

Zaburzenia hormonalnej osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w uzależnieniu od alkoholu Przegląd piśmiennictwa

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunctions
in alcohol dependence. Review of the literature

Jan Brykalski*, Maria Załuska*, Kirk Brower**

* Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, IV Klinika Psychiatryczna

** University of Michigan Addiction Research Center, Ann Arbor, USA

Abstract – Clinicians and researchers have long considered stress to play major role in the development and continuation of alcohol use disorders. The main biological response to stress consists in the mediation by hormonal activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The relationship between chronic stress and dysfunction of the HPA axis activity is well documented. There are also studies which reveal that alcohol dependent individuals manifest dysfunction in the HPA axis. These studies are reviewed here. Although some research shows that alcohol intake can lead to an increase in cortisol levels, other data indicate that alcohol-dependent patients have blunted the HPA axis responses (e.g. blunted cortisol secretion) to stress. Some studies suggest a connection between the HPA axis dysfunction and a family history of alcohol dependence. Also a correlation between cortisol levels and response to naltrexone treatment has been reported. The effectiveness of naltrexone therapy is connected with a stimulating effect of naltrexone on the HPA axis functioning. More research is needed to interpret the correlations between genetic factors and the HPA axis of alcoholics in more detail. Taken together the results of these studies might facilitate the development of effective new medications to prevent and treat alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence, stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Streszczenie – Etiopatogeneza uzależnienia od alkoholu, jak również jego przebieg i ryzyko nawrotu picia alkoholu są powiązane z reakcją na stres. Jednym z ważniejszych mechanizmów fizjologicznej odpowiedzi na stres jest zmiana aktywności hormonalnej osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN). Związek pomiędzy stresem, dysfunkcją ośrodkowych mechanizmów regulacji wydzielania kortyzolu i depresją jest dość bogato udokumentowany. Wyniki wielu badań wskazują na to, iż również w uzależnieniu od alkoholu istotną rolę odgrywa dysfunkcja hormonalnej osi PPN w zakresie

Praca finansowana z grantu NIDA i międzynarodowego programu Fogarty'ego (D43 TW005818), z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz z działalności statutowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

regulacji wydzielania kortyzolu Przedstawiono przegląd badań dotyczących tego zagadnienia. Jak wynika z badań przewlekła intoksykacja alkoholowa powoduje podwyższony poziom kortyzolu we krwi. Z drugiej strony, istnieją dane na to, że u pacjentów uzależnionych od alkoholu odpowiedź osi PPN na stres w zakresie wydzielania kortyzolu jest obniżona. Niektórzy badacze sugerują istnienie związku dysfunkcji osi PPN z rodzinnym obciążeniem uzależnieniem od alkoholu. Obserwuje się też zależność pomiędzy poziomem kortyzolu a odpowiedzią na leczenie uzależnienia naltreksonem. Skuteczność tego leczenia jest powiązana ze stymulującym wpływem naltreksonu na czynność wydzielniczą w osi PPN. Potrzebne są badania ukierunkowane na dokładniejsze określenie powiązań pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi a dysfunkcją regulacji wydzielania kortyzolu w osi PPN i rozwojem uzależnienia od alkoholu. Ich wyniki mogą wskazać kierunki poszukiwania środków farmakologicznych skutecznych w profilaktyce i terapii uzależnienia od alkoholu.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, stres, oś podwzgórze–przysadka–nadnercze

Uzależnienie od alkoholu a stres

Rozwój i przebieg uzależnienia od alkoholu zależy od wielu czynników, zarówno indywidualnych (osobowościowych, biologicznych, genetycznych), jak i psychospołecznych, związanych z wpływem środowiska rodzinnego, szerszego otoczenia i różnych wydarzeń życiowych na człowieka.

Jednym z ważnych czynników związanych z rozwojem uzależnienia od alkoholu jest nasilenie stresu psychicznego oraz co za tym idzie – rodzaj odpowiedzi danego człowieka na określone czynniki stresowe. Wykazano, iż ekspozycja na stres może sprzyjać nawrotom picia (1, 2).

