

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

JACEK DĘBIEC

Rola neuroprzekaznictwa noradrenergicznego w modulacji procesów rekonsolidacji pamięci. Nowe możliwości farmakoterapii zespołu stresu pourazowego

The role of the noradrenergic transmission in the modulation of the memory reconsolidation processes. Novel approaches in the pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder

Center for Neural Science, New York University, New York, NY, USA

STRESZCZENIE

Zespół stresu pourazowego (ang. *posttraumatic stress disorder*, PTSD) rozwija się w następstwie doświadczenia niezwykle silnej traumy psychicznej (DSM-IV-TR). Do cech charakteryzujących PTSD należą emocjonalne odtwarzanie przeżytej traumy (ang. *flashbacks*), a także natrętnie myśli oraz koszmary senne, których treść związana jest z przeżytym urazem. Przyjmuje się zatem, iż pamięć traumy leży u podłoża patogenezy zespołu stresu pourazowego. Uczucie się i zapamiętywanie regulowane jest poprzez aktywność wielu substancji modulujących plastyczność synaptyczną w mózgu. Jednym z lepiej poznanych neuromodulatorów jest noradrenalina. Zastosowanie środków farmakologicznych blokujących przekazywanie noradrenergiczne w mózgu osłabia pamięć wydarzeń lękowych. Pilotażowe badania z udziałem osób, które doświadczyły silnego urazu emocjonalnego sugerują, iż blokada receptorów beta-adrenergicznych przez propranolol, podany w krótkim okresie po przeżyciu traumy psychicznej, znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów PTSD. Najnowsze badania eksperymentalne z zastosowaniem modeli zwierzęcych dostarczają dowodów na to, że farmakologiczne osłabienie przekazywania noradrenergicznego, nie tylko bezpośrednio po doświadczeniu traumy, lecz także i w trakcie przywołania traumatycznych wspomnień, skutecznie i trwale osłabia pobudzenie emocjonalne towarzyszące wspomnieniom urazu. Odkrycia te otwierają nowe możliwości farmakoterapii zespołu stresu pourazowego.

SUMMARY

Post-traumatic stress disorder (PTSD) develops following an intense emotional trauma (DSM-IV-TR). One of the characteristic features of PTSD is a presence of flashbacks, as well as intrusive memories and nightmares related to the experienced trauma. Therefore, it is well-accepted that the memory of trauma underlies the pathogenesis of post-traumatic stress disorder. Learning and memory is controlled by numerous modulators, which influence the synaptic plasticity. One of the best-known neuromodulators is norepinephrine. Pharmacological blockade of noradrenergic transmission in the brain attenuates fear memory. Pilot studies with trauma survivors suggest that blocking beta-adrenergic receptors by propranolol, administered shortly after trauma significantly diminishes the risk of development of PTSD symptoms. Recent animal studies provide evidence that pharmacological interference with noradrenergic transmission not only immediately after trauma but also during the recall of traumatic memories effectively and lastingly attenuates arousal, which is typically associated with remembering traumatic events. These discoveries pave the way to the development of novel pharmacological treatments of post-traumatic stress disorder.

Słowa kluczowe: zespół stresu pourazowego, konsolidacja pamięci, rekonsolidacja pamięci, noradrenalina, propranolol

Key words: post-traumatic stress disorder, memory consolidation, memory reconsolidation, norepinephrine, propranolol

WSTĘP

Według danych amerykańskich na zespół stresu pourazowego w okresie całego życia zapada od 7,8 do 12,3 % ogólnej populacji (43, 27). Sytuuje to PTSD w grupie najczęściej występujących zaburzeń psychicznych.

Najnowsze badania demonstrują, że takie wydarzenia, jak katastrofy naturalne, wojna i terror znacząco zwiększają zachorowalność na PTSD; np. wśród osób długotrwale doświadczonych wojną i terrorem na Bliskim Wschodzie zapadalność na PTSD sięga 30% (17, 48). Według danych afrykańskich, u byłych więźniów obozów koncentracyjnych zachorowalność na zespół stresu pourazowego przekracza 60% (1). Najczęściej do powstania PTSD przyczyniają się wypadki komunikacyjne, przemoc seksualna, rozboje oraz inne przypadki poważnego naruszenia nietykalności osobistej.

