

WOJCIECH KOSTOWSKI

*Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*

NEUROBIOLOGICZNE MECHANIZMY UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

WPROWADZENIE

Biologiczne mechanizmy uzależnienia od różnych środków farmakologicznych, takich jak narkotyczne leki przeciwbólowe z grupy opioidów (morfina, petydyna), środki psychostymulujące (kokaina, amfetamina), leki nasenne pochodne kwasu barbiturowego (np. fenobarbital czyli luminal), czy też leki przeciwłękowe (anksjolityczne) pochodne benzodiazepiny oraz alkohol etylowy (EtOH) są wciąż niedostatecznie poznane. Wiedza o neurobiologicznych procesach uzależnienia jest na tyle słaba, że nie pozwala jeszcze na ustalenie podstaw skutecznej terapii. Uzależnienie jest procesem złożonym, który oczywiście nie może być rozpatrywany tylko pod kątem zmian funkcji tych czy innych struktur mózgu, zaburzeń w procesie neuroprzekaznictwa i metabolizmie komórek nerwowych. Należy rozpatrywać go znacznie szerzej.

Rozwój uzależnienia zależy od wielu czynników, na przykład takich jak oddziaływania środowiskowe (np. wzorce zachowania w grupie kulturowej), czynniki osobowościowe (np. cechy osobowości antysocjalnej, osobowość neurotyczna), uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz ostatnio częściej podkreślane, czynniki genetyczne. W wypadku alkoholizmu — mogą to być zaburzenia w zakresie genów regulujących aktywność dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej (głównych enzymów biorących udział w metabolizowaniu EtOH) oraz syntezę receptorów dopaminergicznych typu D-2 i syntezę wazopresyny (patrz KOSTOWSKI 1994b, 1995)

Z klinicznego punktu widzenia rozróżnia się kilka typów uzależnienia alkoholowego. Szczególnie ciekawy i obecnie dość powszechnie jest akceptowany podział alkoholizmu na dwa typy według C. R. CLONINGERA (1987) — typ I związany z czynnikami środowiskowymi i często z przedchorobową osobowością neurotyczną i depresyjną oraz typ II słabiej związany z wpływami środowiskowymi, częściej występujący u mężczyzn i powiązany raczej z osobowością antysocjalną. Oba typy mogą różnić się charakterem zmian w układach neuroprzekaznikowych, na przykład w typie I przeważa osłabienie funkcji neuronów noradrenergicznych (a więc neuronów produkujących neuroprzekaznik, noradrenalinę), co mogłoby tłumaczyć silniejsze powiązanie z reakcjami depresyj-

nymi (w depresji występuje bowiem wyraźne osłabienie funkcji tej grupy neuronów) (HABRAT 1992). Jakkolwiek podział Cloningera ma wielu przeciwników, stanowi ciekawą próbę wyodrębnienia bardziej homogennych grup osób uzależnionych od EtOH i próbę wyjaśnienia związków uzależnienia z czynnikami endogennymi i zewnętrznymi.

HIPOTETYCZNE MECHANIZMY UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

W wielu laboratoriach i klinikach są prowadzone intensywne badania nad mechanizmami i farmakoterapią uzależnień. Szczególnie zainteresowanie budzi problem przymusu psychicznego sięgania po narkotyki czy alkohol, a więc zjawiska, które określa się też jako uzależnienie „psychiczne” (psychologiczne) lub we współczesnej literaturze, szczególnie anglosaskiej, po prostu jako — uzależnienie (dependence). Pod nazwą tą rozumiemy zmiany w zachowaniu polegające na skoncentrowaniu się na poszukiwaniu doświadczenia efektów i skutków działania środka uzależniającego. Przymus ten wynika nie tylko z charakteru działania samego środka (efektu euforyzującego) lecz także, w wypadku rozwinięcia tak zwanego uzależnienia fizycznego (inaczej zwanego zespołem neuroadaptacyjnym), z obawy wystąpienia objawów powstających w jego nieobecności, czyli objawów tak zwanego zespołu abstynencyjnego. Mechanizm tego zjawiska jest związany z wytwarzaniem się zmian adaptacyjnych w układzie nerwowym.

