

Przemysław Bieńkowski

„Głód” alkoholu i nawroty picia – postępy psychofarmakologii doświadczalnej

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

Streszczenie

Uzależnienie od alkoholu jest typową chorobą o przewlekłym i nawracającym przebiegu. Niestety, większość stosowanych obecnie zwierzęcych modeli alkoholizmu pomija behawioralne i neurofarmakologiczne aspekty długotrwałej abstynencji, „głodu” alkoholu i nawrotów picia. W pracy przedstawiono kierunki rozwoju nowych przedklinicznych modeli alkoholizmu uwzględniających zjawiska „głodu” alkoholu i nawrotu picia. Scharakteryzowano także wpływ naltreksonu i antagonistów receptora NMDA na samopodawanie (self-administration) alkoholu oraz wygaszanie i nawrót odpowiedzi behawioralnych nagradzanych alkoholem.

Summary

Alcohol dependence is a typical chronic, relapsing disorder. Unfortunately, most of animal models of alcoholism neglect behavioural and neuropharmacological aspects of long-term abstinence, alcohol craving and relapse to alcohol-taking. The present paper reviews recent attempts to develop valid animal models of alcoholism which could address mechanisms of alcohol craving and relapse. The effects of naltrexone and NMDA receptor antagonists on ethanol self-administration and extinction/reinstatement of ethanol-reinforced behaviour were also characterised.

Wstęp

Uzależnienie (z ang. *dependence*) od alkoholu etylowego jest jednym z najpowszechniej występujących, groźnych dla życia, zaburzeń psychicznych (Altman i wsp., 1996). Niestety, wiedza na temat neurobiologicznych mechanizmów uzależnienia pozostaje niewspółmiernie mała w stosunku do skali problemu. Dla psychofarmakologii doświadczalnej prawdziwym wyzwaniem jest fakt, że mimo opisanego setek substancji zmniejszających picie alkoholu w modelach zwierzęcych, tylko dwa związki, akamprozat i naltrekson, wydają się być użyteczne klinicznie (Soyka, 1997, Spanagel i Ziegglänsberger, 1997).

Podziękowania

Autor chciałby podziękować prof. Wojciechowi Kostowskiemu, mgr Elizie Koroś, lek. med. Annie Boguckiej-Bonikowskiej i mgr Jerzemu Piaseckiemu za cenne uwagi i pomoc w przeprowadzeniu opisanych w pracy eksperymentów. Badania przedstawione w pracy zostały wykonane w ramach projektów współfinansowanych przez: Komitet Badań Naukowych (grant 4PO5A00916), Państwową Agencję Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (grant Alc 1/99) oraz Instytut Psychiatrii i Neurologii (projekty nr 53/98 i 53/99).

Z definicji, uzależnienie od alkoholu jest przewlekłym, nawracającym zespołem zaburzeń psychicznych i somatycznych o zróżnicowanej etiologii i obrazie klinicznym (Altman i wsp., 1996, Gossop, 1997). Jednym z głównych objawów uzależnienia jest kompulsywne poszukiwanie i niekontrolowane spożywanie alkoholu nawet po trwającej miesiące lub lata abstynencji. Nawrót (*relapse*) – powrót do picia po okresie dłuższej abstynencji – jest wg niektórych teorii (np. Altman i wsp., 1996) związany z występowaniem subiektywnego „głodu” alkoholu (*craving*).

Samo zaprzestanie picia nie wydaje się być problemem dla większości uzależnionych. Spora ich część ma za sobą liczne okresy spontanicznej, często długotrwałej, abstynencji. Prawdziwym problemem w terapii uzależnień jest raczej niemożność utrzymania abstynencji i nawrót zażywania substancji (alkoholu, nikotyny, heroiny) nawet po latach całkowitej remisji (O’Brien i wsp., 1995, Gossop, 1997). Powyższe obserwacje potwierdza klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV), wg której kluczowymi dla rozpoznania uzależnienia są objawy zależności psychicznej (Altman i wsp., 1996, Hughes i Bickel, 1997). Warto tu wspomnieć, że rozwój tolerancji i występowanie zespołu abstynencyjnego nie jest warunkiem ani koniecznym, ani wystarczającym dla postawienia diagnozy. Tzw. detoksykacja alkoholowa w warunkach szpitalnych eliminuje co prawda objawy uzależnienia somatycznego („fizycznego”) nie ma jednak wiele wspólnego z leczeniem istoty uzależnienia. Pozbawiony motywacji i dalszej pomocy pacjent jest nie mniej „uzależniony” niż przed przyjęciem do szpitala, mimo przeżycia kilku tygodni w abstynencji (O’Brien i wsp., 1995, Gossop, 1997). Według ostrożnych szacunków, częstość nawrotów w ciągu pierwszych 12 miesięcy od momentu zaprzestania picia wynosi 75–93%, nawet u silnie zmotywowanych osób podejmujących aktywnie próbę leczenia (Soyka, 1997, Zernig, 1997).

Przez całe dekady nauki przedkliniczne zajmowały się głównie somatycznymi aspektami uzależnienia (tolerancja, zespół abstynencyjny), wychodząc z założenia, że nie jest możliwe badanie uzależnienia psychicznego u zwierząt. Dopiero lata 80. przyniosły większe zainteresowanie spontanicznym piciem alkoholu przez zwierzęta laboratoryjne. Nadal jednak większość badań doświadczalnych nie wnika w mechanizmy kluczowych, z klinicznego punktu widzenia, zjawisk (kompulsywne poszukiwanie i „głód” alkoholu, niemożność wytrwania w abstynencji i nawroty picia).

Celem terapii (w tym także farmakoterapii) alkoholizmu powinno być, jak w przypadku każdego innego zespołu nawracającego, wydłużenie okresu remisji czyli podtrzymanie abstynencji (Soyka, 1997, Zernig, 1997). Niestety, większość eksperymentów przedklinicznych dotyczy inicjacji, często przymusowej, krótkoterminowego picia alkoholu. Procesy neurobiologiczne towarzyszące długotrwałemu, spontanicznemu spożywaniu alkoholu, abstynencji i nawrotom picia pozostają wciąż niezbadane. Dopiero ostatnie lata przyniosły zainteresowanie psychofarmakologii doświadczalnej psychologicznymi aspektami uzależnień (Wolffgramm i Heyne, 1995, Bieńkowski i wsp., 1999a, b, Koroś i wsp., 1999b, c).

