

Prace przeglądowe

WPŁYW STRESU NA PICIE ALKOHOLU

Wanda Dyr

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

THE INFLUENCE OF STRESS ON ETHANOL CONSUMPTION

ABSTRACT – A number of hypothesis have suggested that ethanol is consumed for its anxiety reduction properties. Exposure to stress may enhance ethanol intake and ethanol can decrease behavioral effects of stress. The mechanisms underlying the relationship between stress and alcohol consumption are not well understood. Ethanol and stress affected one of biological systems the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA-axis. The levels of ACTH and cortisol were investigated in persons at high (HR) and low (LR) risk of alcoholism. The basal level of ACTH, but not cortisol, was lower in HR subjects in comparison with the LR person. Stress-induced increase in plasma ACTH concentration was lower in HR than LR.

In the HAB (high anxiety-related behavior), increased inborn anxiety and voluntary ethanol consumption were related to some degree. The innate anxiety of the other strain (Harlan-Fischer, Wistar-BgVV and Wistar-Harlan) of rats revealed that Harlan-Fisher showing-most anxiety displayed the lowest ethanol intake. But in genetically selected rat strains for high and low ethanol consumption there is relationship between innate anxiety and alcohol-consuming behavior.

Keywords: stress, alcohol, alcohol consumption, rats, HPA-axis, anxiety

STRESZCZENIE – Powszechnie uważa się, że picie alkoholu wiąże się z jego właściwościami zmniejszającymi lęk i niepokój. Jest to jedna z głównych przyczyn zwiększonego picia alkoholu. Mechanizm leżący u podstawy wzajemnych powiązań między stresem a zwiększoną konsumpcją alkoholu nie jest do końca poznany. Zarówno etanol, jak i stres oddziałują na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową. U osób z podwyższonym ryzykiem zapadalności na alkoholizm poziom ACTH jest niższy niż u osób z małym ryzykiem uzależnienia. Pod działaniem stresu, podwyższenie poziomu ACTH jest wolniejsze u osób z dużym ryzykiem alkoholizmu w porównaniu z osobami z małym ryzykiem.

U szczurów z dużym wrodzonym lękiem, spontaniczne picie alkoholu koreluje do pewnego stopnia z nasileniem lęku. Inne szczury (Harlan-Fisher) z największym nasileniem lęku piją najmniej alkoholu. U większości genetycznie wyselekcjonowanych linii szczurów z dużą preferencją alkoholu, zwiększone spożycie alkoholu wyraźnie koreluje z wrodzonym lękiem.

Słowa kluczowe: stres, alkohol, spożycie alkoholu, szczury, oś-HPA, lęk.

WSTĘP

Działanie przeciwlękowe alkoholu i wywoływania dobrego nastroju są powszechnie znane. Szczególnie właściwości alkoholu zmniejszające niepokój (6, 8, 18) są jedną z głównych przyczyn jego spożycia pod wpływem działania silnego stresu.

Badania zwierząt i ludzi wykazały, że stres jest jednym z czynników otoczenia kojarzonym z inicjacją, kontynuowaniem picia i nawrotem (10, 22, 35). Na przykład, w badaniach na zwierzętach wykazano, że separacja społeczna, unieruchomienie powodują zwiększenie spożycia alkoholu (20, 35). Picie alkoholu zwiększa się w odpowiedzi na stres, jeśli nie występują inne formy wsparcia, takie jak np. pomoc rodziny (19, 31).

W badaniach nad wpływem stresu na picie alkoholu stosuje się typowo powtarzający się czynnik i ocenia jego oddziaływanie na spożycie alkoholu już po zakończeniu jego działania. I tak, codzienne wystawianie zwierząt na tzw. *foot shock* (działanie prądu na łapy) powoduje zwiększone picie alkoholu (1, 3, 5). W eksperymentach stwierdzono, że zwiększenie spożycia alkoholu musi być poprzedzone okresem wolnym od szoku (28).

Duże znaczenie na spożycie alkoholu pod wpływem stresu ma otoczenie. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że konsumpcja alkoholu zwiększa się w klatce macierzystej, ale nie w klatce, w której zwierzę otrzymało szok (stres).