Mediatorem biologicznej odpowiedzi na czynniki stresowe jest system mózgowych neuroprzekaźników (m.in. serotonina, dopamina i noradrenalina). Jednym z ważnych składników fizjologicznej reakcji stresowej, zwłaszcza połączonej z lękiem, jest zmiana czynności hormonalnej, regulowana przez oś podwzgórze–przysadka–nadnercze (PPN).

Oś PPN składa się z trzech pięter czynnościowych:

- 1) hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) powstającego w części hormonalnej podwzgórza (części mózgu),
- 2) kortykotropiny (hormon adrenokortykotropowy – ACTH) wydzielanej przez przysadkę (gruczoł umiejscowiony w obrębie czaszki poniżej podwzgórza),
- 3) glukokortykoidów (m.in. kortyzol) produkowanych w gruczołach nadnerczowych, zlokalizowanych na szczycie nerek.

Oś PPN łączy się w mózgu z innymi systemami neuroprzekaźników (noradrenalina, serotonina, opioidami) działającymi na poziomie podwzgórza. Podwzgórze jest powiązane czynnościowo z układem limbicznym, do którego docierają sygnały z innych części ośrodkowego układu nerwowego, przynoszące informacje zarówno ze środowiska zewnętrznego, jak i wewnętrznego (np. poprzez interleukiny) (3). Niektórzy badacze używają nawet terminu „oś układ limbiczny–podwzgórze przysadka–nadnercze”(4), podkreślając związek pomiędzy obydwoma układami – hormonalnym i nerwowym.

Stan stresu, poprzez bodźce z wyższych pięter OUN (kora, układ limbiczny), prowadzi do stymulacji podwzgórza i wydzielania CRH, który to hormon wpływa na zwiększenie produkcji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Hormon adrenokortykotropowy stymuluje gruczoły nadnerczowe do produkcji glukokortykoidów (5).

Badania laboratoryjne na zwierzętach wykazały związek pomiędzy skłonnością do przyjmowania substancji uzależniających a funkcją hormonalnej osi podwzgórze–przysadka–nadnercze (6, 7). Wykazano również wpływ antagonistów hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) na zmniejszenie przyjmowania alkoholu przez szczury uzależnione od alkoholu etylowego (8). Dalszych badań wymaga sprawdzenie, w jakim stopniu badania laboratoryjne potwierdzą się u człowieka.

W poniższym opracowaniu przedstawiono przegląd badań nad związkami pomiędzy funkcją osi podwzgórze–przysadka–nadnercze a uzależnieniem od alkoholu. Wychodząc z założenia, że przegląd badań laboratoryjnych w tej dziedzinie wymaga odrębnego opracowania, omówiono głównie badania dotyczące ludzi uzależnionych od alkoholu.

Metody badania czynności osi PPN

Czynność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN) można badać w najprostszy sposób poprzez oznaczanie poziomu kortyzolu i ACTH w osoczu oraz w dobowej zbiorce moczu. W celu sprawdzenia, czy zmiany poziomu kortyzolu mają źródło w stanie czynnościowym nadnerczy czy też są związane z ośrodkową patologią, wykonuje się test hamowania deksametazonem. Deksametazon (DEX) jest syntetycznym analogiem kortyzolu, który na zasadzie sprzężenia zwrotnego działa hamująco na przysadkę. Test stymulacji CRH wykazuje wpływ podania egzogenego CRH na wydzielanie ACTH i kortyzolu.

W ostatnich latach opracowano łączony test hamowania deksametazonem (DEX) i stymulacji CRH (9, 10, 11). Czułość łączonego testu DEX/CRH w przypadku depresji jest większa (około 80%) od czułości klasycznego testu hamowania deksametazonem (około 44%) (9).

Łączony test DEX/CRH wydaje się też być bardziej czuły niż test stymulacji CRH. Deksametazon w dawce 1,5 mg nie przenika w ilości istotnej klinicznie przez barierę krew–mózg, w ilości wystarczającej do wysycenia receptorów glukokortykoidowych w hipokampie. W związku z tym deksametazon działa hamująco na receptory glukokortykoidowe jedynie na poziomie przysadki. Zwiększa to wpływ CRH na stymulację osi PPN w ośrodkowym układzie nerwowym (12).