2. Uzależnienie „psychiczne” w modelach zwierzęcych. Założenia teoretyczne

Alkohol jest dla organizmów wyższych złożonym bodźcem, w działaniu którego decydujące znaczenie odgrywa efekt pozytywnego wzmocnienia. (W działaniu alkoholu i innych substancji uzależniających nie należy jednak pomijać efektów awersyjnych – Bienkowski i wsp., 1997.) Wszystkie kategorie bodźców pozytywnie wzmacniających, alkohol, pokarm, partner seksualny, utrwalają – „wzmacniają” – te odpowiedzi behawioralne, które umożliwiają ponowienie kontaktu z bodźcem. Innymi słowy, dany typ zachowania jest utrwalany przez swoje konsekwencje (tzw. warunkowanie instrumentalne, sprawcze) (Altman i wsp., 1996).

Należy wyraźnie podkreślić, że bodziec wzmacniający musi nie tylko przynosić organizmowi określoną korzyść („nagroda”), ale powinien też wzbudzać pozytywny stan motywacyjny wyzwalający poszukiwanie ponownego kontaktu z bodźcem (Koob, 1996). To istotne rozróżnienie motywacji od „nagrody” jest częścią szerszej koncepcji zachowań motywacyjnych (Konorski, 1967; Di Chiara, 1995). Zachowaniem motywacyjnym jest wrodzona lub wyuczona, uporządkowana sekwencja zachowań nakierowanych na zdobycie lub uniknięcie bodźca o potencjalnie korzystnym lub niepożądanym dla organizmu działaniu. Jak wszystkie zachowania motywacyjne, zachowania motywowane przez alkohol można podzielić na trzy fazy: (i) przygotowawczą, (ii) konsumacyjną, (iii) postkonsumacyjną. Faza I to poszukiwanie alkoholu skojarzone z subiektywnym „głodem” o różnym nasileniu (z ang. *incentive phase, seeking, wanting*). Fazę konsumacyjną stanowi picie alkoholu prowadzące do stanu nasycenia. Stan nasycenia (faza postkonsumacyjna; z ang. *reward phase, liking, having, satiety*) utożsamiany jest zwykle z subiektywnie odczuwanym zadowoleniem – „nagrodą” (Robinson i Berridge, 1993, Self, 1997).

W fazie przygotowawczej wartość motywacyjną alkoholu dla organizmu odzwierciedla potrzeba (stan motywacyjny) ponowienia kontaktu z trunkiem. Subiektywnie, ów stan motywacyjny, może, choć nie musi, przejawiać się „głodem” alkoholu. Na poziomie behawioralnym, stan motywacyjny przekłada się na poszukiwanie alkoholu (Robinson i Berridge, 1993, Koob, 1996).

Powyższe założenia teoretyczne sugerują, że uzależnienie od alkoholu i innych substancji można rozpatrywać w kategoriach patologii stanów motywacyjnych, a nie tylko dysfunkcji, wciąż hipotetycznego, „układu nagrody” (Koob, 1996, Di Chiara, 1998). Być może największym paradoksem uzależnienia jest nasilające się, aż do przymusu, dążenie do zażycia substancji, której rzeczywiste działanie nagradzające jest coraz słabsze (Robinson i Berridge, 1993; Mendelson i wsp., 1998). Warto tu wspomnieć, że długotrwałe zażywanie kokainy lub alkoholu prowadzi raczej do rozwoju tolerancji na działania nagradzające tych substancji (Hughes i Bickel, 1997, Mendelson i wsp., 1998). Fakt, że mimo rozwoju tolerancji na działanie nagradzające uzależnieni koncentrują całą energię na zdobyciu narkotyku sugeruje patologię ośrodkowych systemów motywacyjnych i/lub uwrażliwienie na bodźce warunkowe kojarzone z alkoholem (teoria sensytyzacji procesów motywacyjnych, Robinson i Berridge, 1993;

teoria uczenia motywacyjnego, Di Chiara, 1998). Co ważne, wg kryteriów wspomnianej wyżej klasyfikacji DSM-IV wartość alkoholu jako bodźca motywującego zachowanie osoby uzależnionej wzrasta, zwłaszcza w porównaniu z osobami pijącymi w sposób kontrolowany. Właśnie wzrost wartości motywacyjnej (a nie „nagradzającej”) alkoholu wydaje się być zasadniczym elementem uzależnienia psychicznego (Di Chiara, 1995, 1998, Koob, 1996).

Powyższy przegląd koncepcji sugeruje, że modele przedkliniczne powinny uwzględniać nie tylko ilościowe aspekty picia, ale także procesy motywacyjne związane z poszukiwaniem i spożywaniem alkoholu. (Nawet znaczne spożycie alkoholu nie jest warunkiem wystarczającym dla rozpoznania uzależnienia.) Ponadto, należy przyjąć, że okresy abstynencji są naturalną cechą uzależnienia, a oddziaływanie terapeutyczne na przejście z fazy picia do fazy abstynencji (i odwrotnie) może mieć podstawowe znaczenie dla skutecznego leczenia uzależnionych. Powyższe założenia stanowiły punkt wyjścia dla poszukiwań nowych modeli picia alkoholu, które uwzględniałyby, przynajmniej niektóre, elementy uzależnienia psychicznego (patrz niżej).

3. Model długoterminowego, spontanicznego, nawracającego picia alkoholu. Zmiana wartości motywacyjnej alkoholu

Opracowany w naszym Zakładzie model oparto na założeniu, że długotrwałe, w pełni spontaniczne picie wzrastających stężeń alkoholu w warunkach wolnego wyboru może, przynajmniej częściowo, odzwierciedlać naturalny rozwój uzależnienia u ludzi (Wolffgramm i Heyne, 1995, Koroś i wsp., 1998, 1999b). W zastosowanej procedurze eksperymentalnej (patrz – tabela 1) można wyróżnić dwa etapy: fazę inicjacji oraz fazę picia właściwego. Ponadto, w fazie picia właściwego występują, powtarzane regularnie, okresy odstawienia alkoholu (okresy abstynencji).

W fazie inicjacji (22 dni) szczury otrzymują w wyskalowanych poidełkach, do wyboru wodę i wzrastające stężenia alkoholu. Roztwory 2–4% alkoholu oferowane są zwierzętom przez dwie doby, a roztwory 5–8% etanolu przez cztery doby. W fazie picia właściwego, szczury mogą wybierać między dwoma stężeniami alkoholu (8% i 16%) i wodą. Po 28 dniach swobodnego dostępu do wody i obu stężeń alkoholu następuje pięciodniowy okres odstawienia. W okresie abstynencji zwierzęta mają nieograniczony dostęp do 3 poidełek wypełnionych wodą. Okresy odstawienia etanolu powtarzane są co 28 dni przez kolejne 5 miesięcy (tabela 1).