W ostatnich latach nastąpił poważny postęp w poznaniu mechanizmów działania różnych substancji uzależniających, w tym także EtOH na funkcje neuronów i proces neuroprzebieżności. Ma to oczywiście znaczenie dla postępu badań podstawowych w tej dziedzinie co rokuje także rozwój farmakoterapii. Wiadomo obecnie, że działania morfiny i środków pokrewnych wynikają z wiązania się tych substancji ze specyficznymi receptorami błonowymi. Podobnie leki anksjolityczne pochodne benzodiazepiny (jak powszechnie znany pod nazwą Relanium — diazepam bądź oksazepam) wykazują także bardzo duże powinowactwo do specyficznych receptorów w błonach komórkowych (tak zwanych receptorów benzodiazepinowych). Wykryto także, że środki psychostymulujące (kokaina, amfetamina i jej liczne pochodne) wpływają silnie na przebieżność w neuronach katecholaminergicznym (dopaminergicznym i noradrenergicznym). Odmienne cechy wykazują barbiturany i EtOH, które nie mają tak specyficznych działań jak poprzednie, a jednak posiadają bardzo silny potencjał uzależniający.

Niezależnie od wielu swoistych cech poszczególnych środków uzależniających istnieje, jak się wydaje, wspólny mechanizm odpowiedzialny za rozwój uzależnienia psychicznego. Jest to ujmując ogólnie aktywacja neuronów należących do tak zwanego układu nagrody a więc układu związanego z pozytywnym, przyjemnym odczuwaniem bodźców. W kategoriach anatomicznych istotnym elementem tego układu są neurony katecholaminergiczne (dopaminergiczne i noradrenergiczne), a szczególnie neurony zlokalizowane w jednej ze struktur leżącej w tak zwanej przegrodzie (septum), w jądrze położonym przegrody (nucleus accumbens) (KOOB 1991, WISE i ROMPRE 1989, KOSTOWSKI 1995).

ETANOL A UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE

Wbrew wcześniejszym przypuszczeniom EtOH działa wyraźnie na niektóre typy neuroprzeکاźników i ich receptory. Wpływ na receptory może wynikać z niespecyficznego działania na błony komórkowe, wiadomo bowiem, że EtOH zwiększa tak zwaną płynność błon, a więc prowadzi do dezorganizacji ich struktury lipidowej (patrz KOSTOWSKI i WALD 1992, KOSTOWSKI 1994a)

Charakterystycznym, chociaż niedostatecznie poznanym, działaniem EtOH jest uwalnianie dopaminy (DA), ważnego neuroprzeکاźnika regulującego zachowania emocjonalne, funkcje wspomnianego układu nagrody oraz czynności ruchowe. Uwalnianie DA następuje prawdopodobnie nie poprzez bezpośrednie działanie na neurony dopaminergiczne lecz pośrednio poprzez receptor cholinergiczny typu nikotynowego (receptor N-cholinergiczny) i serotoninerգiczny 5-HT-3 (jeden z typów receptora dla serotoniny, czyli 5-hydroksytryptaminy).

Uwalnianie DA przez EtOH może być mechanizmem wzmacniającym, prowadzącym do powstania uzależnienia (SAMSON i HARRIS 1992, DI CHIARA i IMPERATO 1988, KOSTOWSKI 1994b, 1995). Sam proces uzależnienia nie tylko psychicznego, lecz także fizycznego (czyli neuroadaptacji) jest w wypadku EtOH bardzo złożony. Do uzależnienia dochodzi, podobnie jak w wypadku innych środków uzależniających, po dłuższej ekspozycji na EtOH. Występują wówczas prawdopodobnie zmiany prowadzące do przewagi mechanizmów wzmacniających (nagradzających) nad działaniami awersyjnymi, które w wypadku EtOH są bardzo silnie wyrażone. W tym „przestrojeniu” reakcji organizmu biorą udział liczne neuroprzeکاźniki i ich receptory błonowe.

Ostatnio utrwaliło się przekonanie, że EtOH szczególnie silnie działa na receptory należące do nadrodziny receptorów jonotropowych (a więc nie działających na komórkę poprzez złożony układ białek regulacyjnych (białek G) i wtórnych przeکاźników wewnątrzkomórkowych, jak cykliczny adenozyνομonofosforan (cAMP) i inne (SAMSON i HARRIS 1992, KOSTOWSKI 1994a, 1995).

