

Prace poglądowe

**ROLA HIPOKAMPA W PATOGENEZIE
UZALEŻNIEŃ I DZIAŁANIU POZYTYWNE
WZMACNIAJĄCYM SUBSTANCJI
PSYCHOAKTYWNYCH**

Paweł Mierzejewski^{1,2}, Wojciech Kostowski^{1,2}

¹Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytut Psychiatrii
i Neurologii w Warszawie

²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii
Medycznej w Warszawie

**THE ROLE OF THE HIPPOCAMPUS IN ADDICTION AND POSITIVE REINFORCING EFFECTS
OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES**

ABSTRACT – In this paper we have reviewed hypothetical mechanisms underlying the development of addiction. After reviewing the available data regarding the various effects of manipulating (eg lesions, electrical stimulation) the hippocampal formation, we concluded that this structure likely play a role in motivated behavior, specially in incentive motivation. Moreover we critically evaluate theories of hippocampal function, especially those regarding the memory. We suppose that hippocampus can play a significant role in phenomena of addiction.

WSTĘP

Obecnie wiadomo, że hipokamp związany jest nie tylko z formowaniem pamięci, ale także z wieloma innymi procesami, z których duża część wydaje się być zaangażowana w patogenezę uzależnień. Wiele dowodów przemawia za tym, że z dysfunkcją tej struktury związane są nie tylko typowe choroby prowadzące do ośpienia, takie jak choroba Alzheimera, ale również niektóre choroby psychiczne np. zespoły

lękowe, schizofrenia oraz prawdopodobnie rozwój uzależnienia. Hipokamp poprzez połączenia z innymi strukturami mózgowia bierze udział w kontrolowaniu wielu mechanizmów wpływających na zachowanie zwierząt, w związku z tym w dalszej części pracy zwrócono uwagę nie tylko na aspekty związane z procesami pamięci, ale również na inne procesy. Prześledzono wyniki badań, w których oceniono wpływ uszkodzeń struktury hipokampa na: aktywność lokomotoryczną, mechanizmy związane z powstawaniem odruchu zarówno klasycznego (pawłowskiego), jak i instrumentalnego). Zwrócono również uwagę na rolę hipokampa w prawidłowym kształtowaniu rozwijającego się układu nerwowego, wpływu na układ nagrody oraz neuroprzeżywalność dopaminergiczną.

Hipokamp. Krótkie wprowadzenie w zagadnienia neurofizjologii

Zainteresowanie hipokampem znacznie zwiększyło się po 1953 roku, kiedy to dokonano słynnej operacji pacjenta, któremu usunięto znaczną część płatów skroniowych z powodu nawracających stanów padaczkowych (34). Okazało się, że po zabiegu pacjent nie był w stanie zapamiętać nowych wydarzeń, nie miał natomiast żadnych kłopotów z przypomnieniem sobie różnych szczegółów z okresu dzieciństwa. Następnie stwierdzono, że obserwowany deficyt pamięci wynika najprawdopodobniej z usunięcia hipokampów. Z tego też powodu uwaga badaczy w znacznym stopniu skupiła się na tej strukturze mózgowia. W wyniku późniejszych badań stwierdzono, że hipokamp odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu tzw. pamięci deklaratywnej. Nie udało się jednak zidentyfikować mechanizmów związanych z rozważanym zjawiskiem.

Przypuszcza się, że duże znaczenie, dla procesów pamięciowych, ma zjawisko powstawania długotrwałej potencjalizacji (LTP). LTP związany jest z powstawaniem zarówno zmian strukturalnych, jak i funkcjonalnych w neuronach. Zjawisko to jest ściśle związane z aktywacją receptorów układu glutaminianergicznego w szczególności receptorów glutaminianergicznych typu NMDA i AMPA. Wielokrotne pobudzenie receptorów NMDA prowadzi do wzrostu poziomu wewnątrzkomórkowego wapnia i aktywacji kinazy typu II zależnej od kalmoduliny i wapnia (CaMKII). W konsekwencji dochodzi do fosforylacji receptorów AMPA i zwiększenia pobudliwości neuronu.

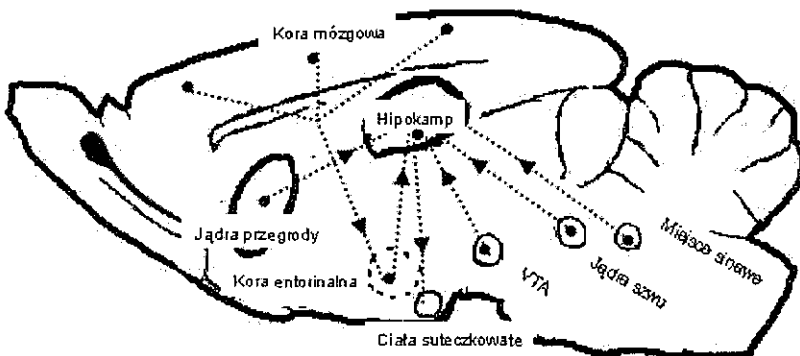
Obecnie uwaga badaczy w znacznym stopniu skupiła się na mechanizmach wewnątrzkomórkowych, stąd też duże znaczenie przypisuje się technikom biologii molekularnej. W mechanizmie powstawania LTP istotna jest aktywacja wielu kinaz białkowych, z których na szczególną uwagę zasługuje PKC (kinaza białkowa C). Kinaza ta bierze udział w fosforylacji i aktywacji kolejnych kinaz białkowych w tym kinaz z rodziny MAPK (ang.: *Mitogen-activated protein kinases*). Kinazy MAPK tworzą rodzinę kinaz biorących udział w fosforylacji specyficznych regionów białek, w których sąsiadują ze sobą aminokwasy: seryna i treonina. Wydaje się, że kinazy MAPK odgrywają znaczącą rolę w rozwoju i plastyczności układu nerwowego, prawdopodobnie biorą udział w mechanizmach związanych z powstawaniem śladu

pamięciowego. W tym aspekcie na szczególną uwagę zasługuje region CA1 hipokampa (9), gdzie powstawanie LTP w znacznym stopniu koreluje ze wzrostem aktywności jednej z kinaz MAPK – p42. Zauważono znaczące zwiększenie aktywności tej kinazy zarówno po podaniu PDA (12,13-diacetyloforbol, silny aktywator PKC), jak i wyniku podania NMDA – agonisty receptorów NMDA, a także w wyniku wyniku powtarzanej stymulacji regionu CA1 za pomocą prądu o wysokiej częstotliwości.

Raz wywołany LTP może utrzymywać się przez wiele tygodni. Hipokamp jest strukturą położoną w przyśrodkowym płacie skroniowym i składa się z co najmniej 5 różnych regionów: zakrętu zębatego, CA1, CA2, CA3 (*cornu ammonis*) i podpory hipokampa (*subikulum*) (CA4) przechodzącego następnie w korę węchomózgowia. Podstawowy obieg informacji przebiega według następującego schematu: impulsy dochodzące do kory węchomózgowia przekazywane są następnie do zakrętu zębatego. Zakręt zębata wysyła projekcje do obszaru CA3, który następnie połączony jest z obszarem CA1. CA1 wysyła projekcje do podpory hipokampa regionu pośredniczącego w przepływie informacji z hipokampa do innych struktur mózgowia. Do hipokampa napływają informacje z wielu regionów mózgowia między innymi: z jąder przegrody (projekcje cholinergiczne), z brzuszego obszaru nakrywki (VTA) (projekcje dopaminergiczne), z jąder szwu (projekcje serotoninerdyczne) i z miejsca sinawego (projekcje noradrenergiczne), a także projekcje z kory mózgowej do kory węchomózgowia.

Główną drogę eferentną hipokampa stanowi sklepienie utworzone z aksonów komórek piramidowych. Aksony te biegną w kierunku podwzgórza i dochodzą do ciał suteczkwatych, skąd biegną liczne projekcje do różnych struktur mózgowia.

Podstawowe komórki wchodzące w skład hipokampa to komórki piramidowe i komórki ziarniste. Z badań wynika, że neurony piramidowe mają dużą zdolność inte-



Ryc. 1. Schemat projekcji aferentnych i eferentnych hipokampa (mózg szczura). Szczegóły w tekście.

gracji informacji otrzymywanych z innych struktur. Właściwość tę zawdzięczają różnym typom synaps, za pomocą których są połączone z zakończeniami dróg eferentnych.

Wiele informacji dotyczących funkcji hipokampa pochodzi z badań elektrofizjologicznych (30, 24). Hipokamp charakteryzuje się bardzo interesującymi właściwościami bioelektrycznymi, a mianowicie jest miejscem generacji rytmu theta. Amplituda i częstotliwość fal theta wykazuje silny związek ze stanem czuwania, co przemawia za rolą hipokampa w mechanizmach wzbudzenia i uwagi. Mechanizm fal theta nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Biologiczne znaczenie rytmicznej aktywności hipokampa podczas wzbudzania jest przedmiotem licznych dyskusji. Jedna z teorii głosi, że impulsy powstające w hipokampie poprzez pobudzanie układu rekrutującego tłumią czynność układu wzbudzającego, co ma chronić przed skutkami nadmiernego wzbudzenia, które mogło by utrudnić koncentrację na odbiorze biologicznie istotnych bodźców.

Hipokamp a pamięć i uczenie

Od dawna uważa się, że funkcja hipokampa jest ściśle związane z powstawaniem śladu pamięciowego, jednak wyniki ostatnio przeprowadzonych doświadczeń nie wspierają do końca tej hipotezy. Nadal trwają poszukiwania neurobiologicznego substratu pamięci.

Kontrowersyjna jest rola hipokampa w mechanizmach asocjacji niezwiązanych z bodźcami przestrzennymi. Wyniki badań są sprzeczne i na przykład Bunsey i Eichenbaum (3) wykazali, że hipokamp łącznie z podporą hipokampa odgrywają istotną rolę w procesach długotrwałej asocjacji bodźców niezwiązanych z położeniem przestrzennym. Nie potwierdzają tego jednak nowsze doniesienia (4), zgodnie z którymi szczury z uszkodzonymi hipokampami i podpora hipokampa nie różniły się znacząco od grupy kontrolnej w testach badających zarówno krótkoterminową jak i długoterminową pamięć niezwiązaną z asocjacją bodźców przestrzennych. Stwierdzono jednak z całą pewnością, że szczury z uszkodzonym hipokampem znacznie gorzej wypadają w testach związanych z orientacją przestrzenną (labirynt, basen z wodą z ukrytym pomostem) (32).

Trudność w oszacowaniu roli, jaką pełni hipokamp w mechanizmach uczenia się i pamięci wynikają w znacznym stopniu z niedoskonałości modeli zwierzęcych. Uszkodzeniu hipokampa towarzyszy zawsze uszkodzenie sąsiadujących tkanek płata skroniowego, co najprawdopodobniej ma bardzo istotny wpływ na wyniki przeprowadzanych testów.

Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że rola hipokampa w procesach uczenia się i pamięci została przeceniona. Bardzo interesująca jest krytyczna rozprawa Gaffana (11). Autor rewiduje koncepcje Horela (17) („*The neuroanatomy of amnesia: a critique of the hippocampal memory hypothesis*”). Okazuje się, że wyniki wielu badań wskazują, że uszkodzeniu hipokampa nie towarzyszy ogólna amnezja oraz brak zdolności do uczenia się i zapamiętywania. Na przykład nie wykazano różnic pomiędzy małpami z uszkodzonym i nieuszkodzonym hipokampem w teście uważa-

nym za odpowiednik testu rozpoznawania słów i twarzy (*Warrington Recognition Memory Test*), w którym kojarzy się pewne obiekty z nagrodą, a następnie bada się zdolność zwierzęcia do rozpoznawania tych obiektów. Wielu badaczy uważa, że hipokamp jest zaangażowany w procesy związane z zapamiętywaniem relacji pomiędzy obiektami w przestrzeni. Na przykład zwierzęta z uszkodzonymi hipokampami nie są w stanie skojarzyć bodźca warunkowego z kontekstem, w którym bodziec ten jest prezentowany (33). Graffan wysuwa hipotezę, że rola hipokampa w pamięci przestrzennej nie jest związana z jego bezpośrednim wpływem na procesy pamięciowe, lecz sprowadza się do zaburzenia orientacji przestrzennej: skoro zwierzę nie wie, gdzie jest, to nie może tego zapamiętać i później skojarzyć. Zgodnie z tą koncepcją hipokamp odgrywa jedynie rolę pośrednią w tworzeniu śladu pamięciowego.

Aktywność ruchowa

Analizując rolę hipokampa w mechanizmie powstawania uzależnień trzeba wziąć pod uwagę jego wpływ na procesy pozytywnego wzmocnienia, pamięci, ale także na aktywność motoryczną.

Działanie pozytywnie wzmacniające i uzależniające danej substancji często powiązane jest ze zdolnością do zwiększania aktywności ruchowej zwierzęcia. Układ nagrody i układ kontrolujący aktywność ruchową łączy wspólny neuroprzekaźnik - dopamina. Wyniki wielu badań wskazują na to, że pozytywnie wzmacniające działanie środków psychostymulujących, takich jak kokaina lub amfetamina, powiązane jest z zdolnością do aktywowania mezolimbiczno-korowego układu dopaminergicznego. Wydaje się jednak, że wiele obserwowanych efektów działania substancji psychoaktywnych związane jest z pobudzeniem dodatkowych szlaków, między innymi połączeń hipokampa z jądrem półleżącym (*nucleus accumbens*).

Jest charakterystyczne, że zwierzęta z uszkodzonym hipokampem wykazują wzmózoną aktywność lokomotoryczną. Zachowanie to jest silnie związane z prezentacją bodźca bezwarunkowego np. jedzenia (29). Zwierzęta, którym ograniczono dostęp do pożywienia umieszczano w nowym środowisku, początkowo bez, a następnie z dostępem do podajnika z jedzeniem. W sytuacji, kiedy zwierzęta nie miały dostępu do jedzenia nie obserwowano różnic w aktywności lokomotorycznej pomiędzy grupą z uszkodzonym hipokampem i grupą kontrolną. W momencie udostępnienia podajnika zaobserwowano wzmózoną aktywność wśród zwierząt z uszkodzonym hipokampem. Stwierdzono również, że różnice w aktywności lokomotorycznej są większe, jeżeli prezentowany kontekst został wcześniej silniej skojarzony z pożywieniem (29). Wzmózona aktywność lokomotoryczna może tłumaczyć, dlaczego w eksperymencie, w którym w celu otrzymania pożywienia należy wykonać reakcje instrumentalną (np. nacisnąć na dźwignię), zwierzęta z uszkodzonym hipokampem gotowe są wykonać większą liczbę odpowiedzi w celu otrzymania pożywienia (*progressive ratio schedule*). Mechanizm ten może być również częściowo odpowiedzialny za szybsze nabywanie reakcji instrumentalnej przez zwierzęta z uszkodzonym hipokampem, gdzie

wyjściowa wysoka aktywność lokomotoryczna znacznie ułatwia skojarzenie części wykonywanej reakcji (np. naciskanie na dźwignię lub eksploracja otworu „zajrzania”) z otrzymaniem nagrody (elektryczna stymulacja regionów podwzgórza czy dożylna podanie narkotyku).

Hipokamp a mechanizm uzależnień

Wyniki wielu badań wskazują na to, że struktura hipokampa odgrywa istotną rolę w mechanizmie wzmocnienia pozytywnego. Wzmocnienie pozytywne często jest utożsamiane z nagrodą, chociaż pojęcie to odnosi się nie do sfery subiektywnej (nagrada jako pozytywne doznanie o zabarwieniu hedonistycznym), lecz do reakcji. Wzmocnienie pozytywne utrwała reakcję i zwiększa prawdopodobieństwo jej powtórzenia w celu uzyskania kontaktu z określonym bodźcem. Zwierzęta z uszkodzonymi hipokampami są generalnie bardziej wrażliwe na działanie nagradzające różnych bodźców. Tłumaczy się to zjawiskiem odhamowania, zmniejszeniem wpływu mechanizmów kontrolujących (hamujących) na „interpretację” bodźca. W przypadku bodźców o zabarwieniu pozytywnym może to prowadzić do nasilenia zachowania apetytywnego polegającego na wzmożonym dążeniu do kontaktu z danym bodźcem.

Szczury z uszkodzonymi hipokampami wykonują znacząco więcej reakcji instrumentalnych prowadzących do otrzymania „nagrody”, niż zwierzęta z grupy kontrolnej. W jednym z doświadczeń badano szczury, u których dokonano jednostronnego uszkodzenia regionu CA1 hipokampa. Następnie przeprowadzono serie eksperymentów, w których szczury po wykonaniu zadanej reakcji instrumentalnej (np. naciskanie na dźwignię) były drażnione prądem elektrycznym, przy pomocy elektrody umieszczonej w okolicach podwzgórza. Zauważono wyraźne zwiększenie liczby naciśnień na dźwignię w przypadku, kiedy elektroda umieszczona była kontralateralnie do uszkodzonego hipokampa (34).

Wydaje się, że hipokamp tonicznie hamuje „układ nagrody”, a w związku z tym jego dysfunkcja lub uszkodzenie prowadzi do „odhamowania”. Zwierzę z uszkodzonym hipokampem wykazuje większe dążenie do kontaktu z bodźcem o zabarwieniu pozytywnym, być może dlatego, że kontakt z nim jest w jego subiektywnym odczuciu bardziej przyjemny, a w konsekwencji bardziej pożądanym.

Istotną rolę w kontrolowaniu zachowań związanych z samopodawaniem leku może mieć wychodzące z hipokampa unerwienie glutaminianergiczne. Doświadczalnie wykazano, że elektryczne drażnienie rejonów hipokampa dających projekcje glutaminianergiczne powodowało nawrót zachowań apetytywnych u szczurów, które nabyły i u których następnie wygaszono reakcję instrumentalną w modelu dożylnego samopodawania kokainy. Nawrót do wykonywania reakcji instrumentalnej związany był z aktywacją projekcji glutaminianergicznej z hipokampa do obszaru VTA, biorących prawdopodobnie udział w regulacji przekaznictwa dopaminergicznego (30)

Nasuwa to interesującą możliwość, że to właśnie hipokampalne projekcje glutaminianergiczne (a nie dopaminergiczne) związane są ze zjawiskiem nawrotu. Potwierdza to przypuszczenie, że mechanizmy związane z procesami motywacyjnymi

cyjnymi i mechanizmy związane z układem nagrody mogą mieć różne podłoże neuronalne.

Hipokamp odgrywa istotną rolę w kontrolowaniu procesów zawiadujących zachowaniem apetytywnym, nie wydaje się natomiast wpływać na zachowanie związane z fazą konsumacyjną. W aspekcie teorii sensytyzacji zachęt Robinsona i Berridge'a (23), zgodnie z którą wyraźnie odróżnia się „chcenie” (wanting) od „lubienia” (liking), zwierzęta z uszkodzonymi hipokampami wykazują większą potrzebę dążenia do kontaktu z przyjemnym bodźcem (chcenie), nie różnią się natomiast od zwierząt kontrolnych w zachowaniach konsumpcyjnych (lubienie). Tak więc hipokamp może odgrywać rolę w regulacji sensytyzacji procesów „chcenia” i w ten sposób wpływać na rozwój uzależnienia.

Badania kliniczne wskazują, że u osób uzależnionych głód substancji i kompulsywne poszukiwanie leku są w znacznym stopniu związane z pamięcią o nagradzającym działaniu leku (15). W grę może wchodzić także pamięć dotycząca procesów przeciwstawnych negatywnych, powstających jako formy kompensacji bodźców o zabarwieniu pozytywnym, oraz negatywnych doznań zespołów abstynencyjnych. Przypuszcza się, że struktury mózgu takie jak hipokamp, które są ściśle związane z powstawaniem śladu pamięciowego, mogą mieć istotne znaczenie w powstawaniu patologii uzależnienia.

Interesujące rezultaty uzyskano podczas badań na szczurach, u których uszkodzono za pomocą silnej neurotoksyny – kwasu ibotenowego korę czołową i hipokamp. Zauważono, że zwierzęta z tymi uszkodzeniami w porównaniu z grupą kontrolną „samopodawały” sobie instrumentalnie więcej morfiny. Po skonstruowaniu krzywej dawka-efekt stwierdzono, że zwierzęta z uszkodzonym hipokampem i korą czołową były prawdopodobnie mniej wrażliwe na nagradzające działanie morfiny (13) i potrzebowały więcej opiatu, aby zaspokoić głód narkotykowy. Wydaje się, że obserwowany efekt związany był przede wszystkim z uszkodzeniem struktury hipokampa, gdyż stopień przesunięcia krzywej dawka-efekt korelował z wielkością uszkodzenia hipokampa. Zmniejszenie się wrażliwości na działanie nagradzające, przy jednoczesnej sensytyzacji zachowań apetytywnych, a więc sensytyzacji fazy motywacyjnej jest zgodnie z teorią Robinsona i Berridge'a (23) charakterystycznym objawem rozwoju patologii uzależnienia od narkotyku. Być może, o czym wspomniano wcześniej, to właśnie dysfunkcja hipokampa jest odpowiedzialna za to zjawisko.

Pamięć a uzależnienia

Intrygujące jest pytanie, na ile mechanizmy związane z pamięcią uwikłane są powstawanie patologii takiej jak nadużywanie substancji i uzależnienie od niej, a także, jaka jest rola hipokampa w powstawaniu śladu pamięciowego związanego z uzależnieniem. Czy również w tym kontekście uzależnienie należy kojarzyć z dysfunkcją tej struktury mózgowia?

Zgodnie z teorią Grey'a, hipokamp jest częścią systemu biorącego udział w kontrolowaniu i hamowaniu odpowiedzi na bodziec negatywny lub pozbawiony działania nagradzającego (14). Działanie tego układu polega na porównaniu oczekiwanej

nagrody z nagrodą otrzymywaną. W przypadku, kiedy bodziec ma mniejsze działanie nagradzające niż oczekiwane uruchamiane są mechanizmy hamujące, w związku z czym dochodzi do zahamowania reakcji prowadzących do kontaktu z danym bodźcem. Niektórzy uważają (31), że hipokamp związany jest z uczeniem, dzięki któremu dochodzi do wygaszenia wcześniej wytworzonej asocjacji pomiędzy bodźcem warunkowym a bodźcem bezwarunkowym. Tezę tą potwierdzają doświadczenia, w których badano reakcje wygaszania wyuczonyj wcześniej reakcji instrumentalnej. Zwierzęta z uszkodzonymi hipokampami dłużej wygaszały nabyty wcześniej odruch w sytuacji, kiedy reakcji nie towarzyszyło podanie „nagrody” (2, 8). Wyniki te wspierają koncepcje o istotnej roli hipokampa w powstawaniu uzależnienia, gdyż jednym z kryteriów nabycia jest trudność w wygaszaniu reakcji apetytywnej prowadzącej do otrzymania substancji uzależniającej. Tezę tą potwierdzają również wyniki badania, w którym zwierzęta z uszkodzeniami hipokampa gotowe były wykonać większą liczbę odpowiedzi instrumentalnych w celu otrzymania pożywienia.(25).

Tak więc procesy pamięciowe wydaje się być niezbędne do powstawania zachowań apetytywnych tj. zachowań prowadzących do osiągnięcia zamierzonego celu (reakcji konsumacyjnej). Zakodowane w pamięci subiektywne wrażenia związane z kontaktem z daną substancją wpływają na kontrolę tych zachowań. Zgodnie z teorią dwufazowego działania substancji uzależniających (27), początkowe pozytywne doznania związane z działaniem substancji psychoaktywnej kompensowane są następnie doznaniem o charakterze negatywnym (np. początkowej euforii towarzyszy późniejsza dysforia). Biorąc pod uwagę, że hipokamp związany jest przede wszystkim z uczeniem się reagowania na bodźce negatywne, można przypuszczać, że deficyt w jego funkcjonowaniu związany jest z zaburzeniami w powstawaniu prawidłowego śladu pamięciowego związanego z tą drugą fazą (negatywną) działania substancji psychoaktywnej, stąd też przeważają zachowania apetytywne związane z pamięcią o pozytywnych doznaniach związanych z zażywaniem nadużywanej substancji.

Wydaje się natomiast, że hipokamp nie ma większego znaczenia w nawrocie wcześniej wyuczonyj, a następnie wygaszonej asocjacji związanej z klasycznym warunkowaniem pawłowskim. Bardzo interesująca jest praca Foxa i Hollanda (10), opisująca doświadczenie, w którym po klasycznym pawłowskim warunkowaniu, polegającym na skojarzeniu bodźca świetlnego z pożywieniem przeprowadzono serie sesji wygaszania, a następnie u połowy zwierząt dokonano uszkodzeń hipokampa. Po przeprowadzeniu sesji nawrotu, kiedy to zwierzęta zostały wystawione na działanie bodźca warunkowego lub kontekstu nie stwierdzono żadnych znamienych różnic pomiędzy obiema grupami zwierząt. Podobne wyniki uzyskano w innych doświadczeniach (10). Nie wiadomo jednak, czy dotyczy to również warunkowania instrumentalnego, a w szczególności modelu dożylnego samopodawania narkotyków. Wiadomo jednak, że drażnienie elektryczne hipokampa (o czym wspomniano powyżej) w istotny sposób wpływa na nawrót zachowań apetytywnych związanych z samopodawaniem kokainy. (30) Być może w celu wykonania reakcji instrumentalnej uruchamiane są inne lub dodatkowe mechanizmy kontrolowane przez formacje hipokampa. Możliwe jest również, że zachowania związane z nagrodami naturalnymi takimi jak pokarm powiązane są z całkiem innymi mechanizmami

neurobiologicznymi, co potwierdzałyby na przykład brak korelacji pomiędzy zachowaniem związanym z samopodawaniem cukru i alkoholu (19)

Model okołoporodowego uszkodzenia hipokampa

Wiele zachowań patologicznych obserwowano u zwierząt, u których dokonano uszkodzenia hipokampa w okresie okołoporodowym. Wydaje się, że hipokamp ma bardzo istotne znaczenie w procesie dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego. Na przykład, w jednej z prac (5) opisano badania porównujące uszkodzenia hipokampa w okresie okołoporodowym z uszkodzeniami dokonanymi w wieku dorosłym. Zauważono, że szczury z uszkodzeniami okołoporodowymi znacznie różniły się od grupy kontrolnej w testach relacji socjalnych. Zauważono np. znaczne skrócenie czasu wchodzenia w interakcje, jak i zwiększoną agresję, przy czym wykluczono wpływ komponentu lękowego. Nie obserwowano jednak takich różnic w zachowaniu w przypadku szczurów, u których dokonano uszkodzenia hipokampa w późniejszym okresie życia. Podobne wyniki zaobserwowano podczas badań, w których porównywano wpływ uszkodzeń hipokampa dokonywanych w różnych okresach życia szczura (dwudziesty, pięćdziesiąty i setny dzień życia) na pamięć krótkoterminową. Stwierdzono, że największe ubytki występują u zwierząt, u których uszkodzeń hipokampa dokonano w 50 dniu życia (26).

Zwierzęta, u których w okresie okołoporodowym dokonano uszkodzenia brzusznej części hipokampa, wykazują więcej odchyłeń, w porównaniu z grupą kontrolną w testach behawioralnych przeprowadzanych w okresie dorosłym (20). Uważa się, że obserwowane zmiany w zachowaniu przypominają objawy psychozy schizofrenicznej (wzmoczona reakcja na stres, większa skłonność do zachowań stereotypowych, zaburzenia habituacji, zaburzone interakcje socjalne, zaburzenia pamięci roboczej). Interesujące, że podobne zachowania występują również u osób uzależnionych. Przypuszcza się, że jednym z wiodących objawów występujących u osób uzależnionych są zaburzenia habituacji, nie wiadomo jednak, czy wynikają one z charakteru osobowości, czy też pojawiają się w wyniku używania, a później nadużywania substancji o właściwościach uzależniających.

Zwiększoną podatność na rozwój zaburzeń związanych z nadużywaniem leków obserwuje się u osób z różnymi schorzeniami psychicznymi, w tym u osób cierpiących na schizofrenię. Z wyników badań prowadzonych na zwierzętach wynika, że wspólnym ogniwem mogą być zaburzenia w rozwoju hipokampa i kory czołowej. Zwierzęta, u których w okresie okołoporodowym dokonano uszkodzenia hipokampa w procedurze dożylnego samopodawania kokainy przyjmowały większe ilości narkotyku, a także częściej zachowywały się w sposób niekontrolowany (26). Zaobserwowano również wzmoczenie odruchów apetytywnych (poszukiwania leku) podczas sesji wygaszania, w których zwierzęta pomimo wykonywanej reakcji instrumentalnej nie były nagradzane kokainą. Podobne zachowanie widoczne było podczas sesji nawrotu, kiedy to prezentowano bodziec bezwarunkowy (kokainę) lub warunkowy (sygnał świetlny). Być może ucieczka w uzależnienie przez osoby chore na schizofrenię może być interpretowana jako próba samoleczenia. Przyjmowane środki miałyby rekompensować deficyt związany z dysfunkcją hipokampa (26).

Interesujące jest również, że długotrwałe przyjmowanie opiatów w znaczący sposób wpływa na procesy neurogenezy zachodzące w komórkach warstwy ziarnistej hipokampa. Zarówno u szczurów otrzymujących przewlekłe morfina, jak i u szczurów samopodających sobie heroinę zauważano znaczące pogorszenie procesów neurogenezy (ok. 40 %) w komórkach warstwy ziarnistej hipokampa (8).

Hipokamp a układ dopaminergiczną

Hipokamp ma duże znaczenie w kontrolowaniu aktywności układu dopaminergicznego. Biorąc pod uwagę hipotezę, że dopamina związana jest w szczególnym stopniu z układem nagrody, wpływ hipokampa na ten typ neuroprzekaznictwa może mieć znaczenie w rozwoju uzależnienia.

Objawy wzmożonego przekazywania dopaminergicznego obserwowano nie tylko u zwierząt, u których dokonano uszkodzenia w okresie okołoporodowym, ale także u tych, którym uszkodzono hipokamp w wieku dorosłym. (32). Wydaje się, że w kontroli napięcia układu dopaminergicznego bierze udział brzuszna część hipokampa. U zwierząt z uszkodzeniami tej części w testach przeprowadzonych miesiąc po dohipokampalnym podaniu neurotoksyny (kwasu ibotenowego) obserwowano wzmożoną reakcję bramkowania sensomotorycznego, czyli hamowania przedsygnałowego (ang.: *prepulse inhibition*) pod wpływem agonisty receptorów dopaminergicznych D2 – apomorfiny. Badania histochemiczne wykazały, że uszkodzeniu uległy projekcje z hipokampa do struktur przodomózgowia (jądra przegrody, jądro półleżące, wzgórki węchowe, kora orbitalna). Przypuszcza się, że to właśnie te zmiany odpowiedzialne są za obserwowane zjawiska związane ze wzmożoną transmisją dopaminergiczną (16).

W jednej z prac (31) zbadano reaktywność szczurów na amfetaminę mierzoną za pomocą techniki mikrodializacyjnej i testów behawioralnych. Zwierzęta z uszkodzeniami wykazywały zwiększoną aktywność podczas spontanicznej eksploracji nowego pomieszczenia. U szczurów tych zaobserwowano także większy wzrost aktywności motorycznej po podaniu amfetaminy. W badaniach biochemicznych nie stwierdzono różnic zarówno w wyjściowym stężeniu zewnątrzkomórkowej dopaminy, jak i w ilości uwalnianej dopaminy pod wpływem amfetaminy. Ten brak korelacji pomiędzy różnicami uzyskanymi w testach aktywności ruchowej, a ilością uwalnianej dopaminy (testy mikrodializacyjne) wydaje się świadczyć, że obserwowane objawy wzmożonego przekazywania dopaminergicznego u zwierząt z uszkodzonym hipokampem nie jest związany ze zwiększeniem uwalniania dopaminy z zakończeń presynaptycznych, lecz najprawdopodobniej z innymi mechanizmami (31). Problem ten pozostaje otwarty i wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Ze względu na trudności związane z selektywnym uszkodzeniem struktury hipokampa, wyniki badań behawioralnych prowadzone na zwierzętach z uszkodzonymi hipokampami są trudne do interpretacji. Zwierzęta, u których dokonano uszkodzeń tej struktury wydają się być nadwrażliwe na działanie pozytywnie wzmocniające substancji psy-

choaktywnych (morfina, kokaina) w modelu samopodawania narkotyków, a także wykonują większą ilość reakcji instrumentalnych w modelu samodrażnienia za pomocą elektrody umieszczonej w wybranej strukturze mózgowia. Przypuszcza się, że hipokamp bierze udział w kontrolowaniu wielu procesów behawioralnych, których większość wydaje się być uwikłana w patogenezę uzależnienia. Zwierzęta z uszkodzonymi hipokampami wykazują zwiększoną aktywność motoryczną, zwiększoną impulsywność, zaburzenia habituacji. W modelach instrumentalnych szybciej uczą się asocjacji pomiędzy wykonywaną reakcją, a otrzymywaną nagrodą, a następnie trudniej jest tą reakcją wygasić (zwierzę nadal ją wykonuje pomimo braku nagradzania). Niestety, dostępne piśmiennictwo na ten temat jest dosyć skromne, dlatego też trudno jest na jej podstawie wyciągnąć jakieś ostateczne wnioski. Bez wątpienia struktura hipokampa zasługuje na szczególną uwagę jeżeli chodzi o jej potencjalną rolę w patogenezie uzależnień.

PIŚMIENNICTWO

1. Becker A., Grecksch G., Brenstein H.G., Hollt V., Bogerts B. (1999). Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus: quantitative and qualitative analysis. *Psychopharmacology*. 144, 333-338.
2. Benoit S.C., Davidson T.L., Chan K-H, Trigilio T., Jarrard L.E. (1999) Pavlovian conditioning and extinction of context cues and punetate CSs in rats with ibotenate lesions of the hippocampus. *Psychobiology*. 27, 26-39.
3. Bunsey M., Eichenbaum H. (1995) Selective damage to the hippocampal region blocks long-term retention of a natural and nonspatial stimulus-stimulus association. *Hippocampus*. 5, 546-56.
4. Burton S., Murphy D., Qureshi U., Sutton P., O'Keefe (2000) Combined lesions of hippocampus and subiculum do not produce deficits in nonspatial social olfactory memory task. *J. Neurosci*. 20, 5468-5475.
5. Caine S.B., Humby T., Robbins T.W., Everitt B.J. (2001). Behavioral effects of psychomotor stimulants in rats with dorsal or ventral subiculum lesions: locomotion, cocaine self-administration and prepulse inhibition of startle. *Behav. Neurosci*. 115, 880-894.
6. Chan K-H, Morell J.R., Jarrard L.E., Davidson T.L. (2001) Reconsideration of the role of the hippocampus in learned inhibition. *Behav Brain. Res*. 119, 111-130.
7. Dmitrieva N.I., Semenova T.P., Uteshev V.K. (1976) Hippocampal dimensions, memory and learning during rat ontogenesis. *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol*. 12, 250-255.
8. Eisch A.J., Barrot M., Schad C.,A., Self D.W., Nestler E.J. (2000) Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97, 7579-7584.
9. English D.J., Sweat D.J. (1996) Activation of p42 mitogen-activated protein kinase in hippocampal long term potentiation. *J. Biol. Chem*. 271, 24329-24332.
10. Fox G.D., Holland P.C. (1998) Neurotoxic hippocampal lesions fail to impair reinstatement of an appetitively conditioned response. 112, 255-260.
11. Gaffan D. (2001) What is a memory system? Horel's critique revisited. *Behav. Brain Res*. 127, 5-11.

12. Gasanov G.G., Melikov E.M., Movsumov G.D. (1990) Role of noradrenaline of the dorsal hippocampus in the mechanism of self-stimulation reaction in rats. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 109, 5-6.
13. Glick S.D., Cox R.D. (1978) Changes in morphine self-administration after tel-diencephalic lesions in rats. *Psychopharmacology.* 57, 283-288.
14. Gray J.A. (1982) Precise of the neuropsychology of anxiety: an enquiry in the functions of the septo-hippocampal system. *Behav. Brain Sci.* 5, 469-534.
15. Grusser S.M., Heinz A., Flor H. (2000) Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts. *J Neural Transmission.* 107, 715-20.
16. Halim N.D., Swerdlow N.R. (2000) Distributed neurodegenerative changes 2-28 days after hippocampal excitotoxic lesions in rats. *Brain. Res.* 873, 60-74.
17. Horel J.A. (1978) The neuroanatomy of amnesia: a critique of the hippocampal memory hypothesis. *Brain.* 101, 403-445.
18. Jarrard L.E., Isaacson R.L. (1965) Runway response perseveration in the hippocampectomized rat: determined by extinction variables. *Nature.* 207, 109-110.
19. Koros E., Piasecki J., Kostowski W., Bienkowski P. (1999) Saccharin drinking rather than open field behaviour predicts initial ethanol acceptance in Wistar rats. *Alc. Alcoholism.* 33, 131-140.
20. Lipska B.K., Weinberger D.R. (2000) To model a psychiatric disorder in animal schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology.* 23, 223-239.
21. Myers R.D., Swartzwelder H.S., Holahan W. (1983) Effect of hippocampal lesions produced by intracerebroventricular kainic acid on alcohol drinking in the rat. *Brain Res. Bull.* 10, 333-338.
22. Redish A.D. (2001) The hippocampal debate: are we asking the right questions? *Behav. Brain Res.* 127, 81-98.
23. Robinson T.F., Berridge K.C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18, 247-291.
24. Sadowski B., Chmurzyński J.A. (1989) Czynności popędowo emocjonalne, instynkty. W: Sadowski B., Chmurzyński J. (red.): *Biologiczne mechanizmy zachowania* PWN, Warszawa, 342-361.
25. Schmelzeis M.C., Mittleman G. (1996) The hippocampus and reward: effects of hippocampal lesions on progressive-ratio responding. *Behav Neurosci.* 110, 1049-1066.
26. Self D.W. (2001) Motivational disturbances following neonatal ventral hippocampal lesions: A neurobiological model for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Soc. Neurosci. Abs.* 27, 2330-2337.
27. Solomon R.I., Corbit J.D. (1974) An opponent process theory of motivation. *Temporal dynamics of affect. Psychol. Rev.* 81, 19-145.
28. Stevens K.E., Shiotsu G., Stein L. (1991) Hippocampal mu-receptors mediate opioid reinforcement in the CA3 region. *Brain Res.* 545, 8-16.
29. Tracy A.L., Jarrard L.E., Davidson T.L. (2001) The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav. Brain Res.* 127, 13-23.
30. Vorel S.R., Liu X., Hayes R.J., Spector J.A., Gardner E.L. (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science.* 292, 1175-1178.
31. Wang R.Q., Giovanni A., Kafka S.H., Corbett R. (1996) Neonatal hippocampal lesions induced hyperresponsiveness to amphetamine: behavioral and in vivo microdialysis studies. *Behav. Brain. Res.* 78, 211-223.

32. Wishaw I.Q., Jarrard L.E. (1995) Similarities vs. differences in place learning and circadian activity in rats after fimbria-fornix section or ibotenate removal of hippocampal cells. *Hippocampus*, 5, 595-604.
33. Wilson A., Brooks D.C., Bouton M.E. (1995) The role of the hippocampal system in several effects of context in extinction. *Behav. Neurosci.* 109, 828- 836.
34. Zimmermann P.K., Wagner U., Krauth J., Huston J.P. (1997) Unilateral lesion of dorsal hippocampus enhances reinforcing lateral hypothalamic stimulation in the contralateral hemisphere. *Brain Res. Bull.* 44, 265-271.

SŁOWNICZEK RZADZIEJ UŻYWANYCH POJĘĆ

Bramkowania sensomotoryczne – proces polegający na hamowaniu odpowiedzi na silne bodźce poprzez wcześniejszą ekspozycję na słabszy bodziec o podobnym zabarwieniu (*prestimuli*). U osób ze schizofrenią proces ten jest zaburzony, w wyniku czego osoby takie mają trudności z procesem habituacji i specyfikacją „filtrowaniem” docierającej do nich informacji

Działanie pozytywnie wzmacniające – bodziec posiada działanie pozytywnie wzmacniające, jeżeli zwiększa prawdopodobieństwo powtórzenia reakcji prowadzącej do jej otrzymania.

Kinaza typu II zależna od kalmoduliny i wapnia (CaMKII) – jedna z kinaz cytoplazmatycznych. Kinazy to enzymy katalizujące reakcję fosforyzacji białek. Fosforyzacja wpływa na zmianę konformacji (struktury trzeciorzędowej) białek, a związek z tym wpływa na ich funkcję.

MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*) – Kinezy MAPK tworzą rodzinę kinaz biorących udział w fosforyzacji specyficznych regionów białek, w których sąsiadują ze sobą aminokwasy: seryna i treonina.

Napięcie układu dopaminergicznego – stopień pobudzenia układu dopaminergicznego w stanie podstawowym, tzn. wtedy, kiedy neurony tego układu nie są ani pobudzane ani hamowane

Pamięć deklaratywna – pamięć świadoma i dotyczy konkretnych faktów, wydarzeń np. dane osobowe, numer telefonu, natomiast pamięć proceduralna związana jest nieświadomym zapamiętywaniem np. jak się jeździ na rowerze itp.

PKC (*Protein kinase C*) kinaza białkowa C – enzym aktywowany przez diacylglicerol (jeden z przekaźników wewnątrzkomórkowych zaliczany do tzw. drugich lub wtórnych przekaźników), bierze udział w fosforyzacji różnych białek wewnątrzkomórkowych, a poprzez to między innymi wpływa na wiele procesów wewnątrzkomórkowych np. na proces transkrypcji.

Zjawisko długotrwałej potencjalizacji LTP (*Long Term Potentiation*) – wzmocnienie przekazywania sygnału z neuronu do neuronu. Dzięki modyfikacji połączenia dwóch komórek wzrasta efektywność przekazywania sygnału pomiędzy nimi – informacja docierająca z komórki presynaptycznej wywołuje większą reakcję komórki postsynaptycznej.