Stosunkowo mało jest badań, które oceniają wpływ spontanicznego picia alkoholu na reakcję wywołane stresem. Jest to ważne, ponieważ etanol może zmniejszyć zmiany biochemiczne wywołane stresem.

Znaczenie dostępności etanolu w czasie działania stresu

Czynniki stresowe mogą zwiększać spożycie etanolu, jak również etanol może zmniejszać biochemiczne i behawioralne skutki działania stresu. Bowers i wsp. (4) wykazali, że zwiększone picie alkoholu u zwierząt laboratoryjnych występuje po okresie działania stresu, ale tylko wtedy, gdy alkohol nie był dostępny w czasie działania stresu.

Trudno wyjaśnić, dlaczego spożycie alkoholu zwiększa się po zadziałaniu stresu, a nie zwiększa się w czasie działania stresu. Zachodzi prawdopodobieństwo interakcji między skutkami działania czynników stresujących na picie etanolu a siłą oddziaływania picia etanolu na reakcje stresowe. Wyniki badań wskazują, że poststresowe zwiększenie picia alkoholu może być zmniejszone przez dostępność alkoholu w czasie działania stresu (4). Tak więc stres może zmieniać picie etanolu i etanol

może zmieniać reakcje na stres. Na przykład, dostępność do etanolu podczas działania stresu może zmienić siłę oddziaływania stresu. Stąd też, jeśli działanie stresu jest osłabione pod wpływem etanolu, to postresowe zwiększenie picia alkoholu mogłoby być również zmniejszone. Jednakże brak dostępności do alkoholu podczas działania stresu może sprawić, że efekty całkowite stresu mogą wystąpić po jego ustaniu w postaci wzmożonego picia alkoholu.

Jeżeli pod wpływem działania alkoholu osłabieniu ulegają efekty działania stresu, rodzi się pytanie o zmiany fizjologiczne powstające pod wpływem działania stresu. Jedną z takich zmian jest zmiana funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.

Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (HPA)

Jednym z biologicznych systemów aktywowanych przez stres i alkohol jest oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa. U ludzi głównymi hormonami osi są: hormon kortykotropowy (CRH), hormon adrenokortykotropowy (ACTH) i kortyzol (wytwarzany przez korę nadnerczy). CRH stymuluje komórki przedniego płata przysadki mózgowej do syntezy i wydzielania ACTH, który z kolei wpływa na syntezę i wydzielanie kortyzolu przez nadnercza.

Badania na zwierzętach wykazały, że aktywność osi zwiększa się po spożyciu alkoholu (31) i zarówno CRH, jak i kortyzol mogą wpływać na zachowania związane z piciem alkoholu (12).

A zatem, jeśli oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa może modulować picie alkoholu, to czynniki genetyczne lub środowiskowe (np. stres), wpływające na aktywność osi, mogą determinować zachowanie osób pijących alkohol.

O takiej zmianie genetycznej można wnioskować na podstawie mniejszego zwiększenia stężenia ACTH we krwi w reakcji na alkohol u dzieci alkoholików, w porównaniu do potomstwa niealkoholików (32). Powyższe wyniki wskazują na wrodzone różnice w reakcji osi na alkohol.

Ponieważ zarówno stres, jak i alkohol wpływają na aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) Xing Dai i wsp. (9) podjęli się przetestowania osób z wysokim (HR – high risk) i niskim (LR – low risk) ryzykiem uzależnienia od alkoholu na podstawie występowania alkoholizmu w ich rodzinach. Badania dotyczyły odpowiedzi osi HPA na stres i wpływ etanolu na reakcje stresowe u tych osób. Wykazano, że ani placebo, ani picie etanolu, nie zmieniają stężeń ACTH i kortyzolu w grupie kontrolnej nie poddanej działaniu stresu. U osób ze zwiększonym ryzykiem uzależnienia od alkoholu w porównaniu do osób z małym ryzykiem alkoholizmu wykazano:

- obniżone wyjściowe stężenie ACTH, ale nie kortyzolu, i mniejsze zwiększenie stężenia ACTH pod działaniem stresu u osób HR;

- wolniejszy postresowy powrót do poziomu wyjściowego ACTH i kortyzolu u osób HR;

- picie etanolu przed wystąpieniem stresu zmniejsza zwiększenie stężenia ACTH lub znosi zwiększenie stężenia kortyzolu zarówno u osób LR, jak i HR.

Tak więc, istnieją jakościowe różnice odpowiedzi osi na stres u osób LR i HR, podczas gdy picie etanolu przed wystąpieniem stresu ma podobny efekt u osób HR jak i LR.

Można się zastanawiać, jaki mechanizm mógłby być odpowiedzialny za zmniejszone wydzielanie ACTH w odpowiedzi na stres u osób HR. Przypuszczalnie pod uwagę można wziąć:

- zmniejszoną wrażliwość ACTH na działanie CRH,
- zmniejszone wydzielanie CRH w odpowiedzi na stres.

W badaniach wykazano, że po podaniu egzogennej CRH występuje mniejsza wrażliwość przysadki u potomstwa alkoholików w porównaniu do potomstwa niealkoholików. A więc, rezultaty badań Watmana i wsp. (39) potwierdzają przypuszczenia o mniejszej wrażliwości ACTH na endogenną CRH u osób HR w porównaniu do LR.

Jednakże nie można wykluczyć zmniejszonego wydzielania CRH pod wpływem stresu. I tak, w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzono zmniejszoną odpowiedź ACTH na stres i osłabienie CRH u szczurów Lewis pijących spontanicznie alkohol, w porównaniu ze szczurami Fisher, które nie piją spontanicznie alkoholu (2).

U osób LR obserwuje się wcześniejszy powrót stężenia ACTH do poziomu wyjściowego lub nawet poniżej poziomu wyjściowego w porównaniu do HR. Autorzy pracy zastanawiając się nad przyczyną tej reakcji przypuszczają, że w grę może wchodzić hamujący mechanizm sprzężenia zwrotnego, ponieważ u tych osób stwierdza się wyższy poziom ACTH i kortyzolu i na skutek działania tego biologicznego mechanizmu dochodzi do silniejszego hamowania wydzielania ośrodkowego CRH. To z kolei prowadzi do szybszego zmniejszania się wydzielania ACTH u osób LR w porównaniu do HR.

Badania wykazały, że poziom CRH w o.u.n. może odgrywać znaczącą rolę w zwiększonej konsumpcji alkoholu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych (22, 34). Stres powodujący zwiększenie stężenia CRH w o.u.n. może być odpowiedzialny przynajmniej częściowo za zwiększone spożycie alkoholu.

Spożycie alkoholu w czasie działania stresu może powodować mniejsze wydzielanie CRH albo na skutek hamowania aktywności serotonergicznej i noradrenergicznej, które stymulują wydzielanie CRH lub też pobudzania GABA hamującego CRH (16, 38).

Znaczenie modeli zwierzęcych

Do badań przedklinicznych hoduje się specjalne linie zwierząt o określonych parametrach, służące jako narzędzie badawcze nad ściśle określonym problemem. W laboratoriach naukowych wyselekcjonowano szczury HAB (*high anxiety-related behavior*) z dużym wrodzonym poziomem lęku i szczury LAB (*low anxiety-related behavior*) z małym poziomem lęku. Posługując się takim modelem zwierzęcym, badano wrażliwość tych szczurów na przeciwłękowe działanie alkoholu. Do badania wrażliwości posłużono się tzw. testem podwyższonego labiryntu krzyżowego po jednorazowym podaniu etanolu. Z badań tych wynika, że szczury HAB są znacznie mniej lękliwe niż szczury LAB po podaniu jednorazowym alkoholu (17). Ale w badaniu spontanicznego picia alkoholu z zastosowaniem testu wolnego wyboru al-

koholu wykazano, że picie spontaniczne i preferencja alkoholu samic szczurów LAB były znacznie większe niż samic HAB. Ten sam trend zaobserwowano u samców grupy LAB. Co więcej, autorzy pracy stwierdzają, że samice i samce LAB wykazują zwiększony efekt deprivacji alkoholu po okresie odstawienia alkoholu. Według badaczy zwiększony wrodzony niepokój i picie alkoholu nie są warunkami koniecznymi do zwiększonego picia alkoholu (17).

W heterogennej grupie szczurów Wistar nasilenie lęku koreluje dodatnio z piciem alkoholu, z czego może wynikać, że istnieje związek między piciem alkoholu a lękiem (33).