Pojedyncze dawki EtOH osłabiają funkcję wielu receptorów i jonowych kanałów pobudzających — takich jak glutaminergiczny typu NMDA oraz kanał wapniowy typu L, nasilają natomiast funkcje innych receptorów, w tym hamujących, na przykład receptora dla kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) typu A (receptor GABA-A). Tak ukierunkowane działania przyczyniają się do ogólnie hamującego, a więc — sedatywnego, przeciwlękowego i przeciwdrgawkowego wpływu ostrych dawek EtOH. W miarę podawania tego środka rozwija się tolerancja na te działania i dochodzi do ich odwrócenia: w szczególności rośnie liczba pobudzających receptorów NMDA i kanałów wapniowych, a maleją oddziaływania receptorów GABA-A (choć sytuacja tu jest bardziej złożona ze względu na wielką heterogenność receptora i istnienie wielu izoreceptorów złożonych z różnych kombinacji podjednostek). Zmiany te prowadzą do przewagi mechanizmów aktywizujących i ujawniają się szczególnie po nagłym odstawieniu EtOH jako wspomniany zespół abstynencyjny (lęk, niepokój, pobudzenie psychoruchowe, drgawki) (patrz KOSTOWSKI 1994b, 1995).

Alkohol pobudza także receptory serotoninerdyczne typu 5-HT-3 i N-cholinergiczne, co jak wspomniano, może powodować wzmożone uwalnianie dopaminy i nasilenie neuroprzeżyźnictwa dopaminergicznego. Dotyczy to szczególnie struktur mózgu związanych z regulacją procesów motywacyjnych i emocjonalnych i wspomnianego układu nagradzającego, czyli przede wszystkim jądra półleżącego przegrody mózgu. Mechanizm ten ma prawdopodobnie pewne znaczenie dla „wzmacniającego” działania EtOH, zjawiska będącego podłożem uzależnienia, czyli wspomnianej poprzednio „zależności psychicznej” (DI CHIARA i IMPERATO 1988, SAMSON i HARRIS 1992, KOSTOWSKI 1995).

Zaskakujące są powiązania pomiędzy działaniem EtOH i morfiny oraz innych opioidów. Wiadomo, że narkotyki te działają poprzez specyficzne receptory błonowe (szczególnie receptory mi, delta oraz kappa) i że w organizmie wytwarzają się „endogenne morfiny” (endorfyny, enkefaliny i dynorfyny), związki o budowie peptydowej działające na te receptory i odgrywające ważne funkcje nie tylko w czynności mózgu, lecz i innych narządów. Po jednorazowej dawce EtOH stężenie endorfiny beta we krwi wzrasta, co dowodzi pobudzenia endogenego układu opioidowego. Mechanizm ten jest także niezwykle istotny dla rozwoju uzależniającego działania EtOH, działanie „wzmacniające” wynikać może bowiem w znacznej mierze z pobudzenia tego układu (KOSTOWSKI i WALD 1992, KOSTOWSKI 1995).

Długotrwałe podawanie EtOH prowadzi do powstania bardzo aktywnych biologicznie związków, będących produktami kondensacji aldehydu octowego (metabolit alkoholu) z dopaminą i innymi aminami biogennymi mającymi charakter neuroprzeżyźników. Takim związkiem jest salsolinol, powstający z połączenia aldehydu octowego z dopaminą. Aktywne związki powstają także wskutek kondensacji niektórych endogennych aldehydów z aminami (pochodne beta karboliny i tetra-hydropapaweroliny). Związki te mogą poprzez liczne, chociaż niedokładnie jeszcze poznane działania przyczyniać się do rozwoju uzależnienia (KOSTOWSKI i WALD 1992).

Główne działania alkoholu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Wpływ alkoholu na układy neuroprzeżyźnikowe i receptory

Dawki jednorazowe	Podawanie przewlekłe
Wzrost uwalniania dopaminy	Nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych
Aktywacja neuronów dopaminergicznych	
Nasilenie działania GABA	Spadek liczby receptorów GABA-A
Hamowanie funkcji receptora NMDA	Wzrost liczby receptorów NMDA
Blokowanie kanałów Ca ²⁺	Wzrost liczby kanałów Ca ²⁺
	Wzrost działania 5-HT nas receptor 5-HT-3
	Aktywacja receptora N-cholinergicznego
Uwalnianie somatostatyny	Powstawanie produktów kondensacji
Uwalnianie beta-endorfyny	

