

Chronobiologiczne aspekty działania alkoholu etylowego

Aspects of chronobiological effects of ethanol

Tomasz Czarniecki, Elżbieta Czarnecka

Z Zakładu Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Czarnecka

Summary: Circadian rhythms regulate various life processes in plants, animals and in humans. These rhythms are generated by an endogenous mechanism called the biological clock. It has been known that there is circadian variability of receptors susceptibility to drugs and circadian changes of drugs kinetics. Biological effects of ethanol raise interest of many researchers due to consequences of its use. Effects of ethanol on various ion channels and receptors suggest that its action may also depend on circadian rhythms and may modulate action of the biological clock. Experimental studies on animals and humans have shown that circadian variability influences hypnotic and hypothermic effects of ethanol, cortisol levels, ethanol pharmacokinetics and ethanol intake. Chronic ethanol administration influence thyroid and sex hormones excretion, stimulate the HPA axis and changes various circadian rhythms (of sleep, motor activity and food intake). Changes in circadian ethanol effects may have significance for toxicity and interaction with drugs. Disturbances of circadian rhythms in alcohol-dependent patients may cause therapeutic problems.

Słowa kluczowe: etanol, rytm okołodobowy, działanie

Key words: ethanol, circadian rhythm, effects

Zjawisko rytmów biologicznych badane jest od ponad stu lat. Najbardziej poznane są rytmy okołodobowe (cirkadialne). Występują one prawie we wszystkich procesach, a dotyczą zachowań (rytmy behawioralne, w zakresie aktywności ruchowej, cyklu sen–czuwanie), fizjologii (rytmy hormonalne) czy też rytmiki ekspresji genów, aktywności enzymatycznej białek (rytmy molekularne).

Endogenny mechanizm zdolny do pomiaru czasu nazwano zegarem biologicznym [1]. Zegar biologiczny generuje wewnątrz organizmu oscylacje okołodobowe, okołoroczne lub o innych okresach. Światło i temperatura otoczenia są czynnikami działającymi silnie na endogenne rytmy organizmów i nazywane są dawcami czasu dla zegara biologicznego. W warunkach naturalnych zmian dnia i nocy rytmy okołodobowe mają okres równy 24 godzinom, jednakże np. w stałej ciemności, wtedy, gdy czynniki

środowiskowe nie zmieniają się, wiele procesów nadal przebiega w sposób rytmiczny. U określonych gatunków rytmy okołodobowe mogą być nieco dłuższe lub krótsze od 24 godzin [2]. Regulują one różne procesy u roślin, zwierząt i człowieka. Stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), kortyzolu, hormonu wzrostu, prolaktyny i melatoniny zmienia się rytmicznie w ciągu doby. Melatonina, wytwarzana u kręgowców w szyszynce, ma duże znaczenie dla regulacji rytmów biologicznych [2].

Zegar biologiczny jest w pełni zsynchronizowany z rytmicznie zmieniającym się światłem i ciemnością, i może opóźnić określone fazy rytmu. Przerywając stałą ciemność krótkimi okresami światła, w różnych godzinach doby, otrzymuje się tak zwaną krzywą odpowiedzi fazowej [3]. Cecha ta umożliwia adaptację organizmu do nowych warunków, np. po odbyciu podróży transkontynentalnej, kiedy występuje zjawisko przesunięcia czasu (jet lag). Eliminacja fazy jasnej z dobowego cyklu oświetleniowego stwarza model środowiska bezsygnałowego i w tym środowisku pojawia się zjawisko dryfowania rytmu. Oznacza to, że rytm pracy zegara wraz z zależnymi rytmami dobowymi zaczynają przybierać postać rytmiki „swobodnie biegnącej” (free-running rhythm).

Zegary kontrolujące rytmy dobowe zostały wykryte w różnych ośrodkach układu nerwowego także kręgowców. U ssaków głównym ośrodkiem, w którym znajduje się zegar, jest jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza (*łac. nucleus suprachiasmaticus* – SCN), natomiast u ptaków mieści się on i w SCN i w szyszynce. U ssaków w obrębie OUN może występować kilka oscylatorów biologicznych, m.in. w siatkówce i prawdopodobnie w innych strukturach mózgu, jednakże ten w SCN jest uważany za zegar nadrzędny. W przeciwieństwie do fotoreceptorów, neurony SCN nie mają właściwości światłoczułych i informacja o warunkach oświetlenia dociera do nich drogą szlaku siatkówkowo-podwzgórzowego [2]. Oprócz szlaku bezpośredniego istnieje również szlak pośredni utworzony przez listek ciała kolankowatego bocznego (IGL) przekazujący także bodźce nies świetlne.