Inne testy wykorzystujące stymulację farmakologiczną to test z naloksonem (13) i test z nalmefenem (14).

Opracowane zostały również metody badania osi PPN wykorzystujące inne niż farmakologiczne czynniki stymulujące. W teście stresu społecznego z Trieru (*Trier Social Stress Test* – TSST) osoby badane uczestniczą w psychodramie – pozorowanej rozmowie kwalifikacyjnej w sprawie pracy (sytuacji mającej być odpowiednikiem stresu społecznego). Badani są też proszeni o rozwiązanie zadania

matematycznego. W trakcie eksperymentu pobierana jest krew na oznaczenie poziomu kortyzolu i ACTH celem oceny funkcji osi PPN (15).

Badacze używają również ekspozycji na alkohol, jako czynnika wywołującego stres i tym samym – stymulację osi PPN (16).

Czynność osi PPN w zaburzeniach psychicznych

Czynność osi PPN jest zaburzona w wielu chorobach psychicznych. U 50% pacjentów z rozpoznaną dużą depresją (według DSM-IV) obserwowano upośledzone hamowanie deksametazonem, powiązane z nasileniem objawów depresyjnych (17, 18).

U pacjentów z napadami paniki występuje dysfunkcja osi PPN pod postacią nocnej hiperkortyzolemii (19). Stwierdzano też możliwą rolę CRH w etiopatogenezie zaburzeń lękowych (20). Czynność osi PPN jest zaburzona u pacjentów z rozpoznaniem zespołu stresu pourazowego (21, 22, 23).

Czynność osi PPN w uzależnieniu od alkoholu

Uzależnienie od alkoholu jest powiązane z zaburzeniami osi PPN na dwa sposoby: 1. przez bezpośredni toksyczny wpływ alkoholu na komórki układu endokryjno-nerwowego, 2. przez genetyczne uwarunkowania reaktywności osi PPN na czynniki stresu.

1. Alkohol wprowadzany do organizmu, a zwłaszcza długotrwale nadużywany, może wywierać bezpośredni wpływ na struktury i funkcje osi PPN. Przewlekła intoksykacja alkoholowa prowadzi do zwiększonej aktywności osi PPN i hiperkortyzolemii. Obserwowano to również u osób z alkoholowym zespołem abstynencyjnym, u których po odstawieniu alkoholu i ustąpieniu objawów abstynencyjnych, podwyższone uprzednio poziomy hormonów osi PPN stopniowo się obniżały (24, 25). W niektórych przypadkach uzależnienia od alkoholu występują (związane z wysokimi poziomami kortyzolu) objawy o typie zespołu Cushinga (26). Hiperkortyzolemia może u niektórych osób utrzymywać się dość długo w okresie abstynencji. Obserwowano wysoki poziom kortyzolu do 6 miesięcy od zaprzestania picia (27). Długotrwale utrzymująca się hiperkortyzolemia może prowadzić, poprzez hamowanie zwrotne podwzgórza (CRH) i przysadki (ACTH), do mniejszej reaktywności osi PPN.
2. Przypuszcza się, że zaburzenia czynności osi PPN u osób uzależnionych od alkoholu są spowodowane czynnikami genetycznymi lub/i środowiskowymi, występującymi przed początkiem choroby alkoholowej i stanowiącymi czynnik predykcyjny uzależnienia, a także jego późniejszego przebiegu.

Dysfunkcja w zakresie hormonalnej komponenty reakcji na stres może negatywnie wpływać na adaptację do zewnętrznych czynników stresowych i tym samym zwiększać ryzyko nawrotu picia alkoholu. Badania wykazują zmniejszoną odpowiedź hormonalną osi PPN na stres społeczny w populacji osób uzależnionych od alkoholu (28), a także wśród synów ojców uzależnionych od alkoholu (29).