MODELE EKSPERYMENTALNE BADAŃ PROCESU UZALEŻNIENIA

Układ nagrody (ang. reward system) obejmuje głównie grupy neuronów dopaminergicznych i noradrenergicznych. Wykazano, że elektryczne drażnienie obszarów mózgu bogatych w te neurony wywołuje u zwierząt subiektywne odczucie „przyjemności”, dążą one bowiem do ponawiania takiej stymulacji i w specjalnych warunkach same aplikują sobie bodźce elektryczne (samodrażnienie, ang. self-stimulation). Obszary te to na przykład strefa boczna podwzgórza (w której znajduje się wiązka neuronów wstępujących z pnia mózgu do struktur położonych ku przodowi, pęczek pośrodkowy przodomózgowia, ang. medial forebrain bundle) oraz struktury limbiczne, na przykład wspomniane jądro półleżące przegrody. Wiele substancji uzależniających działa bardzo podobnie u ludzi i u zwierząt, można na przykład stworzyć sytuacje doświadczalne, w których zwierzęta (szczury, psy, małpy) same aplikują sobie dożylnie (a nawet do struktur mózgu) morfinę, kokainę czy amfetaminę (zjawisko „samopodawania”, ang. self-administration) (KOSTOWSKI i WALD 1992, KOSTOWSKI 1995).

Zwierzęta poszukiwać mogą miejsca, w którym otrzymują środek uzależniający, jest to zjawisko „preferencji miejsca” (ang. place preference), metoda obok wyżej wymienionych często stosowana w badaniach działania „nagradzającego”.

SYGNAŁ WEWNĘTRZNY (RÓŻNICUJĄCY) A DZIAŁANIA NAGRADZAJĄCE I AWERSYJNE ALKOHOLU

Alkohol, podobnie jak wiele innych substancji biologicznie czynnych, jest silnym bodźcem, który zwierzęta mogą rozróżniać od innych sygnałów w specjalnym układzie doświadczalnym (różnicowanie instrumentalne bodźca). Uważa się, że środki uzależniające mają silny sygnał różnicujący, wynikający z ich działania wzmacniającego. Nie zawsze jest to słuszne, na przykład w odniesieniu do alkoholu, którego „rozpoznawanie” (jak to wynika również z naszych własnych badań) wiąże się bardziej z awersyjnymi i obwodowymi działaniami niż z właściwym wpływem „nagradzającym”. Sygnał różnicujący ma jednak niezwykle ważne znaczenie dla rozwoju uzależnienia, dojsć może bowiem do powiązania (asocjacji) działania pozytywnie wzmacniającego (nagradzającego) z tym sygnałem subiektywnym, co utrwała zachowanie związane z poszukiwaniem środka uzależniającego (ang. drug seeking behavior).

Środek uzależniający stanowi poprzez bezpośrednie działanie na układ nagrody element wzmocnienia pierwotnego (primary reinforcer), jego działanie może zostać powiązane z każdym obojętnym bodźcem czy sygnałem w procesie uczenia. Wówczas pierwotnie obojętny sygnał staje się wzmacniającym (secondary reinforcer). Proces uzależnienia psychicznego ma więc u swego podłoża także mechanizm uczenia (SAMSON i HARRIS 1992).

W wypadku alkoholu istnieją, jak wspomniano, nie tylko działania pozytywnie wzmacniające (np. euforyzujące oraz tłumiące lęk i napięcie) lecz także silne działania negatywne, awersyjne (senność, zaburzenia równowagi, różne efekty somatyczne) wynikające po części (a być może głównie) z przemiany do aldehydu octowego, związku o licznych działaniach awersyjnych (np. wymiotnym, wpły-

wającym na ciśnienie tętnicze i rytm serca). Zahamowanie przemiany EtOH do aldehydu (4-metylopyrazolem) osłabia awersyjne efekty EtOH i zarazem jego sygnał „różnicujący”. Z kolei zahamowanie rozkładu nagromadzającego się aldehydu disulfiramem (Anticol) niezwykle nasila awersyjne efekty EtOH, co wykorzystuje się w znanej (choć niestety mało skutecznej) terapii odwykowej.

STRATEGIE FARMAKOTERAPII UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

Podstawowym problemem leczenia uzależnienia od EtOH jest zapobieganie nawrotom picia po wyprowadzeniu pacjenta z następstw fizycznych długotrwałego spożywania alkoholu (detoksykacji). Oczywiście wielką rolę odgrywają działania psychologiczne i socjologiczne, w tym słynne kluby anonimowych alkoholików (AA). Coraz więcej miejsca zaczyna jednak zdobywać farmakoterapia. Wynika to z postępu badań podstawowych nad neurobiologicznymi mechanizmami uzależnień.