W badaniach genetycznie wyselekcjonowanych linii szczurów pijących spontanicznie duże i małe ilości alkoholu stwierdzono, że szczury znacznie preferujące alkohol linii P (*preferring*), sP (*Sardinian preferring*) wykazują duże nasilenie lęku, w przeciwieństwie do szczurów o małym preferowaniu alkoholu (7, 34). Takiej jednoznaczności nie stwierdza się w odniesieniu do linii szczurów AA (*Alco Alcohol*), które również wypijają spontanicznie duże ilości alkoholu i są linią szczurów wyselekcjonowaną w kierunku zwiększonej preferencji alkoholu (12, 27, 36).

Podobne rezultaty otrzymali inni naukowcy badając szczury Harlan-Fischer, Wistar BgVV i Wistar-Harlan, które różniły się wrodzonym poziomem lęku (21). Wrodzony niepokój tych trzech gatunków szczurów był mierzony testem podwyższonego labiryntu krzyżowego (*elevated plus maze test*). Badania ujawniły, że szczury Harlan-Fischer wykazały największy niepokój i piły najmniej alkoholu (w g/kg wagi ciała). Szczury Wistar-Harlan z najmniejszym nasileniem lęku i szczury Wistar BgVV z pośrednimi wartościami lęku piły więcej alkoholu niż szczury linii Harla-Fischer. Podobnie jak w badaniach Hennigera (17), w testach na szczurach Harlan-Fischer i Wistar-Harlan, a także szczurach Wistar BgVV, wyraźnej zależności między wrodzonym lękiem a spożyciem alkoholu nie można było wykazać u szczurów niewyselekcjonowanych genetycznie do picia dużych i małych ilości alkoholu.

Autorzy badań ze szczurami Harlan-Fischer, Wistar-Harlan i Wistar BgVV uważają, że nie można całkowicie wykluczyć, że szczury Harlan-Fischer niechętnie piją etanol z powodu jego smaku. Szczury te wypijają większe ilości alkoholu po dodaniu cukru do roztworu alkoholu a spożycie alkoholu jest mniejsze w przypadku udostępnienia roztworu alkoholu bez dodatku cukru (21). Dlatego możliwym powodem zmniejszonego picia alkoholu mogłaby być większa wrażliwość na awersyjny smak alkoholu.

W badaniach z liniami szczurów genetycznie wyselekcjonowanych do picia dużych i małych ilości alkoholu, nie stwierdzono wyraźnej zależności między zachowaniami będącymi przejawami lęku a piciem spontanicznym alkoholu (7, 30).

Natomiast Spanagel i wsp. (33) opisali pozytywną korelację między lękiem a piciem alkoholu u heterogennych szczurów Wistar. Sprawą dość istotną była zastosowana sama procedura badawcza, polegająca na przetrzymywaniu szczurów przed badaniem lęku w pojedynczych klatkach. Stąd też uważa się, że w badaniu zależności zachowań lękowych i wielkości spożycia alkoholu duże znaczenie ma sam plan eksperymentalny. Ujawnione różnice wskazują również, że dodatkowe czynniki, takie jak: wrażliwość na smak, impulsywność lub podatność na przeciwłękowe działa-

nie etanolu, wpływają na korelację między działaniem stresu a wielkością spożycia alkoholu.

Zmiany w układach neuroprzekąźnikowych pod działaniem alkoholu są dobrze udokumentowane. Wyraźne zmiany w układzie dopaminergicznym stwierdzono w wyniku działania stresu prenatalnego i alkoholu.

Zmiany w układzie dopaminergicznym

Działanie stresu jest zjawiskiem wyjątkowo niekorzystnym dla płodu, ponieważ bardzo zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń emocjonalnych i behawioralnych, jak również zmniejszonej zdolności do uczenia się u nowonarodzonych dzieci (37). Stres prenatalny i działanie alkoholu na płód są związane ze zmianami aktywności dopaminergicznej. Np. pod wpływem alkoholu u kilkunastodniowych gryzoni zmniejsza się liczba receptorów D1 w prążkowiu (11). Prenatalny stres powoduje zwiększenie obrotu dopaminy w prawej przedczołowej korze mózgowej i zmniejszenie obrotu dopaminy w prążkowiu u szczurów (15).