Dysfunkcja osi PPN a farmakologiczne leczenie uzależnienia i ryzyko nawrotów

Jak wynika z tego, co powiedziano o związku pomiędzy funkcją osi PPN a uzależnieniem od alkoholu, obniżona reakcja osi PPN na stres może być czynnikiem predykcijnym nawrotu. W teście TSST osoby uzależnione od alkoholu, u których doszło do nawrotu osiągały znacząco statystycznie niższe poziomy kortyzolu w reakcji na stres, niż osoby uzależnione zachowujące abstynencję (30). W badaniu wykorzystującym ekspozycję na alkohol, badani, u których doszło do nawrotu (zwiększone ryzyko nawrotu) mieli znacząco statystycznie niższy poziom kortyzolu w trzecim tygodniu obserwacji (16).

W ostatnich latach wykazano skuteczność naltreksonu w zmniejszeniu liczby dni intensywnego picia. Naltrekson jest kompetencyjnym antagonistą receptorów opioidowych μ , w mniejszym stopniu receptorów Δ i κ (31). Naltrekson stymuluje oś PPN poprzez neurony zawierające CRH w jądrze trzykomorowym, prowadząc do zwiększonego wydzielania CRH (5). Część badań wykazała związek pomiędzy skutecznością naltreksonu a jego wpływem na zwiększoną aktywność osi PPN u osób uzależnionych od alkoholu (32, 33, 34). Działanie naltreksonu jest prawdopodobnie związane z obniżaniem euforii po alkoholu i głodu alkoholowego u osób uzależnionych.

W badaniu klinicznym (34) osoby uzależnione od alkoholu, nieleczone odwykowo (tzn. nieuczestniczące w innych, niż przyjmowanie w ramach badania leku, programach terapii uzależnień) randomizowano do grupy otrzymującej naltrekson lub otrzymującej placebo. Po 6 tygodniach badani przyjmujący naltrekson spontanicznie wypijali mniej oferowanego im w eksperymencie alkoholu, niż przyjmujący placebo, zgłaszali również mniejszy głód alkoholowy. W grupie leczonej naltreksonem stwierdzano wyższe poziomy ACTH i kortyzolu. Poziom kortyzolu był ujemnie skorelowany z nasileniem głodu alkoholowego (34).

Zaobserwowano też (35), iż niższy poziom kortyzolu we krwi wiąże się z „przyjemnym”, euforyzującym działaniem alkoholu, a wyższy poziom kortyzolu z „nieprzyjemnym”, jak nadmierna sedacja i poczucie zatrucia.

W randomizowanym badaniu klinicznym (32), oceniającym skuteczność naltreksonu, akamprozatu oraz ich kombinacji w leczeniu odwykowym osób uzależnionych od alkoholu, które zaprzestały picia, oznaczano poziomy ACTH i kortyzolu. W grupie placebo w trakcie wczesnej abstynencji poziomy ACTH i kortyzolu uległy stopniowemu obniżeniu. W grupie osób przyjmujących aktywny lek utrzymywały się wysokie poziomy ACTH i kortyzolu (znacząco statystycznie w przypadku naltreksonu, a także kombinacji leków, nieznaczący statystycznie trend w grupie osób przyjmujących akamprozat).

Podwyższone poziomy ACTH i kortyzolu w trakcie leczenia związane były ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu (32). Wydaje się to być szczególnie interesujące w świetle tego, że naltrekson nie jest równie skuteczny u różnych grup pacjentów. Reakcja na naltrekson może więc również zależeć od stopnia dysfunkcji osi PPN, różnicującego pacjentów podatnych na ten rodzaj leczenia

Obserwowano również związek pomiędzy działaniem innego leku (o innym mechanizmie działania, związanym prawdopodobnie z układem GABA-ergicznym), stosowanego w uzależnieniu od alkoholu – akamprozatu a aktywnością osi PPN. Akamprozat (w odróżnieniu od naltreksonu) obniżał spowodowaną nadużywaniem alkoholu hiperkortyzolemię u osób uzależnionych od alkoholu (36).

