

ZOFIA PIOTROWICZ¹, EWA OCHWANOWSKA²

¹*Specjalistyczny Gabinet Lekarski
IX Wieków Kielc 6/18, 25-516 Kielce*

²*Zakład Fizjologii Zwierząt*

Instytut Biologii

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Świętokrzyska 15, 25-406 Kielce

E-mail: rzp@op.pl

Ewa.Ochwanowska@ujk.edu.pl

ALKOHOL A UKŁAD NERWOWY

Jednym z układów narażonych na toksyczny wpływ alkoholu etylowego jest mózg, jako główna część ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz pnie i korzenie nerwowe, jako obwodowy układ nerwowy. Destrukcja komórek i tkanek następuje nie tylko u osób uzależnionych, lecz również u nieuzależnionych, które sytuacyjnie lub okresowo nadużywają alkoholu.

Alkohol działa na system nerwowy jak trucizna protoplazmatyczna, indukując między innymi samobójczą śmierć jego komórek poprzez biologiczne zaburzenie ważnych czynności biochemicznych (OKŁOTA i współaut. 2009) i jest proporcjonalny do jego stężenia w surowicy, przy czym jest on bardziej zaznaczony w czasie narastania stężenia niż w okresie spadku poziomu etanolu. Mechanizmy patogenetyczne wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy nie są jednak dotychczas dobrze poznane i duża część uwag na temat jego oddziaływania wydaje się być jedynie hipotezami. Tkanka nerwowa posiada zdolność „przyciągania” i magazynowania alkoholu etylowego i produktów jego rozpadu. Zarówno alkohol, jak i produkty jego rozpadu powodują zatrucie komórek nerwowych wywołując stopniowo narastające zmiany zwyrodnieniowe w samych komórkach, a także we włóknach nerwowych (KOZUBSKI 2002). Uszkodzenia układu nerwowego na tle nadużywania alkoholu stwierdzamy najczęściej u osób w wieku 35–45 lat z 10–20 letnim stażem sys-

tematycznego spożywania alkoholu (AUGUSTYNIAK i współaut. 2005).

Biologiczne działanie etanolu jest wypadkową wielu czynników, takich jak: droga wprowadzania do organizmu, genetycznie uwarunkowana aktywność enzymów metabolizujących oraz interakcje z różnymi związkami chemicznymi pochodzenia egzogenne lub endogenne. Mózg, jako jeden z głównych narządów docelowych działania etanolu, ulega pod jego wpływem największej degradacji, a jego główny metabolit, aldehyd octowy, wywołuje liczne efekty psychofarmakologiczne i behawioralne, do których należą: awersja smakowa, pobudzenie aktywności ruchowej, senność lub tzw. „odruch postawy” (CZECH i współaut. 2006).

Najbardziej wrażliwe na działanie alkoholu i jego metabolitów są: kora mózgowa, mózdzek, ośrodki pnia mózgu, jądra podwzgórza i jądra podkorowe. Wieloletnie wprowadzanie alkoholu do organizmu powoduje stopniowe obrzmienie, wypełnianie się tłuszczem i zgrubienie wypustek komórek nerwowych. Dochodzi do stopniowego, systematycznego kurczenia się jąder komórkowych neuronów i powolnego ich rozpadu. Neurony powoli obumierają, a ich miejsce zajmuje płyn mózgowy i nieaktywna informacyjnie tkanka łączna, glej. Poszczególne obszary ośrodkowego układu nerwowego są w różnym stopniu narażone na uszkodzenie przez alkohol (LUO 2010), zależy to bowiem od dawki, długości okresu spożywania, a

także wieku pijących osobników i osobniczej miejscowej wrażliwości komórek nerwowych. Najwcześniej uszkodzeniu ulegają płaty czołowe mózgu, następnie skroniowe, ciemieniowe i potyliczne. Etanol przyjmowany w nadmiernych ilościach, powodując wzrost osmolarności (ok. 22 mOsm/l na każde 100 mg/dl etanolu), wywołuje wstrząs hipowolemiczny z retencją sodu i wody, co dezorganizuje funkcje mózgu manifestując się majaczeniem alkoholowym. Nadużycie alkoholu można więc podejrzewać u każdego pacjenta w stanie śpiączki, u którego osmolarność osocza jest wyższa, niż wynikałoby z sumy stężeń sodu, glukozy i mocznika. Rozwijające się hipoglikemia, hipokaliemia, hipomagnezemia sprzyjają powstawaniu zmian w naczyniach krwionośnych u osób nadużywających alkoholu (BRUST 2010). Bez względu na drogę podania, etanol powoduje skurcz naczyń mózgu oraz łożyska naczyniowego większości narządów wewnętrznych oraz proliferację naczyń krwionośnych, a także prowadzi do odczynu mikroglejowego, makrofagowego, astrocytarnego i, nierzadko, do ognisk krwotocznych. Wykazuje także wpływ na grubość ściany naczyń tętniczych, prowadząc nawet do wystąpienia zespołów udarowych i krwiaka podtwardówkowego (KHURS i współaut. 2007). Badania epidemiologiczne wskazują, że małe ilości alkoholu zmniejszają ryzyko udaru, podczas gdy picie większych jego ilości bardzo je zwiększa. Niektóre prace (BRUNO 2003) wskazują na wzrost ryzyka udaru krwotocznego niezależnie od dawki alkoholu, inne sugerują ochronną rolę alkoholu u ludzi rasy białej, ale negatywny wpływ u osobników rasy żółtej (GILES i SANDER 2005). Zarówno ostre, jak i przewlekłe nadużywanie alkoholu wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego, spadek stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), co sprzyja rozwojowi miażdżycy naczyń mózgowych (BRINTON 2010). Dochodzi do obniżenia aktywności fibrynolitycznej, wzrostu i zahamowania reaktywności płytek, rozszerzenia naczyń oraz bezpośrednio do obniżenia przepływu mózgowego. Dochodzi też do uszkodzenia w różnym stopniu aksonów i mielinę w różnych obszarach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (KOZUBSKI 2002).