W tabeli 2 przedstawiono te parametry modelu, które, w założeniu, mogłyby świadczyć o rosnącej z czasem wartości motywacyjnej alkoholu i rozwoju uzależnienia „psychicznego”. W tabeli 3 podsumowano wyniki dotychczasowych doświadczeń analizujących parametry opisane w tabeli 2.

Tylko jeden parametr modelu mógłby odzwierciedlać wzrastającą z czasem wartość alkoholu jako bodźca o znaczeniu motywacyjnym. Po kolejnych okresach

Tabela 1. Model długoterminowego, spontanicznego, nawracającego picia alkoholu – schemat procedur eksperymentalnych

Faza eksperymentu	Dostępne roztwory	Czas prezentacji (dni)
<i>Faza inicjacji</i>	wzrastające stężenia etanolu (od 2% do 8%), woda	22
<i>Faza picia właściwego:</i>		
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	28
– <i>okres abstynencji</i>	woda	5
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	28
– <i>okres abstynencji</i>	woda	5
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	28
– <i>okres abstynencji</i>	woda	5
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	28
– <i>okres abstynencji</i>	woda	5
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	28
– <i>okres abstynencji</i>	woda	5
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	28
– <i>okres abstynencji</i>	woda	5
– <i>picie alkoholu</i>	8% i 16% etanol, woda	3
		(Łącznie: 223 dni)

odstawienia, obserwowano u części zwierząt przejściowy wzrost spożycia alkoholu. Zjawisko to, znane jako tzw. efekt abstynencji (efekt „odstawienia”; z ang. *alcohol deprivation effect*), jest wg niektórych autorów wyrazem wzmożonego „głodu” alkoholu (Sinclair i Senter, 1968, Koroś i wsp., 1999b).

Innym interesującym wynikiem był fakt, że zwierzęta nie mające wcześniej kontaktu z alkoholem nabywały instrumentalną reakcję wzmacnianą alkoholem równie szybko jak szczury z siedmiomiesięczną historią spontanicznego picia. Także tempo wygaszania reakcji samopodawania było podobne u obu grup zwierząt (Koroś i wsp., 1999c).

4. Badanie działania pozytywnie wzmacniającego.

Procedura samopodawania leku (*drug self-administration*)

Standardową procedurą do badania efektu pozytywnie wzmacniającego jest procedura samopodawania leku. W procedurze tej wykorzystuje się zjawisko warunkowania instrumentalnego. Przypadkowe zachowania poszukiwawcze (np. naciskanie na przycisk) zostają utrwalone przez swoje „korzystne” dla organizmu konsekwencje (Konorski, 1967, Di Chiara, 1995). W typowej procedurze samopodawania zwierzęta uczone są naciskania na przycisk w klatce do analizy zachowań instrumentalnych (tzw. klatka Skinnera). Bodźcem motywującym zachowanie instrumentalne jest lek (np. kokaina, heroina, nikotyna), którego iniekcja, zwykle dożylna, następuje po wykonaniu przez zwierzę określonej pracy, np. kilku naciśnień na przycisk.

Tabela 2. Parametry długoterminowego, spontanicznego, nawracającego picia alkoholu odzwierciedlające, w założeniu, „psychiczne” aspekty uzależnienia (wzrost wartości motywacyjnej alkoholu)

Badany parametr	Komentarz
<i>Całkowite spożycie alkoholu (g/kg/24 h)</i>	W założeniu, rozwój „uzależnienia psychicznego” mógłby manifestować się postępującym, lub skokowym, wzrostem spożycia alkoholu.
<i>Spożycie poszczególnych stężeń alkoholu</i>	W założeniu, wzrost wartości motywacyjnej alkoholu mógłby manifestować się wzrostem preferencji wyższych stężeń etanolu.
<i>Zmiany spożycia alkoholu po okresie wymuszonej abstinencji</i>	U wielu gatunków zwierząt obserwuje się przejściowy wzrost spożycia alkoholu po okresie abstinencji (efekt odstawienia; z ang. <i>alcohol deprivation effect</i>) (Sinclair i Senter, 1968, Koroś i wsp., 1999b). Efekt odstawienia nie jest związany z zespołem odstawienia i, w założeniu, ma odzwierciedlać wzmożony „głód” alkoholu. „Uzależnienie psychiczne” mogłoby manifestować się wzrostem efektu odstawienia po kolejnych okresach abstinencji.
<i>Wpływ prezentacji alternatywnej „nagrody” (roztwór sacharyny) na spożycie alkoholu</i>	Test wyboru sacharyna/alkohol przeprowadzano w 1 i 6 miesiącu fazy picia właściwego. W teście wyboru zwierzęta miały swobodny dostęp do 0,1% roztworu sacharyny i obu stężeń alkoholu (8% i 16%). Wzrost wartości motywacyjnej alkoholu mógłby manifestować się utrzymaniem spożycia etanolu mimo dostępu do alternatywnej „nagrody”.
<i>Inicjacja instrumentalnego odruchu samopodawania alkoholu</i>	Zwierzęta z wielomiesięczną historią picia uczono pobierania alkoholu z automatycznego podajnika uruchamianego przez naciskanie na przycisk. W czasie codziennych, 30-minutowych sesji, każde naciśnięcie było nagradzane 0,1 ml 8% alkoholu. W założeniu, zwierzęta z wielomiesięczną historią spontanicznego picia alkoholu powinny łatwiej, w porównaniu ze szczurami kontrolnymi, nabywać odruch samopodawania etanolu.
<i>Wygaszanie odruchu samopodawania</i>	Po ustabilizowaniu odruchu samopodawania przeprowadzano sesje wygaszania. W czasie sesji wygaszania naciskanie na przycisk nie miało żadnych konsekwencji. Liczba „nienagradzanych” naciśnień w czasie sesji wygaszania może odzwierciedlać wartość motywacyjną („eksperymentalny głód”) alkoholu (Markou i wsp., 1993). W założeniu, zwierzęta z wielomiesięczną historią spontanicznego picia alkoholu powinny wykazywać zwiększoną oporność na wygaszanie odruchu samopodawania.