Dysfunkcja osi PPN a uwarunkowania genetyczne uzależnienia od alkoholu

Obszarem dużego zainteresowania badaczy są również związki pomiędzy zaburzeniami czynności osi PPN a obciążeniem rodzinnym chorobą alkoholową. Osoby z wywiadem rodzinnego obciążenia uzależnieniem od alkoholu wykazują tendencję do obniżonej hormonalnej reakcji na stres społeczny (37, 38, 39). W populacji osób zdrowych w wieku 18–30, pijących okazynie i niespełniających kryteriów uzależnienia od alkoholu, w podgrupie rodzinie obciążonej uzależnieniem od alkoholu stwierdzono niższe poziomy kortyzolu w reakcji na stres, niż u osób bez takiego obciążenia (38). Prawdopodobnie występuje również związek pomiędzy rodzinnym obciążeniem uzależnieniem od alkoholu a niskim podstawowym poziomem ACTH we krwi (3).

Jak wskazują niektórzy badacze zaburzenia osi PPN nie są związane z obciążeniem rodzinnym, a wynikają z nadużywania alkoholu. Stwierdzono na przykład (40), że występowanie problemu alkoholowego u krewnych – zarówno pierwszego, jak i drugiego stopnia – nie wpływało na wyniki łączonego testu stymulacji CRH z premedykacją deksametazonem (łączony test DEX/CRH). Przewlekła intoksykacja alkoholowa być może w tak istotny sposób wpływa na funkcję osi PPN, że trudno wykryć związane z obciążeniem genetycznym potencjalne zmiany funkcji osi PPN, występujące przed rozpoczęciem picia alkoholu.

Inna teoria zakłada, że zwiększone ryzyko alkoholizmu związane jest z większą reaktywnością na bodźce stresowe. Badano wpływ alkoholu na hormonalną reakcję osi PPN na stres wśród młodocianych płci męskiej. Badani rodzinie obciążeni uzależnieniem od alkoholu po linii męskiej wykazywali bardziej podwyższone poziomy kortyzolu w odpowiedzi stresowej, niż badani bez takiego obciążenia (29).

Dziedziczne obciążenie uzależnieniem od alkoholu może również wpływać na czynność osi PPN w stanie intoksykacji alkoholowej i w alkoholowym zespole abstynencyjnym. W badaniu przeprowadzonym tydzień po ustąpieniu objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego, pacjenci z rodzinnym obciążeniem uzależnieniem od alkoholu w wywiadzie charakteryzowali się niższym poziomem kortyzolu w porównaniu do pacjentów bez takiego obciążenia rodzinnego (11, 29).

Podsumowanie

W populacji osób uzależnionych od alkoholu obserwuje się dysfunkcje regulacji czynności hormonalnej dotyczące osi podwzgórze–przysadka–nadnercze (PPN). Polegają one głównie na stwierdzanych w testach hormonalnych zaburzeniach

czynnościowych, zazwyczaj nie osiągających poziomu klinicznego. W wyjątkowych przypadkach na skutek nadużywania alkoholu dochodzi do endokrynopatii – zespołu Cushinga.

Zaburzenia wydzielania w osi PPN w uzależnieniu od alkoholu powstają przez bezpośredni wpływ toksyczny przyjmowanego alkoholu, mogą też być związane z mechanizmem uzależnienia, na co wskazuje ich ujawnianie się w zespołach abstynencyjnych. U osób nadużywających alkoholu i uzależnionych najczęściej obserwuje się obniżoną reakcję (relatywnie mniejsze wydzielanie kortyzolu i ACTH) osi PPN na bodźce, zarówno farmakologiczne, jak i stresowe.

Przedmiotem badań są również występujące przed rozpoczęciem picia alkoholu zaburzenia osi PPN, być może uwarunkowane rodzinnie, mogące być czynnikiem predykcyjnym rozwinięcia się uzależnienia od alkoholu.

Obserwuje się też związek pomiędzy poziomem kortyzolu, czy też szerzej normalizacją czynności osi PPN po zaprzestaniu picia, a odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, zwłaszcza antagonistą receptorów opioidowych – naltreksonem.