Od około 10 lat trwają intensywne badania nad molekularnymi podstawami zegara biologicznego. Zapoczątkowały je odkrycia mutantów rytmu okołodobowego chomików syryjskich. W dalszych badaniach określono szereg białek i genów odpowiedzialnych za „funkcjonowanie” zegara biologicznego u muszki owocowej. Bodziec świetlny docierający do zegara poprzez wrażliwe na światło kryptochromy, których geny występują również w siatkówce oka i SCN ssaków, powoduje aktywację genów w komórkach neurosekcyjnych mózgu [3]. Badania u chomików, sinic, pleśni, a także myszy pozwoliły na nakreślenie ogólnego schematu działania zegara biologicznego, który może być wspólny dla istot żywych [2].

Jednym z nowszych kierunków farmakologii jest chronofarmakologia. Zajmuje się ona badaniem zależności między porą podania leku a siłą jego działania. Do podstawowych pojęć chronofarmakologii należą: chronostezja – dobowy zmienność wrażliwości receptorów na leki w poszczególnych narządach i układach; chronokinetyka – dobowy rytm procesów biodostępności leków, ich biotransformacji w wątrobie i wydalania. Konsekwencją występowania zjawisk chronostezji i chronokinetyki są dobowe zmiany w sile działania leku, określone mianem chronergii.

Rytmy biologiczne interesujące z punktu widzenia działania leków to przede

wszystkim rytmy okołodobowe. Znane są dobowe różnice w farmakodynamice i farmakokinetyce leków, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, dlatego też do podstawowych zadań chronofarmakologii należy określenie skuteczności i minimalizowanie działań niepożądanych leków.

Alkohol jest substancją, której działanie biologiczne wzbudza zainteresowanie wielu badaczy ze względu na powszechność picia, prowadzącego często do uzależnienia, i wynikające z tego szkody zdrowotne i społeczne. Działanie etanolu jest zależne od dawek oraz od tego, czy jest on używany okazjnie czy częściej. Mechanizm jego ośrodkowego działania jest wciąż mało poznany. Etanol wpływa na różne układy neurotransmisyjne w OUN, co odgrywa rolę w powstawaniu uzależnienia, zjawisku tolerancji oraz objawach abstynencyjnych. Etanol wpływa na specyficzne kanały jonowe i receptory. Nasila hamowanie GABA-ergiczne zwiększając wpływ kwasu γ -aminomasłowego (GABA) na receptory GABA_A (podobnie jak benzodiazepiny) [4], hamuje napływ jonów wapniowych przez kanały zależne od potencjału [5] oraz blokuje funkcję receptorów NMDA (receptory pobudzane przez kwas N-metylo-D-asparaginowy). Etanol zwiększa uwalnianie dopaminy, co powoduje aktywację „układu nagrody”. Wzrost wyzwala dopaminy przez etanol może powodować również pośrednio stymulacja układu opioidowego (β -endorfiny). Etanol wpływa także na inne układy neurotransmisyjne, aktywuje cholinergiczne receptory nikotynowe oraz receptory serotonergiczne 5-HT₃ [6]. Aktywacja tych ostatnich także powoduje wzrost wydzielania dopaminy. Stymulacja „układu nagrody” wiąże się ze „wzmacniającym” działaniem etanolu i uzależnieniem psychicznym.

Długotrwałe picie etanolu prowadzi do przeciwdziałania jego ostrym wpływom i do rozwoju tolerancji. Zmniejsza się gęstość receptorów GABA_A [7] i zwiększa się liczba kanałów wapniowych zależnych od potencjału i receptorów NMDA [8]. Podczas długotrwałego używania etanolu powstają aktywne związki o charakterze opioidów. Są to połączenia aldehydu octowego z aminami biogennymi, np. salsolinoł, β -karboliny, które mają również odpowiadać za powstanie uzależnienia. Alkohol etylowy, podobnie jak barbiturany oraz środki anestetyczne, wpływa na stan fizykochemiczny błon komórkowych zwiększając ich płynność (fluidyzacja). Po długotrwałym picu pojawiają się zmiany adaptacyjne i zwiększa się „stabilność” błon komórkowych, co może także odpowiadać za rozwój oporności na etanol.