Badania z użyciem rezonansu magnetycznego dzieci z zespołem alkoholowego zespołu płodowego (FAS) wykazały zmniejszenie objętości zwojów podstawy (25, 26). Stosując obrazowanie z użyciem emisji pozytronowej (PET) niektórzy badacze wykazali u dzieci z FAS zmniejszenie aktywności metabolicznej w jądrze ogoniastym (23). Działanie prenatalne alkoholu wywołuje zmiany w układach neuroprzekąźnikowych, szczególnie w układzie dopaminergicznym (11, 14, 24). U małą prenatalny stres i umiarkowane dawki alkoholu powodują zwiększenie gęstości receptorów D2 w prążkowiu (37). Up-regulacja receptorów D2 może być mechanizmem kompensacyjnym na zmniejszone stężenie dopaminy.

PIŚMIENNICTWO

1. Anisman H., Waller T.G.: *Effects of inescapable shock and shock-produced conflict on self-selection of alcohol in rats*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1974, 2, 27-33
2. Beitner-Johnson D., Guitart X., Nestler E.J.: *Dopaminergic brain regions of Lewis and Fisher rats display different levels of tyrosine hydroxylase and other morphine- and cocaine-regulated phosphoproteins*. Brain Res. 1991, 561, 147-150.
3. Bond N.W.: *Shock-induced alcohol consumption in rats: Role of initial preference*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1978, 9, 32-42.
4. Bowers W.J., Sabongui A.G., Amit Z.: *The role of ethanol availability on stress-induced increases in ethanol consumption*. Alcohol, 1997, 14, 6, 551-556.
5. Boyd T. L., Callen E.J., House W.J.: *The effects of poststress exposure to alcohol upon the development of alcohol consumption in rats*. Behav. Res. Ther. 1989, 27, 35-41.
6. Cappell H.H.: *Alcohol and tension reduction: A review*. Q. J. Stud. Alcohol, 1972, 12, 33-64.
7. 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, 57, 1181-1185.

8. Conger J.J.: *The effects of alcohol on conflict behavior in the albino rat*. Q.J. Stud. Alcohol, 1951, 1, 1-29.
9. 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, 2002, 27, 3, 442-452.
10. De Witt H.: *Priming effects with drugs and other reinforcers*. Exp. Clin. Psychopharmacol. 1996, 4, 5-10.
11. Druse M.J., Tajuddin N., Kuo A.P., Connerty M.: *Effects of in utero ethanol exposure on the developing dopaminergic system in rats*. J. Neurosci. Res. 1990, 27, 233-240.
12. Fahlke C., Hard E., Eriksson C.J.P., Engel J.A., Hansen S.: *Consequence of long-term exposure to corticosterone or dexamethasone on ethanol consumption in adrenalectomized rat, and the effect of type I and II corticosteroid receptor antagonists*. Psychopharmacology, 1995, 117, 216-224.
13. Fahlke C., Eriksson C.J., Hard E.: *Audiogenic immobility reaction and open-field behavior in AA and ANA rat lines*. Alcohol, 1993, 10, 311-315.
14. Farr K.L., Montano C.Y., Paxton L.L., Savage D.D.: *Prenatal ethanol exposure decrease hippocampal 3H-glutamate binding in 45-day-old rats*. Alcohol, 1988, 5, 125-133.
15. Fride E., Weinstock M.: *Alterations in behavioral and striatal dopamine asymmetries induced by prenatal stress*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1989, 32, 425-430.
16. Gianoulakis C.: *Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of α -endorphin peptides by the rat hypothalamus*. Eur. J. Pharmacol. 1990, 180, 21-29.
17. Henniger M.S.H., Spanagel R., Wigger A., Landgraf R., Holter S.M.: *Alcohol self-administration in two rat lines selectively bred for extremes in anxiety-related behavior*. Neuropsychopharmacol. 2002, 26, 729-736.
18. Hodgson R.J., Stockwell T.R., Rankin H.J.: *Can alcohol reduce tension?* Behav. Res. Ther. 1979, 17, 459-466.
19. Johnson K.A., Jennison K.M.: *Stressful loss and the buffering of social support on drinking behavior among African Americans: Results of a national survey*. Alcohol Drug Educ. 1994, 30, 1-24.
20. Kraemer G.W., McKinney W.T.: *Social separation increases alcohol consumption in rhesus monkeys*. Psychopharmacology, 1985, 86, 182-189.
21. Fink H.: *Anxiety as a predictor of alcohol preference in rats?* Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2004, 28, 961-968.
22. Le A.D., Quan B., Juzytch W., Fletcher P.J., Joharchi N., Shaham Y.: *Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats*. Psychopharmacology, 1998, 135, 169-174.
23. Loock A., Conry J.L., Li D.B.K., Clark C.M.: *Disregulation of caudate/cortical metabolism in FAS; a case study*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1993, 17, 485
24. Maier S.E., Chen W.A., West J.R.: *Prenatal binge-like alcohol exposure alters neurochemical profiles in fetal rat brain*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1996, 55, 521-529.
25. Mattson S.N., Riley E.P., Jerrigan T.L., Garcia A., Kaneko W.M., Ehlers C.I., Jones K.L.: *A decrease in the size of the basal ganglia following prenatal alcohol exposure: A preliminary report*. Neurotoxicol. Teratol. 1994, 16, 283-289.

