

## Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

JERZY VETULANI

### **PAMIĘĆ: podstawy neurobiologiczne i możliwości wspomagania**

*Memory: neurobiological bases and possibilities of enhancement*

Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

#### **STRESZCZENIE**

Pamięć jest zjawiskiem o określonym podłożu neurobiologicznym, umożliwiającym podejmowanie decyzji w oparciu o wcześniejsze doświadczenia. Jej walor przystosowawczy spowodował bardzo wczesne pojawienie się w ewolucji. Pamięć polega na tworzeniu reprezentacji otoczenia – śladów pamięciowych, czyli engramów, ich składowaniu, przywoływaniu i przetwarzaniu. Jest tworzona w trzech etapach o różnej trwałości engramu: pamięć sensoryczna (około sekundy), pamięć robocza (około 30 sekund) i pamięć trwała, z dwoma podtypami: szybko tworzona, raczej labilna, pamięć krótkotrwała (do kilku godzin) i silnie skonsolidowana pamięć długotrwała (lata i dekady). Różnego typu reprezentacje są, w zależności od ich charakteru, przechowywane bądź jako świadoma i łatwa do przekazywania, ale mogąca ulegać zatarciu pamięć deklaratywna (dalej dzielona na semantyczną, epizodyczną i – czasem dodatkowo – autobiograficzną) oraz jako działająca poza świadomością, trudna do zwerbalizowania ale bardzo trwała pamięć proceduralna. Engramy różnych typów pamięci mają różną naturę. Ślady pamięci długotrwałej są zapisane w zmianach sieci neuronalnych, wywołanych tworzeniem nowych białek po aktywacji ekspresji odpowiednich genów, do której dochodzi po pobudzeniu neuronów w wyniku równoczesnego uwalniania glutaminianu i uwalniania neuroprzekaźników monoaminowych, co prowadzi do fosforylacji i uaktywnienia białek promotorowych sterujących aktywnością genomu. Powstałe engramy posiadają pewną lokalizację w korze mózgowej, ale są dostatecznie rozproszone, aby mogły przeżyć utratę wielu neuronów. W mózgu ssaków istnieją trzy komplementarne, przenikające się systemy pamięci, których centrum stanowią hipokamp, prążkowie oraz zespół jąder migdałowatych, sterujące odpowiednio pamięcią przestrzenną i deklaratywną, motoryczną oraz emocjonalną. Dzięki badaniom modeli zwierzęcych wykryto molekularne i biochemiczne aspekty tworzenia engramu. Znajomość ich pozwala proponować nowe metody farmakologiczne leczenia patologicznych deficytów poznawczych i usprawniania pamięci osób zdrowych.

#### **SUMMARY**

Memory is a phenomenon of defined neurobiological substrate, enabling undertaking decisions basing on past experience. Owing to its adaptive value it appeared early in the evolution. Memory consists in creating of engrams – the representations of environmental events, and their storage, recall and processing. It is formed in three stages of different nature and duration of the engram: sensory memory (1 s), working memory (approximately 30 s) and durable memory, subdivided into rapidly formed, rather labile short-term memory (up to few hours) and strongly consolidated long-term memory (years and decades). Representations of various type are, depending on their kind, stored either as prone to amnesia explicit declarative memory (subdivided into semantic, episodic and autobiographic), or as implicit, difficult to verbalization, amnesia-resistant procedural memory. The nature of engrams of various types of memory differs. The engrams of long-term memory are stored in changes in the neuronal network, induced by formation of new proteins after activation of expression of various genes resulting from simultaneous stimulation of neurons by glutamate and a monoamine neurotransmitter, leading to phosphorylation and activation of promoters controlling genome. The engrams are localized in the cortex but are sufficiently dispersed to survive the loss of a part on neurons in the network. In the mammalian brain there exist three complementary memory systems, centered on the hippocampus, striatum and amygdala, and involved respectively in spatial and declarative, motor and emotional memory. Studies on animal models have revealed molecular and biochemical aspects of engram formation. On this base the pharmacotherapy of pathological cognitive deficits and methods for enhancement of normal memory may be proposed.

Pamięć jest zjawiskiem fascynującym i od zarania dziejów była przedmiotem mitów. Według Greków pamięć została ofiarowana ludziom przez siostrę Prometeusza, piękną złotowłosą córkę Uranosa i Gai. Tytanię Mnemosine. Poza darem pamięci nauczyła ludzi jak korzystać z rozumu, nadała nazwy wszelkim rzeczom, aby można było przekazywać wiedzę o świecie. Jawi się nam wobec tego jako bogini poznania, pani funkcji kognitywnych.

Pamięcią interesowali się oczywiście filozofowie, od Parmenudesa i Platona, który ostatni uważał, że jest ona podobna do tabliczki woskowej, zapisywanej rylcem, na której z czasem pismo się zaciera. Istotny wkład w rozumienie pamięci i jej znaczenia wnosili wielcy myśliciele, od Arystotelesa, który w 350 r p.n.e. napisał „O pamięci i przypominaniu” [Perí mnemes kai anamnéseos] (8) po Jana Pawła II, który obdarował nas „Pamięcią i tożsamością” (60). Arystoteles uważał, że pamięć, umieszczana zresztą przezeń w sercu, bierze się z pewnego porządku myśli („Zjawisko przypominania, jakiego doświadczamy, jest spowodowane tym, że każda myśl ze swej natury posiada inną, która następuje po niej we właściwym porządku”) i myśl tę podejmuje po ponad dwóch tysiącach lat William James („Sposób, w którym ciągi wyobrażeń i przemyśleń następują po sobie w trakcie myślenia, niespokojny lot jednej idei za drugą, przeskoki naszych myśli pomiędzy oddalonymi biegunami,... Problemem postawionym przez filozofów jest ustalenie zasad połączenia między myślami, które wydają się pączkować jedne z drugich, aby wyjaśnić ich prawidłowe następstwo lub współistnienie”). James zauważył też, że „sztuka przypominania jest sztuką myślenia” (59).

Dla biologa pamięć jest zjawiskiem o określonym, chociaż nie do końca poznanim podłożu neurobiologicznym, umożliwiającym podejmowanie decyzji w oparciu o wcześniejsze doświadczenia. Jest to oczywiście niesłychanie korzystna właściwość w walce o byt, a jej wysoki walor przystosowawczy spowodował wczesne pojawienie się pamięci w ewolucji zwierząt: pamięć i zdolność uczenia występuje już u najniższych wolno żyjących tkankowców, takich jak przedstawiciel płazińców – wyplawek. Fakt, że tak prymitywne zwierzę można nauczyć odruchów warunkowych przedstawił po raz pierwszy holenderski uczonec P. Van Oye w roku 1920 (82), wyniki swoje jednak opublikował, w języku ojczystym, w związku z czym popadły one w niepamięć, i dopiero 35 lat później McConnel (116) doniósł, że wyplawek brązowy *Dugesia dorotocephala* może się uczyć metodami klasycznego warunkowania. Jego późniejsza praca, w której twierdził, że wyplawki

mogą uczyć się przez kanibalizm (McConnel 1962) (81), obudziła wiele kontrowersji i wyniki te nie zostały ostatecznie potwierdzone (68). Niemniej była ona ważnym elementem w próbie sformułowania hipotezy, że ślad pamięciowy posiada naturę chemiczną. Wczesne wyniki prac nad pamięcią wyplawków podsumowali McConnel (1966) (82) i Jacobson i wsp. (1966) (58), a chociaż entuzjazm do tego modelu doświadczalnego znacznie opadł w ciągu następnej dekady, warunkowanie wyplawków jest wciąż jednym z eksperymentów na lekcjach biologii w USA.