Zmiany degeneracyjne dotyczą w sposób szczególnie widoczny wzgórza, zwłaszcza jądra grzbietowo-przyśrodkowego i przyśrodkowej części poduszki, a także podwzgórza, w tym najczęściej ciał suteczkowatych. Do-

chodzi też często do uszkodzenia w śródmózgowiu jąder nerwów gałkoruchowych i obszaru okołowodociągowego oraz mostu, a w rdzeniu przedłużonym uszkodzenie najczęściej obejmuje jądra nerwu odwodzącego i jądra przedstonkowego przyśrodkowego. W przednio-górnej części robaka mózdzku stwierdza się znacznego stopnia ubytek komórek Purkiniego i masywny odczyn astrocytarny. Towarzyszy temu nasilony ubytek neuronów i gliozę w warstwach drobinowej i ziarnistej kory mózdzku. Zaburzenia pamięci wynikać mają z przerwania dróg łączących hipokamp z ciałami suteczkowatymi i jądrami migdałowatego z jądrem grzbietowo-przyśrodkowym wzgórza i/lub zaburzonej transmisji cholinergicznej w jądrach podstawy płata czołowego (VAN DER WERF-ELDERING i współaut. 2010).

Większość autorów wiąże zaburzenia pamięci z uszkodzeniem ciał suteczkowatych, lecz podnoszone są teorie wiążące niepamięć głównie z uszkodzeniem grzbietowo-przyśrodkowego jądra wzgórza, nie tylko organicznym, lecz również wynikającym z uszkodzenia biochemicznego (ROGERS i współaut. 1983, LETENNEUR 2004). Dochodzi tu do zwyrodnienia mózdzku w górnej części robaka. Stopniowo następuje wtórne zwyrodnienie oliwek oraz jąder wierzchu, czopowatego, kulkowego i jąder przedstonkowych. Wyjątkowo zmiany te obejmują także korę półkul mózdzkowych, w której zmiany troficzne ograniczają się tylko do płatów przednich. U osób narażonych na toksyczne działanie alkoholu etylowego dominują też objawy uszkodzenia ciała modzelowatego (choroba Marchiafavy-Bignamiego) i płatów czołowych, a także ogniskowa demielinizacja środkowej części spoidła wielkiego. Niekiedy ujawnia się wybiórcza demielinizacja środkowej części ciała modzelowatego z względnie zachowanymi częściami brzusznej i grzbietową (KOZUBSKI 2002). Postępująca degradacja intelektualna koreluje z poszerzeniem układu komorowego i bruzd mózgowia. Dochodzi do rzeczywistego zaniku mózgu w wyniku neurotoksycznego działania etanolu. Alkohol powoduje też demielinizację nerwów wzrokowych, skrzyżowania i pasm wzrokowych, a zwłaszcza pęczka płamkowo-brodawkowego. Konsekwencją tego jest ubytek komórek zwojowych siatkówki prowadzący do niedowidzenia alkoholowego, mroczka centralnego lub paracentralnego w polu widzenia z szybko dołączającym się spadkiem ostrości wzroku.

Zwolennicy poglądu CARMICHAEL'A i współaut. (1991) o bezpośrednim wpływie alkoholu na OUN, podobnie jak JACOBSON i współaut. (1990), wskazują na korelację między ubytkami pamięci a szerokością (zanikową – *ex vacuo*) komory i obrazowanymi zmianami zanikowymi we wzgórzu; natomiast bardziej uogólniony deficyt intelektualny (zaburzenia orientacji allopsychicznej, prakcji ideomotorycznej, krytycyzmu) związany miałby być z szerokością (zanikową) szczeliny międzypółkulowej (JACOBSON i LISHMAN 1990). We wczesnym okresie nawykowego spożywania alkoholu wywołuje on „obcinanie” (eliminację) dendrytów. Na tym etapie możliwe jest więc zahamowanie procesu obumierania neuronów poprzez wstrzymanie spożywania alkoholu (POHORECKY 1991, KOZUBSKI 2002).

W wyniku spożywania alkoholu etylowego powszechne jest uszkodzenie wypustek aksonalnych, szczególnie nerwów wzrokowych, nerwów krtaniowych wstecznych jak również nerwów błędnych (PINAZO-DURAN i współaut. 1997).

Pośredni wpływ alkoholu na OUN może być podejrzewany o oddziaływanie w patogeniezi mielinozy środkowej mostu i wynikać z niewyrównanych zaburzeń elektrolitowych i nieprawidłowej osmolarności osocza. Metabolizm ośrodkowego układu nerwowego prawie całkowicie zależy od dostaw glukozy. W wyniku jej niedoboru, zaburzenia neurologiczne rozwijają się bardzo szybko. U osób nadużywających alkohol dochodzi do niedożywienia w wyniku stosowania nieodpowiedniej diety, utraty składników wskutek wymiotów lub biegunki, a także z uwagi na zaburzenia wchłaniania odpowiednich składników pokarmowych. Zespoły zaburzeń są na ogół złożone z uwagi na to, że w niedożywieniu alkoholowym niedoborom witamin towarzyszy niedożywienie białkowo-kaloryczne oraz degradacja enzymatyczna metabolizmu witamin i węglowodanów. W mózgu niedożywienie powoduje opóźnienie umysłowe spowodowane niedoborem białkowo-kalorycznym, niedobór tiaminy wywołuje zespół Wernickiego-Korsakowa, hipokalcemia natomiast prowokuje do napadów drgawkowych (RONIS i współaut. 2010).

Podczas długotrwałego wpływu alkoholu na układ nerwowy niewątpliwą rolę odgrywa niedobór witaminowy (dotyczący w najistotniejszej mierze witamin grupy B i kwasu nikotynowego) oraz kaloryczny. Alkohol, dostarczając tzw. puste kalorie, zmieniając me-

tabolizm witamin z grupy B między innymi kwasu foliowego i ryboflawiny, zaburzając wchłanianie z przewodu pokarmowego oraz uszkadzając narządy mięsne, wywołuje często objawy encefalopatii alkoholowej przejawiającej się zaburzeniami nastroju (dysforia na przemian z apatią), zaburzeniami uwagi i pamięci operacyjnej (KOZUBSKI 2002, VENN i współaut. 2002).

Dochodzi do podwyższonej aktywności układu noradrenergicznego w OUN, przy jednoczesnym obniżeniu aktywności układu GABA-ergicznego, dopaminergicznego i opioidowego (KOZUBSKI 2002, ZIMATKIN i współaut. 2006, PROCTOR i współaut. 2010). Ośrodkowy układ nerwowy przystosowuje się do długotrwałej intoksykacji alkoholem poprzez zmniejszenie aktywności układu hamującego procesy mózgowo (GABA-ergicznego), przy jednoczesnym wzroście działania receptorów pobudzających mózg (glutaminergicznym) (JAKUBCZYK i współaut. 2009). Przykładem tego jest obniżenie się progu drgawkowego, podwyższonego przy utrzymywaniu się wysokiego stężenia alkoholu we krwi, co klinicznie przejawia się wystąpieniem napadów padaczkowych, najczęściej maksymalnych pierwotnie uogólnionych. Ryzyko pojawienia się drgawek w alkoholowym zespole abstynencyjnym zmniejsza się znacznie po 48 godzinach abstynencji (KOZUBSKI 2002). Po odstawieniu alkoholu mija działanie tłumiące, a nadpobudliwość neuronów pozostaje, co skutkuje pojawieniem się głodu alkoholowego.

W obecności ksenobiotyków, takich jak alkohol etylowy, w mózgu szybko i w dużej ilości są generowane wolne rodniki z uwagi na to, że w procesach metabolicznych zużywa on w dużej ilości tlen. W celu przeciwdziałania uszkodzeniom komórek nerwowych, powodowanym przez wolne rodniki, uruchamiane są enzymy i substancje nieenzymatyczne należące do systemu antyoksydacyjnego. Zawartość antyoksydantów w OUN, zarówno pochodzenia egzo-, jak i endogenne, jest bardzo mała w porównaniu do innych tkanek, co w połączeniu z dużym stężeniem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych sprawia, że OUN jest wyjątkowo podatny na uszkodzenia wolnorodnikowe (AUGUSTYNIAK i współaut. 2005).

Enzymy antyoksydacyjne, dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GSH-Px), reduktaza glutationowa (GSSG-R), są obecne we wszystkich obszarach OUN odpowiedzialnych za pod-

stawowe funkcje fizjologiczne, tj. w korze, mózdzku, podwzgórz, prążkowie i rdzeniu kręgowym, przy czym największą aktywność wykazują w neuronach i/lub/ komórkach glejowych. Zlokalizowane są głównie w peroksydomach, mikrosomach, jak również w synapsach. Antyoksydacyjne właściwości tych enzymów polegają głównie na redukcji nadtlenków lipidów, które ze względu na dużą zawartość fosfolipidów w ośrodkowym układzie nerwowym szybko zaburzają metabolizm neuronów (AUGUSTYNIAK i współaut. 2005).

Z uwagi na znaczną szybkość procesów metabolicznych kora mózgowa jest głównym miejscem wytwarzania wolnych rodników. Z uwagi na to, w tym obszarze obserwuje się największą aktywność enzymów i substancji oksydacyjnych, których poziom w ostrym zatruciu etanolem najczęściej wzrasta, a w przewlekłym najczęściej maleje. Decydującą rolę w utlenianiu etanolu w mózgu i powstawaniu biologicznie znaczących stężeń jego głównego metabolitu tj. aldehydu octowego odgrywa katalaza. Wzrost aktywności katalazy wydaje się szczególnie niebezpieczny ze względu na możliwość powstawania lokalnie dużych stężeń właśnie tego aldehydu. Metabolit ten może reagować z białkami lub innymi związkami wielkocząsteczkowymi wpływając na ich aktywność biologiczną, a także może się przyczyniać do nasilenia peroksydacji lipidów. Wykazano również, że aldehyd octowy może spowalniać metabolizm amin biogennych w mózgu (takich jak dopamina, noradrenalina, serotonina), a także obniżać aktywność O⁶-metyloguaninotransferazy, która bierze udział w mechanizmach naprawczych alkilowanych nukleoproteidów, a ponadto może zakłócać transkrypcyjną regulację genów (AUGUSTYNIAK i współaut. 2005). Biologiczna rola aldehydu octowego została omówiona obszerniej w innym rozdziale.

Alkohol etylowy w mózgu jest głównie metabolizowany przez dehydrogenazę alkoholową, która jest najbardziej aktywna w komórkach Purkiniego i w niektórych neuronach kory mózgowej, może też generować rodniki wodoronadtlenkowe. Utlenianie etanolu przez katalazę zachodzi głównie w neuronach aminoergicznych i w komórkach glejowych. Powstający z etanolu aldehyd octowy jest utleniany do octanu z udziałem dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), która jest obecna w OUN w tych samych obszarach co dehydrogenaza alkoholowa (ADH), tj. głównie w mózdzku i hipokampie. Utlenianie aldehy-

du octowego przebiega szczególnie wolno w neuronach aminoergicznych, co prowadzi do jego tam akumulacji i może powodować aktywację systemu aminoergicznego uważaną za jedną z przyczyn poalkoholowego uszkodzenia OUN. Większość farmakologicznych i behawioralnych efektów, obserwowanych po spożyciu alkoholu jest następstwem pojawienia się właśnie aldehydu octowego w mózgu (DAHCHOUR i współaut. 2005). Stąd sugeruje się nawet, by pojęcie alkoholizmu zastąpić aldehydyzmem (QUERTEMONT 2004, QUERTEMONT i TAMBOUR 2004). Efekty działania tego aldehydu są szczególnie wyraźne w przypadku bezpośredniego jego podania do śródmózgowia, a zwłaszcza do pola brzuszego nakrywki. Badania przeprowadzone *in vitro* na homogenatach mózgowych i hodowlach szczurzych astrocytów ujawniły, że katalaza odgrywa decydującą rolę w powstaniu biologicznie znaczących stężeń aldehydu octowego w mózgu (ARAGON i współaut. 1992).

Przemiany aldehydu octowego w mózgu są jednak nadal spornym tematem, gdyż wcześniejsze badania wykluczały obecność w tym narządzie zasadniczych systemów metabolizujących etanol (WEINER 1987, LIEBER 2005). Sądzono między innymi, że aldehyd octowy wytworzony poza mózgiem penetruje przez barierę krew-mózg w stopniu zależnym od stężenia tego związku we krwi oraz aktywności ALDH w ścianie naczyń mikrokrążenia mózgowego.