Typową procedurą stosowaną do badania samopodawania alkoholu jest procedura opisana przez Samsona (1986) określana często mianem „doustnego” samopodawania. Zwierzęta naciskając na przycisk uzyskują dostęp do specjalnie skonstruowanego podajnika, którego ruchome ramię zawiera małą porcję alkoholu. W celu osłabienia awersyjnych efektów smaku alkoholu szczury zdobywają początkowo roztwór sacharozy. Stopniowo, do sacharozy dodawany jest alkohol, a stężenie sacharozy maleje z czasem do zera. Ostatecznie, w modyfikacji procedury Samsona stosowanej w naszym laboratorium (Piasecki i wsp., 1998), szczur naciskając na przycisk zdobywa roztwór 8% etanolu według proporcji: 0,1 ml 8% alkoholu/1 naciśnięcie. Sesje samopodawania trwają 30 min. i wykonywane są raz dziennie, przez 6–7 dni w tygodniu. Zaletą procedury

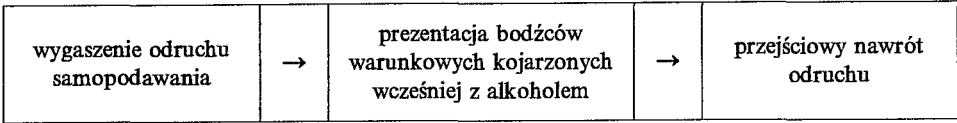
Tabela 3. Podsumowanie wyników procedury długoterminowego, spontanicznego nawracającego picia alkoholu

Badany parametr	Podsumowanie wyników	Piśmiennictwo
<i>Całkowite spożycie alkoholu (g/kg/24 h)</i>	Poza fazą inicjacji picia, całkowite dobowe spożycie alkoholu było bardzo stabilne i mieściło się w przedziale od 3,2 do 4,0 g/kg/24 h.	Koroś i wsp., 1998, 1999b
<i>Spożycie poszczególnych stężeń alkoholu</i>	W fazie picia właściwego, struktura spożycia nie zmieniała się. Na przestrzeni wielu miesięcy, konsumpcja 8% alkoholu stanowiła od 60 do 70% całkowitego spożycia alkoholu (g/kg).	Koroś i wsp., 1998, 1999b
<i>Zmiany spożycia alkoholu po okresie wymuszonej abstynencji</i>	U niektórych zwierząt obserwowano narastanie efektu odstawienia wraz z kolejnymi okresami abstynencji.	Koroś i wsp., 1998, 1999b
<i>Wpływ prezentacji alternatywnej „nagrody” na spożycie alkoholu</i>	Niezależnie od miesiąca w którym wykonywano test wyboru sacharyna/etanol pojawienie się dodatkowej „nagrody” silnie zmniejszało spożycie alkoholu.	Koroś i wsp., dane niepublikowane
<i>Inicjacja instrumentalnego odruchu samopodawania alkoholu</i>	Historia długoterminowego, spontanicznego picia alkoholu nie wpływała na tempo nabywania odruchu samopodawania alkoholu.	Koroś i wsp., 1999c
<i>Wygaszanie odruchu samopodawania</i>	Historia długoterminowego, spontanicznego picia alkoholu nie wpływała na tempo wygaszania odruchu samopodawania alkoholu.	Koroś i wsp., 1999c

Samsona jest fakt, że nie ogranicza ona fazy konsumpcyjnej zachowania motywacyjnego, co ma miejsce w klasycznej procedurze dożylnego samopodawania. W ten sposób istotne, także w warunkach klinicznych, bodźce smakowo-zapachowe mogą być kojarzone z działaniem alkoholu (Bieńkowski i wsp., 1999a). Instrumentalne procedury samopodawania umożliwiają konstruowanie bardziej skomplikowanych modeli „głodu” alkoholu i nawrotów picia (patrz niżej).

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

Jeśli reakcja instrumentalna, np. naciskanie na przycisk, przestaje być wzmocniana alkoholem (podajnik wyłączony) to odruch samopodawania ulega wygaszeniu – liczba naciśnień w jednostce czasu spada praktycznie do zera (Bieńkowski i wsp., 1999a, c). Wygaszenie odruchu nie jest jednak równoznaczne z eliminacją wytworzonych asocjacji. Proces wygaszania jest raczej procesem nowego uczenia, w wyniku którego zwierzę zdobywa ważną informację: „naciskanie na przycisk nie zawsze aktywuje podajnik z alkoholem” (Bouton i Swartzentruber, 1991). Fakt, że wygaszony odruch nie ulega eliminacji i pozostaje w układzie neuronalnym potwierdza zjawisko „nawrotu” odruchu (*reinstatement*) wywoływane przez różne kategorie bodźców.

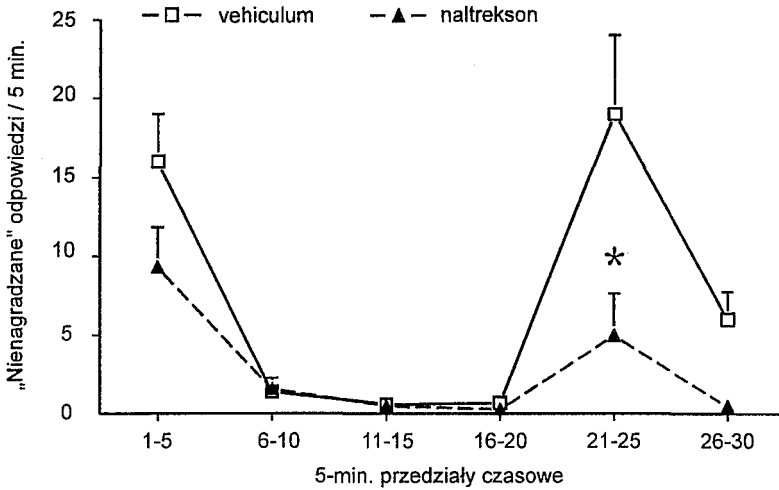


Ryc. 1. Ogólny schemat procedury wygaszania i nawrotu. Szczury z wyuczonym odruchem samopodawania alkoholu umieszczane są w klatce Skinnera, w której wcześniej zdobywały alkohol naciskając na przycisk. W czasie sesji wygaszania i nawrotu naciskanie na przycisk nie aktywuje podajnika z alkoholem. Przejściowy nawrót odruchu, tj. naciskania, po prezentacji bodźca warunkowego ma, w założeniu, odzwierciedlać wzmożony „głód” alkoholu i wzrost prawdopodobieństwa nawrotu

