

Prace przeglądowe

MOTYWACYJNE ASPEKTY SPOŻYWANIA PIWA PRZEZ ZWIERZĘTA LABORATORYJNE

Wanda Dyr

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

THE MOTIVATION FOR BEER IN LABORATORY ANIMALS

ABSTRACT – A series of experiments examined various aspects of beer consumption in rats. Rats were given access to either beer or ethanol solution under free choice conditions. Rats consumed greater amounts of beer 2.7% or beer 5.0% than equivalent dilute ethanol solution in water. Consumption of 2.7% beer was greater than 5.0% beer. Rats given daily 30-min drink session consumed more 2.7% beer than 3.85% and more 3.85% than 5.0% beer. The experiments employed a „lick-based progressive ratio paradigm” in which an ever increasing number of licks had to be emitted at a tube for each successive fixed unit of beverage delivered. Break point, the lick requirement at which responding ceased, was used as an index of motivation. The cannabinoid CB₁ receptor agonist CP 55,940 caused a dose-dependent increase in break point for beer. The facilitatory effects of CP 55,940 on responding for beer were reversed by both the cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR 141716 and the opioid receptor antagonist naloxone. Cannabinoids modulate the motivation for beer via both cannabinoid drug receptors and opioid receptors.

5-HT_{2a/2c} receptor antagonist ritanserine, the opioid receptor antagonist naloxone and CB₁ receptor antagonist SR 141716, all three drugs caused reduction of break-point in both the beer and near-beer groups of animals. However, the effects of SR 141716 and naloxone, but not ritanserine, on break-point were significantly more pronounced on rats drinking beer compared to those drinking near-beer.

SR 141716 and naloxone differentially affect the motivation to consume alcoholic beverages and may thus have potential as drugs for the treatment of alcohol craving.

Key words: alcohol, beer, motivation, rat, cannabinoid, naloxone, SR 141716, CP 55 940, ritanserine.

STRESZCZENIE – Wobec zmasowanego spożycia piwa przez ludzi podjęcie badań nad strukturą jego spożycia stało się pilną potrzebą. Masowe spożycie piwa może być poważną przyczyną rozwoju alkoholizmu i uzależnienia. W testach prowadzonych na szczurach wykazano, że zwierzęta te przebywając w swoich macierzystych klatkach piją znacznie więcej piwa o stężeniu (2,7%) i (5%) w porównaniu do czystych roztworów etanolu tej samej mocy. Konsumpcja piwa 2,7% była większa niż piwa 5%. W warunkach 30-min sesji szczury piją więcej piwa 2,7% niż 3,85% i więcej piwa 3,85% niż 5%. Przy zastosowaniu „break point”, wartości przy której ustaje wykonywanie pracy w celu pozyskania piwa lub napoju podobnego do piwa, wykazano, że agonista receptorów kannabinoidowych CB1 powoduje dawkozależny wzrost „break point” dla piwa. Efekt ten był odwracany przez SR 141716 – antagonistę receptorów CB1 i nalokson – antagonistę receptorów opioidowych. Motywacyjne aspekty picia piwa przez szczury laboratoryjne są modulowane przez oba układy.

5-HT_{2A/2C} antagonistą ritanseryna, nalokson i SR 141716 powoduje zmniejszenie wartości „break point” zarówno w badaniach z zastosowaniem piwa jak i napoju podobnego do piwa. Jednakże efekt SR 141716 i naloksony był znacznie silniejszy w przypadku piwa niż napoju podobnego do piwa.

SR 141716 i nalokson w porównaniu do ritanseryny w sposób zróżnicowany oddziałują na motywację do picia i mogą służyć jako potencjalne leki w leczeniu alkoholizmu.

Słowa kluczowe: alkohol, piwo, motywacja, szczur, kannabinoidy, nalokson, SR 141716, CP 55 490, ritanseryna.

WSTĘP

W świadomości wielu osób nadużywanie alkoholu nieodłącznie kojarzy się ze szkodami, jakie jego nadmierne spożycie powoduje w ludzkim życiu. Poznanie czynników wpływających na spożycie alkoholu u ludzi wymagało ogromnego wysiłku włożonego w rozwój modeli zwierzęcych, umożliwiających badanie tego zagadnienia. Jednakże powracającym problemem w tych badaniach jest wrodzona awersja zwierząt (głównie gryzoni) do picia alkoholu. Trudność tę pokonuje się prowadząc selektywną hodowlę szczurów i myszy w kierunku preferencji alkoholu (10, 11, 12, 24, 36), przez zastosowanie manipulacji eksperymentalnej, która wymusza lub zachęca do picia (13, 20, 34, 35).

Niektóre z tych technik mogą wprowadzać element stresu lub sztuczności do eksperymentów, które mogą bez wątpienia rzutować na możliwość poznania samego mechanizmu działania alkoholu (9).

W większości krajów alkohol w postaci czystych roztworów etanolu w wodzie jest raczej rzadko spożywany ze względu na nieprzyjemny smak i zapach. Zakłada się również, że jest to główna przyczyna niechęci wielu gryzoni do picia takiej postaci etanolu. Zastosowanie aromatycznych napojów alkoholowych takich jak piwo, wino, nalewki, drinki przełamuje takie bariery i nadużywanie ich może prowadzić do rozwoju alkoholizmu.

Struktura spożycia piwa przez zwierzęta laboratoryjne

Jak do tej pory przeprowadzono niewiele badań struktury spożycia piwa, wina i innych aromatycznych napojów alkoholowych na zwierzętach. Ta relatywnie mała liczba badań, szczególnie spożycia piwa u szczurów, wydaje się być nie dość zrozumiała, gdy obserwuje się masowe spożycie piwa u ludzi. Richter (37) był prawdopodobnie pierwszym badaczem, który użył piwo i wino jako testowany roztwór alkoholowy u gryzoni. W swoich badaniach wykazał, że szczury chętnie piły piwo i sugerował, że piły piwo dla jego wartości kalorycznych, ponieważ spożycie pokarmu w czasie konsumpcji alkoholu zmniejszyło się. Ale następne badania wykazały, że szczury spożywały znaczne ilości piwa (1,4, 18,22, 33) aż do wytworzenia zależności fizycznej. Inni badacze stwierdzali, że konsumpcja piwa zmniejszała się, jeśli stężenie etanolu w piwie zwiększało się (18), prawdopodobnie na skutek awersyjnego smaku lub gastrycznej jakości etanolu. Badania wykazały, że małe dawki morfiny nasilają picie piwa u szczurów (33). McGregor i wsp. (27) w swoich badaniach wykazali, że w warunkach wolnego wyboru między piwem a roztworem etanolu szczury piły większe ilości piwa o umiarkowanych stężeniach 2,7% lub 5% w porównaniu do ekwiwalentu rozcieńczonego roztworu etanolu w wodzie i że konsumpcja piwa o stężeniu 2,7% była większa niż piwa o stężeniu 5%. Przy ograniczonym przez 30 min. dostępie do poszczególnych stężeń piwa, szczury piją więcej 2,7% piwa niż 3,85% i więcej 3,85% niż 5,0% piwa. Badania innych naukowców potwierdzają obserwacje, że piwa o większej zawartości alkoholu nie są tak preferowane jak piwa o małej zawartości alkoholu (4, 18, 33, 37). McGregor i wsp. (1999) stwierdzili, że piwo jest znacznie bardziej atrakcyjne niż równoważnik rozcieńczonego roztworu etanolu. W świetle tych odkryć, masowe spożycie piwa może być poważną przyczyną rozwoju alkoholizmu i uzależnienia.

Na strukturę spożycia piwa wpływa deprivacja pokarmowa, która w wyraźny sposób zwiększa motywacje do jego spożycia poprzez wykonanie zwiększonej pracy (przez zwierzęta laboratoryjne) dla jego pozyskania.

Znaczenie endogennych kannabinoidów w motywacji do picia piwa

Endogenne kannabinoidy mogą odgrywać zasadniczą rolę we wzmacniających działaniach opiatów i alkoholu. Badania z zastosowaniem antagonisty tych receptorów – SR 141716 wykazały, że blokuje on warunkową preferencję miejsca na kokainę (4) i redukuje samopodawanie morfiny u myszy (16). Również ostatnie badania wykazały, że SR 141716 redukuje picie alkoholu i głód alkoholu u szczurów (3, 6). Jeśli blokowanie endogennych kannabinoidów zmniejsza motywacje do picie alkoholu, zatem logiczne wydaje się być, że stymulacja tego samego systemu mogłaby promować głód alkoholowy. Te obserwacje można porównać do sytuacji obserwowanej z opioidami, w której nalokson wywiera silnie hamujący wpływ na spożycie alkoholu, podczas gdy morfina nie (32). Badanie McMillana i Snodgrassa (28) wykazało, że jednorazowa dawka psychoaktywnego kannabinoidu Δ^9 tetrahydrokannabinol zmniejsza picie alkoholu u szczurów.

Badano CP 55,040 agonistę receptorów CB1 kannabinoidowych u szczurów na motywację do picia roztworu cukru, piwa i napoju podobnego w smaku do piwa, ale z zawartością etanolu mniejszą niż 0.5%. Do badania tego złożonego problemu, jakim jest u gryzoni motywacja do picia tak zróżnicowanych napojów, stosowano progresywne wartości wzorca. We wzorcu tym, badane zwierzęta muszą wykonać coraz większą liczbę prób lizania tuby dostarczającej stałą ilość badanego napoju (0,1 ml). Liczba ta jest zliczana i jako wynik służy tzw. „break point”, czyli liczba, przy której ustaje reakcja. „Break point” służy jako indeks motywacji.

Z badań wynika, że CP 55,9 (10, 30, lub 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) powoduje dawkozależne zwiększenie „break point” dla picia piwa 4,5% i napoju do niego podobnego. Największe (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) dawki również zmniejszają aktywność motoryczną. Co więcej, CP 55,9 dawkozależnie 10 i 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zwiększają u szczurów „break point” dla piwa „light” o zawartości alkoholu 2,7% lub słodkiego roztworu o zawartości cukru 8,6%, który zawiera taką samą ilość kalorii co piwo 2,7%. Te wyraźnie nasilające efekty były odwracane przez antagonistę receptorowego CB1-SR 141716 (1,5 mg/kg) i przez nalokson (2,5 mg/kg) antagonistę receptorów opioidowych (18, 19).

Wyniki te wykazują, że kannabinoidy modulują motywację do picia piwa przez receptory kannabinoidowe CB1 i przez receptory opioidowe. Z podobnego efektu CP 55 940 (agonisty receptorów CB1) na motywację do picia piwa, napoju podobnego do piwa i słodkiego roztworu można wnioskować, że lek może stymulować chęć do spożywania przyjemnych smakowo napojów, jakkolwiek bardziej specyficzny wpływ na pragnienie do alkoholu nie może być wykluczony, ponieważ SR 141716 wywiera znacznie silniejszy hamujący wpływ na motywację do picia piwa niż napoju zbliżonego do piwa.

Rezultaty te są podobne do wyników innych badań, w których wykazano wpływ stymulujący kannabinoidów na spożycie smacznych pokarmów obserwowane u ludzi i szczurów (15, 29).

Reasumując, stwierdzono, że zarówno system opioidowy, jak i kannabinoidowy odgrywają ważną rolę w efektach wzmacniających etanolu. Funkcja układu opioidowego w mechanizmie działania etanolu jest już dość dobrze udokumentowana w przeciwieństwie do systemu kannabinoidowego, który wymaga dalszych badań naukowych (3, 6).

Znaczenie ritanseryny, naloksonu i SR 141716 w motywacyjnych aspektach picia piwa

Wobec niezwykle poważnego problemu medycznego, jakim jest uzależnienie od alkoholu, istnieje pilna potrzeba badania tego zagadnienia i poszukiwanie leków skutecznych w terapii uzależnienia. Eksperymenty w tym zakresie nie są łatwe, ponieważ istnieją etyczne ograniczenia prowadzenia tego typu doświadczeń na ludziach. Problem pogłębia się przy zastosowaniu zwierząt, ponieważ w naturalny sposób odrzucają one alkohol. Stąd też stworzenie specjalnych modeli zwierzęcych do badania czynników wpływających na konsumpcję alkoholu u ludzi wymaga wiele wysiłku. Badania przedkliniczne na gryzoniach odgrywają znaczną rolę w identyfikacji domniemyanych leków zmniejszających głód alkoholu, które mogą być efektywne z

klinicznego punktu widzenia (31). Jednakże badania głodu alkoholowego na gryzoniach są obciążone trudnościami nie tylko z powodu wrodzonej niechęci do picia etanolu, ale również znalezienia satysfakcjonującej definicji cravingu u zwierząt (23).

W celu określenia tego zagadnienia jedna grupa szczurów, w swoich klatkach macierzystych, ma możliwość spożywania przez okres dwóch tygodni napoju tzw. „near-beer” (napój, który smakuje jak piwo, ale zawiera mniej niż 0,5% etanolu). Druga grupa zwierząt w tych samych warunkach otrzymuje piwo zawierające 4,5% alkoholu. W dalszych badaniach tych dwóch grup zwierząt posłużono się techniką wykonania pracy zlizywania tych napojów przez zwierzęta i wartością „break point” (wartość liczbowa, przy której ustaje reakcja). Wartość „break point” jest właśnie indeksem głodu alkoholu u szczurów.

Antagonista receptorów 5HT_{2A/2C} ritanseryna w dawkach 0,625; 2,5; lub 10 mg/kg i 0,625; 2,5; 10 mg/kg antagonisty opioidowego naloksonu oraz SR 141716 antagonistą receptorów kannabinoidowych CB₁ w dawce 0,3; 1,0; lub 3,0 mg/kg powodują dawkozależne zmniejszenie „break-point”. Jednakże wpływ SR 141716 i naloksonu, ale nie ritanseryny, na „break-point” był znacznie silniejszy dla szczurów pijących piwo w porównaniu do pijących „near-beer”. Wynikie te mogą wskazywać, że oba leki: SR141716 i nalokson mogą służyć do zmniejszania głodu alkoholu (18). Obie testowane substancje są identyczne pod każdym względem z wyjątkiem zawartości alkoholu. Idealne leki zmniejszające głód alkoholu powinny mieć efekt zmniejszający motywację do picia piwa.

Testy z użyciem techniki „break point” umożliwiają potencjalne zastosowanie metodologiczne do badania efektów leków na motywację do picia alkoholu. Zastosowanie piwa jako testowanego roztworu pozwala na szybkie zwiększenie spożycia alkoholu przez zwierzęta. To picie występuje bez uciekania się do ograniczania pokarmu, selektywnej hodowli, dosładzania alkoholu i innych sztucznych technik, które są często stosowane, aby otrzymać pożądany efekt picia alkoholu przez gryzonie (9).

Nalokson i SR 141716 wpływają na motywację do picia piwa silniej niż na picie „near-beer”, z czego wynika, że oba te leki mają przynajmniej częściowy specyficzny efekt zmniejszający głód alkoholu. Ten zróżnicowany efekt również wskazuje, że alkohol zawarty w piwie służy jako ważny czynnik modulujący jego spożycie. Innymi słowy, jest mało prawdopodobne, aby szczury wypijały piwo tylko dla wartości smakowych.

Interesujący aspekt badań wykazuje wyraźną różnicę między ritanseryną a innymi lekami. Nie tylko obserwowano mało znaczący efekt po ritanserynie, ale również ma ona prawie równorzędnie hamujące działanie na „break point” dla piwa i „near-beer”. Wskazywałoby to, że ritanseryna wywiera niespecyficzny wpływ na motywację do picia alkoholu. Ponieważ ritanseryna ma tendencje raczej do zwiększania niż do zmniejszania spożywania pokarmów u szczurów (14, 26), jest mało prawdopodobne, aby ten niespecyficzny efekt był skutkiem tłumienia apetytu. Prawdopodobnie to działanie ritanseryny odzwierciedla hamowanie aktywności przez większe dawki ritanseryny (33). Inni badacze jak Johnson i wsp. (21) wykazali brak specyficznego efektu ritanseryny na picie alkoholu u szczurów.

W przeciwieństwie do ritanseryny, nalokson jak i SR 141716 wykazują znacznie większy wpływ na zmniejszenie picia piwa niż „near-beer”. W przypadku naloksonu wiele badań na zwierzętach wykazało zmniejszenie picia alkoholu przez szczury (8, 17, 30, 37). Jednakże nalokson również hamuje spożywanie przyjemnych smakowo pokarmów (2, 5, 38) podając w wątpliwość specyficzność efektu na picie alkoholu. Obecnie wykazano, że rzeczywiście nalokson jest w stanie zredukować picie napojów przyjemnych smakowo zawierających minimalne ilości alkoholu, ale efekt jest znacznie słabszy w porównaniu do efektu związanego z piciem piwa.

PIŚMIENNICTWO

1. Abel E.L., Dintchelf B.A., Bush R.: *Effects of beer, wine, whiskey, and ethanol on pregnant rats and their offspring*. Teratology, 1981, 23, 217-222.
2. Apfelbaum M., Mandenoff A.: *Naltrexone suppresses hyperphagia induced in the rat by a highly palatable diet*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1981, 15, 89-91.
3. Arnone M., Maruani J., Chaperon F., Thiebot M.H., Poncelet M., Soubrie P., Le Fur G.: *Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors*. Psychopharmacol. 1997, 132, 104-106.
4. Chaperon F., Soubrie P., Puech A.J., Thiebot M.H.: *Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place condition in rats*. Psychopharmacology, 1998, 135, 324-332.
5. Cleary J., Weldon D.T., Ohare E., Billington C., Levine A.S.: *Naloxone effects on sucrose-motivated behavior*. Psychopharmacology, 1996, 126, 110-114.
6. Colombo G., Agabio R., Fa M., Guano L., Lobina C., Loche A., Reali R, Gessa G. L.: *Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring SP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716*. Alcohol Alcohol. 1998, 33, 126-130.
7. Cox W.M., Mertz J.E.: *Do rats prefer water, near beer, or beer with ethanol?* Bull. Psychosom. Soc. 1985, 23, 335-338.
8. Davidson D., Amit Z.: *Effects of naloxone on limited-access ethanol drinking in rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1996, 20, 664-669.
9. Deitrich R.A.: *Animal models for testing drug effects on alcohol consumption*. W: Naranjo, C.A. Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer, New York, 1992, 1-16.
10. Dyr W., Dzierzkowska J., Iwinska K., Krzascik P., Witanowska A., Kostowski W.: *Preliminary biochemical and behavioral analysis of the new line of rats selectively bred for high ethanol consumption*. Alcohol Alcohol. 1997, 32, 379, M 115
11. Dyr W., Kostowski W.: *Animal model of ethanol abuse: rats selectively bred for high and low voluntary alcohol intake*. Acta Pol. Pharm. 2000, 57, supl. 90-92.
12. Eriksson K.: *Genetic selection for voluntary alcohol consumption in the albino rat*. Science, 1968, 159, 739-741.
13. Falk J.L., Zhang J., Chen R., Lau C.E.: *A schedule induction probe technique for evaluating abuse potential-comparison of ethanol, nicotine and caffeine, and caffeine-midazolam interaction*. Behav. Pharmacol. 1994, 5, 513-520.

14. Fletcher P.J.: *Increased food intake in satiated rats induced by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin*. Psychopharmacology, 1988, 96, 237-242.
15. Foltin R.W., Brady J.V., Fischman M.W.: *Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1986, 25, 577-582.
16. Fratta W., Cossu G., Martellotta M. C., Fattore L.: *Self-administration of WIN 55212-2 and morphine in mice: interaction between cannabinoid and opioid systems*. Soc. Neurosci. Abstr. 1998, 24, 1246.
17. Froehlich J.C., Harts J., Lumeng L., Li T.K.: *Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1990, 35, 385-390.
18. Gallate J.E., McGregor I. S.: *The motivation for beer in rats: effects of ritanserin, naloxone and SR 141716*. Psychopharmacology, 1999, 142, 302-308.
19. Gallate J.E., Saharov T., Mallet P. E., McGregor I.S.: *Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB₁ receptor agonist*. Eur. J. Pharmacology 1999, 57, 827-829.
20. Gilbert R.M.: *Effects of food deprivation and fluid sweetening on alcohol consumption by rats*. Q. J. Stud. Alcohol, 1974, 35, 42-47.
21. Johnson B.A., Jasinski D.R., Galloway G.P., Kranzler H., Weinreib L., Anton R.F., Mason B.J., Bohn M.J., Pettinati H.M., Rawson K., Clyde C.: *Ritanserin in the treatment of alcohol dependence a multi-center clinical trial*. Psychopharmacology, 1996, 128, 206-215.
22. Jones L.C., Duggan K., Bellingham W.P., Ward L.C.: *Effect of alcohol content on beer consumption by rats*. Drug Alcohol Depend. 1988, 22, 101-104.
23. Lancaster F.E., Spiegel K.S.: *Sex differences in pattern of drinking*. Alcohol, 1992, 9, 415-420.
24. Li T.K., Lumeng L., McBride W.J., Murphy J.M.: *Genetic and neurobiological basis of alcohol-seeking behavior*. Alcohol Alcohol., 1994, 29, 697-700.
25. Markou A., Weiss F., Gold L.H., Caine S.B., Schulteis G., Koob G.F.: *Animal models of drug craving*. Psychopharmacology, 1993, 112, 163-182.
26. Massi M., Marini S.: *Effect of the 5HT₂ antagonist ritanserin on food intake and on 5HT-induced anorexia in the rat*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1987, 26, 333-340.
27. McGregor I.S., Saharov T., Hunt G.E., Topple A.N.: *Beer consumption in rats: The influence of ethanol content, food deprivation, and cocaine*. Alcohol, 1999, 17, 47-56.
28. McMillan D.E., Snodgrass S.H.: *Effects of acute and chronic administration of delta 9-tetrahydrocannabinol or cocaine on ethanol intake in a rat model*. Drug Alcohol Depend., 1991, 27, 263-274.
29. Milano W.C., Wild K.D., Hui Y.Z., Hubbell C.L., Reid L.D.: *PCP, THC, ethanol, and morphine and consumption of palatable solutions*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, 31, 893-897.
30. Myers R.D., Critcher E.C.: *Naloxone alters alcohol drinking induced in the rat by tetrahydropiperazine (THP) infused ICV*. Pharmacol. Biochem. Behav., 1982, 16, 827-836.
31. Myers R.D.: *New drugs for the treatment of experimental alcoholism*. Alcohol, 1994, 11, 439-451.
32. Nichols M.L., Hubbell C.L., Kalsher M.J., Reid L.D.: *Morphine increases intake of beer among rats*. Alcohol, 1991, 8, 237-240.

33. Peltier R.L., Emmett-Oglesby M.W., Thomas W.H., Schenk S.: *Failure of ritanserin to block the discriminative or reinforcing stimulus effects of cocaine*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1994, 48, 473-478.
34. Tolliver G.A., Sadeghi K.G., Samson H.H.: *Ethanol preference following the sucrose-fading initiation procedure*. Alcohol, 1988, 5, 9-13.
35. Richter C.P.: *Alcohol, beer and wine as foods*. Q. J. Stud. Alcohol, 1953, 14, 525-539.
36. Ritz M.C., Garcia J.M., Protz D., Rael A.M., George F.R.: *Ethanol-reinforced behavior in P, Np, Had and Lad rats-differential genetic regulation of reinforcement and motivation*. Behav. Pharmacol. 1994, 5, 521-531.
37. Sandi C., Borrell J., Guaza C.: *Naloxone decreases ethanol consumption within a free choice paradigm in rats*. Pharmacol. Biochem. Behav., 1988, 29, 39-43.
38. Schwarz-Stevens K.S., Files F. J., Samson H.H.: *Effects of morphine and naloxone on ethanol-and sucrose-reinforced responding in nondeprived rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 822-832.

Adres do korespondencji:

Dr Wanda Dyr

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytut Psychiatrii i Neurologii

Al. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa