Barrett J.E. (red.): Advances in Behavioral Pharmacology: Neurobehavioral Pharmacology, 1987, Vol. 6, 221-248.
13. Samson H.H., Grant K.A.: *Some implication of animal alcohol self-administration studies for human alcohol problems*. Drug Alcohol Depend., 1990, 25, 141-144.
14. Samson H.H., Tolliver G.A., Schwarz-Stevens K.: *Ethanol self-administration in non-restricted access situation: effect of ethanol initiation*. Alcohol, 1991, 8, 43-53.
15. Samson H.H., Hodge C.W.: *Neurobehavioral regulation of ethanol intake*, W: Deitrich R. A., Erwin V.G. (red.): *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*. 1996, 203-226
16. Samson H.H., Chappell A.M.: *Effects of microinjection of the D₂ dopamine antagonist raclopride into the ventral tegmental area on ethanol and sucrose self-administration*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1999, 23, 421-426.
17. Samson H.H.: *The microstructure of ethanol drinking: genetic and behavioral factors in the control of drinking patterns*. Addiction. 2000, 95, supl. 2, 61-72.
18. Sinclair J.D., Senter R.J.: *Development of an alcohol-deprivation effect in rats*. Q. J. Stud. Alcohol, 1968, 29, 863-867.
19. Slawecki C.J., Samson H.H., Hodge C.W.: *Differential changes in sucrose/ethanol and sucrose maintained responding by independently altering ethanol or sucrose concentrations*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1997, 21, 250-260.
20. Wayner M.J., Greenberg I., Tartaglione R., Nolley D., Fraley S., Cott A.: *A new factor affecting the consumption of ethyl alcohol and other sapid fluids*. Physiol. Behav. 1972, 8, 345-362.