

Praca poglądowa*Review*

WOJCIECH KOSTOWSKI, ANNA WITANOWSKA

Podwójne oblicze GABA: hamowanie i pobudzenie*Two faces of GABA: inhibition and excitation*Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Zakład Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**STRESZCZENIE**

W mózgu dojrzałym GABA (kwas gamma-aminomasłowy) jest zasadniczo neuroprzebieźnikiem hamującym. Reguluje aktywność neuronów powodując hiperpolaryzację błony komórkowej. We wczesnym okresie postnatalnym GABA jest jednak głównie czynnikiem pobudzającym. Natura neuroprzebieźnictwa GABA-ergicznego jest determinowana gradientem elektrochemicznym dla Cl⁻ zależnym od stężenia tych jonów wewnątrz komórki. W określonych fazach okresu postnatalnego przebieźnictwo GABA-ergiczne zmienia się z pobudzającego na hamujące, w czym uczestniczy zmiana ekspresji transportera Cl⁻ sprzężonego z K⁺ (kotransportera KCC2).

Pobudzające (depolaryzujące) działanie GABA ma istotne znaczenie w procesie dojrzewania neuronów w okresie dojrzewania organizmu jak też dla dojrzewania nowo generowanych neuronów w organizmie dorosłym. GABA reguluje integrację synaptyczną tych neuronów z otaczającą siecią neuronalną.

Pobudzające działanie GABA może mieć także poważne znaczenie w mechanizmie padaczki. Neurony indukujące napady drgawkowe reagują na GABA pobudzeniem (depolaryzacją). Wykrycie drgawkotwórczego działania GABA może wyjaśnić, niekiedy opisywane, paradoksalne prokonwulsyjne efekty niektórych GABA-ergicznycy leków przeciwpadaczkowych.

GABA wywiera działanie depolaryzujące na neurony uszkodzone, co może prowadzić do wzrostu stężenia Ca²⁺ w komórkach i do procesu ekscytotoksycznego. Opisywano również pobudzający wpływ GABA na komórki neuroendokrynne i zwiększanie wydzielania insuliny z komórek β wysp trzustkowych oraz adrenaliny z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy.

Właściwości GABA nie powinno się zatem rozważać jedynie w kategoriach przebieźnika hamującego aktywność komórek nerwowych. Farmakologiczne i kliniczne konsekwencje nowego spojrzenia na ten aminokwas mogą okazać się poważne.

SUMMARY

GABA (γ -aminobutyric acid) is the primary inhibitory neurotransmitter in the adult brain. It regulated neuronal activity through hyperpolarization of the membrane potential. However, during early postnatal period, GABAergic transmission is excitatory. The nature of GABAergic neurotransmission is determined by the electrochemical gradient for Cl⁻, which depends on extra- and intracellular concentrations of chloride. During the postnatal period GABAergic transmission undergo from being excitatory to inhibitory. The switch of GABAergic responses is due to changes in expression of K⁺-coupled Cl⁻ transporter (KCC2 cotransporter).

Excitatory GABA action (i.e. membrane depolarization) is essential for morphological maturation of neurons in immature animals. GABA regulates also synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain.

GABA-induced excitation plays also a role in mechanism of epilepsy. Interneurons producing GABA together with aberrantly behaving population of pyramidal neurons in the hippocampus can precipitate epileptic seizures. The findings showing that GABA in some instances can be icogenic may explain why some antiepileptic GABA-promoting drugs, have occasionally been reported to be proconvulsant in clinical cases.

Further, GABA is able to induce depolarization in injured neurons thus leading to neuronal Ca²⁺ - dependent excitotoxicity.

GABA has also been found to evoke hormone release from neuroendocrine cells.

GABA-A receptor are expressed upon neuroendocrine cells such as insulin-secreting pancreatic β -cells and catecholamine-releasing adrenal chromaffin cells.

Thus, GABA can no longer be simply viewed as and inhibitory neurotransmitter which causes hyperpolarization of neuronal cells. The pharmacological and clinical consequences of excitatory properties of GABA seem to be of great importance.

Słowa kluczowe: GABA, hamowanie, pobudzenie, neurogeneza, padaczka

Key words: GABA, inhibition, excitation, neurogenesis, epilepsy

MECHANIZM HAMUJACEGO I POBUDZAJACEGO DZIAŁANIA GABA

Do niedawna jeszcze kwas gamma-aminomasłowy (GABA) kojarzony był wyłącznie z procesem hamowania w układzie nerwowym i wspólnie z glicyną uznawany był jako podstawowy neuroprzebieżnik (neurotransmitter) hamujący, równoważący pobudzające działanie takich przebieżników jak glutaminian czy acetylocholina. Działanie hamujące wywiera GABA poprzez dwa typy receptorów jonotropowych związanych z przepływem jonów chlorowych (GABA-A i GABA-C) oraz receptor metabotropowy (GABA-B) aktywujący kanał potasowy oraz hamujący kanał wapniowy (Bormann, 2000; Bowery and Enna, 2000).

Receptory jonotropowe GABA-A i GABA-C są kanałami jonowymi aktywowanymi przez agonistę (*ligand-operated ion channel*) i regulują napływ jonów Cl⁻ oraz HCO₃⁻ do komórki. Jeśli stężenie Cl⁻ wewnątrz komórki jest mniejsze od stanu równowagi elektrochemicznej, co zdarza się najczęściej w dorosłych neuronach, aktywacja wspomnianych receptorów powoduje hiperpolaryzację i zahamowanie czynności neuronu.

Nowsze badania wskazują jednak, że GABA nie może być jednoznacznie określany jako neuroprzebieżnik hamujący. W dojrzałym układzie nerwowym w organizmach dorosłych aminokwas ten pełni głównie funkcje hamujące, jednak we wczesnym okresie postnatalnym przebieżnictwo GABA-ergiczne ma charakter pobudzający i jest zdolne do depolaryzacji komórki i podwyższenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca²⁺, a nawet indukowania potencjału czynnościowego (Ganguly i wsp., 2001; Owens i wsp., 1996). GABA wywiera także działanie pobudzające w niektórych stanach patologicznych, szczególnie w padaczce, ma także wpływ pobudzający na dojrzałe komórki układu neuroendokrynnego (o czym dalej). Istnieją też doniesienia wskazujące, że GABA może działać pobudzająco na komórki nerwowe u zwierząt bezkręgowych takich jak owady i pajęczaki (Pfeiffer i wsp., 2009; Gisselmann i wsp., 2004)).

W końcowej fazie dojrzewania, w wielu regionach mózgu (hipokamp, kora mózgowa, podwzgórze) na-

stępuje zmiana właściwości przebieżnictwa GABA-ergicznego z pobudzającego na hamujący, co związane jest ze zmianą elektrochemicznego gradientu dla Cl⁻ i zmiany kierunku przepływu tych jonów. Następuje zmiana potencjału „odwrotnego” (*reversal potential* E_{GABA}) na bardziej polaryzujący (Owens i wsp., 1996; Ganguly i wsp., 2001). Ma to związek z ekspresją, omówionych niżej transporterów jonowych.

Ważną rolę w zmianie funkcji synapsy GABA-ergicznej z hamującej na pobudzającą odgrywa anhidraza węglanowa. Ta zmiana funkcji GABA ma znaczenie w mechanizmach transmisji synaptycznej i w procesie plastyczności synaptycznej (Sun i Alkon, 2001).

Charakter kanału Cl⁻ daje komórkom bardziej sprawne i oszczędne możliwości regulacyjne niż utrzymywanie wysokiego gradientu Na⁺, K⁺ oraz Ca²⁺, co wymaga użycia Na⁺ - K⁺ ATPA-zy i Ca²⁺ ATPA-zy wymagających dużego nakładu energii. Stężenie wewnątrzkomórkowe Cl⁻ jest regulowane przez dwa współdziałające transportery jonowe („kotransportery”) – kotransporter Na⁺ K⁺ 2Cl⁻ (NKCC1, wprowadzający chlor do komórki) oraz kotransporter K⁺ Cl⁻ (KCC2, usuwający chlor z komórki) (Ben Ari, 2002; Yamada i wsp., 2004). Wykazano, że następujące w okresie dojrzewania neuronów zmiany w poziomie mRNA, kodującego ekspresję transportera KCC2, korelują ze zmianą charakteru przebieżnictwa GABA-ergicznego z pobudzającego (depolaryzującego) na hamujący (polaryzujący) (Lamsa i wsp., 1999; Rivera i wsp., 1999; Vu i wsp., 2000).

ROLA GABA W PROCESIE NEUROGENEZY

Neurogeneza, czyli powstawanie nowych neuronów z komórek progenitorowych, ma miejsce głównie w zakręcie zębatym hipokampa (Cameron i wsp., 1993), strukturze niezwykle ważnej dla czynności poznawczych. Jak wspomniano, proces neurogenezy jest wrażliwy na impulsy dochodzące z otaczającej sieci neuronalnej. Różnicowanie komórek progenitorowych odbywa się dwustopniowo – od podobnych do gleju komórek progenitorowych pnia typu 1 do neuronalnych komórek progenitorowych typu 2. Komórki typu 2, pod

wpływem docierających impulsów neuronalnych, dają prawdopodobnie początek nowym neuronom. Szczególną rolę odgrywają tu dwa neuroprzekaźniki – GABA i glutaminian (Tozuka i wsp., 2005).

Neurogeneza w okresie dorosłym jest ważnym procesem warunkującym plastyczność mózgu i leży u podstawy zdolności regeneracyjnych (Kemperman i Gage, 1999; Ge i wsp., 2006). Nie wiadomo w jaki sposób nowopowstałe neurony integrują się z otaczającą je siecią neuronalną, przypuszcza się jednak, że decydujący wpływ wywierają impulsy przekazywane przez sąsiadujące neurony. Niedawno wykryto, w badaniach na skrawkach hipokampa myszy, niezwykle rolę GABA w tym procesie. Stwierdzono bowiem, że aminokwas ten wydzielany w pobliżu komórek progenitorowych, aktywuje je tonicznie jeszcze zanim zostaną one unerwione i zaopatrzone w synapsy (Ge i wsp., 2006). Mechanizm pobudzenia (depolaryzacji) nowo powstających neuronów wiąże się z wspomnianym poprzednio wysokim stężeniem jonów chloru we wnętrzu komórek. GABA wydaje się zatem odgrywać ważną, jeśli nie kluczową, rolę w integracji synaptycznej nowych neuronów. Depolaryzacja komórek progenitorowych prowadzi do wzrostu aktywacji kanału wapniowego regulowanego potencjałem i do zwiększenia stężenia Ca^{2+} we wnętrzu komórek. Jony wapnia uczestniczą z kolei w procesie indukowania ekspresji białka NeuroD, pozytywnego regulatora różnicowania neuronów. Wykazano na przykład ścisły związek NeuroD z różnicowaniem komórek ziarnistych w zakręcie zębatym hipokampa (Seki, 2002).

ZASKAKUJĄCA ROLA GABA W EPILEPTOGENEZIE

Padaczka jest jednym z częstszych schorzeń neurologicznych. Wywołana jest wzmoczoną pobudliwością neuronów, przejawiającą się masywnymi synchronicznymi wyładowaniami, obejmującymi znaczną liczbę neuronów. Coraz większa liczba dowodów doświadczalnych przemawia za tym, że neurony inicjujące wyładowania drgawkowe mają szczególne cechy sprawiające, że GABA wywiera na nie działanie pobudzające (depolaryzujące). W badaniach na skrawkach hipokampa uzyskanych od pacjentów cierpiących na padaczkę skroniową wykazano, że neurony w podkładce hipokampa (*subiculum*), regionie hipokampa unerwianym przez komórki z obszaru CA1 i tworzącym projekcję do kory skroniowej, indukują rytmiczne wyładowania, które mogą być zahamowane przez antagonistów GABA (Cohen i wsp., 2002). Neurony te, jak też neurony piramidowe generujące wyładowania

drgawkowe, reagują pobudzeniem (depolaryzacją) na GABA, cechuje je bowiem, jak wspomniano uprzednio, odmienny potencjał odwrotny (*reversal potential*).

Jak wspomniano, niedojrzałe komórki nerwowe reagują na GABA z reguły pobudzeniem, natomiast komórki dojrzałe mogą reagować dwojako – hamowaniem lub pobudzeniem. Pobudzeniem reagują nie tylko komórki dojrzałe indukujące wyładowania drgawkowe, lecz przede wszystkim, neurony juwenilne w obrębie hipokampa (Kohling i wsp., 2000). Ciekawe wyniki przyniosły badania na skrawkach hipokampa młodych i dojrzałych szczurów. Drażnienie tzw. kolaterali Shafiera wywołuje długotrwałe wyładowania typu gamma (30-120 Hz) w komórkach obszaru CA1 zarówno zwierząt młodych jak dorosłych, jednak u zwierząt młodych wyładowania drgawkowe pojawiają się często spontanicznie (Gloveli i wsp., 1995; Kohling i wsp., 2000). Wyładowania te ustępują po podaniu antagonisty receptora GABA-A bikukuliny, co dowodzi pobudzającego udziału GABA w generowaniu wspomnianych wyładowań (Kohling i wsp., 2000). Przypuszcza się, że uwalnianie GABA z interneuronów powoduje depolaryzację i wyładowania drgawkowe. Niektórzy badacze uważają, że GABA działać może też pośrednio nie poprzez indukowanie depolaryzacji, lecz w wyniku redukcji procesów hamowania (Higashima i wsp., 1996). Powstaje pytanie, na które wciąż poszukuje się zadowalającej odpowiedzi: dlaczego w pewnych okolicznościach GABA ma właściwości drgawkotwórcze i dlaczego niektóre wyładowania są blokowane przez powszechnie znany środek drgawkotwórczy, bikukulinę?

Komórkowy i molekularny mechanizm depolaryzującego działania GABA w obszarze CA1 hipokampa nie został dostatecznie poznany. Ważną, chociaż nie wyłączną rolę, może odgrywać słaba ekspresja białka kotransportera, wymieniającego jony potasu na jony chloru ($KCC2K^+/Cl^-$), co prowadzi do przeładowania wnętrza neuronu chlorem.

Niewątpliwie, badania nad rolą GABA w mechanizmie wyładowań konwulsyjnych w strukturze hipokampa mogą pomóc w zrozumieniu złożonego mechanizmu powstawania wyładowań drgawkowych i pomóc w odpowiedzi na wiele pytań, w tym na wspomniane powyżej: dlaczego niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą niekiedy w sposób paradoksalny działać prodrgawkowo (Elger i wsp., 1998).

REAKCJA NEURONÓW USZKODZONYCH NA GABA

Neurony uszkodzone wskutek niedotlenienia lub mechanicznego urazu mogą reagować inaczej na

neuroprzekazniki hamujące (GABA i glicynę) niż neurony normalne. Nabierają one w pewnym sensie cech komórek niedojrzałych, mianowicie mają niską ekspresję kotransportera KCC2 i wysokie stężenie Cl⁻ we wnętrzu komórki. Na przykład wykazano, że uszkodzenie neuronów motorycznych nerwu błędnego na skutek aksonotomii, prowadzi do zmiany reakcji na agonistów GABA. Podanie muscimolu (agonisty receptora GABA-A) wywołuje w tych neuronach depolaryzację i podnosi poziom Ca²⁺ w komórce. W neuronach uszkodzonych stwierdzono obniżenie poziomu mRNA, odpowiedzialnego za ekspresję wspomnianego kotransportera KCC2 (Nabekura i wsp., 2002).

Pobudzający wpływ GABA (a także glicyny) na uszkodzone neurony i związane z tym przeładowanie komórek wapniem może stanowić ważny mechanizm, prowadzący do niszczenia neuronów w procesie ekscytotoksyczności, tak jak to ma miejsce w przypadku nadmiernego działania glutaminianu.

Z drugiej strony, pobudzające działanie GABA i związków GABA-ergicznych może być związane z opisywanym niekiedy paradoksalnym działaniem pobudzającym tych związków w stanach śpiączki, wywołanej niedotlenieniem lub urazem mózgu.

POBUDZAJĄCE DZIAŁANIE GABA NA UKŁAD NEUROENDOKRYNNY

Receptory GABA-A występują w różnych komórkach neuroendokrynnych, w szczególności komórkach β trzustkowych wydzielających insulinę oraz w komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy wydzielających adrenalinę (Peters i wsp., 1989; Glassmeier i wsp., 1998). Komórki β trzustki, a także komórki *insulinoma* zawierają synapsy GABA-ergiczne, podanie GABA wywołuje depolaryzację warunkującą aktywację kanałów wapniowych i uwalnianie insuliny (Glassmeier i wsp., 1998). Nie jest jednak ostatecznie wyjaśnione czy fizjologiczne ilości wydzielanego GABA są wystarczające dla wywołania depolaryzacji wspomnianych komórek trzustki, chociaż taka możliwość jest wysoce prawdopodobna. W związku z tym należy się liczyć, że modulacja farmakologiczna receptorów GABA-A (pochodne benzodiazepiny, niektóre neurosteroidy, etanol) może w sposób istotny wpływać na wydzielanie insuliny.

Szczególnie wyraźnie i jednoznacznie pobudzająco działa GABA na komórki chromochłonne rdzenia nadnerczy, w których wywołuje depolaryzację i zwiększa stężenie Ca²⁺ we wnętrzu komórki (Peters i wsp., 1989; Doroshenko, 1989). Prowadzi to w konsekwen-

cji do uwalniania adrenaliny. W rdzeniu nadnerczy wykryto bogatą sieć włókien nerwowych zawierających GABA (Kataoka i wsp., 1986), które najprawdopodobniej uczestniczą w uwalnianiu wspomnianej katecholaminy. Istotnie, drażnienie elektryczne nerwu trzewnego wywołuje uwalnianie adrenaliny z nadnerczy psa, a efekt ten jest blokowany przez antagonistę receptora GABA-A bikukulinę (Kataoka i wsp., 1986). Dowodzi to udziału receptorów GABA-A w wydzielaniu adrenaliny. Odkrycie to ma poważne znaczenie nie tylko poznawcze lecz również praktyczne. Duża grupa leków przeciwlękowych i sedatywno-nasennych, jakimi są pochodne benzodiazepiny, stosowane są szeroko w celu redukcji lęku i napięcia. Trzeba jednak zauważyć, że uwalniana przez nie adrenalina jest głównym „hormonem stresu”, działanie tej grupy leków może zawierać zatem istotny element niepożądany. Mogą się z tym wiązać np. znane paradoksalne reakcje na pochodne benzodiazepiny.

IMPLIKACJE TERAPEUTYCZNE POBUDZAJĄCEGO DZIAŁANIA GABA

Konsekwencje poznawcze i praktyczne dwojakiego działania GABA są bardzo poważne i nasuwają interesujące wnioski terapeutyczne. Na pierwszym miejscu należy niewątpliwie poruszyć sprawę znanych, lecz wciąż trudnych do wyjaśnienia, paradoksalnych działań leków GABA-ergicznych, szczególnie z grupy pochodnych benzodiazepiny. Opisywane reakcje paradoksalne, mogące niekiedy wystąpić po podaniu tych leków, takie jak nadmierne pobudzenie, zwiększone napięcie i wzmożona agresywność, mogą również mieć związek z depolaryzującym i stymulującym ich działaniem na określone subpopulacje neuronów.

Podobny mechanizm może leżeć u podstaw paradoksalnego prodrógawkowego działania leków GABA-ergicznych w niektórych przypadkach padaczki. Można postawić hipotezę, że w sytuacjach tych istnieje grupa neuronów o szczególnych, wspomnianych uprzednio, cechach elektrofizjologicznych, sprawiających, że reagują one na leki GABA-ergiczne nie hamowaniem lecz pobudzeniem.

Mając na względzie pobudzające działanie GABA warto wspomnieć o pojedynczych doniesieniach przejściowego budzenia ze stanu śpiączki pourazowej i poudarowej po podaniu środków GABA-ergicznych, takich jak zolpidem, selektywny agonista receptora GABA-benzodiazepinowego (Shames and Ring, 2008; Nei, 2006). Można postawić hipotezę, że lek, działający z reguły nasennie i hamujący neurony normalne, jest zdolny do aktywacji (depolaryzacji) neuronów

zmienionych w procesie patologicznym. Pobudzające działanie GABA może więc w pewnych sytuacjach okazać się korzystne. Szczególnie fascynujące możliwości GABA wiązać się jednak mogą z jego działaniem na komórki w okresie neurorozwojowym oraz na komórki progenitorowe.

Niektóre paradoksalne działania leków GABA-ergicznych, takie jak nadmierne pobudzenie, napięcie czy agresywność mogą wiązać się także ze wspomnianym stymulującym wpływem na komórki neuroendokrynne i z uwalnianiem adrenaliny. Poza komórkami chromochłonnymi rdzenia nadnerczy adrenalina może być również uwalniana z niektórych neuronów rdzenia przedłużonego (Kataoka i wsp., 1986).

Jak wspomniano, w okresie neurorozwojowym GABA wywiera z reguły działanie pobudzające wskutek depolaryzacji komórki. Ma to prawdopodobnie znaczenie w dojrzewaniu neuronów i przekształcaniu embrionalnych komórek progenitorowych w ukształtowane komórki nerwowe. Obok glutaminianu stanowi GABA niezwykle ważny czynnik regulujący proces neurogenezy. Czy, i w jakim stopniu, może to mieć znaczenie praktyczne, np. w pobudzaniu procesów regeneracyjnych mózgu, pokaże najbliższa przyszłość. Problem jest złożony, biorąc choćby pod uwagę dwojakie, tzn. hamujące bądź aktywujące działanie GABA, zależnie od omówionych poprzednio cech komórki.

GABA może działać depolaryzująco na neurony uszkodzone, co prowadzi do wzrostu stężenia Ca^{2+} w komórkach i stwarza zagrożenie pogłębieniem uszkodzenia na skutek ekscytotoksyczności. Z drugiej strony jednak wiadomo, że GABA może stymulować komórki głejowe, które uczestniczą w integracji procesów neuroprzebiegu i mogą mieć znaczenie w procesach rekonstrukcji tkanki nerwowej po uszkodzeniu (Hansson i Ronbacka, 2003). Sprawa nie jest więc jednoznaczna.

Interesujące wnioski praktyczne nasuwać może paradoksalne działanie GABA i jego agonistów na komórki neuroendokrynne. Uwalnianie adrenaliny z komórek rdzenia nadnerczy kładzie pewien cień na terapeutyczne zalety benzodiazepin jako leków przeciwstresowych i przeciwłękowych. W działaniu ich mieści się bowiem element zasadniczo niepożądanym, mogący ujawnić się w pewnych sytuacjach. Nie jest on jednak najwidoczniej dyskwalifikujący działanie tej wciąż powszechnie używanej grupy leków psychotropowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development : the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 728-739.
2. Bormann J. The "ABC" of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 16-19.
3. Bowery NG, Enna SJ. Gamma-aminobutyric acid B receptors: first of the functional metabotropic heteroizomers. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 2-7.
4. Cameron HA, Wooley CS, McEven BS, Gould S. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993; 56: 337-344.
5. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S i wsp. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science* 2002; 298: 1418-1421.
6. Doroshenko PA. Gamma-aminobutyric acid elevates cytosolic Ca^{2+} in bovine chromaffin cells. *Neurosci Lett* 1989; 25: 83-87.
7. Elger CE, Bauer J, Scherrmann J, Widman G. Aggravation of focal epileptic seizures by antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 3): 15-18.
8. Ganguly K, Schinder AF, Wong ST, Poo M. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABA-ergic responses from excitation to inhibition. *Cell* 2001; 105: 521-532.
9. Ge S, Goh ELK, Sailor K i wsp. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 2006; 439: 589-593.
10. Gisselmann G, Plonka J, Pusch H, Hatt H. *Drosophila melanogaster* and LCCH3 subunits form heteromultimeric GABA-gated cation channels. *Brit J Pharmacol* 2004; 142: 409-413.
11. Glassmeier G, Hopfner M, Buhr H i wsp. Expression of functional GABA-A receptors in isolated human insulinoma cells. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 17: 241-248.
12. Gloveli T, Albrecht D, Heinemann U. Properties of low Mg^{2+} induced epileptiform activity in rat hippocampal and entorhinal cortex slices during adolescence. *Brain Res Dev* 1995; 87: 145-152.
13. Hansson E, Ronnback J. Glial neuronal signaling in the central nervous system. *FASEB J* 2003; 17: 341-348.
14. Higashima M, Kinoshita H, Yamaguchi N, Koshito Y. Activation of GABA-ergic function necessary for afterdischarge generation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1996; 207: 101-104.
15. Kemperman G, Gage FH. New nerve cells for the adult brain. *Sci Am* 1999; 280: 48-53.
16. Kataoka Y, Fujimoto M, Alho H i wsp. Intrinsic gamma aminobutyric acid receptors modulate the release of catecholamine from canine adrenal gland in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 584-590.
17. Kohling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JGR. Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABA-A receptor mediated oscillations. *J Neurosci* 2000; 15: 6820-6829.
18. Kohling R. GABA becomes exciting. *Science* 2002; 298: 1350-1351.
19. Lamsa K, Pirvola U, Saarma M, Kaila K. The K/Cl co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999; 397: 251-256.
20. Nabekura J, Ueno T, Okabe A i wsp. Reduction of KCC2 expression and GABA-A receptor-mediated excitation after in vivo axonal injury. *J Neurosci* 2002; 22: 4412-4417.
21. Nei K. Drug-induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation* 2006; 21: 23-28.
22. Owens D, Boyce LH, Davis MB, Kriegstein A. Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated patch recording and calcium imaging. *J Neurosci* 1996; 16: 6414-6423,

23. Peters JA, Lambert JJ, Cottrell GA. An electrophysiological investigation of the characteristics and function of GABA-A receptors in bovine adrenomedullary chromaffin cells. *Pflügers Arch* 1989; 415: 95-103.
24. Pfeiffer K, Panek I, Hogre U i wsp. Random stimulation of spider mechanosensory neurons reveals long-lasting excitation by GABA and muscimol. *J Neurophysiol* 2009; 101: 54-66.
25. Rivera C, Volpio J, Payne JA i wsp. The K-Cl co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999; 397: 251-256.
26. Seki T. Expression patterns of immature neuronal markers PSA-NCAM, CRMP-4 and NeuroD in the hippocampus of young adult and aged rodents. *J Neurosci Res* 2002; 70: 327-334.
27. Shames J, Ring H. Transient reversal of anoxic brain injury-related minimally conscious state after zolpidem administration: A case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 386-388.
28. Sun MK, Alkon DL. Pharmacological enhancement of synaptic efficacy, spatial learning, and memory through carbonic anhydrase activation in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 961-967.
29. Tozuka Y, Fukuda S, Namba T, Seki T, Hisatsune T. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron* 2005; 47: 803-815.
30. Vu TQ, Payne JA, Copenhagen DR. Localization and developmental expression patterns of the neuronal K-Cl cotransporter (KCC2) in the rat retina. *J Neurosci* 2000; 20: 1414-1423.
31. Yamada J, Okabe A, Toyoda H i wsp. Cl⁻ uptake promoting depolarizing GABA actions in immature rat neocortical neurons is mediated by NKCC1. *J Physiol* 2004; 15: 829-841.

Adres korespondencyjny:

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9

02-957 Warszawa

tel 22 4582624, fax 22 8427644, kostowsk@ipin.edu.pl