Główne strategie są obecnie następujące: a) nasilanie efektów awersyjnych EtOH, b) osłabianie działań wzmacniających, c) wpływ na mechanizm picia EtOH (co w części przynajmniej pokrywa się z poprzednimi punktami), d) osłabienie sygnału różnicującego i jego sprzęgania z sygnałem wzmacniającym.

Działanie pierwsze to na przykład podawanie wspomnianego disulfiramu i innych podobnych środków blokujących dehydrogenazę aldehydową (enzym przekształcający aldehyd octowy do kwasu octowego). Terapia ta niesie wiele zagrożeń (np. zaburzenia krążenia), ma więc liczne przeciwwskazania, jej skuteczność z perspektywy czasu okazała się ponadto niewielka.

Działania drugiej i trzeciej grupy, czyli hamowanie wzmocnienia i picia alkoholu, są obecnie szczególnie rozwijane i badane tak w modelach laboratoryjnych, jak w klinice. W grę wchodzi liczne związki o działaniach na różne systemy receptorowe i neuroprzekaźnikowe. Są to leki działające na układ dopaminergiczny — zarówno agonistyczne (czyli stymulujące neurony lub receptory, na przykład bromokryptyna), jak antagonistyczne (np. leki neuroleptyczne czyli antypsychotyczne). Ich skuteczność okazała się jednak mniejsza niż początkowo się spodziewano, często ze względu na działania niepożądane. Ważne znaczenie mają leki pobudzające układ serotonergiczny (co wynika m.in. z osłabiania przez 5-hydroksytryptaminę, czyli serotoninę, funkcji układu nagrody). Ciekawe efekty przynosi podawanie takich leków, jak fluoksetyna i fluwoksamina (leki przeciwdepresyjne nowszej generacji hamujące neuronalny wychwyty 5-HT) a także leków blokujących receptor 5-HT-3 (być może ze względu na to, że EtOH zwiększa uwalnianie DA poprzez wpływ na ten receptor) (HABRAT 1993, KOSTOWSKI 1994c, 1995, VERBANCK i współaut. 1993).

Bardzo poważnie są zaawansowane badania nad wpływem antagonistów kanałów wapniowych (typu L). Leki te (np. nimodypina, nifedypina) hamują picie EtOH u zwierząt, osłabiają objawy zespołu odstawienia oraz, co jest niezwykle ważne, „naśladują” EtOH w teście różnicowania, czyli „podstawiają” się za EtOH. Organizm nie rozróżnia więc dobrze EtOH od tych leków (ZWARTAU i współaut. 1993, patrz KOSTOWSKI 1995). Za alkohol podstawiają się również antagoniści receptora NMDA (np. dizocilpina).

Podobnie obiecujące są leki wpływające pobudzająco na układ GABA-ergiczny. Hamują one nie tylko picie EtOH, objawy zespołu abstynencyjnego, lecz także „podstawiają” się za EtOH w teście różnicowania bodźca etanolu (patrz KOSTOWSKI 1995). Zainteresowanie budzą pochodna acetylo-homotauryny, akamprozat (Acamprosate) oraz kwas gamma-hydroksymasłowy i gamma-butyrolakton (GESSA i współaut. 1993) a także kwas gamma-winyłomasłowy. Niektóre z nich (np. akamprozat) znalazły zastosowanie kliniczne (KOSTOWSKI 1994c, 1995, VERBANCK i współaut. 1993, PEACHEY i NARANJO 1984).

Do pewnego stopnia morfina i inne opioidy naśladują również bodziec różnicujący EtOH, antagoniści receptorów opioidowych, na przykład naltrekson, hamują natomiast wzmacniające działanie i picie EtOH zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Naltrekson obecnie budzi wielkie nadzieje na postęp farmakoterapii alkoholizmu (VOLPICELLI i współaut. 1986, VERBANCK i współaut. 1993).

Poznanie mechanizmów uzależnień lekowych, które następuje w związku z postępem badań podstawowych w dziedzinie farmakologii, neurofizjologii i neurochemii rokuje zatem nadzieję na przełom w leczeniu tej wciąż narastającej i groźnej plagi trapiącej społeczeństwa.