Oprócz doświadczenia traumy psychicznej, kryteria rozpoznawcze PTSD obejmują następujące grupy objawów (objawy te muszą utrzymywać się w okresie dłuższym niż jeden miesiąc): 1) odtwarzanie traumy (np. koszmary senne oraz natrętne myśli i emocje wywołujące poczucie, jakby traumatyczne wydarzenie zdarzało się na nowo – ang. *flashbacks*), 2) unikania myśli, sytuacji, miejsc lub osób, które kojarzą się z traumą albo poczucie oderwania emocjonalnego od otoczenia lub niepamięć okoliczności traumy oraz 3) objawy psychofizjologicznego pobudzenia, które może przejawiać się rozdrażnieniem, wybuchami gniewu, trudnością z utrzymaniem koncentracji itp. (DSM-IV-TR, 2000). PTSD charakteryzuje się tym, że kontekst traumy, jak np. wygląd sprawcy przemocy lub okoliczności wypadku komunikacyjnego często ulegają uogólnieniu, co oznacza, iż wraz z upływem czasu coraz większa liczba czynników środowiskowych i psychicznych może wywoływać odtwarzanie pamięci urazu wraz z towarzyszącymi mu pobudzeniem, poczuciem bezradności i lękiem.

Do współcześnie stosowanych form leczenia PTSD zalicza się przede wszystkim terapię poznawczo-behawioralną z zastosowaniem technik ekspozycyjnych (w stopniowy sposób konfrontujących z okolicznościami traumy) oraz leki przeciwdepresyjne, w tym szczególnie – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (6, 36). Pomimo leczenia u wielu pacjentów objawy zespołu stresu pourazowego mogą utrzymywać się przez lata, a nawet całe życie.

Cechą odróżniającą PTSD od pozostałych jednostek psychopatologicznych jest fakt, iż zaburze-

nie to zawsze, w jednoznaczny sposób poprzedzone jest dokładnie umiejscowionym w czasie, określonym wydarzeniem w życiu jednostki – traumą psychiczną. Ta unikalna własność powoduje, że w interpretacji patogenezy zespołu stresu pourazowego wyjątkowe zastosowanie mają teorie uczenia się i pamięci. Roger Pitman w 1989 roku na łamach *Biological Psychiatry* zaproponował, iż uwolnione w trakcie traumy emocjonalnej hormony stresu powodują nadmierne utrwalenie pamięci urazu i towarzyszących mu okoliczności (40). Badania zdrowych ochotników, a szczególnie modele zwierzęce, potwierdzają wzmagający pamięć emocjonalną wpływ hormonów stresu (38, 31, 50).

Na rolę pamięci w PTSD wskazują również badania obrazujące czynność mózgu. Dostarczają one dowodów na szczególny udział ciała migdałowatego oraz hipokampa w patogenezie objawów zespołu stresu pourazowego (np. 42, 49). Te struktury mózgowe odpowiedzialne są nie tylko za stany patologiczne, lecz także uczestniczą w przetwarzaniu informacji o doznaniach lękowych u osób zdrowych. Prace eksperymentalne na zdrowych osobach oraz modele zwierzęce potwierdzają kluczową rolę ciała migdałowatego (39) i hipokampa (45, 37) w zapamiętywaniu okoliczności wydarzeń traumatycznych.

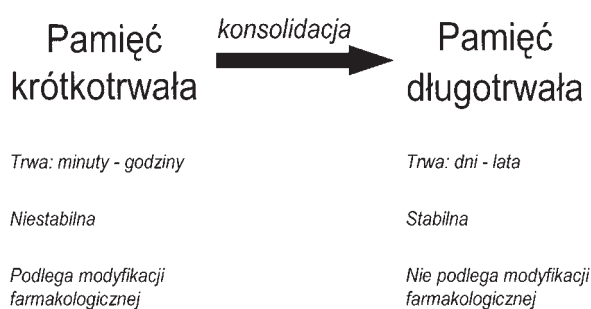
TEORIA KONSOLIDACJI PAMIĘCI A PTSD

Powszechnie uznaną w neurobiologii teorią uczenia się i pamięci jest teoria konsolidacji (utrwalania) pamięci (31, 15). W myśl teorii konsolidacji proces formowania się engramów pamięci przebiega w kilku etapach. W pewnym uproszczeniu, można wyróżnić: 1) etap uczenia się, 2) etap pamięci krótkotrwałej (następuje on zaraz po etapie uczenia się i trwa, w zależności od badanego rodzaju pamięci oraz gatunku zwierzęcia, od kilku minut do kilku godzin) i 3) etap pamięci długotrwałej (44).