Do badania nawrotu reakcji samopodawania służy procedura wygaszania i nawrotu (*extinction/reinstatement paradigm*; ryc. 1). Parametry badane w tej procedurze to liczba naciśnień w fazie wygaszania (tempo wygaszania) i liczba naciśnień po niezależnej od zachowania zwierzęcia prezentacji bodźca (natężenie nawrotu). Celem procedury jest wzbudzenie „nawrotu” wygaszonej reakcji instrumentalnej przez bodźce, które zwiększają ryzyko nawrotu picia/zażywania w warunkach klinicznych. Natężenie nawrotu ma, w założeniu, odzwierciedlać motywację do zdobycia danej substancji uzależniającej. W opublikowanych do tej pory pracach wykazano, że u zwierząt z historią samopodawania środków psychostymulujących lub opioidów, iniekcja kokainy lub heroiny (bodziec bezwarunkowy) może wyzwać nawrót wygaszonego odruchu samopodawania (Markou i wsp., 1993, Self, 1997). Bardzo silne działanie wykazywał też stres wywołany przez wstrząs elektryczny. Nieco słabszy nawrót wywołuje zwykle prezentacja bodźców warunkowych, tj. bodźców kojarzonych wcześniej z działaniem substancji uzależniającej (Shaham i Stewart, 1995, Self, 1997, Self i Nestler, 1998).

W modelu stosowanym w naszym laboratorium do wywołania nawrotu wykorzystujemy złożony bodziec warunkowy. Szczury z długą historią samopodawania (30 codziennych, 30-min. sesji) badane są w procedurze wygaszania/nawrotu trwającej, w zależności od długości fazy wygaszania, od 30 do 70 min. W czasie całej sesji, naciskanie na przycisk nie ma żadnych konsekwencji. Alkohol nie pojawia się – odruch nie jest „wzmacniany”. Pierwsze 20–60 min. przeznaczony jest na wygaszenie reakcji instrumentalnej. Po wygaszeniu odruchu (kryterium: <1 naciśnięcie/10 min.) następują, niezależne od zachowania zwierzęcia, prezentacje złożonego bodźca warunkowego. Bodźcami warunkowymi są sygnały świetlne i dźwiękowe emitowane przez włączony automatycznie i losowo podajnik. Rolę bodźca warunkowego może też pełnić smak i zapach alkoholu (pod warunkiem, że podajnik zostanie wypełniony roztworem etanolu). Co ważne, liczba prezentacji podajnika – od 7 do 15 prezentacji po 7,5 s – jest zbyt mała, by ilość spożytego etanolu mogła powodować istotne działania farmakologiczne.

Wygaszenie odruchu samopodawania alkoholu następuje szybko. Krzywa wygaszania dąży asymptotycznie do zera już po 20 min. (Bieńkowski i wsp., 1999c; patrz także – ryc. 2). W przeprowadzonych do tej pory badaniach



Ryc. 2. Wpływ naltreksonu na nawrót odruchu samopodawania alkoholu wywołany przez bodźce warunkowe prezentowane między 20 a 30 min. sesji.

Naltrexon (3 mg/kg) podawano dootrzewnowo, 10 min. przed rozpoczęciem półgodzinnej sesji wygaszania i nawrotu. (Badając, w osobnym eksperymencie, wpływ naltreksonu na wygaszanie odruchu substancję tę podawano 30 min. przed półgodzienną sesją wygaszania.) Zwierzęta kontrolne otrzymywały obojętne *vehiculum* – 0,9% NaCl. Rycina przedstawia średnią (\pm błąd standardowy średniej) liczbę „nienagradzanych” naciśnień na przycisk w kolejnych 5-minutowych przedziałach czasowych. * $P < 0,05$ względem grupy otrzymującej *vehiculum*

wykazaliśmy, że 15, ale nie 7, prezentacji wypełnionego alkoholem podajnika wywołuje istotny statystycznie, chociaż przejściowy, nawrót odruchu. Istotny nawrót reakcji instrumentalnej występuje już po 3–4 prezentacjach podajnika i to nawet u szczurów, które nie zdążyły „wykorzystać” żadnej z aktywacji podajnika i spożyć alkoholu. Natężenie nawrotu słabnie wraz z kolejnymi prezentacjami bodźca warunkowego (Bieńkowski i wsp., 1999a). W oddzielnej serii eksperymentów wykazano ponadto, że długość wstępnej fazy wygaszania (20 lub 60 min.) nie wpływa na natężenie nawrotu (Bieńkowski i wsp., 1999c). Warto jeszcze raz podkreślić, że w żadnym momencie sesji wygaszania i nawrotu szczur nie może zdobyć alkoholu naciskając na przycisk. Prezentacje podajnika kontrolowane są przez mikrokomputer i następują w sposób losowy.

Co interesujące, aktywacja pustego podajnika, a więc prezentacja jedynie bodźców świetlnych i dźwiękowych, nie prowadzi do nawrotu (Bieńkowski i wsp., 1999a). Mogłoby się więc wydawać, że za nawrót odpowiedzialne są przede wszystkim warunkowe bodźce orosensoryczne, tj. smak i zapach alkoholu. Kolejne eksperymenty nie potwierdziły tej hipotezy. Natężenie nawrotu nie zależało od stężenia alkoholu wypełniającego podajnik. W rzeczywistości nawrót naciskania na przycisk był równie silny niezależnie od tego czy ramię podajnika wypełniono alkoholem (4–8%) czy czystą wodą (Bieńkowski i wsp., 1999c).

Fakt, że prezentacja podajnika z czystą wodą motywowała szczury do naciskania wydawał się zaskakujący. Aby wykluczyć ewentualność, że woda posiada działanie wzmacniające u szczurów z wyuczonym odruchem samopodawania alkoholu przeprowadzono dodatkowy eksperyment kontrolny. W eksperymencie tym naciskanie na przycisk nagradzano przez 6 kolejnych dni wodą. W rezultacie, ilość naciśnień spadła prawie do zera, co w zasadzie wyklucza pozytywnie wzmacniające działanie samej wody (Bieńkowski i wsp., 1999c).

Podsumowując, nawrót odruchu w opisaney wyżej procedurze wygaszania i nawrotu wydaje się być wywoływany przez złożony bodziec warunkowy, w działaniu którego krytyczną rolę odgrywają właściwości sensoryczne płynu obecnego w podajniku. Ani smak ani zapach alkoholu nie jest jednak niezbędną składową kompleksu bodźców warunkowych.

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

5. Samopodawanie alkoholu etylowego. Mechanizmy neurofarmakologiczne

Wzrost stężenia peptydów opioidowych w licznych strukturach mózgu po jednorazowym podaniu może być istotnym elementem działania pozytywnie wzmacniającego etanolu. Badania doświadczalne wskazują na osłabienie ośrodkowej syntezy peptydów opioidowych u niektórych linii szczurów preferujących alkohol oraz u synów alkoholików (Gianoulakis, 1996). Ten genetycznie uwarunkowany „defekt” układu opioidowego może, wg niektórych teorii, stanowić podłoże nadmiernych skłonności do picia etanolu. Niewykluczone, że picie alkoholu, przynajmniej u niektórych osób (np. u synów alkoholików), jest zachowaniem kompensującym deficyt ośrodkowego układu opioidowego (O'Malley i wsp., 1992, Gianoulakis, 1996, Herz, 1997).

Pobudzający wpływ etanolu na syntezę i uwalnianie endogennych opioidów wydaje się tłumaczyć pozytywne wyniki prób klinicznych z antagonistą receptorów opioidowych, naltreksonem podawanym osobom uzależnionym zarówno przed (Sinclair, 1998), jak i po detoksykacji (O'Malley i wsp., 1992). Wciąż niewyjaśniona pozostaje jednak kwestia czy naltrekson wydłuża abstynencję jedynie przez bezpośrednią interakcję farmakologiczną z alkoholem. Zgodnie z takim założeniem, stwierdzono, że korzyści ze stosowania naltreksonu odnoszą głównie ci uzależnieni, którzy łamiąc zobowiązanie abstynencji próbują pić alkohol. Brak oczekiwanych efektów sprawia, że zainteresowanie uzależnionego alkoholem wygasa (Herz, 1997, Sinclair, 1998). Według innych teorii, naltrekson może zmniejszać „głód” i ryzyko nawrotu picia przez hamowanie działania bodźców warunkowych skojarzonych z alkoholem (Spanagel i Zieglgänsberger, 1997).

Badania podjęte w naszym laboratorium (Bieńkowski i wsp., 1999b) wykazały, że do osłabienia samopodawania etanolu (zmniejszenia konsumpcji) potrzeba przynajmniej trzech podań naltreksonu (tabela 4). Potwierdzałyby to

Tabela 4. Podsumowanie wyników badań nad farmakologicznymi mechanizmami samopodawania alkoholu oraz wygaszania i nawrotu odruchu samopodawania (patrz także – Piasecki i wsp., 1998, Bieńkowski i wsp., 1999a, b, c, d)

Substancja	Samopodawanie 8% etanolu	Tempo wygaszania odruchu samopodawania	Nawrót odruchu samopodawania wywołany bodźcem warunkowym
Antagonista receptorów opioidowych, naltrekson	↓ ^a	↑↑	↓
Niekompetytywny antagonist receptoru NMDA, memantyna	brak efektu ^b	brak efektu	n. b.
Niekompetytywny antagonist receptoru NMDA, związek MRZ 2/579	↓	↑↑ ↓↓	brak efektu
Antagonista miejsca glicynowego receptora NMDA, związek MRZ 2/576	↑↑	brak efektu	n. b.

^a Efekt obserwowano w przypadku podawania naltreksonu przed trzema kolejnymi sesjami samopodawania.

^b Sformułowanie „brak efektu” dotyczy tych dawek, które nie wpływały na inne zachowania konsumacyjne oceniane w osobnych eksperymentach kontrolnych.

↑ nasilenie

↓ osłabienie

↓↑ efekt dwufazowy: osłabienie efektu po mniejszych dawkach i nasilenie po większych

n. b. – nie badano

obserwacje badaczy fińskich, że zażywanie naltreksonu prowadzi do stopniowego spadku zainteresowania alkoholem (Sinclair, 1998).

Ponadto, wykazano (Bieńkowski i wsp., 1999b), że naltrekson nasila wygaszanie odruchu samopodawania alkoholu oraz blokuje nawrót tego odruchu wywołany bodźcem warunkowym (ryc. 2). We wszystkich powyższych eksperymentach, naltrekson podawano w relatywnie małych dawkach (1–3 mg/kg). Dawki te nie wpływały na inne zachowania konsumacyjne (spożycie wody) analizowane w osobnych eksperymentach kontrolnych.

Podsumowując wydaje się, że naltrekson może wywierać wielokierunkowe działania na mechanizmy związane z pićm alkoholu, „głodem” i nawrotami picia (Spanagel i Zieglgänsberger, 1997). Wyniki naszych eksperymentów potwierdzają wcześniejsze sugestie, że lek ten może blokować działanie peptydów opioidowych uwalnianych nie tylko przez sam alkohol, ale także przez bodźce warunkowe skojarzone z alkoholem. Dalsze badania powinny wyjaśnić, w jakim mechanizmie peptydy opioidowe mogą zwiększać „głód” alkoholu i ryzyko nawrotu picia.

* * *

Aminokwasy pobudzające (glutaminian, asparaginian) uwalniane są w większości synaps o.u.n. Zgodnie z nazwą, związki te silnie pobudzają aktywność bioelektryczną neuronów. Receptor glutaminergiczny NMDA jest jednym z podtypów receptorów dla pobudzających aminokwasów szczególnie zaan-

gazowanym w procesy plastyczności neuronalnej (Lovinger, 1997). Receptor NMDA jest receptorem jonotropowym – kanałem jonowym „bramkowanym” przez ligandy – którego pobudzenie prowadzi do napływu jonów sodowych i wapniowych do wnętrza komórki. Aktywacja receptora NMDA wydaje się być niezbędna dla rozwoju takich zjawisk, jak uczenie (np. nabywanie odruchów), tolerancja i sensytyzacja na działanie leków (Hoffman i Tabakoff, 1996, Danysz i Parsons, 1998).

Receptor NMDA, podobnie jak inne receptory jonotropowe, posiada liczne miejsca modulujące (Lovinger, 1997). Poza miejscem dla samego agonisty – glutaminianu, swoje miejsca wiązania w obrębie kompleksu receptora NMDA posiadają m.in. glicyna, poliaminy, cynk, magnez oraz tzw. antagoniści niekompetytywni blokujący bezpośrednio światło kanału jonowego (np. fencyklidyna, dizocylpina, memantyna). Wśród miejsc modulujących szczególną rolę pełni miejsce glicynowe ze względu na fakt, że wiązanie endogennej glicyny z receptorem NMDA jest niezbędne do pobudzenia receptora i otwarcia kanału jonowego (Danysz i Parsons, 1998).

Badania elektrofizjologiczne i behawioralne wykazują, że etanol zmniejsza przewodnictwo kanału jonowego receptora NMDA, chociaż mechanizm tej interakcji pozostaje wciąż niewyjaśniony (Hoffman i Tabakoff, 1996, Danysz i Parsons, 1998). Antagoniści receptora NMDA (np. memantyna, dizocylpina) wywierają podobne do alkoholu działania farmakologiczne i behawioralne. Związki te nasilają lub naśladują szereg efektów alkoholu oraz znoszą objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego (Bieńkowski i wsp., 1996, 1998, Hoffman i Tabakoff, 1996, Krystal i wsp., 1998, Koroś i wsp., 1999a). W związku z powyższym, wydawało się celowe podjęcie badań nad rolą receptorów NMDA w mechanizmie pozytywnie wzmacniającego działania alkoholu oraz procesów związanych z nawrotami picia. W serii eksperymentów wykonanych przez nasz zespół wykorzystywano różne klasy antagonistów receptora NMDA (tabela 4). Memantyna (2,25–9 mg/kg) i antagonistą miejsca glicynowego, związek MRZ 2/576 (2,5–7,5 mg/kg) nie wpływały w istotny sposób na zachowania instrumentalne badane w procedurze samopodawania oraz w teście wygaszania i nawrotu. Związek MRZ 2/576 nasilał w pojedynczej dawce (5 mg/kg) samopodawanie alkoholu. Dawka ta nie modyfikowała jednak wygaszania odruchu samopodawania (Bieńkowski i wsp., 1999d).

Nowy niekompetytywny antagonistą NMDA, związek MRZ 2/579 (1–7,5 mg/kg) selektywnie zmniejszał samopodawanie alkoholu oraz nasilał, w wyższych dawkach, wygaszanie odruchu samopodawania. Związek ten nie wpływał jednak selektywnie na nawrót odruchu wywołany prezentacją bodźca warunkowego. Ponadto, w niższej dawce (2,5 mg/kg) *osłabiał* wygaszanie odruchu. Co ciekawe, dawka ta nie wpływała na samopodawanie alkoholu.

Rezultaty eksperymentów ze związkami MRZ 2/576 i MRZ 2/579 wskazują na interesującą możliwość dysocjacji mechanizmów regulujących spożycie (samopodawanie) alkoholu i procesów warunkujących wartość motywacyjną alkoholu. Dawka modyfikująca samopodawanie nie musi zmieniać wartości

motywacyjnej alkoholu mierzonej w procedurze wygaszania i nawrotu. Podobnie, dawki zmieniające wartość motywacyjną alkoholu nie muszą modyfikować spożycia (samopodawania) w przypadku pełnej dostępności alkoholu (Bieńkowski i wsp., 1999d; patrz także – tabela 4).

6. Podsumowanie

1. Większość nieselekcjonowanych szczurów pije spontanicznie relatywnie duże ilości alkoholu pod warunkiem zastosowania odpowiedniej procedury inicjacji uwzględniającej awersyjne efekty pierwszych dawek i naturalne unikanie smaku wyższych stężeń alkoholu.
2. Spontaniczne picie alkoholu jest u szczurów zachowaniem stabilnym i nawracającym nawet po wielu okresach wymuszonej abstynencji.
3. Długotrwałe, spontaniczne picie alkoholu nie zmienia ani nabywania ani wygaszania instrumentalnego odruchu samopodawania alkoholu. Prawdopodobnie, samopodawanie alkoholu (np. przez naciskanie na przycisk) regulowane jest przez inne mechanizmy neuronalne niż spontaniczne picie alkoholu z poidełek.
4. Możliwe jest wywołanie przejściowego nawrotu wygaszonego odruchu samopodawania przez prezentację specyficznych bodźców warunkowych kojarzonych wcześniej z alkoholem.
5. Antagonista receptorów opioidowych, naltrekson hamuje nawrót odruchu samopodawania alkoholu wywołany przez bodźce warunkowe. Wynik ten wskazuje na możliwość odruchowego uwalniania peptydów opioidowych przez bodźce warunkowe skojarzone z alkoholem. W szerszej perspektywie, fakt ten może wskazywać na udział ośrodkowych peptydów opioidowych w regulacji procesów motywacyjnych związanych z poszukiwaniem alkoholu.
6. Antagoniści receptora glutaminergicznego NMDA, jako grupa, wydają się mieć umiarkowany wpływ na samopodawanie alkoholu oraz wygaszanie i nawrót odruchu samopodawania. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń nie potwierdzają więc sugerowanej wcześniej przydatności antagonistów receptora NMDA w farmakoterapii uzależnienia od alkoholu.
7. Fakt, że tylko naltrekson hamował nawrót odruchu samopodawania potwierdza wartość predykcyjną (*predictive validity*) procedury wygaszania i nawrotu oraz jej przydatność w procesie selekcji substancji zmniejszających ryzyko nawrotu w warunkach klinicznych.
8. Całość przeprowadzonych eksperymentów farmakologicznych sugeruje, że samopodawanie alkoholu może być regulowane przez inne mechanizmy neuronalne niż wygaszanie i nawrót odruchu samopodawania. Wniosek ten pozostaje w zgodzie z nowszymi koncepcjami uzależnień rozdzielającymi mechanizmy motywacyjne (*drug-seeking*) od efektów hedonistycznych (*drug-liking*) (Di Chiara, 1995, Koob, 1996, Self i Nestler, 1998).

Trudno wyobrazić sobie postępy skutecznej i specyficznej farmakoterapii uzależnienia od alkoholu bez poznania neuronalnych i behawioralnych aspektów uzależnienia psychicznego. Jednocześnie, błędem byłoby zakładać, że możliwe jest oddanie całej złożoności uzależnienia w pojedynczym modelu zwierzęcym. Idealny model uzależnienia od alkoholu jeszcze nie powstał. Istnieją natomiast sprawdzone procedury inicjacji picia i instrumentalnego samopodawania alkoholu. Po odpowiedniej modyfikacji, procedury te mogą posłużyć do badania przynajmniej niektórych elementów uzależnienia psychicznego.

Piśmiennictwo

- Altman, J., Everitt, B.J., Glautier, S., Markou, A., Nutt, D., Oretti, R., Phillips, G.D., Robbins, T.W.: The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 1996, 125, 285–345.
- Bieńkowski, P., Stefański, R., Kostowski, W.: Competitive NMDA receptor antagonist, CGP 40116, substitutes for the discriminative stimulus effects of ethanol. *European Journal of Pharmacology* 1996, 314, 277–280.
- Bieńkowski, P., Iwińska, K., Piasecki, J., Kostowski, W.: 5,7-Dihydroxytryptamine lesion does not affect ethanol-induced conditioned taste and place aversion. *Alcohol* 1997, 14, 439–443.
- Bieńkowski, P., Danysz, W., Kostowski, W.: Study on the role of glycine, strychnine-insensitive, receptors (glycineB sites) in the discriminative stimulus effects of ethanol in the rat. *Alcohol* 1998, 15, 87–91.
- Bieńkowski P, Kostowski W, Koroś E.: The role of drug-paired stimuli in extinction and reinstatement of ethanol-seeking behaviour in the rat. *European Journal of Pharmacology* 1999a, w druku.
- Bieńkowski P, Kostowski W, Koroś E.: Ethanol-reinforced behaviour in the rat: Effects of naltrexone. *European Journal of Pharmacology* 1999b, w druku.
- Bieńkowski, P., Koroś, E., Kostowski, W., Bogucka-Bonikowska, A.: Studies on reinstatement of ethanol-seeking in rats trained in the operant oral self-administration procedure. *Drug and Alcohol Dependence* 1999c, w druku.
- Bieńkowski P, Koroś E, Kostowski W, Danysz W.: Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on reinforced and nonreinforced responding for ethanol in rats. *Alcohol* 1999d, w druku.
- Bouton, M.E., Swartzentruber, D.: Sources of relapse after extinction in Pavlovian and instrumental learning. *Clinical Psychology Review* 1991, 11, 123–140.
- Danysz, W., Parsons, Ch.G.: Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacological Reviews* 1998, 50, 597–664.
- Di Chiara, G.: The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alc Depend* 1995, 38, 95–137.
- Di Chiara, G.: A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacology* 1998, 12, 54–67.
- Gianoulakis, Ch.: Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies. *Alcohol and Alcoholism* 1996, 31, 33–42.
- Gossop, M.: Nawroty w Uzależnieniach. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Warszawa, 1997.
- Herz, A.: Endogenous opioid system and alcohol addiction. *Psychopharmacology* 1997, 129, 99–111.
- Hoffman, P.L., Tabakoff, B.: Alcohol dependence: A commentary on mechanisms. *Alcohol and Alcoholism* 1996, 31, 333–340.
- Hughes, J.R., Bickel, W.K.: Modeling drug dependence behaviors for animal and human studies. *Pharmacol Bioch Beh* 1997, 57, 413–417.

- Konorski, J.: *Integrative Activity of the Brain*. University of Chicago Press, Chicago, 1967.
- Koob, G.F.: Hedonic valence, dopamine and motivation. *Mol Psychiatry* 1996, 1, 186–189.
- Koroś, E., Piasecki, J., Kostowski, W., Bieńkowski, P.: Saccharin drinking rather than open field behaviour predicts initial ethanol acceptance in Wistar rats. *Alcohol and Alcoholism* 1998, 33, 131–140.
- Koroś, E., Kostowski, W., Danysz, W., Bieńkowski, P.: Ethanol discrimination in the rat: lack of modulation by restraint stress and memantine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1999a, 359, 117–122.
- Koroś, E., Piasecki, J., Kostowski, W., Bieńkowski, P.: Development of alcohol deprivation effect in rats: lack of correlation with saccharin drinking and locomotor activity. *Alcohol and Alcoholism* 1999b, w druku.
- Koroś, E., Kostowski, W., Bieńkowski, P.: Operant responding for ethanol in rats with long-term history of free-choice ethanol drinking. *Alcohol and Alcoholism* 1999c, przyjęto do druku.
- Krystal, J.H., Petrakis, I.L., Webb, E., Cooney, N.D., Karper, L.P., Namanworth, S., Stetson, P., Trevisan, L.A., Charney, D.S.: Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55, 354–360.
- Lovinger, D.M.: Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacology* 1997, 356, 267–282.
- Markou, A., Weiss, F., Gold, L.H., Caine, S.B., Schulteis, G., Koob, G.F. Animal models of craving. *Psychopharmacology* 1993, 112, 163–182.
- Mendelson, J.H., Sholar, M., Mello, N.K., Teoh, S.K., Sholar, J.W.: Cocaine tolerance: behavioural, cardiovascular, and neuroendocrine function in men. *Neuropsychopharmacology* 1998, 18, 263–271.
- O'Brien, Ch.P., Eckardt, M.J., Linnoila, V.M.I.: *Pharmacotherapy of Alcoholism*. W: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Red.): *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. 1995, 1745–1755, Raven Press, New York.
- O'Malley, S.S., Jaffe, A.J., Chang, G., Schottenfeld, R.S., Meyer, R.E., Rounsaville, B.: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49, 881–887.
- Piasecki, J., Koroś, E., Dyr, W., Kostowski, W., Danysz, W., Bieńkowski, P.: Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of uncompetitive NMDA receptor antagonist, memantine. *European J Pharmacology* 1998, 354, 135–143.
- Robinson, T.E., Berridge, K.C.: The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993, 18, 247–291.
- Samson, H.H.: Initiation of ethanol reinforcement using a sucrose-substitution procedure in food- and water-sated rats. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1986, 10, 436–442.
- Self, D.W.: *The neurobiology of relapse*. W: Karch, S. (Red.): *Handbook on Drug Abuse*. 1997, 442–463, CRC Press, Boca Raton.
- Self, D.W., Nestler, E.J.: Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms. *Drug Alcohol Depend* 1998, 51, 49–60.
- Shaham, Y., Stewart, J.: Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology* 1995, 119, 334–341.
- Sinclair, J.D.: New treatment options for substance abuse from a public health viewpoint. *Ann Med* 1998, 22, 357–362.
- Sinclair, J.D., Senter, R.J.: Development of an alcohol deprivation effect in rats. *Quart J Stud Alcohol* 1968, 29, 863–867.
- Soyka, M.: Relapse prevention in alcoholism. *CNS Drugs* 1997, 7, 313–327.
- Spanagel, R., Zieglgänsberger, W.: Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 18, 54–58.
- Wolffgramm, J., Heyne, A.: From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. *Beh Brain Res* 1995, 70, 77–94.
- Zernig, G., Fabisch, K., Fabisch, H.: Pharmacotherapy of alcohol dependence. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 18, 229–231.