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF ALCOHOL DEPENDENCE

Summary

The present review describes major mechanisms underlying the central effects of ethyl alcohol (EtOH), in particular the neurobiological and neuropharmacological aspects of EtOH dependence and voluntary consumption. Prominent among these factors are interactions of EtOH with brain neurotransmitters and receptors. Thus EtOH has been consistently reported to stimulate the release of dopamine within the limbic areas (e.g. the nucleus accumbens). This phenomenon seems to be of importance for rewarding effects of EtOH (and other substances of abuse). Acute administration of EtOH results in reduction in glutamatergic neurotransmission probably due to a blockade of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors. Other characteristic effects associated with acute EtOH administration are: stimulation of GABA-ergic neurotransmission and a blockade of calcium L-channels. Chronic exposure to EtOH produces opposite effects such as an increased number of NMDA receptors and an elevated number of calcium L-channels. These changes underlie the hyperexcitability and other signs of EtOH withdrawal symptoms.

Voluntary consumption of EtOH is inversely correlated with the function of brain serotonergic neurons. Drugs activating 5-HT neurotransmission (i.e. serotonin precursors, releasers and uptake inhibitors) have been reported to reduce EtOH consumption while rats selectively bred for EtOH preference show a reduced serotonergic function.

LITERATURA

- CLONINGER C. R., 1987. *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science 236, 410-416.
- DI CHIARA G., IMPERATO A., 1988. *Drug abuse in humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system in freely moving rats*. Proc. Natl. Acad. Sci USA 85, 5274-5278.
- GESSA G. L., DIANA M., FADDA F., COLOMBO G., 1993. *Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for treatment of alcohol dependence*. Eur. Neuropharmacol. 3, 224-226.
- HABRAT B., 1992. *Klasyfikacja alkoholizmu wg. Cloningera*. Postępy Psychiatrii i Neurologii, IPN Warszawa 1 (3), 155-160
- HABRAT B., 1993. *Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny w leczeniu uzależnienia od alkoholu*. Leki Psychotropowe IPN Warszawa, 2, 155-120.

- KOOB G. F., 1991. *Neurobiological sites for drug dependence*. G. RACAGNI (red) vol. 2, Excerpta Medica, New York 36-40.
- KOSTOWSKI W., 1990. *Perspektywy zastosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej*. Pol. Tyg. Lekarski 45, 109-112.
- KOSTOWSKI W., WALD I., (red). 1992. *Biologiczne mechanizmy działania alkoholu etylowego*. PWN Warszawa.
- KOSTOWSKI W., 1994a. *Interaction of ethanol with ion channels. Possible implications for mechanism of intoxication*. P. FOA i M. WALSH (red). Springer Verlag, New York, 436-455.
- KOSTOWSKI W., 1994b. *Mechanizm uzależniającego działania alkoholu etylowego*. *Perspektywy farmakoterapii alkoholizmu. cz. I*. Magazyn Medyczny 5 (3), 53-61.
- KOSTOWSKI W., 1994c. *Perspektywy farmakoterapii alkoholizmu cz. II*. Magazyn Medyczny 5 (4), 34-42
- KOSTOWSKI W., 1995. *Neurobiologiczne mechanizmy uzależnienia od alkoholu etylowego*. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, IPN Warszawa
- PEACHEY J. E., NARANJO C. A. 1984. *The role of drugs in the treatment of alcoholism*. *Drugs* 27, 171-182.
- SAMSON H. H., HARRIS R. A. 1992. *Neurobiology of alcohol abuse*. *Trends in Pharmacol. Sci.* 13, 69-75.
- VERBANCK P., BARRIAS J., BESSON J., BORG S., 1993. *Pharmacological approach to the treatment of drinking problems: a critical overview*. *Alcohol and Alcoholism. Suppl.* 2, 139-144.
- WISE R. A., ROMPRE P., 1989. *Brain dopamine and reward*. *Ann. Rev. Psychol.* 40, 191-225.
- VOLPICELLI J. R., DAVIS M., OLGIN J., 1986. *Naltrexone block the post-shock increase of ethanol consumption*. *Life Sci.* 38, 481-487.
- ZWARTAU E. E., KUZMIN A. V., PATKINA N. A. 1993. *Calcium entry blockers and drug addiction*. *European Neuropsychopharmacol.* 3, 220-221.