Dwa początkowe etapy uczenia się i zapamiętywania obejmują procesy przekaźnictwa synaptycznego w określonych obwodach neuronalnych, które zaangażowane są w daną formę uczenia się i pamięci. Pamięć krótkotrwała jest niestabilna i podatna na działanie czynników środowiskowych, psychologicznych i farmakologicznych, np. chwilowe rozproszenie uwagi powoduje, że nie jesteśmy w stanie przypomnieć sobie numeru telefonu, który dopiero co staraliśmy się zapamiętać. Środki farmakologiczne, które osłabiają przekaźnictwo synaptyczne upośledzają pamięć krótkotrwałą i unie-

możliwiają wytworzenie się pamięci długotrwałej, np. blokada receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA) osłabia pobudzanie tych receptorów przez cząstki glutaminianu, podstawowego neuroprzekaźnika zaangażowanego w procesy uczenia się (44). Jeśli etap pamięci krótkotrwałej przebiega bez zakłóceń, to dochodzi do utrwalenia pamięci i jej przejścia w stan długotrwały. Procesy konsolidacji pamięci, zainicjowane przez pobudzenie receptorów postsynaptycznych obejmują kaskady reakcji wewnątrzkomórkowych, w które zaangażowane są

Rycina 1. Model uczenia się i pamięci według teorii konsolidacji



wtórne przekaźniki (ang. *second messengers*) oraz czynniki transkrypcyjne, prowadzące do ekspresji genów oraz procesów translacyjnych (25). W wyniku tych ostatnich dochodzi do syntezy drobin białkowych, które modyfikują połączenia neuronalne tworzące engram pamięci. Stosowana w zwierzęcych modelach uczenia się blokada syntezy białek w mózgu na etapie pamięci krótkotrwałej powoduje, że pamięć nie ulega utrwaleniu i po kilku godzinach (pamięć krótkotrwała jest nienaruszona) badane zwierzę nie wykazuje cech pamięci nowo nauczonej treści. Jednakże, ingerencja w produkcję białek w neuronach wówczas, gdy engram znajduje się już w okresie pamięci długotrwałej nie ma wpływu na procesy pamięci. Zgodnie z teorią konsolidacji, substancje blokujące konsolidację, zastosowane po etapie uczenia się, skuteczne są wtedy, kiedy pamięć pozostaje jeszcze w fazie krótkotrwałej

Procesy uczenia się i pamięci regulowane są przez wiele naturalnych czynników, jak np. stres i pobudzenie emocjonalne. W obu tych stanach czynnościowych dochodzi do uwolnienia noradrenaliny. Głównym źródłem noradrenaliny w mózgu są komórki miejsca sinawego. Zlokalizowane w pniu mózgu miejsce sinawe połączone jest licznymi włóknami projekcyjnymi z innymi rejonami mózgu, między innymi z ciałem migdałowatym, z hipokamperem i z korą przedczołową. W wyniku ostrego stresu lub pobudzenia emocjonalnego wytworzona w pniu

mózgu noradrenalina transportowana jest poprzez włókna projekcyjne do odpowiednich rejonów mózgu, gdzie po uwolnieniu do przestrzeni okołosynaptycznej moduluje procesy uczenia się i pamięci.

Na podstawie badań na zwierzętach laboratoryjnych wiadomo, że stymulacja postsynaptycznych receptorów beta-adrenergicznych wzmacnia wewnątrzkomórkowe procesy konsolidacji (przypuszczalnie poprzez potęgowanie aktywności kinazy białkowej A – ang. *protein kinase A*, PKA). Blokada przekaźnictwa noradrenergicznego przy użyciu antagonistów receptorów beta-adrenergicznych niweluje wzmacniający wpływ stresu i pobudzenia emocjonalnego na zapamiętywanie (31).

Noradrenalina reguluje procesy uczenia się w wielu rejonach mózgu. Bardzo intensywne pobudzenie noradrenergiczne wywiera hamujący wpływ na aktywność kory przedczołowej, która uczestniczy w kontrolowaniu emocji oraz wygaszaniu i supresji pamięci doznań lękowych. Silne pobudzenie neuronów miejsca sinawego hamuje korę, lecz działa aktywująco na ciało migdałowate, kluczową część mózgu, uczestniczącą w przetwarzaniu bodźców lękowych. Połączony, przeciwstawny efekt działania noradrenaliny na korę przedczołową oraz na ciała migdałowate może tłumaczyć dlaczego czasami w wyniku naszych przeżyć nabywamy intensywne reakcje emocjonalne, których nie jesteśmy w stanie kontrolować (3).

Uraz psychiczny, jak wskazuje sama nazwa, związany jest z niezwykle silnym pobudzeniem. W trakcie tego pobudzenia dochodzi do uwolnienia hormonów stresu. Dla wielu badaczy zespołu stresu pourazowego takie objawy PTSD, jak koszmary senne, odtwarzanie traumy (*flashbacks*) oraz pobudzenie w odpowiedzi na czynniki przypominające okoliczności urazu stanowią zaburzenie prawidłowych procesów uczenia się i pamięci (np. 40). Z tej perspektywy, PTSD można interpretować jako rezultat nadmiernej konsolidacji pamięci urazu pod wpływem hormonów stresu. Kierując się tymi przesłankami, Roger Pitman wraz ze swoim zespołem przeprowadził badania pilotażowe, w których osobom po przebytej traumie podawano doustnie propranolol – antagonistę receptorów beta-adrenergicznych, który swobodnie przekracza barierę krew-mózg (41). Uczestnicy projektu klinicznego Pitmana i wsp. zażywali propranolol w ilości po 40 mg, cztery razy dziennie przez dziesięć kolejnych dni. Pierwsza dawka leku była podana jeszcze w izbie przyjęć, w okresie do sześciu godzin po przebytych urazie. Kontrolna grupa badanych zamiast propranololu zażywała placebo według iden-

tycznego schematu. Po upływie jednego miesiąca u wszystkich uczestników badania oszacowano objawy zespołu stresu pourazowego i stwierdzono, że zażywanie propranololu wiązało się ze znacząco zmniejszonym ryzykiem pojawienia się tych objawów (41). Podobny rezultat działania propranololu zaobserwowali Vaiva i wsp. (52), którzy podawali ofiarom traumy propranolol w ilości 40 mg, trzy razy dziennie przez siedem kolejnych dni, począwszy od dnia doświadczenia urazu. Po okresie dwóch miesięcy ocena kliniczna potwierdziła, że propranolol obniża ryzyko wystąpienia objawów PTSD (52).

Propranolol nie tylko osłabia utrwalenie pamięci doznań lękowych, lecz także łagodzi objawy lęku i pobudzenia emocjonalnego. Ten nieselektywny antagonist receptorów beta-adrenergicznych bywa w związku z tym stosowany w leczeniu objawów agresji (23) lub fobii społecznej (4). Skuteczny wpływ osłabiający objawy pobudzenia (np. drżenie rąk), które utrudnia wykonywanie niektórych dyscyplin sportowych, jak np. łucznictwo i strzelectwo, skłonił Światową Organizację Antydopingową do zaklasyfikowania propranololu do grupy środków zakazanych (55). Anksjolityczny wpływ antagonistów receptorów beta-adrenergicznych uwarunkowany jest zarówno mechanizmem centralnym, jak i obwodowym - objawowe działanie przeciwlękowe wywołują nie tylko te środki, które jak propranolol łatwo docierają do mózgu, lecz także i leki z trudem przekraczające barierę krew-mózg, jak np. atenolol (4). Skuteczność propranololu we wtórnej profilaktyce zespołu stresu pourazowego trudno przypisać działaniu objawowemu, gdyż efekty blokady przekąźnictwa noradrenergicznego obserwowano po wielu tygodniach od momentu zakończenia podawania leku (41, 52).