Zdolności antyoksydacyjne OUN zależą także od poziomu antyoksydantów pochodzenia głównie egzogennego, których podstawowe ilości są dostarczane do organizmu wraz z pożywieniem. Ze względu na dużą zawartość struktur błonowych w OUN najważniejszym antyoksydantem egzogennym jest witamina E, która zapobiega, między innymi, peroksydacji fosfolipidów w synaptosomach OUN. Działanie antyoksydacyjne witaminy E w obszarze lipofilowym neuronów jest uzupełniane β -karotenem, który jest skutecznym antyoksydantem zwłaszcza w przypadku małych stężeń tlenu i którego działanie polega na stabilizacji lipidowych rodników nadtlenkowych. Właściwości antyoksydacyjne wykazuje w OUN także metabolit β -karotenu – witamina A (retinol). Retinol i jego pochodne przenikają przez barierę krew-mózg w niewielkim procencie (5%) i to jedynie w obecności albuminy oraz innych białek osocza charakteryzujących się dużym powinowactwem do witaminy A. Wykazano, że stres oksydacyjny indukowany etanolem powoduje

wzrost stężenia witaminy A w mózgu, jednak duże stężenia retinolu okazały się szkodliwe dla OUN (AUGUSTYNIAK i współaut. 2005).

Etanol jest niebezpieczny dla mózgu i mózdzku również poprzez obniżenie zawartości witaminy C, która m.in. redukuje rodnik tokoferylowy, bierze udział w wychwytywaniu wolnych rodników a także pełni w OUN rolę kofaktora β -hydroksylazy dopaminy, enzymu biorącego udział w syntezie katecholamin (ROSE i BODE 1993).

Wiele danych wskazuje, że czynniki genetyczne i środowiskowe mają duże znaczenie w rozwoju uzależnienia od alkoholu (HIGUCHI i współaut. 2006, WOJNAR i współaut. 2007). Stres powoduje zwiększenie ilości wypijanego alkoholu poprzez oddziaływanie na aktywność układu neuroendokrynnego. Neurobiologicznym mechanizmem przyczyniającym się do zwiększania zachowań lękowych jest dysregulacja neuropeptydu kortykoliberyny (CRH). CRH w efekcie działania lękotwórczego nasila picie alkoholu. Pod wpływem alkoholu i w okresie zespołu abstynencyjnego wydzielanie CRH w podwzgórzu jest zmienione (CICCOCIOPPO i współaut. 2009).

Istnieje bardzo mała liczba dowodów na bezpośredni wpływ alkoholu na stężenie histaminy w tkankach obwodowych i w mózgu, gdyż wnioski końcowe z badań tego rodzaju opierają się przeważnie na zmianach aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie histaminy.

Interesującą wydaje się kwestia immunomodulującego działania alkoholu etylowego w OUN. Do niedawna sądzono, że układ nerwowy i układ immunologiczny, to odrębnie funkcjonujące struktury. Obecnie wiadomo, że układ odpornościowy funkcjonuje w ścisłym powiązaniu z układem nerwowym, a komunikacja pomiędzy nimi jest obustronna. Ośrodkowy układ nerwowy może wpływać na układ immunologiczny (narządy limfaticzne) poprzez aktywację autonomicznego układu nerwowego, a także osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, układ immunologiczny może zaś regulować czynność OUN dzięki mediatorom, takim jak cytokiny (ANDRZEJCZAK i CZARNECKA 2005). Cytokiny obecne w OUN mogą jednak pochodzić nie tylko z układu immunologicznego, lecz również z komórek układu nerwowego, np. astrocytów lub mikrogleju, a nawet z neuronów. Receptory dla cytokin rozsiane są w całym mózgu, a największe ich skupiska znajdują się w obrębie podwzgórza i hipokampa. Wiadomo, że alkohol wpływa na funkcjonowanie osi pod-

wzgórze-przysadka-nadnercza (RIVIER 1999). Z powyższego wynika, że etanol może mieć działanie modulujące poziom cytokin, co rozszerza interpretacje dotyczące działania etanolu w OUN (DUNN i WANG 1995).

Prowadzono także badania nad rolą dopaminy (DA) w preferencji picia alkoholu (MCBRIDE i współaut. 1990). Wiele prac podnosi znaczenie projekcji dopaminergicznej z brzusznej nakrywki mostu do jądra półleżącego przegrody (mezolimbiczny układ dopaminowy) w powstawaniu wzmacniającego efektu alkoholu lub innych nadużywanych substancji psychoaktywnych (GONGWER i współaut. 1989, DYR i współaut. 2009).

Alkohol, modyfikując aktywność neuroprzekaznikowych substancji odpowiadających za stan wzbudzenia ośrodkowego układu nerwowego, powoduje trudności w zasypianiu oraz zaburzenia architektury snu. Zaburzenia te występują zarówno w okresie intensywnego picia alkoholu, jak i po jego odstawieniu. W badaniu polisomnograficznym obserwuje się wydłużenie latencji snu oraz skrócenie całkowitego jego czasu (SZELLENBERGER 2000). Pojawiają się zaburzenia snu, w postaci odwrócenia rytmu dobowego i intensywnych, niepokojących chorożeń sennych. Ostatni objaw jest związany z odhamowaniem fazy snu REM, która ulega supresji przy podwyższonym stężeniu alkoholu we krwi (JAKUBCZYK i współaut. 2009).

Ta stała, podstawowa, podwyższona aktywność ośrodkowego układu nerwowego w oczywisty sposób interferuje z procesami odpowiedzialnymi za regulację snu. U podstaw neuroadaptacji leżą zmiany receptorowe (ang. up- i down-regulation), które utrzymują się, podobnie jak zaburzenia snu, również po zaprzestaniu picia.

W poszukiwaniu ogniwa łączącego nadużywanie alkoholu z zaburzeniami snu podnosi się obecnie rolę acetylocholin (ACh), która hamuje sen wolnofalowy, a promuje sen REM oraz czuwanie (JAKUBCZYK i współaut. 2009). Intoksykacja alkoholem powoduje zahamowanie uwalniania ACh, natomiast w okresie zespołu abstynencyjnego mamy do czynienia ze wzrostem ośrodkowej aktywności cholinergicznej. W procesie regulacji snu ważną rolę odgrywa ponadto adenozyne, która hamuje m.in. uwalnianie acetylocholin i jest prawdopodobnie czynnikiem biorącym udział w indukcji snu. Stężenie adenozyne w OUN rośnie w okresie czuwania oraz przed zaśnięciem. Alkohol jest jedną z niewielu substancji psychoaktywnych, która w sposób

bezpośredni wpływa na stężenie adenozyiny. Etanol hamuje aktywność wewnątrzkomórkowego transportera ENT1 (transporter nukleozydowy przemieszczający nukleozydy przez błonę plazmatyczną zgodnie z gradientem stężenia nukleozydu), co prowadzi do zahamowania wychwytu zwrotnego adenozyiny i wzrostu jej stężenia w przestrzeni pozakomórkowej. Alkohol prowadzi też do spadku aktywności cholinergiczej za pośrednictwem adenozyiny. Wpływa on także na aktywność dopaminy (która jest uwalniana w okresie picia) oraz noradrenaliny (wzrost aktywności w zespole abstynencyjnym) – neuroprzekazników bardzo ważnych w procesie regulacji aktywności OUN (ALLEN-GIPSON i współaut. 2009).

Jądro nadskrzyżowaniowe, które pełni nadrzędną funkcję w regulacji rytmów dobowych, obfituje w liczne podtypy receptorów serotonergicznym, jednocześnie melatonina, wydzielana przez szyszynkę, powstaje właśnie z serotoniny. W badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono, że intoksykacja alkoholem powoduje nasilenie przekazywania serotonergicznego w jądrze nadskrzyżowaniowym oraz w szyszynce (JAGOTA i REDDY 2007). Intoksykacja alkoholem prowadzi do zwiększenia stężenia adenozyiny i zahamowania uwalniania ACh, co powoduje wzrost okresu snu wolnofalowego i zmniejszenie odsetka snu REM w okresie picia. Obserwuje się wtedy spłycenie snu, zwiększenie ilości snu REM, często występują też koszmary senne.

U osób uzależnionych spożycie etanolu powoduje trudności z zasypianiem (wydłużenie latencji snu), skrócenie całkowitego czasu snu, zwiększenie ilości snu wolnofalowego (SWS), zmniejszenie ilości snu REM, a także wydłużenie latencji snu REM (MIYATA i współaut. 2004). Tak więc, zaburzenia snu w czasie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego związane są ze stanem nadmiernego wzbudzenia OUN.

Latencja snu wydłuża się więc, a całkowity czas snu skraca się zarówno w okresie picia, jak i w czasie zespołu abstynencyjnego. Okres snu wolnofalowego zwiększa się w czasie picia i powraca do wartości wyjściowych po przerwaniu intoksykacji alkoholem. Wspomniane wartości wyjściowe (SWS% przed rozpoczęciem picia) są jednakże niższe u osób uzależnionych niż u zdrowych. Warto podkreślić ponownie, że ilość snu REM jest zmniejszona w okresie picia alkoholu.

Klasyczne już badania przeprowadzone przez HORVATH'A (1975) na chorych z tzw. otępieniem alkoholowym ujawniły zaburzenia myślenia abstrakcyjnego u wszystkich badanych, u 95% – zaburzenia pamięci operacyjnej, u 85% – zaburzenia zachowania, 81% prezentowało obniżenie nastroju, 76% – zaburzenia orientacji w czasie, 61% – w przestrzeni, a u 35% badanych występowała labilność emocjonalna.

W literaturze przedmiotu brak jest jednolitego poglądu na naturę zmian wywoływanych przez alkohol, tzn. jego pierwotnego czy wtórnego wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych u osób trwale nadużywających napojów alkoholowych, a przytaczane argumenty mogą popierać zarówno jedno, jak i drugie stanowisko. Możliwa jest również predyspozycja genetyczna; u części chorych prezentujących objawy amblyopii tytoniowo-alkoholowej wykryto mutacje mitochondrialne, charakterystyczne dla spotykanych z symptomami zaniku nerwu wzrokowego Lebera.

Dla problemu uzależnień szczególnie istotny jest tzw. układ pobudzenia ukierunkowanego. Dostarcza on odpowiedziom korowym jakości emocjonalnych, takich jak lęk, ciekawość, gniew, przyjemność czy wstręt. Jego podłożem anatomicznym jest układ limbiczny, który jest też miejscem lokalizacji układu nagrody. Istnienie układu pobudzenia ukierunkowanego implikuje istnienie mechanizmu wybierania odpowiednich celów, inicjującego zachowania potrzebne do osiągnięcia tych celów i sygnalizującego, że cele te zostały osiągnięte. Jeżeli cele te są korzystne dla przeżycia osobnika lub dla zwiększenia jego sukcesu reprodukcyjnego, zachowania takie powinny być wzmacniane odpowiednią nagrodą. Jeżeli okazały się niekorzystne, powinny być na przyszłość hamowane odpowiednią karą. Układ nagrody jest stymulowany w wyniku działania odpowiednich neurotransmiterów. Pobudzanie tego układu jest realizowane przez aminy katecholowe, zwłaszcza dopaminę oraz serotoninę, a modulujące działanie wywierają endogenne peptydy opioidowe. Substancje uzależniające mogą powodować uwalnianie odpowiednich neuromediatorów lub naśladować ich działanie w układzie nagrody. W wyniku spożywania etanolu dochodzi również do pobudzenia opiatów na poziomie kręgu mezolimbicznego „nagrody”, w wyniku czego wzrastają przyjemne efekty picia alkoholu.

Pobudzenie neuronów dopaminowych w osłonie jądra półleżącego przegrody ma także silne działanie nagradzające, chociaż teoria dopaminowa przeżywała różne zakręty to zasadnicza rola dopaminy w układzie nagrody i w uzależnieniach lekowych nigdy nie została w całości zakwestionowana (DE ARAUJO i współaut. 2010). System dopaminowy śródmózgowia, zaczynający się w obszarze nakrywki brzusznej i wysyłający projekcje do struktur systemu limbicznego, szczególnie do powłoki jądra półleżącego oraz kory przedczołowej, został uznany za neurochemiczną podstawę systemu nagrody (KOZUBSKI 2002). Dopaminowe przekazywanie synaptyczne w osłonie jądra półleżącego wzrasta zarówno przy naturalnych czynnościach nagradzanych, jak również po podaniu środków uzależniających. Długotrwałe zmiany adaptacyjne tego systemu prowadzą do zaburzenia i desensytyzacji systemu nagrody, ale także do uwrażliwienia w stosunku do innych działań behawioralnych.

Wszystkie te teorie potwierdzają hipotezę wysuniętą już dość wcześnie przez DI CHIAREŁĘ i współaut. (1992), że nagroda posiada dwie fazy: fazę wstępną oczekiwania na przyjemność i fazę konsumowania przyjemnego bodźca. Wydaje się, że dopamina przeważa tu w tej pierwszej fazie. Z doświadczenia wiemy, że oczekiwanie na spodziewaną nagrodę może być równie ważne, jeżeli nie ważniejsze, od niej samej („ważne jest nie, żeby złapać zajączka, ale by go gonić”). Jak uniwersalne jest znaczenie antycypacji, przekonuje nas behavior seksualny: większość zwierząt, włącznie z niektórymi bezkręgowcami, angażuje się przed kopulacją w długotrwałe zaloty, tańce godowe i inne zabiegi wstępne. We wszystkich społecznościach ludzkich przyjemność związana np. z flirtem jest ceniona bardzo wysoko.

Dopamina prawdopodobnie nie jest jednak jedynym neuroprzekaznikiem zaangażowanym w zachowanie nagradzane i uzależnienia. Instrumentalny w powstawaniu i utrzymywaniu się uzależnień jest również układ serotoninowy.

Nowe perspektywy w kierunku interpretacji mechanizmu uzależnień, otworzyły się po odkryciu swoistych neuropeptydów, nazwanych peptydami CART (ang. Cocaine and Amphetamine Regulated Transcripts). Obecność CART stwierdzono w różnych regionach mózgu szczura oraz w narządach endokrynych, ale tylko w prążkowie ekspresja CART po podaniu psychostymulantów

wzrastała. Lokalizacja neuronów zawierających peptydy CART, które wydają się być peptydami wydzielanymi przez neurony, sugeruje znacznie większe możliwości: wydaje się, że mogą one odgrywać również rolę w pobieraniu pokarmów, stresie, przetwarzaniu danych sensorycznych a także regulacji ośrodkowych funkcji autonomicznych. Na udział peptydów CART w zachowaniu nagradzanych i uzależnieniach wskazywało ich rozmieszczenie w jądrze półleżącym, nakrywce brzusznej i jądrze migdałowatym. Peptydy CART znaleziono również w splocie nerwów błony mięśniowej jelita (ang. myenteric plexus), co wskazuje, że białka CART należą do grupy peptydów mózgowo-jelitowych (WANG i współaut. 2000). Jak wiadomo, układ nagrody obejmuje szereg struktur mózgowych, a samodrażnienie można wzbudzić z kory czołowej, jak również z jądra półleżącego.

Uzależnienie od alkoholu jest złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się natrętnym przymusem jego poszukiwania i spożywania. Jest chorobą przewlekłą z nawrotami, które mogą pojawić się nawet po długim okresie abstynencji.

Uzależnienie jest związane z zaburzeniem funkcji układu nagrody a także innych układów, takich jak emocjonalny, poznawczy i pobudzający (aktywujący). Jak powiedziano, układ nagrody zaangażowany jest w regulację zasadniczych zachowań apetytywnych, nakierowanych na kontakt z korzystnymi i subiektywnie przyjemnymi sygnałami. Zasadniczą rolę w funkcjonowaniu układu nagrody pełni dopamina, a szczególnie neurony dopaminergiczne w strukturach limbicznych. Dopamina jest uwalniania z neuronów głównie podczas pierwszego (nieoczekiwanego) kontaktu z bodźcami nagradzającymi; jeśli bodźce te powtarzają się, pojawia się tolerancja. Dowodzi to, że dopamina nie jest jedynym neuroprzekaznikiem zaangażowanym w działania nagradzające i proces uzależnienia. Ważną rolę mogą także pełnić inne układy, jak np. układ serotoninergiczny, noradrenergiczny, opioidowy i peptydowy (np. peptyd CART) (VETULANI 2001). W farmakoterapii uzależnień ważną rolę mogą pełnić środki działające na układ dopaminergiczny, np. częściowi agoniści (związek BP897), antagoniści kanałów wapniowych L, antagoniści NMDA (N-metylo-D-asparaginian), środki GABA-ergiczne i działające na układ opioidowy. Odpowiedzialne za psychoaktywne działanie etanolu są również receptory CB1. Największą reprezentację receptorów CB1 w mózgu

stwierdzono w hipokampie, mózdzku, korze mózgowej i prażkowiu. Jak wspomniano, alkohol działa na układ nagrody, zwiększając uwalnianie dopaminy (DA) w układzie mezolimbicznym, a dokładnie w obszarze jądra półleżącego (głównej struktury docelowej układu mezolimbicznego), do którego docierają włókna dopaminergiczne ze śródmózgowia. Wywołany przez alkohol wzrost stężenia DA w jądrze półleżącym jest hamowany przez SR 141716 (rimonabant), antagonistę receptora kanabinoidowego CB1. Dane te wskazują na ważną rolę endokannabinoidów w mechanizmie działania alkoholu na układ nagrody. Układ kanabinoidowy jest również częściowo odpowiedzialny za nagradzające działanie etanolu. Odkrycie specyficznych receptorów kanabinoidowych i istnienia naturalnych substancji endogennych w układzie nerwowym ssaków było wielce pomocne w zrozumieniu neurobiologicznych uwarunkowań nadużywania alkoholu. W przewlekłym działaniu alkoholu stwierdzono „downregulację” receptorów CB1. Zmniejszona regulacja receptorów CB1 jest rezultatem ich ustawicz-

nej stymulacji przez anandamid i 2-arachidonylglycerol, endogennych agonistów receptorów CB1, których synteza wzrasta przy przewlekłym picu alkoholu.

Należy też pamiętać, że uszkodzenie struktury układu nerwowego, jak i zaburzenie procesów metabolicznych i biochemicznych prowadzą do choroby uzależnieniowej, która nie jest jedynie problemem medycznym, lecz również społecznym a jej leczenie wymaga przede wszystkim wsparcia psychologicznego (Dyr 2003). Coraz lepiej znamy objawy degradacji ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, coraz lepiej potrafimy powiązać objawy patologiczne z obszarem uszkodzonych struktur nerwowych, jesteśmy też coraz bardziej precyzyjni w szczegółowym analizowaniu procesów biochemicznych zachodzących na poszczególnych piętrach budowy systemu nerwowego, powstających w wyniku toksycznego działania alkoholu. Jednak dotychczas nie znajdujemy na ujemne działanie alkoholu skutecznego antidotum.

ALKOHOL A UKŁAD NERWOWY

Streszczenie

Jednym z układów narażonych na toksyczny wpływ alkoholu etylowego jest mózg jako główna część ośrodkowego układu nerwowego oraz pnie i korzenie nerwowe jako obwodowy układ nerwowy. Destrukcja komórek i tkanek następuje nie tylko u osób uzależnionych lecz również u nieuzależnionych, które sytuacyjnie lub okresowo nadużywają alkoholu. Alkohol działa na system nerwowy jak trująca protoplazmatyczna indukując między innymi samobójczą śmierć jego komórek poprzez biologiczne zaburzenie ważnych czynności biochemicznych. Uszkodzenie struktury układu nerwowego jak i zabu-

wienie procesów metabolicznych i biochemicznych prowadzą do choroby uzależnieniowej, która nie jest jedynie problemem medycznym, lecz również społecznym a jej leczenie wymaga przede wszystkim wsparcia psychologicznego. Dla problemu uzależnień szczególnie istotny jest układ pobudzenia ukierunkowanego, który dostarcza odpowiedziom korowym jakości emocjonalnych, takich jak lęk, gniew, przyjemność czy wstręt. W procesie uzależnienia istotną rolę odgrywają układy serotoninergetyczny, noradrenergiczny, opioidowy i peptydowy.

ALKOHOL AND NERVOUS SYSTEM

Summary

One of the main organs exposed to the toxic effects of ethyl alcohol is brain, a main part of the central nervous system and nerve trunks and roots of the peripheral nervous system. The destruction of cells and tissues occurs in both addicted and non-addicted individuals, who use alcohol occasionally or temporarily. Alcohol acts on the nervous system like a protoplasmic poison inducing inter alia suicidal cells death by disordering their important biochemical pathways. Damage of the nervous system

structure and disturbances of metabolic and biochemical processes lead to addictive disease, which poses not only medical, but also social problems. Its treatment requires in the first place psychological support. It is especially important to stimulate a targeted system, which provides the emotional quality of cortical responses such as fear, anger, pleasure or disgust. The serotonergic, noradrenergic, opioid and other peptide systems play a substantial role in the process of addiction.

LITERATURA

- ALLEN-GIPSON D. S., JARRELL J. C., BAILEY K. L., ROBINSON J. E., KHARBANDA K. K., SISSON J. H., WYATT T. A., 2009. *Ethanol blocks adenosine uptake via inhibiting the nucleoside transport system in bronchial epithelial cells*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 33, 791-798.
- ANDRZEJCZAK D., CZARNECKA E., 2005. *Wpływ alkoholu etylowego na poziom cytokin*. Post. Psych. i Neurol. 14, 223-227.
- ARAGON C. M., ROGAN F., AMIT Z., 1992. *Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase-H₂O₂ system*. Biochem. Pharmacol. 44, 93-98.
- AUGUSTYNIAK A., MICHALAK K., SKRZYDLEWSKA E., 2005. *The action of oxidative stress induced by ethanol on the central nervous system (CNS)*. Postępy Hig. Med. Dosw. 59, 464-471.
- BRINTON E. A., 2010. *Effects of ethanol intake on lipoproteins and atherosclerosis*. Curr. Opin. Lipidol. 21, 346-351.
- BRUNO A., 2003. *Cerebrovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 3, 40-45.
- BRUST J. C., 2010. *Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review*. Int. J. Environ. Res. Public Health 7/4, 1540-1557.
- CARMICHAEL F. J., ISRAEL Y., CRAWFORD M., MINHAS K., SALDIVIA V., SANDRIN S., CAMPISI P., ORREGO H., 1991. *Central nervous system effects of acetate: contribution to the central effects of ethanol*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 259, 403-408.
- CICCOCIOPPO R., GEHLERT D. R., RYABININ A., KAUR S., CIPPITELLI A., THORSELL A., LÊ A. D., HIPSKIND P. A., HAMDOUCHI C., LU J., HEMBRE E. J., CRAMER J., SONG M., MCKINZIE D., MORIN M., ECONOMIDOU D., STOPPONI S., CANNELLA N., BRACONI S., KALLUPI M., DE GUGLIELMO G., MASSI M., GEORGE D. T., GILMAN J., HERSH J., TAUSCHER J. T., HUNT S. P., HOMMER D., HEILIG M., 2009. *Stress-related neuropeptides and alcoholism: CRH, NPY, and beyond*. Alcohol Alcohol. 43, 491-498.
- CZECH E., LEWIN-KOWALIK J., HARTLEB M., 2006. *Role of catalase in brain and peripheral oxidation of ethanol*. Alkoholizm i Narkomania 19/2, 169-182.
- DAHCHOUR A., LALLEMAND F., WARD R. J., DE WITTE P., 2005. *Production of reactive oxygen species following acute ethanol or acetaldehyde and its reduction by acamprosate in chronically alcoholized rats*. Eur. J. Pharmacol. 520, 51-58.
- DE ARAUJO I. E., REN X., FERREIRA J. G., 2010. *Metabolic sensing in brain dopamine systems*. Results Probl. Cell Differ. 52, 69-86.
- DI CHIARA G., ACQUAS E., CARBONI E., 1992. *Drug Motivation and Abuse: A Neurobiological Perspective*. Ann. NY Acad. Sci. 654, 207-219.
- DUNN A. J., WANG J., 1995. *Cytokine effects on CNS biogenic amines*. Neuroimmunomodulation 2, 319-328.
- DYR W., 2003. *Znaczenie neuropeptydów w mechanizmie preferencji i picia alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania 3/4, 119-126.
- DYR W., CWIEK M., KOSTOWSKI W., 2009. *Importance of selected lines of WHP and WLP rats in studies on mechanism of ethanol effect*. Alkoholizm i Narkomania 22, 177-187.
- GILES T. D., SANDER E. G., 2005. *Alcohol - a cardiovascular drug?* Am. J. Geriatr. Cardiol. 14, 154-158.
- GONGWER M. A., MURPHY J. M., MCBRIDE W. J., LUMENG L., LI T. K., 1989. *Regional brain contents of serotonin, dopamine and their metabolites in the selectively bred high- and low-alcohol drinking lines of rats*. Alcohol Alcohol. 6, 317-320.
- HIGUCHI S., MATSUSHITA S., KASHIMA H., 2006. *New findings on the genetic influences on alcohol use and dependence*. Curr. Opin. Psychiatry 19, 253-265.
- HORVATH T. B., 1975. *Clinical spectrum and epidemiological features of alcoholic dementia*. [W:] *Alcohol, Drugs and Brain Damage*. RANKIN J. G. (red.). Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation of Ontario, Toronto, 1-16.
- JACOBSON R. R., LISHMAN W. A., 1990. *Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study*. Psychol. Med. 20, 63-75.
- JACOBSON R. R., ACKER C. F. I., LISHMAN W. A., 1990. *Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff's syndrome*. Psychol. Med. 20, 321-334.
- JAGOTA A., REDDY M. Y., 2007. *The effect of curcumin on ethanol induced changes in suprachiasmatic nucleus (SCN) and pineal*. Cell. Mol. Neurobiol. 27, 997-1006.
- JAKUBCZYK A., WOJNAR J., WOJNAR M., KLIMKIEWICZ A., BROWER K. J., 2009. *Sleep disorders in alcohol dependence*. Alkoholizm i Narkomania 22/2, 143-159.
- KHURS E. M., ZINOV'eva I. U. A., PODDUBNAIA A. V., SMOLENSKAIA O. G., 2007. *Influence of nebiivolol on left ventricular remodeling in patients with arterial hypertension without chronic heart failure*. Kardiologia 47, 15-19.
- KOZUBSKI W., 2002. *Zaburzenia w obrębie układu nerwowego związane ze spożywaniem alkoholu*. Przew. Lek. 5, 17-26.
- LETENNEUR L., 2004. *Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results*. Biol. Res. 37, 189-193.
- LIEBER C. S., 2005. *Metabolism of ethanol*. Clin. Liver Dis. 9, 1-35.
- LUO J., 2010. *Mechanisms of ethanol-induced death of cerebellar granule cells*. Cerebellum (w druku).
- MCBRIDE W. J., MURPHY J. M., LUMENG L., LI T. K., 1990. *Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking in selectively bred rats*. Alcohol Alcohol. 7, 199-205.
- MIYATA S., NODA A., ITO N., ATARASHI M., YASUMA F., MORITA S., KOIKE Y., 2004. *REM sleep is impaired by a small amount of alcohol in young women sensitive to alcohol*. Internal Med. 43, 679-684.
- OKŁOTA M., NIEMCUNOWICZ-JANICA A., ZAŁUSKI J., PTA-SZYŃSKA-SAROSIEK I., 2009. *Contribution of ethanol in apoptosis induction*. Arch. Med. Sadowej Kryminol. 59, 238-242.
- PINAZO-DURAN M. D., RENAULT-PIQUERAS J., GUERRI C., STRÖMLAND K., 1997. *Optic nerve hypoplasia in fetal alcohol syndrome: an update*. Eur. J. Ophthalmol. 7, 262-270.
- POHORECKY L. A., 1991. *Stress and alcohol interaction: an update of human research*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 15, 438-495.
- PROCTOR W. R., DOBELIS P., MORITZ A. T., WU P. H., 2010. *Chronic nicotine treatment differentially modifies acute nicotine and alcohol actions on GABA(A) and glutamate receptors in hippocampal brain slices*. Br. J. Pharmacol. 162, 1351-1363.
- QUERTEMONT E., 2004. *Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism*. Mol. Psychiatry 9, 570-581.

- QUERTEMONT E., TAMBOUR S., 2004. *Is ethanol a pro-drug? The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol.* TRENDS Pharmacol. Sci. 25, 130-134.
- RIVIER C., 1999. *Effect of acute alcohol treatment on the release of ACTH, corticosterone, and pro-inflammatory cytokines in response to endotoxin.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 23, 673-682.
- ROGERS R. L., MEYER J. S., SHAW T. G., MORTEL K. F., 1983. *Reductions in regional cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol.* J. Am. Geriatr. Soc. 31, 540-543.
- RONIS M. J., HENNINGS L., STEWART B., BASNAKIAN A. G., APOSTOLOV E. O., ALBANO E., BADGER T. M., PETERSEN D. R., 2010. *effects of long term ethanol administration in a rat total enteral nutrition model of alcoholic liver disease.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 300, G109-G119.
- ROSE R. C., BODE A. M., 1993. *Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate.* FASEB J. 7, 1135-1142.
- SZELENBERGER W., 2000. *Bezsenność.* Fundacja Wspierania Rozwoju Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej, Warszawa.
- VAN DER WERF-ELDERING M. J., BURGER H., HOLTHAUSEN E. A., ALEMAN A., NOLEN W. A., 2010. *Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: association with depressive symptoms and alcohol use.* PLoS One 5, e13032-e13035.
- VENN B. J., MANN J. I., WILLIAMS S. M., RIDDELL L. J., CHISHOLM A., HARPER M. J., AITKEN W., ROSSAAK J. I., 2002. *Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial.* Eur. J. Clin. Nutr. 56, 748-754.
- VETULANI J., 2001. *Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii.* Alkoholizm i Narkomania 14/1, 13-58.
- WANG CH. F., BILLINGTON CH. J., LEVINE A. S., KOTZ C. M., 2000. *Effect of CART in the hypothalamic paraventricular nucleus on feeding and uncoupling protein gene expression.* Neuroreport 11, 3251-3255.
- WEINER H., 1987. *Subcellular localization of acetaldehyde oxidation on liver.* N. Y. Acad. Sci. 492, 25-34.
- WOJNAR M., ŚLUFARSKA A., KLIMKIEWICZ A., 2007. *Relapse in alcohol dependence. Part 3: Socio-demographic and psychological risk factors.* Alkoholizm i Narkomania 20, 81-102.
- ZIMATKIN S. M., PRONKO S. P., VASILIOU V., GONZALEZ F. J., DEITRICH R. A., 2006. *Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 30, 1500-1505.