Chronobiologiczny aspekt działania etanolu ma podwójne znaczenie. Pierwsze – to jego działanie w zależności od pory picia w ciągu doby. Drugie – to wpływ przewlekłego picia na rytmy biologiczne; odnosi się to do osób uzależnionych od etanolu.

Badania nad chronobiologicznymi uwarunkowaniami w działaniu etanolu były prowadzone w większości u zwierząt, a rzadziej u ludzi. Wyniki jednych i drugich nie zawsze są spójne. Badania wpływu etanolu u ludzi są trudne ze względów etycznych.

Yap M. i wsp. [9] u 10 zdrowych ochotników określili stężenie etanolu w wydychanym powietrzu i w płazmie, także acetaldehydu, pirogronianu, mleczanów, kwasu octowego i kortyzolu. Ponadto rejestrowali tętniczne ciśnienie krwi, szybkość czynności serca, a także oceniali niektóre behawioralne parametry (koordynacja, koncentracja uwagi). Etanol osiągał najwyższe stężenia we krwi o godzinie 9.00. Jedynie poziom

kortyzolu i zmiany temperatury ciała były związane z rytmiką dobową. Poziom kortyzolu był najwyższy o 9.00 i najniższy o 21.00. Temperatura ciała była znamienne niższa o godzinie 9.00 i o 3.00. Etanol obniżał poziom kortyzolu niezależnie od czasu jego podania i nie wpływał na zmienność dobową temperatury ciała.

Reinberg A. [10] określił dobowe zmiany w psychologicznych skutkach działania etanolu. Były one największe o 23.00 i najmniejsze o 11.00, natomiast wartości ciśnienia krwi nie były związane z rytmiką dobową. T. Danel i wsp. [11] w podwójnie ślepej randomizowanej próbie podawali wolontariuszom alkohol w sposób naśladujący ciężkie picie. Stwierdzili, że w ciągu 26 godzin standardowy efekt hipotermiczny etanolu występował we wczesnych godzinach porannych, a dalsza jego konsumpcja powodowała bardzo duże obniżenie ciepłoty ciała w godzinach nocnych. Obniżenie ciepłoty ciała może prowadzić do zaburzeń nastroju i snu obserwowanych u alkoholików.

Różnych danych dostarczają eksperymenty wykonywane na zwierzętach. W badaniach u szczurów wykazano, że z rytmem dobowym związana jest farmakokinetyka małych, a nie dużych dawek etanolu. Maksimum eliminacji było obserwowane w fazie ciemnej, czyli aktywnej u szczurów [12].

Stwierdzono również, że największa aktywność dehydrogenazy alkoholowej i enzymów mikrosomalnych wątroby (MEOS) metabolizujących etanol występuje właśnie w okresie największej aktywności zwierząt [13].

Williams R.L. i wsp. [14] prześledzili u myszy i szczurów rozwój oporności na hipotermiczne działanie etanolu podawanego w fazie ciemnej i jasnej. Rozwijała się ona tylko u zwierząt otrzymujących etanol w fazie jasnej. Podobnie kształtowała się tolerancja dotycząca hipotermicznego działania apomorfiny i nikotyny.

W eksperymentach, w których oceniano konsumpcję etanolu u szczurów z przesunięciem faz, charakterystycznym dla zjawiska „jet lag” lub pracy zmianowej u ludzi, wykazano, że w tych warunkach konsumpcja etanolu wzrastała. Krótkotrwałe, 8-godzinne przesunięcie fazy znamienne zwiększa pobór etanolu w czasie trzech kolejnych dni, a długotrwałe zmiany zwiększają pobór etanolu przez 2 miesiące [15].

W badaniach u myszy mających uwarunkowany genetycznie długi (LS) lub krótki sen (SS) wykazano różnice w dobowej wrażliwości na etanol (4,1 g/kg) u myszy śpiących długo. Zwierzęta śpiące krótko wykazywały zmienność dobową w stężeniach etanolu, ale nie w czasie trwania snu etanolowego. Myszy śpiące krótko poddane działaniu dużych dawek etanolu (5 g/kg) spały dłużej niż po dawce 4,1 g/kg i nie wykazywały dobowej zmienności w żadnym z badanych parametrów. Autorzy wnioskują, że za wrażliwość tkanek na etanol odpowiadają zarówno mechanizmy genetyczne, jak i zmienność dobową [16].