## RODZAJE PAMIĘCI

Już w XIX wieku wiedziano, że pamięć nie jest zjawiskiem jednolitym, a w 1804 r. Maine de Biran (1929) (79) (cyt za Squire 2004) (112) rozróżnił pamięć mechaniczną, zmysłową i reprezentacyjną, McDougall (1923) (83) wprowadził pojęcie pamięci jawnej i uwikłanej a Tolman (1948) (117) szczegółowo dyskutował różne rodzaje pamięci. Obecnie istnieje wiele systemów klasyfikacji pamięci, niezupełnie spójnych. Proponują tutaj, opierając się w dużej mierze na książce Fitcha (2004) (45), pewien system, opierający się na naszych wyobrażeniach, jak jest tworzona pamięć. System ten zakłada, że nabywanie pamięci polega na tworzeniu śladów pamięciowych – engramów – na podstawie uzyskanych informacji. Informacje są pobierane z otoczenia dzięki zmysłom i muszą być odpowiednio kodowane i przechowywane w formie symbolicznej reprezentacji w ośrodkowym układzie nerwowym.

Kodowanie to sposób modyfikacji informacji tak, aby była gotowa do zapamiętania – wrażenie zmysłowe zostaje podmienione na reprezentację mentalną – ślad pamięciowy, czyli engram. Jest to analogiczne do działania komputera, który koduje impulsy płynące z klawiatury, przekładając je na swój język elektroniczny. Te reprezentacje mentalne mają jednak określony wymiar materialny i aby przetrwać są składowane w różnych częściach mózgu (98) w formie zaburzeń pierwotnych połączeń synaptycznych – sieci neuronalnych. Informacje są odnotowane w postaci zmian wielkości, kształtu, aktywności metabolicznej oraz siły połączeń neuronów (114). Odpowiada to zapisowi informacji na twardej dysku komputera. Składowanie informacji nie oznacza jeszcze końca zadania – aby była ona przydatna musi istnieć metoda jej wydobywania z magazynu – przywołania.

Shiffrin i Atkinson (1969) (110) założyli, że pamięć tworzy się w trzech etapach. Pierwsza

powstaje bardzo ulotna pamięć sensoryczna – przechowanie informacji dostarczonych poprzez zmysły. Engram pamięci sensorycznej trwa około sekundy – dostatecznie długo, aby zapewnić poczucie ciągłości, ale na tyle krótko, żeby nie przeszkadzać w odbiorze następnych wrażeń. Informacje zachowują się dłużej tylko, gdy zostaną umieszczone w tworzonej w drugim etapie w pamięci roboczej (zwanej też operacyjną) (9, 10). Engramy tej pamięci, nazwanej też czasem krótkotrwałą (co jednak jest raczej błędem, gdyż prowadzi do niejasności – za pamięć krótkotrwałą uważam pierwszą fazę pamięci trwałej), mogą przetrwać zazwyczaj nie wiele ponad 30 sekund. Uważa się, że pamięć robocza zawiera pewne podsystemy, opracowujące odrębnie dane wzrokowo-przestrzenne, werbalne i wykonawcze, w których dokonuje się np. rozumienie słów, albo rozumowanie (109, 127). W pamięci roboczej zachowują się aktualne doznania, ale także do niej przechodzą engramy z następnego rodzaju pamięci, pamięci trwałej. Pamięć robocza, służy więc z jednej strony do przejściowego magazynowania informacji, a z drugiej do wykonywania wszelkiego rodzaju obliczeń i porównań, służących ostatecznie podejmowaniu decyzji o zachowaniu.

Trzecia faza tworzenia pamięci: przechodzenie engramu pamięci roboczej do trwałej i magazynowanie tak, aby mogła być użyta później, nosi nazwę konsolidacji. Jest to proces analogiczny z zapisywaniem danych na twardym dysku komputera. Proces konsolidacji jest złożony i wiadomo, że aby wspomnienie było trwałe, musi upłynąć jeszcze pewien czas, bo przez pewien okres po treningu powstałe świeże engramy pamięci trwałej łatwo zaburzyć (42). Taki typ konsolidacji, w którym engram pamięci trwałej może być wymazany w przypadku przeciwnego doświadczenia albo wzmocniony w wyniku doświadczenia potwierdzającego zapewnia, że tylko ważne informacje zostaną przechowane trwale (28, 86). Zjawisko to na poziomie behawioralnym zostało opisane przez Kamina (63, 64), który badając odruch unikania u szczura stwierdził, że początkowe dobre zapamiętanie pogarsza się, osiągając po godzinie stan minimalny, po czym następuje ponowne poprawianie się pamięci, ze szczytem zapamiętania po kilku dniach. Większość badaczy, łącznie z Kaminem, uważa, że świadczy to o istnieniu dwóch niezależnych, addytywnych systemów – jednego mniej swoistego, dominującego zapamiętywanie natychmiast po uczeniu, lecz szybko słabnącego, i drugiego, wymagającego czasu do konsolidacji i zwiększającego z czasem swój udział w procesie zapamiętywania i odpowiedzialnego za

to, co behawioralnie nazywamy konsolidacją pamięci. Niekiedy ten pierwszy etap pamięci trwałej nazywamy pamięcią krótkotrwałą (ale trzeba uważać, gdyż często tym mianem określa się pamięć roboczą), a etap drugi – pamięcią długotrwałą, mogącą utrzymywać się w sprzyjających warunkach przez dziesiątki lat. Zważywszy, że efekt Kamina obserwuje się w szerokim wachlarzu zwierząt: od pszczoł i ośmiornic, poprzez złote rybki, myszy, szczury aż do człowieka, i w różnych paradygmatach doświadczalnych, wydaje się, że taki podwójny system konsolidacji jest jedną z podstawowych właściwości pamięci (48). Wiedza o nim ułatwia studentom taktykę przystępowania do egzaminu – albo z marszu, poprzez „giełdę”, albo po dłuższej przerwie, najlepiej po przespanej nocy po zakończeniu nauki. Sen odgrywa ważną rolę w procesach konsolidacji (115). Efekt Kamina to neurobiologiczne wytłumaczenie przysłowia, że ranek jest mądrzejszy od wieczoru.

Zmagazynowanie informacji ma sens tylko wówczas, gdy mogą być one użyte. Dzieje się to w procesie zwanym przywołaniem lub przypomnieniem, w którym ślady pamięciowe z magazynów są przenoszone do obszarów pamięci roboczej.

Dyskutuje się obecnie czy engram przywołany musi następnie ponownie ulec konsolidacji, a jeżeli tak, to czy proces konsolidacji przywołanego engramu – rekonsolidacja – jest taki sam, jak konsolidacja pierwotnego engramu, przekazanego do pamięci roboczej z pamięci zmysłowej? Ostatnie badania sugerują, że procesy konsolidacji i rekonsolidacji są różne, chociaż wykorzystują podobne mechanizmy biochemiczne (89, 39). Alberini (2005) (4) zaproponowała model, który wyjaśnia, jak w kolejnych cyklach przywołania i rekonsolidacji początkowo labilny engram w chwili przywołania umacnia się. Model ten tłumaczy, dlaczego stare wspomnienia są trwalsze od niedawnych, powtarzanie zwiększa stabilność pamięci, a pamięć w czasie snu ulega wzmocnieniu (w wyniku wewnętrznej reaktywacji engramu).

Jednym z istotnych procesów pamięciowych jest rozpoznawanie. Jest to taki sposób przywoływania, w którym porównujemy nowe informacje ze starymi, aby ocenić ich tożsamość lub odmiennność.

Pamięć długotrwała to zbiór olbrzymiej ilości informacji mogących się utrzymywać nawet do końca życia, jeżeli znaczna ilość neuronów w mózgu nie ulegnie chemicznemu lub mechanicznemu uszkodzeniu (11).

Podobnie jak pamięć robocza, pamięć długotrwała zawiera swoje podsystemy. Wielkie dwa podsystemy to pamięć jawna, zwana deklaratywną

i pamięć ukryta, niedeklaratywna, zwana też pamięcią proceduralną.

Fakty, sytuacje i reguły pamiętamy używając pamięci zwanej deklaratywną. Uzyskane w ten sposób ślady pamięciowe, które nabywa się stosunkowo łatwo, możemy bez kłopotu zwerbalizować i przekazać innym. W obrębie podsystemu pamięci deklaratywnej wyróżniamy dalsze systemy niższego rzędu, takie jak pamięć semantyczna, epizodyczna i autobiograficzna. Pamięć semantyczna, jest jakby encyklopedią wypełnioną wiedzą o świecie i informacjami natury ogólnej. Powszechnym błędem, popełnionym nawet w encyklopedii PWN on line (<http://aneksy.pwn.pl/psychologia/sownik.php?b=112>), jest traktowanie pamięci semantycznej jako tylko pamięci słów i znaczeń, podczas gdy pamięć semantyczna z pewnością występuje u zwierząt, nie posiadających mowy. Pamięć epizodyczna to pamięć zachowująca konkretne dla nas elementy, stanowiąca coś w rodzaju kalendarzyka z notatkami. Zbliżona do niej, niekiedy z nią utożsamiana, jest pamięć autobiograficzna. Zawiera ona informacje o sobie samym i doświadczeniach osobistych. Niektórzy uważają ją za pamięć bardziej właściwą ludziom. Jedną z form tej pamięci jest tzw. „*flashbulb memory*”, o której wspomnimy później. Engramy pamięci deklaratywnej przechowywane są w płatach czołowych i dolnych płatach skroniowych kory mózgowej oraz w hipokampie.

Pamięć nieopisowa, proceduralna (niewłaściwie nazywana też operacyjną), jest pamięcią wykorzystywaną w dużej mierze poza naszą świadomością, i stąd nosi też nazwę pamięci ukrytej (*implicit memory*). W tym podsystemie można wyróżnić pamięć umiejętności manualnych i wytworzone nawyki (po wyuczeniu bez angażowania świadomości zmieniamy biegi w samochodzie), pamięć zdobytą w wyniku warunkowania i realizowaną bądź przez operacje motoryczne, bądź emocjonalne, oraz pamięć biorącą udział w torowaniu (*priming*), w którym dane wspomnienie uruchamia kaskadę działań związanych z innymi wspomnieniami (np. sygnał środowiskowy pobudzający głód narkotykowy). Engramy pamięci proceduralnej, takie jak na przykład umiejętność jazdy na nartach, pisania na klawiaturze bez patrzenia, a także znajomość ojczystego języka nie łatwo można wyrazić i przekazać innym słowami. Nabywamy takie ślady pamięciowe metodą prób i błędów. W odróżnieniu od pamięci deklaratywnej, której engramy łatwo budować, ale także łatwo stracić, co przejawia się zapomnianiem (być może związanym z niemożnością ich przywołania), pamięć proceduralna jest bardzo trwała,

odporna na amnezję. Może się zdarzyć, na przykład w przypadku urazu głowy, że tracimy całą pamięć deklaratywną, łącznie z wiedzą o własnej tożsamości, ale wciąż zachowujemy pamięć proceduralną: nie tracimy języka, umiemy się poruszać, prowadzić samochód itp.

Kiedy informacje przepływają z jednego systemu pamięciowego do drugiego, zwłaszcza poprzez pamięć roboczą, możemy je zmieniać przy pomocy strategii mentalnych, które stosujemy, aby uzyskać określony cel. Strategiami stosowanymi do wzmocnienia śladu pamięciowego są m.in. powtarzanie, elaboracja, czyli łączenie otrzymanych informacji z innymi, kategoryzacja, czyli łączenie informacji w grupy i fragmentaryzacja z rearanżacją informacji (np. zapamiętanie zbioru liter przez ułożenie go w słowa).

## ŚLAD PAMIĘCIOWY (ENGRAM) I JEGO NATURA

Dotychczas mówiliśmy o pamięci głównie z holistycznego punktu widzenia, zajmując się jej wpływem na behavior. Dla zrozumienia istoty zjawisk neurobiologicznych, których pamięć jest częścią, potrzebne jest również komplementarne podejście redukcjonistyczne, w którym badamy materialne: fizyczne, chemiczne i biochemiczne zjawiska przebiegające w budujących mózg komórkach nerwowych i glejowych, a następnie mechanizmy komunikowania się tych komórek. Połączenie podejścia holistycznego i redukcjonistycznego jest trudne, ale Steven Rose (1991) (99) zauważył, że właśnie badania uczenia i pamięci mogą stanowić kamień z Rosetty dla neurobiologii. Podobnie jak kamień z Rosetty, dzięki swej dwujęzyczności umożliwił rozszyfrowanie hieroglifów, badania nad pamięcią i uczeniem pozwalają połączyć zmiany zachowania z określonymi zmianami biochemicznymi i molekularnymi w mózgu. Jeżeli istnieje i zostanie odkryty kod pamięciowy, przy jego pomocy – sądzi Rose – można będzie odszyfrować kody dla wszystkich funkcji mózgu.

Czym wobec tego jest engram? Hipotezy o jego naturze były bardzo różne (patrz Vetulani 1994) (121). Obecnie najczęściej uważa się, że, jak wspomniano, engram jest rozproszoną siecią neuronalną przy czym procesy tworzenia tej sieci na początku, a dostępu do niej później zachodzą na różnych poziomach biochemicznych i molekularnych (114).

Sieć neuronalna może być zmieniana, ponieważ synapsy – miejsca połączenia neuronów – są plastyczne, to znaczy, że siła ich powiązania, a więc

siła przekazywania sygnału, może się zwiększać lub zmniejszać. Wzmocnienie przekazywania sygnału wiąże się z tym, że pod wpływem stałego równoczesnego pobudzenia jakiegoś łącza jego skuteczność w przekazywaniu sygnału się zwiększa. Zgodnie z postulatem wysuniętym przez Donalda Hebba (1949) (54): „Jeżeli akson komórki A jest dostatecznie blisko komórki B aby ją pobudzić i zmusza ją powtarzalnie lub w sposób ciągły do generacji potencjałów czynnościowych, w jednej lub obu komórkach następuje pewien proces wzrostu lub zmian metabolicznych, w wyniku którego skuteczność komórki A w pobudzaniu komórki B wzrasta”. Lapidarniej określił to Mark Bear (1996) (15): Neurony iskrzące razem wiążą się ze sobą (*Inputs that fire together, wire together*). Doświadczenia nad podstawowymi mechanizmami plastyczności w hipokampie i korze nowej, prowadzone przez Beara, wykorzystujące teoretyczne modele uczenia, wykazały, że wiele synaps w tych strukturach może być modyfikowanych dwukierunkowo (osłabianych lub wzmacnianych) i że modyfikacje te utrzymują się dostatecznie długo, aby zapewnić magazynowanie engramów pamięci długotrwałej. Głównymi zmiennymi decydującymi o kierunku modyfikacji plastyczności synaptycznej są nasilenie aktywacji glutaminianergicznych receptorów NMDA oraz najświeższa historia aktywności korowej.

Receptor glutaminianergiczny jest idealnym narzędziem do zapewnienia wzmocnienia synaptycznego. Jego aktywacja wymaga uprzedniego pobudzenia receptorów AMPA przez glutaminian uwalniany z zakończeń presynaptycznych. Pobudzenie receptorów AMPA w błonie postsynaptycznej prowadzi do zmniejszenia blokady magnezowej receptora NMDA, co skutkuje silnym napływem jonów wapnia do neuronu postsynaptycznego. W taki sposób receptor NMDA pozwala na detekcję korelacji aktywności neuronów pre i postsynaptycznych. Napływający wapń aktywuje wewnątrzneuronalne kaskady sygnałowe, prowadząc do zwiększenia przekazywania sygnału, a powodowane równocześnie uwalnianie wstecznych neuroprzekaźników – tlenku azotu i arachidonianu – informują neuron presynaptyczny o aktywacji neuronu postsynaptycznego, co pozwala na regulację uwalniania neuroprzekaźnika.

Jedną z zasług Hebba jest zwrócenie uwagi na to, że pamięć wydarzeń zmysłowych jest składowana w wyniku modyfikacji synaps, i że zmiany te zachodzą w tych samych obszarach mózgu, w których przetwarzane są informacje zmysłowe. Pamięć zdarzeń wzrokowych jest przechowywana w korze wzrokowej, słuchowych w słuchowej itd. W każdej z tych

części kory wydarzenie zmysłowe spowoduje trwałą modyfikację synaps pomiędzy neuronami korowymi aktywowanymi przez dane wydarzenie.

Badania na modelach sieci neuronalnych potwierdzają, że pamięć może być składowana przez małe, ale spójne, zmiany w synapsach, które mogą być szeroko rozproszone między neuronami (6). Informacje mogą być składowane, gdyż kardynalną cechą neuronów kory mózgowej jest ich wybiórczość w reagowaniu na bodźce, a uwarunkowane doświadczeniem przesunięcie siły reakcji jest ogólnym korelatem tworzenia śladu pamięciowego. Na poziomie pojedynczego neuronu taka modyfikacja objawia się zmianą wybiórczości dla poszczególnych wzorców sygnałowych (5). Neurony początkowo odpowiadające jednakowo na bodziec, teraz zaczynają odpowiadać z różną siłą, i właśnie spektrum ich odpowiedzi, złożone z unikatowego wzorca natężenia reakcji neuronów w odpowiednim obszarze kory jest nazywane rozproszonym składowaniem pamięci. Taka reprezentacja jest odporna na stratę pojedynczych neuronów, a engramy są kodowane zarówno przez zwiększenie, jak i zmniejszenie aktywności poszczególnych neuronów. Badania neurofizjologiczne neuronów hipokampa i kory nowej wykazały, że zwierzęta uczą się rozpoznawać bodźce właśnie na tej zasadzie, i że neurony w różnych regionach mają różne swoistości: np. neurony hipokampa są szczególnie wrażliwe na położenie w przestrzeni i ich aktywność się zmienia w nowym otoczeniu przestrzennym (26), a neurony w dolnej korze skroniowej u naczelnych odpowiadają wybiórczo na widok twarzy i zmieniają aktywność przy nauce rozpoznawania nowych twarzy (88).

Oczywiście pytanie, jak dochodzi do modyfikacji synaps zmieniających wybiórczość neuronu pod wpływem doświadczenia jest fascynujące.

Jedną z prób odpowiedzi był model zaproponowany przez Coopera i wsp. (1979) (33), zakładający, że każda synapsa posiada swój „próg modyfikowalności” i jeżeli potencjały spowodowane pobudzeniem przez bodźce przekroczą ten próg, odpowiedź synapsy ulegnie wzmocnieniu, natomiast jeżeli sygnały będą większe od zera, ale niższe od progu, aktywne synapsy będą hamowane. Ten model „synapsy Coopera” nie bardzo dawał sobie radę z plastycznością, konieczną aby zmieniać sztywny w założeniu próg modyfikowalności, i jego ulepszeniem był model BCM, nazwany tak od jego twórców, Bienenstocka, Coopera i Munro (1982) (20). Szczegółowe omówienie tego modelu wykracza poza ramy tego artykułu, ale zainteresowany czytelnik powinien zaznajomić się z bardzo osobistym artykułem Beara (2002)

w *Transactions of Royal Society*, dyskutującego teorie Hebba i Coopera oraz model BCM i ich znaczenie dla prac Blissa (18, 21, 22, 31, 32) nad długotrwałym potęgowaniem (LTP) i Beara (16, 14, 13, 17), nad długotrwałym hamowaniem (LTD) – podstawowymi neurofizjologicznymi modelami pamięci, których omówić tu nie sposób.

## **LOKALIZACJA ENGRAMU – ROZPROSZENIE I UMIEJSCOWIENIE**

Wprowadzenie obrazowania mózgu umożliwiło rozpoznanie, jakie obszary kory mózgowej i struktur podkorowych są aktywowane przy tworzeniu różnych form pamięci. Ponieważ różne rodzaje pamięci aktywują, w zależności od swego charakteru, różne obszary mózgu, istnieje obecnie silna tendencja do przypisywania odrębnych funkcji poznawczych do określonych struktur neuronalnych. Podejście to jest atrakcyjne, ale trzeba pamiętać, że nie może być absolutyzowane, gdyż każda struktura mózgowa może, w różny sposób i z różną siłą, partycypować w działaniu wszystkich innych struktur. Zbyt rygorystyczne podejście i przeświadczenie o nadmiernej modularności mózgu prowadzić będzie do neofrenologii. Sukces w rozróżnianiu odrębnych funkcji kognitywnych (pamięć epizodyczna, pamięć semantyczna, przywołanie, składnia języka) nie oznacza, że dla tych funkcji istnieją całkowicie odrębne struktury. Wydaje się, że najbardziej obiecująca jest koncepcja Joaquina Fustera, zakładająca, że pamięć jest umieszczona w stale wzajemnie aktywujących się sieciach neuronalnych rozproszonych w korze a rozproszenie jest naturą funkcji poznawczych i pamięci (47). W wyniku tego lokalne uszkodzenia kory często nie doprowadzają do nieulegających kompensacji ubytków.

Z drugiej jednak strony pewne struktury mózgu są wyraźniej niż inne zaangażowane w przetwarzanie szczególnych informacji, które dopiero potem mogą ewentualnie modyfikować sieci fusterowskie.

## **KOMPLEMENTARNE SYSTEMY PAMIĘCI**

Teorię istnienia wielu równoległych systemów pamięci u szczura przedstawili White i McDonald (2002) (126). Każdy z tych systemów składa się z szeregu powiązanych ze sobą struktur neuronalnych, przy czym głównymi strukturami są hipokamp, prążkowie i zespół jąder migdałowych. Informacje kodowane w neuronach przepływają

swobodnie we wszystkich układach, tak że każdy z nich posiada takie same informacje, ale każdy z tych układów specjalizuje się w reprezentowaniu innych relacji pomiędzy elementami informacji: szybkość i dokładność, z jaką system tworzy reprezentacje świata zewnętrznego zależy od specjalizacji systemu i relacji pomiędzy elementami informacji. Spójność tych reprezentacji wyznacza udział każdego z systemów w kontrolowaniu sytuacji, w której nastąpiło uczenie. Chociaż poszczególne systemy przetwarzają informacje niezależnie, oddziałują one na siebie wzajemnie co najmniej na dwa sposoby: bezpośrednio oraz przez równoległy równoczesny wpływ na konsekwencje behawioralne uczenia. Interakcje te mogą być kooperatywne, prowadzące do podobnych zachowań, lub rywalizujące, prowadząc do zachowań różnych.

Początkowo teorię tę opracowano dla szczurów, ale badania z użyciem metod neuroobrazowania, prowadzone na pacjentach z różnymi patologiami w obrębie hipokampa, prążkowie i jąder migdałowych wykazały, że analogiczna sytuacja występuje u człowieka.

Chociaż hipokamp odgrywa niewątpliwie bardzo istotną rolę w pamięci przestrzennej, nawigacja w znanym otoczeniu opiera się na różnych reprezentacjach neuronalnych, związanych nie tylko z hipokampem ale i z oddzielnym systemem pamięciowym, rezydującym w prążkowie.

Voerman i wsp. (2004) (120) wykazali, że uszkodzenie funkcji systemu prążkowiego (u chorych na chorobę Huntingtona) powoduje kompensacyjną aktywację układu związanego z hipokampem – pacjent w dalszym ciągu jest w stanie zapamiętać miejsca, w których powinien skręcić, posługując się jednak informacjami zawartymi w hipokampie, a nie – jak osoba zdrowa – w prążkowie. Podobnie badając pacjentów z uszkodzeniami bądź hipokampa, bądź jąder migdałowych wykazano, że obie te struktury wzajemnie oddziałują na siebie przy kodowaniu engramów pamięci emocjonalnej (97).

Doświadczenia Voermana i kolegów dowodzą, że hipokamp i grzbietowe prążkowie pełnią różne, chociaż komplementarne funkcje poznawcze. Jądro ogoniaste jest kluczowe dla wyuczenia nawyków – stereotypowych odpowiedzi na powtarzające się czynności nagradzane, takie jak np. kierowanie się w prawo w odpowiednim punkcie trasy lub podchodzenie do określonego miejsca (95). Zachowania wymagające bardziej elastycznej odpowiedzi, związanej z mniej przewidywalnymi sygnałami, np. znajdowanie ukrytego celu przy różnych pozycjach startowych, zależy od hipokampa (94). Te ostatnie

zachowania są związane ze szczególnymi miejscami w hipokampie, nazwanymi „komórkami pozycji”, których aktywność zależy od umiejscowienia zwierzęcia czy człowieka, a nie innych czynników (np. jego kierunku) (93, 91).

Upraszczając można założyć, że trzy komplementarne systemy pamięciowe, związane z hipokampem, prążkowiec i zespołem jąder migdałowych, sterują odpowiednio pamięcią przestrzenną i deklaratywną, motoryczną oraz emocjonalną.

## HIPOKAMP

Formacja hipokampa gra kluczową rolę w procesach pamięci i uczenia, a także w reaktywności zwierząt na zmiany środowiska (50, 51, 43). Wykazano, że hipokamp jest zaangażowany w liczne, złożone funkcje poznawcze, takie jak np.: (1) przestrzenna i czasowa separacja wydarzeń związanych z przejściowymi reprezentacjami nowych informacji przestrzennych (49), (2) umieszczanie nowych informacji w pamięci roboczej lub krótkotrwałej (93, 71), (3) konsolidacja lub szczegółowa obróbka nowych informacji (87, 113, 103), (4) wzmacnianie trwałości reprezentacji korowych i pomoc w systematycznej organizacji kodowania w korze (44, 62), i (5) tworzenie map kognitywnych (92). Hipokamp jest szczególnie ważny dla pamięci przestrzennej, a jedną z jego istotnych funkcji jest ułatwianie nawigacji.

Czterdzieści lat temu odkryto, że hipokamp jest strukturą, w której neurogeneza utrzymuje się u dorosłych zwierząt (2), a po prawie 30 latach stwierdzono, że neurogeneza jest zwiększana przez umieszczenie zwierząt w środowisku wzbogaconym (69) i w czasie uczenia (96), oraz, że mimo tego, że z wiekiem jej natężenie spada, neurogeneza pod wpływem uczenia może wzrastać również w starczym hipokampie (70).

Bardzo liczne badania wykazały, że hipokamp w wyniku neurogenezy powiększa się u małych ssaków i ptaków, kiedy angażują się one w zachowania wymagające pamięci przestrzennej, np. magazynowania pokarmu w ukrytych miejscach (72), a u niektórych gatunków następuje sezonowy wzrost objętości hipokampa w okresie, kiedy aktywność przestrzenna jest największa (72, 111). U ludzi opisano różnice wielkości hipokampa zarówno pomiędzy kobietami i mężczyznami (52), jak i specjalnymi grupami zawodowymi (muzycy i nie muzycy) (105), ale nie ma pewności, czy były to różnice wrodzone, czy nabyte. Okazało się jednak, że podobnie jak

u ptaków czy małych ssaków aktywność przestrzena prowadzi u ludzi do wzrostu hipokampa, jak wykazały to głośne badania na londyńskich taksówkarzach, którzy przed uzyskaniem licencji mają około dwuletni intensywny trening i muszą przejść bardzo surowe testy policyjne. Okazało się, że rzeczywiście hipokampy londyńskich taksówkarzy były większe niż w przeciętnej populacji (78). Powiększone były tylne części hipokampa a objętość hipokampa korelowała ze stażem taksówkarskim. Dane te są zgodne z ustaleniami, że tylna część hipokampa magazynuje reprezentacje przestrzenne z otoczenia.

Istnieją co najmniej trzy składowe pamięci przestrzennej – pojemność (ilość zapamiętanych miejsc), trwałość (czas przez jaki te miejsca są pamiętane), oraz rozdzielczość przestrzenna (najmniejszy dystans, w którym położenia uważa się za różne). Chociaż badania objętościowe wykazały, że wiele adaptacji behawioralnych jest związanych z powiększeniem hipokampa (78, 57, 107, 108) nie było wiadomo, która ze składowych powoduje nasilenie neurogenezy. Badania Bieglera i wsp. (2001) (19) sugerują, że przynajmniej u ptaków, objętość hipokampa, jest związana z trwałością pamięci.

## MODELE BADANIA PAMIĘCI

Uniwersalny charakter pamięci spowodował, że bada się ją na wielu modelach zwierzęcych, i podstawowe jej mechanizmy wykryte w tych doświadczeniach sprawdzają się również u człowieka.

Modelowym zwierzęciem, które wniosło najwięcej do naszej wiedzy o molekularnym i biochemicznym podłożu procesów pamięciowych był ślimak skrzelodyszny *Aplysia californica*. Eric Kandel, późniejszy laureat Nagrody Nobla, zaczął nad nim pracować w 1952 r. w Paryżu, pod kierownictwem Ladislava Tauca. *Aplysia*, dzięki niewielkiemu mózgowi i dobrych odruchach obronnych okazała się znakomitym obiektem doświadczalnym. Używając jej Kandel opisał zmiany synaptyczne zachodzące w czasie prostego uczenia: habituacji i sensytyzacji (30, 29) i wykazał, że modulacja synaps w czasie uczenia jest wynikiem fosforylacji białek zależnej od cyklicznego AMP (65), a dalej udowodnił, że długotrwałe uczenie jest związane z permanentnie zwiększonym uwalnianiem neuroprzekaźników (35) i trwałym podniesieniem aktywności fosforylacji i zmianami strukturalnymi (104). Jego późniejsze prace doprowadziły do zaproponowania, że przełącznikiem molekularnym między pamięcią krótkotrwałą i długotrwałą jest aktywowana przez

cykliczny AMP ekspresja genów (3) i wykazania roli czynnika transkrypcyjnego CREB w procesie konsolidacji pamięci długotrwałej (12). Podsumowaniem prac nad aplyzją, których nie zakończyło uzyskanie nagrody Nobla w 2000 r., jest obszerna monografia promująca ideę, że pamięć jest wynikiem dialogu pomiędzy synapsą neuronu i jego genomem (67).

Wiele innych gatunków zwierzęcych również przyczyniło się do postępu naszej wiedzy o pamięci. Szczególnie interesującym obiektem były muszki owocowe *Drosophila melanogaster*, których ważną zaletą jest to, że doświadczenia można przeprowadzać na nich masowo, używając grup liczących nawet kilka tysięcy owadów w jednym eksperymencie. Można więc prowadzić na nich badania nad rzadkimi anomaliami, na przykład badając, które muszki bardzo źle się uczą (jest to zwykle kilka promili grupy) i porównywać ekspresję różnych genów w ich systemie nerwowym z genami u muszek uczących się normalnie. Tully i Quinn wykazali, że istnieją mutanty muszki owocowej, które uczą się wprawdzie normalnie, ale bardzo szybko zapominają wyuczonych zachowań (119). Dalsze badania Tully'ego wykazały, że dla tworzenia pamięci długotrwałej zasadniczą rolę gra czynnik transkrypcyjny CREB. U muszki owocowej występują dwie izoformy CREB, z których jedna jest odpowiedzialna za hamowanie pamięci, natomiast druga, dCREB2, znakomicie poprawia uczenie się, w wyniku czego już po jednej sesji muszka z indukowaną ekspresją dCREB2 w pełni opanowuje zadanie, którego muszki normalne muszą się uczyć w 10 sesjach treningowych (128). Muszki z aktywną formą CREB zyskują więc pamięć fotograficzną. Opierając się na tych wynikach, popartych wynikami badań nad rolą CREB u ssaków (25), Tully i jego grupa rozpoczęli poszukiwania nad nowymi lekami promnesticznymi działającymi poprzez nasilenie aktywności CREB, zakładając w tym celu spółkę Helicon Pharmaceuticals (106). Zdaniem Tully badania w tym kierunku mogą doprowadzić do przełomu w leczeniu różnego rodzaju otępień (118).

Ptaki również były wdzięcznym obiektem badań pamięci, zwłaszcza że u nich najpierw wykazano, że proces intensywnego uczenia się, znajdowania miejsc ukrytych wcześniej zapasów łączy się ze zwiększeniem objętości hipokampa w wyniku neurogenezy (40, 53). Drugim powodem zajęcia się ptakami była szczególna łatwość wywołania tam uczenia przez wpajanie (imprint) (55).

Oczywiście klasycznym modelem badań pozostają jednak ssaki – najczęściej małe gryzonie, jak myszy i szczury, które posiadają wielką łatwość

uczenia się nawet trudnych zadań. W wypadku bardziej złożonych problemów poznawczych sięga się w doświadczeniu po naczelne, chociaż małe człekokształtne używa się rzadko. Wprowadzenie metod obrazowania mózgu oraz nowoczesnych badań genetycznych umożliwiły natomiast coraz bardziej rozwijające się badania nad pamięcią u ludzi. Ostatnio (marzec 2006) opublikowano niesłychanie interesujące doniesienie o tym, że różnice skuteczności pamięci epizodycznej u ludzi związane są z różnicami genów regulujących ekspresję takich białek biorących udział w kaskadach sygnalizacyjnych w neuronach, jak glutaminianergiczne receptory NMDA i metabotropowe, cyklaza adenylationowa, kinaza zależna od kalmoduliny (CAMK II), kinazy białkowe A i C, a profile genetyczne korelują również z łatwością aktywacją struktur związanych z pamięcią – hipokampem i zawojem przyhipokampalnym (38).

## PAMIĘĆ I STRES

Hormony stresowe są wydzielane w czasie uczenia i są konieczne dla tworzenia trwałych śladów pamięciowych. W tym kontekście od ponad 40 lat badano rolę kortykosterydów na nabywanie, konsolidację, oraz przywoływanie informacji. Wszystkie testy wykazały, że podania egzogennych kortykosterydów w odpowiednim czasie (niedługo przed lub po treningu) potęgowały pamięć w sposób zależny od dawki (85, 101, 46, 24, 76). Sandi i wsp. (1997) (100) wykazali też, że kortykosteron podany w dawkach podobnych do uwalnianych przez stres podany bezpośrednio po zadaniu podnosi pamięć przestrzenną.

O ile jednak łagodny stres ułatwia zapamiętywanie, to silny stres aplikowany w czasie treningu uszkadza proces zapamiętywania (41). Również podawanie kortykosterydów po treningu przyspiesza wygaszanie odpowiedzi warunkowych, ale to może mieć znaczenie pozytywne, sugeruje bowiem, że stres sprzyja zacieraniu zachowań, które nie niosą już korzyści (24). Tak więc kortykosterydy i stres modyfikują przetwarzanie informacji w sposób zależny od czasu i kontekstu. Warto dodać, że działają też w sposób zależny od wieku organizmu: u zwierząt starych otrzymujących przewlekle wysokie dawki kortykosteronu lub poddanych przewlekłemu stresowi socjalnemu dochodzi do dramatycznych deficytów behawioralnych (7, 102, 23, 34), podczas gdy u zwierząt młodych deficyty są nieznaczne, a czasem nawet dochodzi do poprawy funkcjonowania (23, 75, 74, 73).



Efekty stresu są głównie wynikiem pobudzenia receptorów glukokortykowych, ale ich działanie jest modyfikowane przez receptory mineralokortykosterydowe oraz adrenalinę (patrz De Kloet i wsp 1998) (37).

W pewnych jednak wypadkach stresowe wydarzenie może utrwalić engram. Jest to zapewne wynikiem silnego ogólnego pobudzenia, sprzyjającego tworzeniu engramu. Doświadczenia Kristy Nielson wykazały, że studenci oglądający film budzący silne emocje (wyrwanie zębów bez znieczulenia) zapamiętali znacznie lepiej listę słów, których poprzednio się uczyli, niż grupa kontrolna (oglądająca film o myciu zębów) (90). Pobudzenie zespołu jąder migdałowatych może aktywować i wzmacniać tworzenie śladów pamięciowych (27) i stąd jednorazowe wydarzenia o dużym ładunku emocjonalnym (np. wiadomość o wyborze kardynała Wojtyły na papieża) jest zapamiętywane trwale, nawet z nieistotnymi szczegółami. Jest to przykład tzw. pamięci lampy błyskowej (*flashbulb memory*) i można ją klasyfikować jako autobiograficzną, gdyż zdarzenie takie zawsze pamiętamy w kontekście własnej osoby („Gdzie wtedy byłem? Jak wyglądało otoczenie w momencie, kiedy otrzymałem informację?, Kto mi o tym powiedział?, Co wtedy czułem?”).

## CZY PAMIĘĆ MOŻNA USPRAWNIĆ?

Wśród badaczy pamięci dość często spotyka się wyznawców panglosowskiego paradygmatu ewolucji, zakładającego, że wszystko jest najlepsze na tym najwspanialszym ze światów. Uważają oni, że pamięć tak wykształciła się w procesie ewolucji, że ulepszyć jej nie sposób. Jak jednak wspomniano, istnieją różne taktyki czysto mentalne pozwalające, na skutek świadomego treningu, poprawić trwałość engramów pamięci trwałej. Istotną funkcję gra tutaj rozwój metapamięci, czyli wiedzy o procesach pamięciowych zachodzących w naszym mózgu i uczenia się sterowania nimi (45).

Znajomość zaangażowania różnych układów neuroprzekaźnikowych w procesy poznawcze – na omówienie czego nie ma tu miejsca – pozwala na wypracowanie strategii farmakologicznych usprawniania pamięci. Chodzi tutaj głównie o korekcje poważnych deficytów poznawczych następujących w wyniku chorób neurodegeneracyjnych (122, 123, 124, 125), ale także o usprawnianie pamięci osób w normie zdrowia psychicznego (121).

Badania nad nowymi lekami promnestycznymi (poprawiającymi pamięć) są prowadzone intensywnie

(77). Wśród leków wspomagających czynności poznawcze, zwłaszcza osłabione u osób starszych, należy wspomnieć o hormonach płciowych, które poprawiają funkcje kognitywne tak u kobiet (80), jak i mężczyzn (61), chociaż hormonalna terapia zastępcza niesie jednak za sobą pewne ryzyko. Z innych leków należy wymienić środki zwiększające dostępność acetylocholino, poprawiające ukrwienie mózgu, zwiększające tworzenie ATP, oraz zwiększające pobór tlenu i glukozy. Ostatnio badania nad ampakinami, modulatorami receptora AMPA regulującymi neurotrofiny, sugerują możliwość konstrukcji nootropów poprawiających czynności intelektualne nawet zdrowych młodych osób (56). Niewątpliwie znacznym postępowaniem było wprowadzenie leku łagodnie blokującego receptory NMDA, przeciwdziałającego niekorzystnym skutkom nadmiernego podniesienia poziomu glutaminianu u osób starszych, szczególnie skuteczne, w świetle ostatnich doniesień (36) jest dołączanie memantyny do monoterapii riwastygminą. Innym kierunkiem strategicznym w walce o usprawnienie pamięci jest farmakologiczne zwiększanie plastyczności neuronalnej, która zapobiega osłabieniu funkcji poznawczych wywołanych stresem. W taki sposób mają działać niektóre leki przeciwdepresyjne, z których najdokładniej przebadana pod tym względem była tianeptyna (84). Można się też spodziewać, że inhibitory fosfodiesterazy 4 (PDE4), takie jak rolipram czy produkowany przez Tully'ego w firmie Helicon związek HT 0712 (118), nasilające aktywność CREB, otworzą nowe perspektywy zarówno w leczeniu otępień, jak i usprawnieniu pamięci osób zdrowych.

---

*Praca została wykonana w ramach zadań statutowych Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Autor wykładał w ciągu ostatnich trzech lat na szkoleniach i sympozjach sponsorowanych przez firmy Novartis, Server i Ibsen.*

---

## PIŚMIENNICTWO

1. Abraham WC, Robins AL Memory retention – the synaptic stability versus plasticity dilemma. *Trends Neurosci* 2005; 28: 73-78.
2. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965; 124: 319-335.
3. Alberini CM, Ghirardi M, Huang YY, Nguyen PV, Kandel ER. A molecular switch for the consolidation of long-term memory: cAMP-inducible gene expression. *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 758: 261-286.

4. Alberini CM. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci.* 2005; 28: 51-56.
5. Anderson JA, Mozer MC. W: *Parallel Models of Associative Memory*, eds. Hinton, G. E. & Anderson, J. A. (Erlbaum, Hillsdale, NJ). 1981.
6. Anderson JA, Rosenfeld E. (red). *Neurocomputing: Foundations of Research* MIT Press, Cambridge, MA, 1988.
7. Arbel I, Kadar T, Silbermann M, Levy A. The effects of long-term corticosterone administration on hippocampal morphology and cognitive performance of middle-aged rats. *Brain Res* 1994; 657: 227-235.
8. Arystoteles. *Dzieła wszystkie t. 3.* Tłum P. Siwek. PWN, Warszawa 2004.
9. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992, 255, 556-559.
10. Baddeley A. Short-term and working memory. W: Tulving E, Craik EM (red). *The Oxford Handbook of Memory*. New York. University Press 2000.
11. Bahrack HP. Long-term maintenance of knowledge. W: Tulving E, Craik EM (red). *The Oxford Handbook of Memory*. New York. University Press 2000.
12. Bartsch D, Casadio A, Karl KA, Serodio P, Kandel ER. CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell.* 1998; 95: 211-223.
13. Bear MF. Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003; 358: 649-655.
14. Bear MF. Homosynaptic long-term depression: a mechanism for memory? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 9457-9458.
15. Bear MF. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93, 13453-13459.
16. Bear MF, Abraham WC. Long-term depression in hippocampus. *Annu Rev Neurosci.* 1996; 19: 437-462.
17. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol.* 1994; 4: 389-99.
18. Bennett MR. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol.* 2000; 60: 109-137.
19. Biegler R, McGregor A, Krebs JR, Healy SD. A larger hippocampus is associated with longer-lasting spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 6941-6944.
20. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.* 1982; 2, 32-48.
21. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993; 361: 31-39.
22. Bliss TV, Collingridge GL, Morris RG. Introduction. Long-term potentiation and structure of the issue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003; 358: 607-611.
23. Bodnoff SR, Humphreyz AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci.* 1995, 15: 61-69.
24. Bohus B, De Kloet ER, Veldhuis HD. Adrenal steroids and behavioral adaptation: relationship to brain corticoid receptors. *Curr Topics Neuroendocrinol: Adrenal Actions on Brain.* 1982; 2: 107-148.
25. Bourchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell.* 1994; 79: 59-68.
26. Breese C, Hampson R & Deadwyler S. Hippocampal place cells: stereotypy and plasticity. *J. Neurosci.* 1989; 9, 1097-1111.
27. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.* 1998; 21: 294-299.
28. Carew TJ. Molecular enhancement of memory formation. *Neuron.* 1996; 16: 5-8.
29. Carew T, Castellucci VF, Kandel ER. Sensitization in Aplysia: restoration of transmission in synapses inactivated by long-term habituation. *Science.* 1979; 205: 417-419.
30. Castellucci VF, Carew TJ, Kandel ER. Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science.* 1978; 202: 1306-1308.
31. Collingridge GL, Bliss TV. Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci.* 1995; 18: 1854-1856.
32. Cooke SF, Bliss TV. Long-term potentiation and cognitive drug discovery. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005; 6: 25-34.
33. Cooper LN, Liberman F, Oja E. A theory for the acquisition and loss of neuron specificity in visual cortex. *Biol Cybern.* 1979; 33, 9-28.
34. Dachir S, Kadar T, Robinson B, Levy A. Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration. *Behav Neural Biol* 1993; 60: 103-109.
35. Dale N, Schacher S, Kandel ER. Long-term facilitation in Aplysia involves increase in transmitter release. *Science.* 1988; 239: 282-285.
36. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 110-118.
37. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19: 269-301.
38. de Quervain DJ, Papassotiropoulos A. Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 4270-4274.
39. Debiec J, LeDoux JE, Nader K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron.* 2002; 36: 527-538.
40. Devoogd TJ, Krebs JR, Healy SD, Purvis A. Relations between song repertoire size and the volume of brain nuclei related to song: comparative evolutionary analyses amongst oscine birds. *Proc Biol Sci.* 1993; 254: 75-82.
41. Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose GM. Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci* 1996; 110: 661-672.
42. Dudai Y. Consolidation: fragility on the road to the engram. *Neuron.* 1996; 17: 367-370.
43. Eichenbaum H. The hippocampal system and declarative memory in humans and animals: experimental analysis and historical origins. In: *Memory systems* (Schacter DL, Tulving E, eds), pp 147-201. London: MIT 1994.
44. Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, Bunsey M. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93: 13500-13507.
45. Fitch SK. *Child Development in the 21st century.* Fourth Edition. CAT Publishing. Redding CA 2004.
46. Flood JF, Vidal D, Bennett EL, Orme AE, Vasquez S, Jarvik ME. Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 8: 81-87.
47. Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex.* Massachusetts Institute of Technology Press, Cambridge, MA. 1995.
48. Gerber B, Menzel R. Contextual modulation of memory consolidation. *Learn Mem.* 2000; 7: 151-158.
49. Gilbert PE, Kesner RP, DeCoteau WE. Memory for spatial location: role of the hippocampus in mediating spatial pattern separation. *J Neurosci.* 1998, 18, 804-810.

50. Gray JA. The Psychology of Fear and Stress. University Press, Cambridge, MA, 1987.
51. Gray JA. A model of the limbic system and basal ganglia: applications to anxiety and schizophrenia. W: Gazzaniga MS, The Cognitive Neurosciences, MIT Press, London, 1995: 1165–1176.
52. Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci.* 1999; 19: 4065-4072.
53. Healy SD, Hurly TA. Spatial learning and memory in birds. *Brain Behav Evol.* 2004; 63: 211-220.
54. Hebb, D.O. The Organization of Behavior, John Wiley & Sons, 1949
55. Horn G. Pathways of the past: the imprint of memory. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5: 108-120
56. Ingvar M, Ambros-Ingerson J, Davis M, Granger R, Kessler M. Enhancement by an ampakine of memory encoding in humans. *Exp Neurol* 1997; 146: 553–559.
57. Jacobs LF, Gaulin, SJC, Sherry DF, Hoffman GE. Evolution of Spatial Cognition: Sex-Specific Patterns of Spatial Behavior Predict Hippocampal Size. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 6349-6352.
58. Jacobson AL, Fried C, Horowitz SD. Planarians and memory. *Nature.* 1966; 209: 599-601.
59. James W : Writings 1878-1899 : Psychology, Briefer Course /The Will to Believe/ Talks to Teachers and Students / Essays, Gerald E. Myers (Editor) (Library of America) dostępne <http://www.des.emory.edu/mfp/tt12.html>.
60. Jan Paweł II. Pamięć i tożsamość. Znak, Kraków, 2005.
61. Janowsky JS. Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends Cogn Sci.* 2006; 10: 77-82.
62. Johnson MK, Chalfonte BL. Binding complex memories: the role of reactivation and the hippocampus. W: Memory systems (Schacter DL, Tulving E, eds),. London: MIT. 1994: 311-350.
63. Kamin LJ. The retention of an incompletely learned avoidance response. *J Comp Physiol Psychol.* 1957; 50: 457-460.
64. Kamin LJ. The retention of an incompletely learned avoidance response: Some further analyses. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1963; 56: 719-722.
65. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science.* 1982; 218: 433-443.
66. Kandel ER. Long-term facilitation in Aplysia: persistent phosphorylation and structural changes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1990; 55: 187-202.
67. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Biosci Rep.* 2004; 24: 475-522.
68. Kartry AL, Keith-lee P, Morton WD. Planaria: memory transfer through cannibalism reexamined. *Science.* 1964; 146: 274-275.
69. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature.* 1997; 386: 493-495.
70. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci.* 1998; 18: 3206-3212.
71. Kesner RP. Learning and memory in rats with an emphasis on the role of the hippocampal formation. In: *Neurobiology of comparative cognition* (Kesner RP, Olton DS, eds). Hillsdale, NJ: Erlbaum 1990; 179-204.
72. Lee DW, Miyasato LE, Clayton NS. Neurobiological bases of spatial learning in the natural environment: neurogenesis and growth in the avian and mammalian hippocampus. *Neuroreport.* 1998; 9: R15-R27.
73. Luine V, Martinez C, Villegas M, Magariños AM, McEwen BS. Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol Behav* 1996; 59: 27–32.
74. Luine V, Villegas M, Martinez C, McEwen BS. Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res* 1994; 639: 167–170.
75. Luine VN, Spencer RL, McEwen BS. Effects of chronic corticosterone ingestion on spatial memory performance and hippocampal serotonergic function. *Brain Res* 1993; 616: 65–70.
76. Lupien S, McEwen BS The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human studies. *Brain Res Rev* 1997; 24: 1–27.
77. Lynch G. Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *Nat Neurosci.* 2002; 5 Suppl: 1035-1038.
78. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 4398-403.
79. Maine de Biran F.P.G. The influence of habit on the faculty of thinking, Williams & Wilkins, Baltimore (1929) (pierwsze wydanie 1804). Cyt. za Squire, 2004).
80. Maki PM. Potential importance of early initiation of hormone therapy for cognitive benefit. *Menopause.* 2006; 13: 6-7.
81. McConnell JV. Memory transfer through cannibalism in planarium, *J. Neuropsychiat.* 1962; 3, Suppl 1: 542-548 .
82. McConnell JV. Comparative Physiology: Learning in Invertebrates *Annu Rev Physiol.* 1966, 28: 107-136.
83. McDougall W. Outline of psychology, Scribners, New York 1923.
84. McEwen BS, Conrad CD, Kuroda Y, Frankfurt M, Magarinos AM, McKittrick C. Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997; 7 Suppl 3: S323-328.
85. McEwen BS, De Kloet ER, Rostène WH. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* 1986; 66: 1121–1188.
86. Menzel R. Memory dynamics in the honeybee. *J. Comp. Physiol. (A)* 1999; 185: 323-340.
87. Milner B. Amnesia following operation on the frontal lobes. In: *Amnesia* (Whitty CWM, Zangwill OL, eds). London: Butterworths. 1966; 109-133.
88. Miyashita Y. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. *Annu. Rev. Neurosci* 1993; 16, 245-263.
89. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature.* 2000; 406: 722-726.
90. Nielson KA, Yee D, Erickson KI. Memory enhancement by a semantically unrelated emotional arousal source induced after learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2005; 84: 49-56.
91. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol* 1976; 51: 78–109.
92. O'Keefe J, Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map (Clarendon, Oxford). 1978.
93. Olton DS, Becker JT, Handelmann GH. Hippocampus, space and memory. *Behav Brain Sci* 1979; 2: 313-322.
94. Packard MG, McGaugh JL. Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav Neurosci.* 1992; 106: 439-46.
95. Packard MG, McGaugh JL. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem.* 1996; 65: 65-72.
96. Patel SN, Clayton NS, Krebs JR. Spatial learning induces neurogenesis in the avian brain. *Behav Brain Res.* 1997; 89: 115-128.
97. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. () Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat. Neurosci* 2004; 7: 278–285.

98. Rolls ET. Memory systems in the brain. *Annu Rev Psychol* 2000; 51: 599-630.
99. Rose SPR. Memory. The brain's Rosetta stone? *Concepts in Neurosciences*, 1991; 2: 43-64.
100. Sandi C, Loscertales M, Guaza C. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur J Neurosci* 1997 9: 637-642.
101. Sandi C, Rose SPR. Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res* 1994; 647: 106-112.
102. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986; 7: 284-301.
103. Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL. Conscious recollection in the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 321-325.
104. Schacher S, Glanzman D, Barzilay A, Dash P, Grant SG, Keller F, Mayford M, Kandel ER. Long-term facilitation in Aplysia: persistent phosphorylation and structural changes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1990; 55: 187-202.
105. Schlaug G, Jancke L, Huang Y, Steinmetz H. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*. 1995; 267: 699-701.
106. Scott R, Bourtchouladze R, Gossweiler S, Dubnau J, Tully T. CREB and the discovery of cognitive enhancers. *J Mol Neurosci*. 2002; 19: 171-177.
107. Sherry DF, Forbes MR, Khurgel M, Ivy GO. Females have a larger hippocampus than males in the brood-parasitic brown-headed cowbird. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 7839-7843.
108. Sherry DF, Vaccarino AL, Buckenham K, Herz RS. The hippocampal complex of food-storing birds. *Brain Behav Evol*. 1989; 34: 308-317.
109. Shiffrin RM. Short-term memory: A brief commentary. *Memory Cognition* 1993; 21: 193-197.
110. Shiffrin RM, Atkinson RC. Storage and retrieval processes in long-term memory. *Psychol. Rev.*, 1969; 76: 179-193.
111. Smulders TV, Sasson AD, DeVoogd TJ. Seasonal variation in hippocampal volume in a food-storing bird, the black-capped chickadee. *J Neurobiol*. 1995; 27: 15-25.
112. Squire L. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Memory* 2004; 82: 171-177.
113. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231.
114. Squire LR, Kandel ER. *Memory: From mind to molecules*. Scientific American Library 1999.
115. Stickgold R, Walker MP. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci* 2005; 28: 408-415.
116. Thompson R, McConnell JV. Classical conditioning in planarian, *Dugesia dorotocephala*, *J. Comp. Physiol. Psych.* 1955; 48: 65-68.
117. Tolman EC. Cognitive maps in rats and man, *Psychol. Rev* 1948; 55: 189-208.
118. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, Tallman J. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2: 267-277.
119. Tully T, Quinn WG. Classical conditioning and retention in normal and mutant *Drosophila melanogaster*. *J Comp Physiol [A]*. 1985; 157: 263-277.
120. Voerman NC, Petersson KM, Daudey L, Weber B, Van Spaendonck KP, Kremer HP, Fernandez G. Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron*. 2004; 43: 427-435.
121. Vetulani J. *Jak usprawnić pamięć?*. Wyd. 3 Platan, Kraków, 1998.
122. Vetulani J. Mechanizmy pamięci i perspektywy leczenia choroby Alzheimer. *Neur. Neurochir Pol* 2000; 34: 429-446.
123. Vetulani J. Butyrylocholinesteraza – nowy punkt uchwytu w leczeniu choroby Alzheimer. *Roczn. Psychogeriatr.* 2003; 6: 1-12.
124. Vetulani J. Memantyna – nadzieja w leczeniu otępień i innych schorzeń neurodegeneracyjnych. *Psychogeriatra Polska* 2004a; 1: 39-50.
125. Vetulani J. Perspektywy leczenia choroby Alzheimer. *Psychogeriatra Polska* 2004; 1b: 253-277.
126. White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2002; 77: 125-184.
127. Wickelgren I. Getting a grasp on working memory. *Science* 1997; 275: 1580-1852.
128. Yin JC, Del Vecchio M, Zhou H, Tully T. CREB as a memory modulator: induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*. *Cell*. 1995; 81107-115.

---

*Adres korespondencyjny:*  
*Instytut Farmakologii PAN,*  
*ul. Smełna 12, 31-343 Kraków,*  
*tel. 0126623232, fax 0126374500,*  
*e-mail nfvetula@cyf-kr.edu.pl*

---