26. Mattson S.N., Riley E.P., Sowell E.R., Jerrigan T.L., Sobel D.F., Jones K.L.: *A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1996, 20, 1088-1093.
27. Moller C., Wiklund L., Thorsell A., Hyytia P., Heilig M.: *Decreased measures of experimental anxiety in rats bred for high alcohol preference*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997, 21, 656-660.
28. Myers R.D., Holman R.B.: *Failure of stress of electric shock to increase ethanol intake in rats*. Q. J. Stud. Alcohol, 1967, 28, 132-137.
29. Nash J. F., Maickel R.P.: *Stress-induced consumption of ethanol by rats*. Life Sci. 1985, 37, 757-765.
30. Overstreet D.H., Halikas J.A., Seredenin S.B., Kampov-Polevoy A.B., Viglinskaya I.V., Kashevskaya O., Badishtov B.A., Knapp D.J., Mormede P., Kiianmaa K., Li T.K., Rezvani A.H.: *Behavioral similarities and differences among alcohol-preferring and nonpreferring rats: confirmation by factor analysis and extension to additional groups*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997, 21, 840-848.
31. Pohorecky L.A.: *Stress and alcohol interaction: an update of human research*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1991, 15, 438-495.
32. Schuckit M.A., Risch S.C., Gold E.O.: *Alcohol consumption, ACTH level and family history of alcoholism*. Am. J. Psychiatry, 1988, 145, 1391-1395.
33. Spanagel R., Montkowski A., Allingham K., Stohr T., Shoaib M., Holsboer F., Landgraf R.: *Anxiety: a potential predictor of vulnerability to the initiation of ethanol self-administration in rats*. Psychopharmacol. 1995, 122, 369-373.
34. Stewart R.B., Gatto G.J., Lumeng L., Li T.K., Murphy J.M.: *Comparison of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) rats on tests of anxiety and for the anxiolytic effects of ethanol*. Alcohol, 1993, 10, 1-10.
35. Stewart J.: *Pathways to relapse: The neurobiology of drug and-stress-induced relapse to drug-taking*. J. Psychiatry Neurosci. 2000, 25, 125-136.
36. Tuominen K., Hilakivi L.A., Paivarinta P., Korpi E.R.: *Behavior of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rat lines in tests of anxiety and aggression*. Alcohol, 1990, 7, 349-353.
37. Roberts A.D., Moore C.F., DeJesus O.T., Barnhart T.E., Larson J.A., Mukherjee J., Nickles R.J., Schueller M.J., Shelton S.E., Schneider M.L.: *Prenatal stress, moderate fetal alcohol, and dopamine system function in rhesus monkeys*. Neurotoxicol. Teratol. 2004, 26, 169-178.
38. Wand G.S., Mangold D., Ali M., Giggey P.: *Adrenocortical responses and family history of alcoholics*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999, 23, 1185-1190.
39. Waltman C., McCaul M.E., Wand G.S.: *Adrenocorticotropin responses following administration of ethanol and ovine corticotropin-releasing hormone in the sons of alcoholics and control subjects*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 826-830.

Adres do korespondencji:

Dr Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Al. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa