

Czy badania nad procesem pamięci przyniosą postęp w poznaniu mechanizmu uzależnień?

Do studies on memory improve our knowledge on mechanism of substance dependence?

Wojciech Kostowski

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Warszawa

Abstract – Substance dependence is a complex disorder of the central nervous system characterized by the loss of control over drug seeking and drug taking, and by the risk of relapses despite severe adverse consequences. The most important features of addictive drugs are sensitization and the ability to induce reinforcing and rewarding effects. There have been many theories and hypotheses regarding the mechanism of addiction. One of the most interesting hypothesis recently forwarded suggests that neuronal processes assumingly form the cellular basis for learning (e.g. long-term potentiation, LTP) and may equally occur in the mesolimbic reward system after drug exposure. This article describes briefly behavioural processes underlying drug dependence (particularly the behavioural sensitization) and examines the processes (such as glutaminianergic transmission, LTP formation and protein synthesis) underlying memory consolidation and reconsolidation. In particular, new findings on memory have implication for treatment of drug dependence. For example, pathological drug-related memories may be disrupted after their acquisition and consolidation by impairing their reconsolidation after retrieval.

Key words: addiction, learning and memory, consolidation and reconsolidation

Streszczenie – Zjawisko uzależnienia jest złożonym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego, cechującym się przymusowym poszukiwaniem kontaktu z substancją uzależniającą, pomimo groźnych konsekwencji zdrowotnych i społecznych. Zaburzenie to cechuje trwałość i nawrotowość procesu. Podstawowe cechy uzależnienia są wspólne dla różnych, odmiennych z farmakologicznego punktu widzenia substancji, jak opiaty, środki psychostymulujące, alkohol. W ostatnim dziesięcioleciu wysunięta została interesująca koncepcja, zgodnie z którą substancje uzależniające indukują w układzie nagrody procesy komórkowe (np. długotrwałą potencjalizację, *long term potentiation*, LTP) podobne do tych, jakie zachodzą w hipokampie w procesie uczenia. Praca niniejsza zawiera opis zjawisk behawioralnych (w tym sensytyzacji) towarzyszących uzależnieniu i opis procesów neuronalnych (przekaznictwo glutaminianergiczne, powstawanie LTP, synteza białek), leżących u podstaw konsolidacji i rekonsolidacji śladu pamięciowego. Teoretycznie, dalsze badania w tym zakresie mogą mieć wpływ na rozwój terapii uzależnień. Na przykład, istnieje możliwość usuwania patologicznej pamięci związanej z narkotykiem poprzez uniemożliwienie rekonsolidacji po jej przywołaniu.

Słowa kluczowe: uzależnienia, uczenie i pamięć, konsolidacja i rekonsolidacja pamięci

Wstęp

Z punktu widzenia medycznego uzależnienia to przede wszystkim zależności lekowe (lekozależność, narkomania), chociaż termin ten jest niewątpliwie szerszy i obejmuje także różne uzależnienia behawioralne, takie jak hazard, zależność od komputera, zakupów. Warto podkreślić, że mechanizm powstawania wszystkich uzależnień, włącznie z behawioralnymi, jest generalnie podobny, a jego podłoże neurobiologiczne ma wiele cech wspólnych.

Uzależnienie jest złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się utratą kontroli nad zachowaniami, które kierowane są przymusem ciągłego lub okresowego poszukiwania i przyjmowania substancji uzależniającej (lub innego źródła nagrody) w celu doświadczenia psychicznych skutków jej działania lub uniknięcia nieprzyjemnych objawów związanych z jej brakiem. Uzależnienie jest zaburzeniem przewlekłym z nawrotami pojawiającymi się nawet po bardzo długim okresie abstynencji. Wiele osób ma kontakt z różnymi substancjami uzależniającymi, lecz tylko niektórzy popadają w nałóg i uzależnienie. Ma to miejsce przy ponawianiu kontaktu z tymi substancjami i może dotyczyć osób podatnych, z genetycznymi czynnikami ryzyka.

W okresie ostatnich kilkunastu lat udało się w pewnym stopniu określić rolę czynników dziedzicznych w uzależnieniach. Osobnicza podatność na uzależnienia może wynikać m.in. z różnic w aktywności układu nagrody. W grę wchodzi także inne mechanizmy, np. na podatność na uzależnienie od alkoholu może wpływać genetycznie uwarunkowany charakter procesów metabolizmu alkoholu.

Charakterystyczne cechy uzależnienia, takie jak trwałość i nawrotowość oraz stan psychiczny zmuszający do ponownego kontaktu z narkotykiem (tzw. głód narkotykowy – *craving*) są przedmiotem intensywnych badań klinicznych i laboratoryjnych. Jest zaskakujące, że rozmaite substancje i czynniki uzależniające, różniące się wieloma właściwościami farmakologicznymi i działaniami behawioralnymi (np. amfetamina, morfina i alkohol etylowy), mogą wywołać podobny stan patologiczny charakteryzujący uzależnienie.

Większość badaczy zgadza się z poglądem, że u podstaw uzależnienia leżą złożone zmiany neuroadaptacyjne, prowadzące do zmian funkcji ośrodkowego układu nerwowego, głównie w sferze motywacyjnej i emocjonalnej oraz na co ostatnio zwraca się szczególną uwagę – w zakresie procesów uczenia i pamięci. Zasadniczy mechanizm uzależnienia może wynikać z zaburzenia funkcji układu nagrody (*reward system*), w obrębie którego rolę podstawową odgrywiają neuroprzekazniki, takie jak dopamina (DA), glutaminian i endogenne peptydy opioidowe. Generalnie uważa się, że dysfunkcja układu nagrody i dążenie organizmu do kompensowania tego defektu mogą być ważną przyczyną rozwoju uzależnienia (1). Jednak w uzależnieniu nie tylko sama nagroda, czyli bodziec powodujący subiektywne pozytywne odczucie, ma znaczenie decydujące, lecz raczej stopniowe narastanie jej pożądania i dążenie do jej zdobywania („chcenie” – *wanting*). Chodzi więc o zaburzenie motywacji, zgodnie z coraz szerzej akceptowaną teorią „sensytyzacji zachęty” (*incentive sensitization theory*) (2).

W procesie rozwoju uzależnienia duże znaczenie ma powstawanie tzw. wzmocnień wtórnych (*secondary reinforcers*), tj. bodźców warunkowych generowanych podczas warunkowania pawłowskiego, a także utrwalanie kompulsywnego nawyku bodziec–reakcja (*stimulus–response habit*), automatycznie uruchamiającego zachowania poszukiwawcze nakierowane na nagrodę (3). O niezwyklejnym znaczeniu procesów motywacji w działaniu narkotyków mogą świadczyć wyniki doświadczeń laboratoryjnych – kokaina dobrowolnie pobierana przez zwierzęta w procesie tzw. instrumentalnego samopodawania (*operant self-administration*) jest znacznie mniej toksyczna, niż kokaina w dawkach identycznych podawana przez eksperymentatora. Można zaryzykować twierdzenie, że narkotyki pobierane dobrowolnie i prowadzące do nadużywania i uzależnienia, wpisują się w naturalne mechanizmy motywacji i nagrody, związane z pozyskiwaniem nagród naturalnych, np. substancji potrzebnych dla funkcji życiowych (pokarmów), bodźców seksualnych czy innych bodźców o dużym znaczeniu dla funkcji organizmu.

Szczególnie interesująca i twórcza hipoteza powstawania uzależnienia, wysuwana w ostatnim dziesięcioleciu, utożsamia komórkowe i molekularne zjawiska, leżące u podstaw uzależnienia, z komórkowymi mechanizmami cechującymi proces uczenia. Wykryto mianowicie, że komórkowe i molekularne procesy uczenia występujące w komórkach hipokampa, np. długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP, *long term potentiation*), zachodzą w bardzo podobnej formie także w mezolimbicznym układzie nagrody (szczególnie w polu brzusznej nakrywki, *ventral tegmental area*, VTA) pod wpływem substancji uzależniających (4–8). Problem ten będzie szerzej omówiony w dalszej części artykułu.

Mezolimbiczny układ nagrody

Na uwagę zasługuje fakt, że większość znanych środków uzależniających nasila uwalnianie DA z zakończeń neuronów dopaminergicznych, których ciała komórkowe znajdują się w VTA, a aksony docierają m.in. do jądra półleżącego przegrody (*nucleus accumbens*, NAC) i kory przedczołowej (*frontal cortex*, FC) (1, 7, 9). Neurony VTA aktywowane są przez różnego rodzaju nagrody (tak przez nagrody naturalne, jak przez substancje psychoaktywne), sygnały warunkowe zapowiadające nagrody, jak też przez nowe, dotychczas nieznanne bodźce (także awersyjne). Sygnały warunkowe, kojarzone uprzednio z nagrodami, same stają się sygnałami uwalniającymi DA, podczas gdy sama nagroda po nich występująca traci takie właściwości. Jeśli jednak zapowiedziana nagroda nie pojawi się, aktywność bioelektryczna VTA gwałtownie spada. Neurony dopaminergiczne sygnalizują zatem błąd w ocenie bodźca: sygnał oceniany jako zapowiedź nagrody okazuje się w tym wypadku błędnie interpretowany (10). Odkrycie to ma duże znaczenie dla zrozumienia istoty działania substancji uzależniających: toniczna aktywacja neuronów VTA czy bezpośrednio uwalnianie DA z neuronów jest bowiem oceniane jako zwiastun nagrody („jest lepiej niż się spodziewamy”). Jak będzie to wyjaśnione dalej, u podłoża tej nadmiernej i przedłużającej się aktywacji transmisji dopaminergicznej w układzie nagrody leżą zjawiska przypominające

ładząco komórkowe procesy uczenia – przede wszystkim długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP).

Struktura VTA zawiera neurony dopaminergiczne i GABA-ergiczne, tworzące projekcję do NAC i FC. Neurony GABA-ergiczne tworzą także lokalne połączenia z neuronami dopaminergicznymi. Z obszaru FC docierają do VTA neurony glutaminianergiczne, wywierające wpływ aktywujący na neurony DA poprzez receptory NMDA i AMPA (4, 11).

Uzależnienie a zjawisko sensytyzacji. Rola VTA

Sensytyzacja jest zjawiskiem polegającym na stopniowym narastaniu niektórych działań – na przykład na aktywacji motorycznej – środków uzależniających (głównie psychostymulujących), podawanych zwierzętom w określonej sekwencji czasowej. I tak, codzienne podawanie amfetaminy prowadzi do progresywnego wzrostu aktywacji ruchowej (12). Zdaniem niektórych badaczy, nagradzające i aktywujące działania środków uzależniających związane są z tym samym podłożem neurobiologicznym (13). Mechanizm sensytyzacji wydaje się być również związany z progresywnym narastaniem „zachęcających” właściwości substancji uzależniających, zgodnie ze wspomnianą wcześniej popularną teorią „sensytyzacji zachęt” (*incentive sensitization theory*) Robinsona i Berridge’a (2). Teoria ta zakłada stopniowe zwiększanie, w miarę przedłużonego kontaktu z narkotykami, poszukiwawczych zachowań apetytywnych („chcenie”, *drug-wanting*), powiązanych ściśle z głodem narkotykowym i nawrotami zachowań addykcyjnych (patrz praca przeglądowa – 14).

Niemal wszystkie substancje uzależniające wywołują sensytyzację, którą łatwo wywołać u zwierząt w modelach laboratoryjnych. Zastanawiający jest czas występowania zjawiska, trwającego np. u szczurów do 1 roku (czyli przez połowę okresu życia zwierzęcia), zjawiska porównywalnego pod względem trwałości i skłonności do nawrotu, do głodu narkotykowego u ludzi.

Wiele informacji wskazuje, że sensytyzacja behawioralna związana jest przede wszystkim z przekaznictwem dopaminergicznym oraz glutaminianergicznym w strukturach NAC i VTA. Wiąże to jeszcze silniej ten proces ze zjawiskiem uzależnienia. Na przykład mikroiniekcje amfetaminy do VTA (lecz nie do NAC) wywołują sensytyzację, indukują też sensytyzację na obwodowo podaną kokainę i amfetaminę, a także morfinę. Z kolei uszkodzenie VTA i mezolimbicznego układu dopaminergicznego znosi sensytyzację (15, 16). Zdolność blokowania indukcji sensytyzacji przez amfetaminę wykazują natomiast antagoniści receptora NMDA, jak też antagoniści receptora dopaminergicznego D₁, podani bezpośrednio do VTA (17).

Ze wzrostem ekspresji podjednostki GluR1, tworzącej homomeryczne receptory AMPA w obrębie VTA, wiąże się rozwój sensytyzacji w trakcie działania substancji uzależniających (18). Rola receptorów glutaminianergicznym w zmianach plastycznych indukowanych substancjami uzależniającymi omówiona będzie dalej.

Długotrwałe plastyczne zmiany w układzie nerwowym, indukujące i podtrzymujące sensytyzację i powiązane ściśle z działaniem narkotyków, zlokalizowane są więc w szczególności w obrębie VTA.

Struktura VTA związana jest zatem zarówno z sensytyzacją, jak i z procesem uzależnienia, a więc z głodem narkotykowym oraz nawrotami poszukiwania i zażywania narkotyku (*reinstatement of drug seeking*) (4). Istotną rolę odgrywają w tym neurony dopaminergiczne, jak również glutaminianergiczne i opioidowe. Nawrót samopodawania instrumentalnego morfiny, a także kokainy, może być wywołany podaniem heroiny do VTA. Efekt ten nie występuje po uprzednim zablokowaniu receptora NMDA (4). Jak wspomniano, antagoniści NMDA podani systemowo, a także bezpośrednio do VTA, blokują rozwój sensytyzacji na kokainę, amfetaminę i morfinę (19, 20). Z kolei elektryczne drażnienie glutaminianergicznych neuronów kory przedczołowej (dających projekcję do VTA) uwrażliwia (sensytyzuje) zwierzęta na kokainę (21).

Jak wspomniano, charakter zmian w VTA na poziomie komórkowym jest analogiczny do tych, które występują w procesie uczenia w strukturze hipokampa. Dochodzi bowiem do indukcji „patologicznego” długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP), zjawiska, które obserwuje się w hipokampie i które wydaje się mieć ścisły związek z procesem tworzenia pamięci.

W artykule tym omówione będą podstawowe pojęcia dotyczące uczenia i pamięci, po czym dokonana będzie próba powiązania komórkowych i molekularnych zjawisk leżących u podstaw tych procesów z mechanizmem uzależnienia.

Klasyfikacja pamięci

Biorąc pod uwagę trwałość zjawiska można wyróżnić kilka typów pamięci: pamięć sensoryczną, roboczą, krótkotrwałą oraz długotrwałą. Pamięć sensoryczną charakteryzuje duża pojemność nadchodzących informacji, lecz bardzo krótki czas trwania (poniżej 1 sekundy). Służy do uzyskiwania w procesie percepcji informacji o docierających bodźcach. Pamięć krótkotrwała (*short term memory*, STM) przechowuje małe ilości informacji przez kilka do kilkunastu sekund i używana jest m.in. do wykorzystania informacji pobranej z puli pamięci długotrwałej czy rezultatów przetwarzania danych (np. obliczeń). Pamięć robocza, czyli bezpośrednia lub natychmiastowa, trwa do kilkunastu minut po poznaniu informacji i pozwala na jej odtwarzanie. Trwały magazyn zakodowanych śladów pamięciowych stanowi pamięć długotrwała (*long term memory*, LTM, określana też jako trwała lub wtórna), charakteryzująca się bardzo długim (w praktyce nieograniczonym) czasem przechowywania informacji i olbrzymią pojemnością. Podobno premier Indii, Indira Ghandi, potrafiła bezbłędnie, w kolejności zadawanych pytań, odpowiedzieć na pytania kilkudziesięciu posłów, a Seneka umiał zapamiętać i powtórzyć ponad tysiąc słów raz usłysanych.

Natura pamięci: pojęcia podstawowe

Engram, czyli ślad pamięciowy, można określić jako zmianę w układzie nerwowym wywołaną przejściowym pobudzeniem obwodów neuronalnych. Natura śladu pamięciowego nie została jednoznacznie określona, powszechnie uważa się, że

engramy pamięci krótkotrwałej i roboczej to sygnały elektryczne samowzbudzające się i płynące w zamkniętym obwodzie nerwowym. Silne zakłócenie czynności bioelektrycznej neuronów, spowodowane elektrowstrząsem, niszczy bowiem pamięć krótkotrwałą, lecz nie pamięć długotrwałą, związaną z procesami prowadzącymi do trwałych zmian w neuronach i obwodach nerwowych. Engramy są przenoszone z magazynów puli pamięci długotrwałej do puli pamięci roboczej w procesie przywoływania śladu pamięciowego. Z puli pamięci stabilnej, skonsolidowanej, ślad może zatem być przeniesiony do puli pamięci labilnej i następnie może, zależnie od sytuacji, podlegać ponownemu utrwaleniu (rekonsolidacji) lub wygaszeniu (22, 23).

Pamięć stabilna i labilna. Proces konsolidacji

Zasadniczo, pamięć występuje w dwóch podstawowych stanach – labilnym (STM) i stabilnym (LTM). Usunięcie z pamięci określonej wyuczonej informacji przez różne czynniki destrukcyjne może mieć miejsce tylko wtedy, gdy ślad pamięciowy znajduje się w tej pierwszej fazie, wkrótce po nauczaniu (STM) (lub po ponownym przywołaniu, o czym dalej). Takie działanie ma szok elektryczny oraz podanie środka hamującego syntezę białka (24, 23), lecz także zmuszenie do uczenia się nowego zadania natychmiast po wyuczeniu poprzedniego. Jeśli nowe zadanie będzie uczone po upływie kilku godzin od poprzedniego, to zatarcie poprzedniego śladu nie nastąpi (wg 23). Bezpośrednio po fazie uczenia ślad pamięciowy znajduje się więc w fazie niestabilnej (labilnej) jako pamięć krótkotrwała (STM) i jest podatny na destrukcję i wymazanie, np. za pomocą elektrowstrząsu. Jak wspomniano, w okresie późniejszym pamięć przechodzi w fazę stabilną, czyli długotrwałą (LTM), niewrażliwą na czynniki destrukcyjne. Proces przechodzenia w fazę stabilną nosi nazwę konsolidacji (22, 23). Ślad pamięciowy jest niestabilny jednak nie tylko wkrótce po uczeniu, lecz także po reaktywacji i przywołaniu go z uprzednio utworzonej puli pamięci stabilnej. Zjawiska konsolidacji, przywołania śladu pamięciowego oraz rekonsolidacji są złożone i wciąż jeszcze słabo poznane. Nie jest na przykład pewne, czy uszkodzenie śladu pamięciowego przez czynnik destrukcyjny (np. elektrowstrząs) polega na uszkodzeniu procesu konsolidacji czy jest wynikiem upośledzenia ponownego wywołania istniejącego śladu.

Uważa się, że konsolidacja może być związana z kilkoma odrębnymi procesami, które jednak nie muszą się wzajemnie wykluczać. Zgodnie z koncepcją „transferu śladu pamięciowego” (*trace transfer theory*) może on zostać przeniesiony do innego obszaru mózgu, np. z hipokampa do nowej kory (25). Z kolei teoria „modulacji śladu” (*modulation-of-consolidation theory*) zakłada przekształcenie śladu poprzez wpływy płynące z innych struktur mózgu lub oddziaływań układów hormonalnych (26). Trzecia koncepcja, nosząca nazwę „molekularnej teorii konsolidacji” (*molecular consolidation theory*), nie wdając się w neuroanatomiczne podłoże procesu, koncentruje się na procesach komórkowych i molekularnych, przekształcających ślad z formy labilnej w formę stabilną (23). Ta ostatnia z wymienionych koncepcji ma obecnie dość mocne uzasadnienie doświadczalne, szcze-

gólnie w zakresie roli syntezy białek neuronalnych w procesie konsolidacji. Nie wyklucza to, oczywiście, możliwości udziału transferu tak przekształconego śladu z hipokampa do *neocortex*. Znany wpływ hormonów na procesy syntezy białka wiąże też wspomnianą wyżej teorię „modulacji śladu” z teorią „molekularną”.

Uszkodzenie struktury hipokampa, jak też zablokowanie w niej syntezy białka za pomocą anizomycyny upośledza konsolidację pamięci odruchu unikania (*avoidance*) u szczurów (unikanie jednego z dwóch pomieszczeń urządzenia, w którym zwierzę otrzymało szok elektryczny) (23). Inne badania wykazały, że tworzenie śladu pamięciowego w hipokampie może podlegać silnym wpływom modulacyjnym, płynącym z ciała migdałowatego (*amygdala*) (23, 24, 27).

Możliwość usunięcia śladu pamięciowego przez szok elektryczny czy wskutek zahamowania syntezy białka może świadczyć, że podczas reaktywacji (w wyniku prezentacji tych samych bodźców i kontekstu co podczas pierwotnego treningu) tworzą się nowe ślady pamięciowe podatne w fazie labilnej na czynnik destrukcyjny. Istnieje jednak wiele wątpliwości: trudno bowiem odpowiedzieć na pytanie, dlaczego zwierzęta nie pamiętają poprzednio skonsolidowanych asocjacji, które nie powinny podlegać destrukcji. Niektórzy badacze postulują tworzenie się nowego śladu pamięciowego ilekroć pamięć jest reaktywowana (przywoływana). Za każdym razem mają powstawać nowe kopie pamięci, za czym, zdaniem autorów teorii, przemawia np. oporność na amnezję po uszkodzeniu hipokampa. Zatarła zostaje bowiem tylko część utworzonej puli. W procesie kolejnych reaktywacji i rekonsoolidacji pamięci tworzy się zatem wiele nowych śladów pamięciowych (*multiple trace hypothesis*). Teoria ta ma jednak wielu przeciwników, postulujących, że może chodzić raczej o tworzenie się nowych dróg przywoływania śladu (23).

Pamięć długotrwała – rola syntezy białka

Natura śladu pamięciowego zmienia się wraz z upływem czasu po uczeniu. Jak wspomniano, wkrótce po uczeniu ślad pamięciowy znajduje się w fazie labilnej przez krótki okres (STM) i następnie przechodzi w formę pamięci długotrwałej (LTM), czyli podlega konsolidacji (22, 24). Zastosowanie elektrowstrząsu niszczy ślad pamięciowy (powoduje amnezję), jeśli ma miejsce wkrótce po treningu (a więc w fazie STM), lecz pozostaje bez wpływu, jeśli nastąpi w okresie późniejszym, np. po 24 godzinach (w fazie LTM). Jeśli jednak po tak długim okresie przywoła się pamięć (np. za pomocą sygnału warunkowego) i następnie zastosuje wstrząs elektryczny to pojawi się amnezja (28).

Proces powstawania pamięci długotrwałej (LTM) wymaga syntezy białka w ściśle określonym przedziale czasowym po treningu lub reaktywacji pamięci. Na przykład odruch unikania wzmacniany strachem (bodźcem awersyjnym) nie zostanie zatarty zablokowaniem syntezy białka w ciele migdałowatym, jeśli inhibitor syntezy poda się po 4 godzinach lub później po uczeniu lub reaktywacji pamięci (23). Ulegnie jednak zatarciu, gdy syntezę białka zablokuje się wcześniej. Wyniki naszych własnych badań wskazują, że uczenie się instrumentalnego samopodawania

kokainy jest osłabione u szczurów, które po treningu otrzymywały inhibitor syntezy białka – cykloheksymid (29). Tak więc procesy strukturalne i funkcjonalne, zapewniające utworzenie pamięci długotrwałej wymagają syntezy białka *de novo*. Mniej pewna jest rola syntezy białka w procesie wygaszania (*extinction*) nabytej reakcji w wyniku zaprzestania wzmacniania sygnałów uprzednio kojarzonych z nagrodą. Najnowsze badania prowadzone w naszym laboratorium (30) wskazują, że istotną rolę odgrywa czas treningu wygaszania. Inhibitor syntezy białka blokuje wygaszanie, jeśli sesja treningowa jest długa i trwa 30 minut (lecz nie, gdy trwa tylko 5 minut), co może dowodzić, że w tym okresie następuje uczenie nowej sytuacji, wymagające syntezy białka *de novo*.

Procesy konsolidacji a rekonsolidacji. Aktywna i nieaktywna forma pamięci

Jak opisano wyżej, przywołana pamięć powraca na pewien czas do formy labilnej, podobnej do STM i następnie podlega ponownej konsolidacji czyli rekonsolidacji (przechodząc w formę LTM). Mechanizmy rekonsolidacji nie są wyjaśnione, proponowane są różne koncepcje. Miller i Marshall (31) sugerują, że podczas przywołania pamięć długotrwała (LTM) zostaje zniszczona i następnie „przepisana”. Nader i wsp. (23) podkreślają rolę syntezy białka w tworzeniu LTM w obu procesach – konsolidacji pierwotnej i rekonsolidacji. Jak opisano powyżej, na podstawie badań warunkowej reakcji strachu (*conditioned fear response*), proces ten funkcjonuje w określonych ramach czasowych. W okresie do 4 godzin następuje stabilizacja zmian morfologicznych leżących u podstawy LTM. Zmiany te stają się odporne na blokadę syntezy białka czy inne czynniki destrukcyjne. Ciekawym problemem jest mechanizm, w którym „oznakowane” zostają określone synapsy, związane z konsolidacją śladu pamięciowego. Uważa się, że podczas aktywacji zaopatrywane są w „etykietyki” molekularne, umożliwiające tworzenie połączeń presynaptyczno-postsynaptycznych (32, 33). Dołączenie kolejnej „etykietki” destabilizuje to połączenie, które może dalej funkcjonować jedynie przez krótki czas i dla odzyskania długotrwałej sprawności wymaga syntezy nowego białka (23).

Reaktywowana pamięć oraz nowe ślady pamięciowe wydają się działać na podobnych zasadach. Burzy to dość poważnie koncepcję, zgodnie z którą krytycznym czynnikiem określającym konsolidację jest wyłącznie czas upływający po treningu. Lewis (28) postuluje w związku z tym wyróżnienie tylko dwóch form pamięci – aktywnej (pamięć nowa i reaktywowana) oraz nieaktywnej (pamięć skonsolidowana i niereaktywowana). Klasyfikację tę proponuje Lewis w miejsce klasycznego dychotomicznego podziału na STM i LTM.

Pamięć a uzależnienia. Rola długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP)

Tworzenie się śladów pamięciowych może, zgodnie z opiniami wielu badaczy, być związane z procesem długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP). Najlepiej zjawisko LTP poznane jest na przykładzie transmisji neuronalnej w hip-

kampie. W strukturze tej kolaterale Schaeffera (odgałęzienia aksonów neuronów piramidowych pola CA3) tworzą synapsy glutaminianergiczne z neuronami piramidowymi pola CA1. Elektryczna stymulacja tężcowa (np. o częstotliwości 100 Hz) prowadzi do silnej i długotrwałej depolaryzacji komórek postsynaptycznych (34). W najczęściej stosowanych warunkach inkubacji skrawków hipokampa *in vitro*, można rejestrować LTP w formie długotrwałego (do 10 godzin) zwiększenia potencjału połowego. Szczególną rolę w tworzeniu LTP odgrywają jonotropowe receptory NMDA i jony wapnia. Aktywacja receptorów NMDA jest warunkiem wywołania LTP, dochodzi bowiem do aktywacji przewodnictwa wapniowego przez te kanały. Przewodnictwo to narasta w miarę depolaryzacji i sumowania czasowego prądów w neuronie postsynaptycznym w efekcie działania serii bodźców podczas stymulacji tężcowej. W wyniku lokalnego wzrostu stężenia jonów wapnia wewnątrz kolców dendrytycznych, na których zlokalizowane są pobudzane synapsy, uruchomiona zostaje kaskada procesów biochemicznych utrzymujących przez długi czas zwiększone przekąźnictwo synaptyczne.

Nowsze badania wskazują, że indukcja LTP zależy od obecności receptora AMPA w synapsach i od ekspresji podjednostki GluR1 tego receptora (35).

Proces LTP składa się z przynajmniej dwóch faz – wczesnej (*early LTP*) niezależnej od syntezy białka i późnej (*late LTP*) zależnej od syntezy białka. Zasadnicze znaczenie dla fazy wczesnej ma kinaza białkowa typu drugiego zależna od wapnia i kalmoduliny (CaMK II) oraz niektóre inne kinazy, takie jak kinaza białkowa A (PKA) i kinaza ERK. Za fazę późną odpowiedzialne są geny, których ekspresja indukowana jest przez cAMP za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego CREB (*cyclic AMP-related element binding protein*) (patrz 36).

Hipokamp jest strukturą bogato unerwioną przez neurony noradrenergiczne. Aktywacja receptora β -adrenergicznego w tej strukturze ma istotne znaczenie dla uruchomienia kaskady procesów komórkowych, prowadzących do indukcji LTP (37). Agoniści tego receptora sami nie są w stanie wywołać LTP, nasilają jednak efektywność bodźców podprogowych (stymulacji kolaterali Schaeffera), wywołujących LTP w obszarze CA1 (37).

Substancje uzależniające a „patologiczny” LTP

W ostatnim dziesięcioleciu coraz większą popularność uzyskuje koncepcja wiążąca mechanizm działania środków uzależniających z indukowaniem zmian zbliżonych do tych, które towarzyszą LTP (*LTP-like*). Niektórzy badacze określają to jako indukowanie „patologicznego” LTP w synapsach dopaminergicznego układu mezolimbicznego (4, 5, 6, 8, 38, 39). Podobnie jak w hipokampie, zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają receptory AMPA i NMDA. W szczególności narkotyki mogą wywoływać zmiany w przekąźnictwie glutaminianergicznym typowe dla indukowania LTP. Wykazano, na przykład, że podanie kokainy niemal dwukrotnie zwiększa stosunek receptorów AMPA/NMDA w neuronach dopaminergicznych VTA u szczurów (35). Zjawisko to nie występuje, jeśli uprzednio podany zostanie

antagonista receptorów NMDA. Nie dotyczy ono także innych, niedopaminergicznych neuronów VTA, np. GABA-ergicznych. Ma to istotne znaczenie, biorąc pod uwagę hamujący wpływ neuronów GABA na układ glutaminianergiczny. Podobne zmiany, polegające na wzroście stosunku AMPA/NMDA, obserwowano po podaniu morfiny, nikotyny i etanolu (39). Opioidy mogą przyczyniać się do indukowania LTP poprzez wpływ na neurony GABA-ergiczne. Wpływają bowiem hamująco na neurony GABA-ergiczne, co (biorąc pod uwagę hamujący wpływ tych neuronów na neurony dopaminergiczne) prowadzi do pobudzenia neuronów dopaminergicznych. Odhamowanie neuronów dopaminergicznych sprzyja tworzeniu LTP i sensytyzacji (40). Mechanizm zwiększenia stosunku receptorów AMPA/NMDA przez opioidy pozostaje jednak niejasny (4).

Tworzenie LTP i związana z tym sensytyzacja neuronów dopaminergicznych VTA może zatem stanowić zasadniczy mechanizm działania substancji uzależniających o kluczowym znaczeniu w rozwoju uzależnienia (4). Rola receptorów NMDA w tworzeniu patologicznego LTP w wyniku podania substancji uzależniających jest prawdopodobna, jakkolwiek wciąż wymaga ostatecznego potwierdzenia doświadczalnego (4).

Rola blokady długotrwałej depresji potencjału (LTD)

Wiele informacji wskazuje na związek między sensytyzacją, nasilonym uwalnianiem DA i zmianami w transmisji glutaminianergicznej w układzie mezolimbicznym (4). Wszystkie te zjawiska są charakterystyczne dla działania środków uzależniających. Niektórzy badacze podnoszą jeszcze jeden mechanizm wiążący plastyczne zmiany w receptorach glutaminianergicznych z uwalnianiem DA i sensytyzacją. Jest nim blokowanie długotrwałej depresji potencjału (*long-term depression*, LTD), procesu przeciwstawnego do LTP (41). Zablockowanie LTD może przyczynić się do nasilenia LTP, zwiększenia stosunku receptorów AMPA/NMDA i rozwoju sensytyzacji. Istotnie stwierdzono, że amfetamina (poprzez receptor D₂) hamuje LTD (42).

Stres a uzależnienia

Wiadomo, że nawroty uzależnienia występują łatwiej w sytuacjach stresowych (43). Doświadczenia na szczurach wykazały, że zarówno bodźce stresowe, jak i aktywacja receptora dla glikokortykoidów wywołują zmiany podobne do tych, które indukują środki uzależniające (np. nasilenie uwalniania DA w układzie mezolimbicznym i w prążkowiu). Stres indukuje także sensytyzację na działania amfetaminy i innych substancji uzależniających (17, 44). Trzeba podkreślić, że bodźce stresowe, podobnie jak środki uzależniające, zwiększają stosunek receptorów AMPA/NMDA, przy czym efekt ten jest blokowany przez antagonistów receptorów glikokortykoidowych (4). Tak więc zarówno stres, jak i środki uzależniające wydają się w podobny sposób modyfikować pobudzające synapsy w strukturze VTA (4).

Nowy krok w poznaniu mechanizmu uzależnienia?

Koncepcja wiążąca sensytyzację i rozwój uzależnienia ze zmianami plastycznymi w neuronach VTA – polegającymi na ekspresji podjednostki GluR1 receptora AMPA i zwiększeniu stosunku receptorów AMPA/NMDA – jest ciekawa i ma wielu zwolenników. Homomeryczne receptory AMPA, zawierające te podjednostki, charakteryzują się zwiększonym przewodnictwem wapniowym i wzrostem Ca^{2+} w neuronach. Istnieją dowody wskazujące, że takie zmiany mogą pojawiać się pod wpływem różnych substancji uzależniających, a także w wyniku stresu. Stanowiłyby zatem pewną wspólną „drogę końcową”, prowadzącą do rozwoju sensytyzacji i głodu narkotykowego.

Z przedstawionych wyżej faktów i rozważań wynika, że środki uzależniające o różnym profilu działań farmakologicznych (psychostymulanty, opioidy, nikotyna, alkohol) mają wspólny mechanizm działania prowadzącego do rozwoju uzależnienia. Jest nim zdolność wywoływania zmian plastycznych w neuronach VTA. U podstaw tych zmian może leżeć nasilonie przekąźnictwo glutaminianergiczne i względny lub bezwzględny wzrost liczby receptorów AMPA w stosunku do receptorów NMDA (zwiększenie stosunku AMPA/NMDA). Na poziomie molekularnym istotą zaburzenia może być nadmierna ekspresja podjednostki GluR1 receptora AMPA. Zmiana ta wiąże się z procesem sensytyzacji oraz indukowaniem patologicznego LTP w dopaminergicznych synapsach pobudzających układu mezolimbicznego. Istotne znaczenie ma fakt, że opisane zmiany i sensytyzacja nie dotyczy neuronów GABA-ergicznych i jest ograniczona do neuronów układu pobudzającego dopaminergicznego. Następuje zachwianie równowagi procesów hamowania i stymulacji, do czego dodatkowo przyczynia się blokowanie przez substancje uzależniające zjawiska LTD, przeciwnego do LTP.

Jest więc prawdopodobne, że środki uzależniające indukują powstanie „zależnego” od receptora NMDA zjawiska LTP w synapsach dopaminergicznych VTA. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań i gromadzenia dowodów eksperymentalnych. Wiele problemów wymaga wyjaśnienia. Nie wiadomo, na przykład, w jaki sposób rośnie proporcja receptorów AMPA/NMDA i nie ma pewności, czy aktywacja receptora NMDA jest niezbędna w inicjowaniu tego zjawiska (4). Duże znaczenie ma stwierdzenie, że bodźce stresowe wywołują podobne zmiany plastyczne w VTA, jak substancje uzależniające. Tłumaczy to zdolność stresu do wywoływania głodu narkotykowego i nawrotów. Rola receptorów glikokortykoidowych w tym procesie wymaga także wyjaśnienia.

Powstaje pytanie, czy zmiany plastyczne w neuronach dopaminergicznych układu mezolimbicznego, zbliżone w swej istocie do tych, które występują w hipokampie w związku z procesem uczenia, wyjaśniają zasadniczy mechanizm działania substancji uzależniających. Hipoteza ta jest atrakcyjna i kusząca, tłumaczy bowiem dość przekonująco wiele podstawowych zjawisk charakterystycznych dla uzależnienia. Dalsze badania nad powstawaniem zjawiska LTP i badania na poziomie komórkowym i molekularnym mogą wyjaśnić ten pasjonujący problem.

Czy perspektywa nowej strategii terapii uzależnień?

Wiedza o labilnej (STM) i stabilnej (LTM) formie pamięci nasuwa możliwość wywoływania pamięci związanej z narkotykiem i usuwania jej w czasie, gdy znajduje się w formie labilnej (a więc zanim ulegnie ponownej konsolidacji czyli rekonsolidacji).

Teoretycznie, rysuje się kilka sposobów wymazania tego „patologicznego” śladu pamięciowego. Jednym z nich może być zastosowanie inhibitora syntezy białka (rekonsolidacja może bowiem wymagać syntezy białka *de novo*). Pamięć labilną (nieskonsolidowaną) można usunąć także za pomocą elektrowstrząsu. Próby tego typu proponowane były już dawno (45) – polegały na wywoływaniu stanów i myśli psychopatologicznych i następczym stosowaniu elektrowstrząsu. Skuteczność tego typu terapii opisywano np. w przypadku leczenia zespołów obsesyjno-kompulsywnych (OCD) (22).

Oba podejścia obarczone są ryzykiem działań niepożądanych i nasuwają wiele zastrzeżeń natury lekarskiej i etycznej. Z tego względu należy się zastanowić nad metodami farmakologicznymi. Na przykład, ciekawą możliwością może być blokowanie kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Enzym ten bierze udział w tworzeniu nowych połączeń międzyneuronalnych, związanych z tworzeniem trwałych śladów pamięciowych. W badaniach na szczurach wykazano, że hamowanie aktywności ERK w strukturze jądra półleżącego przegrody za pomocą preparatu U0126 (podawanego bezpośrednio do tego jądra) hamowało rekonsolidację warunkowej preferencji miejsca (*place preference*), indukowaną kokainą (test ten pozwala na określenie działania nagradzającego narkotyku) (31). Dowodzi to, że silne ślady pamięciowe związane z narkotykiem mogą być w fazie rekonsolidacji podatne na zniszczenie przez inhibitor ERK. Osobiście uważam, że rekonsolidacja pamięci związanej z uzależnieniem może być szczególnie silna, jeśli weźmie się pod uwagę farmakologiczne cechy poszczególnych substancji uzależniających. Blokowanie ERK mogłoby mieć więc właściwości zabezpieczające przed rekonsolidacją śladów pamięciowych i pojawianiem się głodu narkotykowego.

Tworzenie LTP w neuronach VTA, głównego ogniwa układu nagrody, wydaje się mieć istotne znaczenie w rozwoju sensytyzacji, zjawiska mającego związek z mechanizmem uzależnienia, w tym z głodem narkotykowym i nawrotami. Wiadomo, że podanie antagonistów glutaminianu, jak również antagonistów kanału wapniowego L i antagonistów receptora dopaminergicznego D-1 zmniejsza objawy sensytyzacji (18). Blokowanie transmisji glutaminianergicznej, szczególnie receptora NMDA, wydaje się wciąż być niepozbawione aktualności. Większość znanych antagonistów receptora NMDA obarczona jest jednak poważnymi działaniami niepożądanymi.

W kaskadzie sygnałów wewnątrzkomórkowych – związanych z powstawaniem śladu pamięciowego w związku z napływem wapnia wskutek aktywacji receptora NMDA – ważną rolę odgrywa aktywacja kinaz białkowych, w tym wspomnianej

poprzednio kinazy zależnej od wapnia i kalmoduliny (CaMK II). Powodują one fosforylację białek, w tym także czynników transkrypcyjnych, takich jak CREB (*cyclic AMP response element binding protein*). Teoretycznie zablokowanie tej kaskady mogłoby powstrzymać lub zniszczyć rekonsolidację pamięci związanej z narkotykiem, trudno jednak przewidzieć niepożądane skutki takiej terapii.

Ciekawe implikacje terapeutyczne mogą wynikać z udziału receptorów β -adrenergicznych w mechanizmie tworzenia LTP, szczególnie tzw. „późnego” LTP (L-LTP), procesu zależnego od syntezy białka (37). Wykazano, na przykład, że antagonistą tych receptorów propranolol hamuje wzrost L-LTP w hipokampie szczura, indukowany nowymi bodźcami (46). Teoretycznie istnieje zatem możliwość tłumienia konsolidacji i rekonsolidacji patologicznych śladów pamięciowych, związanych z substancjami uzależniającymi za pomocą niektórych (przenikających przez barierę krew–mózg) środków β -adrenolitycznych. Możliwe byłoby także ewentualne połączenie działania leków β -adrenolitycznych z antagonistami receptora NMDA, takimi jak memantyna.

Modulacja LTP przez neurony adrenergiczne, we współdziałaniu z neuronami cholinergicznymi, prowadzi do aktywacji kinazy białkowej aktywowanej mitogেনem (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK). Ma to istotne znaczenie w indukowaniu LTP w hipokampie (47). Również i ten mechanizm otwiera teoretycznie pewne możliwości terapeutyczne.

Wydaje się, że nowsze badania, wiążące procesy pamięci z mechanizmem uzależnień, mogą pchnąć na nowe tory strategię farmakoterapii tych ciężkich zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Koob GF (2003) Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 442–452.
2. Robinson TE, Berridge KC (2001) Incentive sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103–114.
3. Everitt B, Dickinson A, Robbins TW (2001) The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Review*, 36, 129–138.
4. Kauer JA (2004) Learning mechanisms in addiction: Synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annual Review of Physiology*, 66, 447–475.
5. Nestler EJ (2001) Total recall – the memory of addiction. *Science*, 292, 2266–2267.
6. Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *National Reviews of Neuroscience*, 2, 119–128.
7. Nestler EJ (2002) Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 637–647.
8. Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *National Reviews of Neuroscience*, 2, 695–703.
9. Koob GF (1992) Drug of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177–184.
10. Schultz W (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191–197.

11. Wang T, French ED (1993) L-glutamate excitation of A10 dopamine neurons is preferentially mediated by activation of NMDA receptors: extra- and intracellular electrophysiological studies in brain slices. *Brain Research*, 627, 299–306.
12. White FJ, Kalivas PW (1998) Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 141–153.
13. Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulation theory of addiction. *Psychological Reviews*, 94, 469–492.
14. Kostowski W (2006) Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. *Alkoholizm i Narkomania*, 19, 139–168.
15. Vezina P (1993) Amphetamine injected into the ventral tegmental area sensitizes the nucleus accumbens dopaminergic response to systemic amphetamine. *Brain Research*, 605, 332–337.
16. Vezina P, Stewart J (1990) Amphetamine administration in the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens sensitizes rats to systemic morphine: lack of conditioned effects. *Brain Research*, 516, 99–106.
17. Kalivas PW, Stewart J (1991) Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research Review*, 16, 223–244.
18. Carlezon WA, Nestler E (2002) Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends in Neuroscience*, 25, 610–615.
19. Karler R, Calder LD, Chaudhry I, Turkkanis SA (1989) Blockade of “reverse” tolerance to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Science*, 45, 599–606.
20. Kalivas PW, Allessdatter JE (1993) Involvement of NMDA receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267, 486–495.
21. Schenk S, Snow S (1994) Sensitization to cocaine’s motor activating properties produced by electrical kindling of the medial prefrontal cortex but not of the hippocampus. *Brain Research*, 659, 17–22.
22. Nader K (2003) Memory traces unbound. *Trends in Neuroscience*, 26, 65–72.
23. Nader K, Schafe G, Le Doux JE (2000) Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722–726.
24. Mc Gaugh JL (1966) Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153, 1351–1358.
25. Squire R, Alvarez P (1995) Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 169–177.
26. Cahill L, McGaugh JL (1998) Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neuroscience*, 21, 294–299.
27. Mc Gaugh JL (2000) Memory – a century of consolidation. *Science*, 287, 248–251.
28. Lewis DJ (1979) Psychobiology of active and inactive memory. *Psychology Bulletin*, 86, 1054–1083.
29. Mierzejewski P, Siemiątkowski M, Radwańska K, Szyndler M, Bieńkowski P, Stefański R, Kaczmarek L, Kostowski W (2006) Cycloheximide impairs acquisition but not extinction of cocaine self-administration. *Neuropharmacology*, 51, 367–373.
30. Mierzejewski P, Olczak M, Rogowski A, Kostowski W, Samochowiec J, Filip M, Przeglaliński E, Bieńkowski P (2008) Effects of cycloheximide on extinction in an appetitively motivated operant conditioning task depend on re-exposure duration. *Neuroscience Letters*, 441, 307–310.
31. Miller CA, Marshall JF (2005) Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 47, 873–874.
32. Frey U, Morris RG (1997) Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385, 533–536.
33. Skangel-Kramska J (2007) Utrwalanie śladów pamięciowych w synapsach: przyczepianie etykietek. W: Przewłocka B. (red.) *Pamięć: od Neuronu do Kliniki*. XXIV Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Kraków, 45–54.
34. Larkman AU, Jack JJB (1995) Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 324–334.

35. Malinow R, Malenka RC (2002) AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annual Review in Neuroscience*, 25, 103–126.
36. Hess G (2007) Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne – współczesne poglądy. W: Przewłocka B. (red.) *Pamięć: od Neuronu do Kliniki*. XXIV Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Kraków, 17–23.
37. Gelinas J, Nguyen PV (2005) Beta-adrenergic receptor activation facilitates induction of a protein synthesis-dependent late phase of long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*, 25, 3294–3303.
38. White FJ (1996) Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annual Review in Neuroscience*, 16, 405–436.
39. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RD (2003) Drugs of abuse trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 37, 577–582.
40. Johnson S, North RA (1992) Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience*, 12, 483–488.
41. Nicoll R, Oliet S, Malenka R (1998) NMDA receptor-dependent and metabotropic glutamate receptor-dependent forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70, 62–67.
42. Jones S, Kornblum JL, Kauer JA (2000) Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 20, 5575–5580.
43. Brown SA, Vik P, Patterson TL, Grant I, Schuckit MA (1995) Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. *Journal of Studies on Alcoholism*, 56, 538–545.
44. Rivet JM, Stinius L, LeMoal M, Mormede P (1989) Behavioral sensitization to amphetamine is dependent on corticosteroid receptor activation. *Brain Research*, 498, 149–153.
45. Rubin RD (1976) Clinical use of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock: a conditioning hypothesis. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 21, 87–90.
46. Straube T, Korz V, Balschun D, Frey JU (2003) Requirement of β -adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *Journal of Physiology*, 552, 953–960.
47. Watanabe AM, Zaki P, O'Dell TJ (2000) Coactivation of β -adrenergic and cholinergic receptors enhances the induction of long-term potentiation and synergistically activates mitogen-activated protein kinase in the hippocampal CA1 region. *Journal of Neuroscience*, 20, 5924–5931.

Adres do korespondencji
Wojciech Kostowski
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: kostowski@ipin.edu.pl

otrzymano: 16.09.2008
przyjęto do druku: 20.02.2009