Etanol wywołuje większe, zależne od dawki, obniżenie temperatury u myszy śpiących długo niż mających sen krótki, ze znaczącym statystycznie spadkiem temperatury w przypadku dawek większych niż 3 g/kg [17].

Baird i wsp. [18] przeprowadzili badania wpływu etanolu na ciepłotę ciała i aktywność ruchową u szczurów w zależności od dawki alkoholu i czasu jego podania. Po jednorazowym podaniu etanolu mierzono te parametry przez 48 h. Etanol podawano 4 razy dziennie (co 6 h zaczynając od 1.00). Wykazano, że podany w dawce

1 g/kg nie powodował istotnej statystycznie hipotermii, znamienna hipotermia objawiła się dopiero po podaniu go w dawce 2 g/kg o godzinie 13.00 i 19.00. Największy spadek temperatury po etanolu zarejestrowano o godzinie 19, zarówno w przypadku dawki 1 g/kg, jak i 2 g/kg. Największe zmniejszenie aktywności ruchowej stwierdzono także o godzinie 19.00, przy czym zmiana ta była istotna statystycznie tylko dla dawki 2 g/kg. Podanie w godzinach popołudniowych etanolu, w dawce 2 g/kg, powoduje skrócenie fazy aktywności ruchowej zwierząt. Po podaniu etanolu w nocy zauważono przesunięcie akrofazy (szczytu) w zakresie temperatury o 114 minut, po podaniu zaś w dzień cofnięcie się akrofazy o 207 minut.

W badaniach własnych [19] na myszach wykazaliśmy, że sen etanolowy był dłuższy w nocy niż w dzień, także hipotermiczne działanie etanolu było silniejsze w nocy.

U szczurów mających nieograniczony dostęp do etanolu największy jego pobór spostrzeżono podczas wczesnej fazy ciemnej i korelował on ze wzrostem aktywności [13, 15]. U ludzi spożywanie największych dawek etanolu przypada na końcową część fazy jasnej i jest zbieżne z końcem aktywności ruchowej [20, 21]. Autorzy sugerują nie tylko pośredni, ale i bezpośredni mechanizm działania alkoholu na zegar biologiczny.

Wiadomo, że prostaglandyny odgrywają ważną rolę w regulacji funkcji OUN, jak np. temperatury ciała, uwalniania hormonów szyszynki. Podawanie etanolu, jak również jego odstawienie, może aktywować cyklooksygenazę typu 2 (COX 2), co wiąże się z zahamowaniem powstawania niektórych prostaglandyn [22].

Długotrwałe picie etanolu, a także zaprzestanie jego używania (zespół abstynencyjny) prowadzi do zaburzeń w różnych fizjologicznych funkcjach [23, 24, 25, 26].

Alkohol spożywany długotrwałe działa depresyjnie na wydzielanie hormonów tarczycy, płciowych i aktywuje oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową [27], dlatego też cykliczne zmiany w wydzielaniu różnych hormonów ulegają zmianie pod jego wpływem. Alkohol zaburza również inne rytmy biologiczne, np. rytm snu, aktywność ruchową, przyjmowanie pokarmów i płynów.

Madeira M.D. i wsp. [27] wykazali, że po długotrwałym podawaniu etanolu szczurom (6 i 12 miesięcy) nie zmienia się u nich całkowita liczba neuronów jądra nadskrzyżowaniowego (SCN), natomiast ulega redukcji liczba neuronów zawierających wazopresynę, wazoaktywny peptyd naczyniowy (VIP), peptyd uwalniający gastrynę (GPR) i somatostatynę. Okres abstynencji nie redukował tych zmian, a nasilał je w zakresie VIP i GPR.

U osób uzależnionych od alkoholu badania nad rytmemi biologicznymi są bardzo trudne, a ich współpraca z badaczem jest często niemożliwa. Wydaje się, że pierwotną przyczyną wielu zaburzeń powodowanych przez alkohol etylowy może być jego wpływ na rytmy biologiczne. Wiedza z tego zakresu jest ciągle niedostateczna. Zaburzenia w rytmach biologicznych występujące u osób uzależnionych opisywane są w charakterystykach zespołu uzależnienia i stwarzają duży problem terapeutyczny. Są szczególnie wyraźne i nasilone w przebiegu zespołu abstynencyjnego i mogą się utrzymywać długotrwałe.

Zdecydowanie większe możliwości badawcze związane są z działaniem pojedyn-

czych dawek etanolu w aspekcie rytmów biologicznych. Ze zrozumiątych względów w większości dotyczą one doświadczeń wykonywanych na zwierzętach, a znacznie mniej u ludzi. Wyniki jednych i drugich wskazują na to, że ze zmiennością dobową może być związana kinetyka etanolu, jego działanie nasenne i hipotermiczne, wpływ na poziom kortyzolu, a także zapotrzebowanie na niego. Może to odgrywać rolę w interakcji etanolu z różnymi lekami i jego efektach toksycznych.

Ódñiãciëiãc=łñęćł rñd'łęñú ãlénñãc' ýñçëiãrãi ñd'čđñř

Ñiãłđćřiěl

Nóñi=iúł đcñëú đłãóęđđóğñ đřčęč=iúł ččçłłiúł đ'điólñú ó đrññłicé, ččãiniúó č ëğãłé. Ířč đłãóęđđóğññ' ýiããaliúúë ëłóřřicęçëřë, írčúãrleúë áciëiãc=łñęčęč =rñřčč. Čçãłññi, =ñi nóúłññãółñ nóñi=iř' čçëłi=čãññú =óãññãcñłëúñññč đłółđñidiã ë ëłęřđññãřë, ř ñřęćł nóñi=iř' đcñëčęř ççłłñčęč ëłęřđññã. Áciëiãc=łñęćł ãlénñãcł ýñřiëř čñłđñółñ ëiãčó čññëłãiãrñłéłé ããčãó çiniłęãłiöčë, čññłęřđčó čç łãł čëiód'ñđłãëłic'. Áčë'icł ýñřiëř ír đřčęč=iúł čñiãúł çřiřëú č đłółđ'ñđú ëiãóñ óęřčúãrñú ír óřęñ, =ñi łãł ãlénñãcł ëicłñ áúñú ñřęćł çřãčñčëúë ññ nóñi=iúó đcñëřã, ř çđiěl ñiãł ýñřiëř ëicłñ ãčč'ñú ír áciëiãc=łñęćł =rñú. Ýęđ'łđčëłñřëúúł čññëłããřiřč' ír ččãiniúó č ëğã'ó đ'řęřčřëč, =ñi ñ nóñi=iřë čçëłi=čãññúğ ñã' çřiř ñiññãidúł č ãčđ'ñłđčë=łñęćł ãlénñãcł ýñřiëř, ñ ãčč'icłë ír óđiãłiú çđñčęçiëř, óřđëřęřęćłłñčęó ýñřiëř, ř ñřęćł ír łãł đ'ãëiúłćł. Áččñłëúñł đ'đčëłiłiěl ýñřiëř írđóřřłñ áúãłëłiěl áđëiřã ùcñiãčãiřë, đ'iëiãúó čłëłç č řęñčãčđółñ ññú ãčđ'ñřëřëóñ-ãčđ'đóčç. Ýñřiëř ñřęćł čçëłi'łñ đřčęč=iúł áciëiãc=łñęćł đcñëú /ñiř, řęñčãñññč ããččłicé, đ'đčëłëř đ'čúč/. Čçëłi=čãññú nóñi=iřãł ãlénñãc' ýñřiëř ëiělñ čëłñú çřiř-łiěl ã łãł ññęñčęřiëãčč, ř ñřęćł čñiłđřęč'ó ñ ëłęřđññãřč. Ířđóřřłćł áciëiãc=łñęčó đcñëřã ó ëčó, çřãčñčëúú ññ ýñřiëř ëiãóñ áúñú đ'đč=čñië ëiãčó ñłđřđ'łãč=łñęčó đ'đããłë.

Chronobiologische Aspekte der Wirkung von Äthanol

Zusammenfassung

Die Tagesrhythmen gestalten unterschiedliche Lebensprozesse bei den Pflanzen, Tieren und Menschen. Sie werden durch den endogenen Mechanismus, sogenannte biologische Uhr, generiert. Es ist bekannt, dass es eine Tagesvariabilität der Empfindlichkeit der Rezeptoren auf die Medikamente gibt, auch eine Tagesrhythmik der Medikamentenkinetik. Die biologische Wirkung von Äthanol erweckt das Interesse vieler Forscher wegen der Konsequenzen, die aus ihrem Mißbrauch resultieren. Der Einfluss von Äthanol auf verschiedene Ionenkanäle und Rezeptoren lässt vermuten, dass seine Wirkung auch von Tagesrhythmen abhängig ist, er kann auch einen Einfluss auf die biologische Uhr haben. Die experimentalen Forschungen auf Tieren und bei den Menschen zeigten, dass mit der Tagesvariabilität eine hypothermische und hypnagoge Wirkung von Äthanol verbunden ist, der Einfluss auf den Kortisollevel, Pharmakokinetik von Äthanol und auch seine Aufnahme. Die chronische Anwendung von Äthanol stört die Sekretion der Schilddrüsen- und Geschlechtshormonen und aktiviert die hypothalamisch ? hypophysäre Achse, verändert unterschiedliche biologische Rhythmen (Schlaf, Bewegungsaktivität, Ernährung). Die Variabilität der Tageswirkung von Äthanol kann eine Bedeutung in seiner Toxikologie und bei der Interaktion mit Arzneimitteln haben. Die Störungen der Tagesrhythmen bei den Abhängigen können die Ursache vieler therapeutischen Probleme sein.

Les aspects des effets chronobiologiques de l'éthanol

Résumé

Les rythmes journaliers règlent les différentes fonctions des plantes, animaux et hommes. Ces rythmes sont générés par le mécanisme endogène appelé l'horloge biologique. On sait qu'il existe la variabilité journalière de la susceptibilité des récepteurs concernant les médicaments et le rythme journalier de la cinétique des médicaments. Les effets biologiques de l'éthanol intéressent plusieurs savants et surtout ces effets qui résultent de l'abus de l'alcool. Les effets exercés sur les divers canaux ioniques et sur les récepteurs suggèrent que ces effets peuvent aussi dépendre des rythmes journaliers et que l'éthanol peut influencer sur l'horloge biologique. Les expériences des animaux et des hommes démontrent que les effets somnifères, hypothermie, niveau du cortisol, pharmacocinétique de l'éthanol, sa perception se lient avec l'horloge biologique. L'administration chronique de l'éthanol cause des troubles de la sécrétion des hormones de la glande thyroïde et des hormones sexuels, elle stimule le HPA et elle change les divers rythmes journaliers (du sommeil, d'activité motrice, d'alimentation). La variabilité journalière des effets de l'éthanol peut influencer sur sa toxicologie et sur ses interactions avec les médicaments. Les troubles des rythmes journaliers des alcooliques peuvent causer plusieurs problèmes thérapeutiques.

Piśmiennictwo

1. Cymborowski B. *Zegar biologiczny końca milenium: Od zegara kwiatowego do zegara molekularnego*. Kosmos 2000; 49(3): 439–446.
2. Pyza E., Nowak JZ. *Molekularne mechanizmy zegara biologicznego*. Post. Hig. Med. Dośw. 1993; 53(3): 423–444.
3. Cymborowski B. *Geny zegara biologicznego*. Kosmos 1999; 48(1): 43–51.
4. Korpi ER. *Role of GABA-A receptors in the action of alcohol and in alcoholism: recent advances*. Alcohol. Alcohol. 1994; 29: 115–129.
5. Walter HJ, Messing RO. *Regulation of neuronal voltage-gated calcium channels by ethanol*. Neurochem. Int. 1999; 35 (2): 95–101.
6. Kostowski W. *5-HT₃ receptors and central effects of ethanol*. Pol. J. Pharmacol. 1996; 48 (3): 243–254.
7. Lescaudron L, Seguela P, Geffard M, Verna A. *Effects of long-term ethanol consumption on GABAergic neurons in the mouse hippocampus: a quantitative immunocytochemical study*. Drug Alcohol Depend. 1986; 18: 377–384.
8. Hu X-J, Follesa P, Ticku MK. *Chronic ethanol treatment produces upregulation of NMDA receptor subunit gene expression in mammalian cultured cortical neurons*. Mol. Brain Res. 1996; 36: 211–218.
9. Yap M, Mascord DJ, Starmer GA, Whitfield JB. *Studies on the chronopharmacology of ethanol*. Alcohol. Alcohol. 1993; 28 (1): 17–24.
10. Reinberg A. *Circadian changes in psychological effects of ethanol*. Neuropsychopharmacol. 1992; 7: 149–156.
11. Danel T, Libersa C, Touitou Y. *The effect of alcohol consumption on the circadian control of human core body temperature is time dependent*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001; 281(1): R52-5.
12. Piekoszewski W, Rutkowska A, Brandys J. *Effect of ethanol dose on its chronopharmacokinetics in the rats*. Acta Pol. Pharm. – Drug Research 1997; 54(5): 401–404.
13. Sturtevant RP, Garber SL. *Light-dark and feeding regimens affect circadian phasing of blood-ethanol decay rates*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1980; 13 (5): 637–642.
14. Williams RL, Soliman KFA, Mizinga KM. *Circadian variation in tolerance to the hypothermic action of CNS drug*. Pharmacol. Biochem Behav. 1993; 46: 283–288.

15. Gauvin DK, Baird TJ, Vanecek SA, Briscoe RJ, Vallet M, Holloway FA. *Effects of time of day and photoperiod phase shifts on voluntary ethanol consumption in rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997; 21(5): 817–825.
16. Gilliam D, Collins A. *Circadian and genetics influences on tissue sensitivity and sleep time to ethanol in LS and SS mice*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1983; 18: 803–808.
17. Ervin VG, Su NC. *Neurotensin and ethanol interactions on hypothermia and locomotor activity in LS and SS mice*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1989; 13(1): 91–94.
18. Baird TJ, Briscoe RJ, Vallery M, Vanecek SA, Holloway FA, Gauvin DV. *Phase-response curve for ethanol alteration in circadian rhythms of temperature and activity in rats*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1998; 61(3): 303–315.
19. Czarnecki T, Czarnecka E. *Experimental research on the interaction between ethyl alcohol and diazepam: chronobiological aspect*. Pol. J Pharmacol. 2002; 54(5): 548.
20. Minors DS, Waterhouse JM. *Aspects of chronopharmacokinetics and chronergy of ethanol in healthy man*. Chronobiol. 1980; 7 (4): 465–480.
21. Sturtevant FM, Sturtevant RP, Scheving LE, Pauly JE. *Chronopharmacokinetics of ethanol. II. Circadian rhythm in rate of blood level decline in single subject*. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1976; 293: 203–208.
22. Knapp DJ, Crews FT. *Induction of cyclooxygenase-2 in brain during acute and chronic ethanol treatment and ethanol withdrawal*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999; 23(4): 633–643.
23. Adinoff B, Risher-Flowers D, De Jong J, Ravitz B, Bone GHA, Nutt DJ, Roehrich L, Martin P, Linnoila M. *Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning during ethanol withdrawal in six men*. Am. J. Psychiatry 1991; 148: 1023–1025.
24. Fonzi S, Solinas GP, Costelli P, Parodi C, Murialdo G, Bo P, Albergati A, Montalbetti L, Savoldi F, Polleri A. *Melatonin and cortisol circadian secretion during ethanol withdrawal in chronic alcoholics*. Chronobiol. 1994; 21: 109–112.
25. Kikihana R, Moore JA. *Circadian rhythm of corticosterone in mice: The effect of chronic consumption of alcohol*. Psychopharmacol. 1976; 46: 301–305.
26. Risher-Flowers D, Adinoff B, Ravitz B, Bone GHA, Martin PR, Nutt D, Linnoila M. *Circadian rhythms of cortisol during alcohol withdrawal*. Adv. Alcohol Subst. Abuse 1988; 7: 37–41.
27. Madeira MD, Andrade JP, Lieberman AR, Sousa N, Almeida OFX, Paula-Barbosa MM. *Chronic alcohol consumption with withdrawal do not induce cell death in the SCN, but lead to irreversible depression of peptide immunoreactivity and mRNA levels*. J. Neurosci 1997; 17(4): 1302–1319.

Otrzymano: 18.01.2002

Zrecenzowano: 3.12.2002

Przyjęto do druku: 17.01.2003

Adres: Elżbieta Czarnecka
Uniwersytet Medyczny
Zakład Farmakodynamiki
90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1