Niektóre dane sugerują, że silniej wyrażony spadek poziomu hormonów osi PPN oraz obniżona reakcja osi PPN na stres jest skorelowana z ciężkością uzależnienia i większym ryzykiem nawrotu (32). Istnieje kilka prawdopodobnych wyjaśnień tego zjawiska. Może być to związane z przebiegiem choroby alkoholowej (sposób picia, liczba ciągów alkoholowych, zespołów abstynencyjnych, natężenie głodu alkoholowego), współwystępowaniem innych zaburzeń psychicznych (depresja, zaburzenia lękowe), a także z czynnikami predykcyjnymi (m.in. rodzinne obciążenie uzależnieniem od alkoholu), występującymi przed pojawieniem się czynnego uzależnienia od alkoholu.

Istnieje potrzeba badań ukierunkowanych na dokładniejsze określenie powiązań pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi a dysfunkcją regulacji wydzielania kortyzolu w osi PPN i rozwojem uzależnienia od alkoholu. Wyniki tych badań mogą wskazać kierunki poszukiwania środków skutecznych w profilaktyce i terapii uzależnienia od alkoholu.

PIŚMIENNICTWO

1. Brady KT, Sonne SC (1999) The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Research and Health*, 23 (4), 263–271.
2. Sinha R (2001) How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology*, 158 (4), 343–359.
3. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (2003) *Psychiatria*, podręcznik, tom 1, 194.
4. Bartolomucci A, de Biurrun G, Czeh B, van Kampen M, Fuchs E (2002) Selective enhancement of spatial learning under chronic psychosocial stress. *European Journal of Neuroscience*, 15 (11), 1863–1866.
5. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S (2005) Suppression of the HPA axis stress-response: implications for relapse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29 (7), 1351–1355.

6. Erb S, Salmaso N, Rodaros D, Stewart J (2001) A role for the CRF-containing pathway from central nucleus of the amygdale to bed nucleus of the stria terminalis in the stress-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 158 (4), 360–365.
7. Stewart J (2003) Stress and relapse to drug seeking: studies in laboratory animals shed. *American Journal of Addictions*, 12 (1), 1–17.
8. Funk CK, Zorrilla EP, Lee MJ, Rice KC, Koob GF (2007) Corticotropin-Releasing Factor 1 Antagonists Selectively Reduce Ethanol Self-Administration in Ethanol-Dependent Rats. *Biological Psychiatry*, 61 (1), 78–86.
9. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 28 (4), 341–356.
10. Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH (2006) The dex/CRH test – Is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology*, 31 (7), 889–894.
10. Hundt W, Zimmermann U, Pottig M, Spring K, Holsboer F (2001) The combined dexamethasone-suppression/CRH-stimulation test in alcoholics during and after acute withdrawal. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25 (5), 687–691.
12. Zimmermann U, Hundt W, Spring K, Grabner A, Holsboer F (2003) Hypothalamic-pituitary-adrenal system adaptation to detoxification in alcohol-dependent patients is affected by family history of alcoholism. *Biological Psychiatry*, 53 (1), 75–84.
13. Adinoff B, Krebaum S, Chandler P, Ye W, Brown MB, Williams MJ (2005) Dissection of hypothalamic-pituitary-adrenal axis pathology in 1-Month-Abstinent Alcohol-Dependent Men, Part 2: Response to Ovine Corticotropin-Releasing Factor and Naloxone. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29 (4), 528–537.
14. Geer EB, Landman RE, Wardlaw SL, Conwell IM, Freda PU (2005) Stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with the opioid antagonist nalmefene. *Pituitary*, 8 (2), 115–122.
15. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH (1993) The Trier Social Stress Test – a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory settings. *Neuropsychobiology*, 28 (1–2), 76–81.
16. Junghanns K, Tietz U, Dibbelt L, Kuether M, Jurth R, Ehrenthal D, Blank S, Backhaus J (2005) Attenuated salivary cortisol secretion under cue exposure is associated with early relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 40 (1), 80–85.
17. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Haskett RF, James NM, Steiner M, Tarika J (1980) Diagnosis of endogenous depression. *Journal of Affective Disorders*, 2 (3), 177–194.
18. Kumar A, Alcsér K, Grunhaus L, Greden JF (1986) Relationships of the dexamethasone suppression test to clinical severity and degree of melancholia. *Biological Psychiatry*, 21 (5–6), 436–444.
19. Abelson JL, Curtis GC (1996) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53 (4), 323–331.
20. Risbrough VB, Stein MB (2006) Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational perspective. *Hormones and Behavior*, 50 (4), 550–561.
21. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W (2002) Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotrophin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry*, 52 (11), 1102–1112.
22. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C (1997) Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 42 (8), 680–686.
23. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL, Jr. (1995) Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52 (7), 583–593.
24. Adinoff B, Ruether K, Krebaum S, Iranmanesh A, Williams MJ (2003) Increased salivary cortisol concentrations during chronic alcohol intoxication in a naturalistic clinical sample of men. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27 (9), 1420–1427.

25. Rasmussen DD, Boldt BM, Bryant CA, Mitton DR, Larsen SA, Wilkinson CW (2000) Chronic daily ethanol and withdrawal: 1. Long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24 (12), 1836–1849.
26. Jeffcoate W (1993) Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet*, 341 (8846), 676–677.
27. Beresford TP (2006) *Hypercortisolism despite abstinence in heavy drinkers*. Poster zaprezentowany na konferencji "The 29th Annual Meeting of the Research Society on Alcoholism" 23–29 czerwca 2006 roku w Baltimore, Maryland, USA.
28. Lovallo WR, Dickensheets SL, Myers DA, Thomas TL, Nixon SJ (2000) Blunted stress cortisol response in abstinent alcoholic and polysubstance-abusing men. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24 (5), 651–658.
29. Zimmermann U, Spring K, Kunz-Ebrecht SR, Uhr M, Wittchen H-U, Holsboer F (2004) Effect of ethanol on hypothalamic-pituitary-adrenal system response to psychosocial stress in sons of alcohol-dependent men. *Neuropsychopharmacology*, 29 (6), 1156–1165.
30. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Bernzen J, Wetterling T, Rink L, Driessen M (2003) Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 38 (2), 189–193.
31. Bilikiewicz A, Puzyński S, Rybakowski J, Wciórka J (2003) *Psychiatria*, podręcznik, tom 3, 153.
32. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Naber D, Wiedemann K (2006) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity: a target of pharmacological anticraving treatment? *Biological Psychiatry*, 60 (1), 74–76.
33. Kiefer F, Jahn H, Wiedemann K (2005) A neuroendocrinological hypothesis on gender effects of naltrexone in relapse prevention treatment. *Pharmacopsychiatry*, 38 (4), 184–186.
34. O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Farren C, Sinha R, Kreek MJ (2002) Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology (Berl)*, 160 (1), 19–29.
35. Ray LA, Mackillop J, Leggio L, Morgan M, Hutchison KE (2009) Effects of naltrexone on cortisol levels in heavy drinkers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 91 (4), 489–94.
36. Hammarberg A, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J, Reid MS (2009) The effects of acamprostate on alcohol-cue reactivity and alcohol priming in dependent patients: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology*, 205 (1), 53–62.
37. Dai X, Thavundayil J, Gianoulakis C (2002) 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*, 27 (3), 442–452.
38. Sorocco KH, Lovallo WR, Vincent AS, Collins FL (2006) Blunted hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsivity to stress in persons with a family history of alcoholism. *International Journal of Psychophysiology*, 59 (3), 210–217.
39. Sher L, Cooper TB, Mann JJ, Oquendo MA (2006) Modified dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone stimulation test: A pilot study of young healthy volunteers and implications for alcoholism research in adolescents and young adults. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 18 (1), 133–137.
40. Hardin E, Adinoff B (2008) Family history of alcoholism does not influence adrenocortical hypo-responsiveness in abstinent alcohol-dependent men. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 34 (2), 151–160.

Adres do korespondencji

Jan Brykalski

IV Klinika Psychiatrii IPiN w Szpitalu Bielańskim

ul Cegłowska 80, 01-809 Warszawa

tel./fax 022 864 4746; e-mail: jan.brykalski@mp.pl

otrzymano: 1.12.09

przyjęto do druku: 26.02.10