Prace eksperymentalne oraz pilotażowe badania kliniczne demonstrują, że upośledzenie przekąźnictwa noradrenergicznego może stanowić skuteczną metodę wtórnej profilaktyki zespołu stresu pourazowego (pierwotną profilaktyką jest unikanie samej traumy). Podejście to napotyka jednak na istotne ograniczenia, np. tylko nieliczne z osób, które przeżyły psychiczną traumę, szukają natychmiastowej pomocy lekarskiej. Co więcej, ryzyko wystąpienia PTSD po przebytych urazach jest stosunkowo niskie. Zalecanie zażywania propranololu przez każdą osobę, która doświadczyła traumy wydaje się zatem nieuzasadnione. Teoria konsolidacji zakłada, że po stabilizacji engramów środki modyfikujące procesy utrwalania pamięci nie mają wpływu na te engramy (31). Jeśli by czynniki farmakologiczne były w stanie modulować także i utrwalone engramy, to wówczas

można by postawić pytanie, nie tylko o możliwość wtórnej profilaktyki, lecz również i psychofarmakoterapii traumatycznych wspomnień, które charakteryzują w pełni wykształcony zespół stresu pourazowego. Najnowsze badania wskazują, że oba te pytania nie są bezpodstawne.

REKONSOLIDACJA PAMIĘCI

Teoria konsolidacji pamięci wyznaczała kierunki badań neurobiologicznych przez wiele dziesięcioleci ubiegłego stulecia (31). Opierając się na założeniach tej teorii, większość badaczy mechanizmów uczenia się i pamięci uważała, iż utrwalone (skonsolidowane) engramy są odporne na działanie czynników amnestycznych. Mimo to, już w latach 60. zaczęły pojawiać się pierwsze doniesienia sugerujące, że uaktywnienie treści pamięci poprzez przypomnienie powoduje, iż engram traci swoją stabilność (34, 47).

Obserwując występowanie amnezji u zwierząt laboratoryjnych, poddanych działaniu niespecyficznych czynników amnestycznych (jak hipotermia lub wstrząsy elektryczne) bezpośrednio po aktywacji pamięci przez przypomnienie, Donald J. Lewis rozróżnił dwa stany występowania pamięci: podatną na ingerencje laboratoryjne *pamięć aktywną* oraz *pamięć nieaktywną* (30). Dwie dekady później idee Lewisa rozwinęła w swoich pracach Susan Sara (2000) (46). Usiłując wyjaśnić podatność aktywnej pamięci na działanie czynników amnestycznych, Sara wysunęła hipotezę, że aktywacja pamięci wyzwala molekularne mechanizmy plastyczności synaptycznej, które wcześniej przypisywano wyłącznie procesom konsolidacji. Pamięć aktywowana podlega *re-konsolidacji*. Uwolnienie wewnątrzkomórkowych procesów w trakcie przypomnienia, w myśl hipotezy Sary, ma umożliwiać modyfikację istniejących engramów pamięci. W ten sposób wcześniejsze doświadczenia ulegają uaktualnieniu w kontekście nowych, towarzyszących przypomnieniu wydarzeń.

Prawdziwy przełom w badaniu pamięci aktywnej dokonał się wraz z publikacją pracy autorstwa grupy kierowanej przez Josepha LeDoux (35). W odróżnieniu od wcześniejszych doniesień dokumentujących występowanie zjawiska amnezji w warunkach eksperymentalnej manipulacji z wykorzystaniem niespecyficznych czynników (np. hipotermii) lub środków farmakologicznych podanych peryferyjnie, grupa LeDoux wykorzystwała anizomycynę, antybiotyk, który blokując syntezę białek,

w selektywny sposób zaburza proces konsolidacji. Co istotne, środek ten podano bezpośrednio do ciała migdałowatych (o których wiadomo, że są miejscem konsolidacji pamięci wydarzeń lękowych) szczurów laboratoryjnych zaraz po aktywacji pamięci. Grupa LeDoux zastosowała model warunkowania lękowego przy użyciu dźwięku. W tej formie uczenia się zwierzęta laboratoryjne trenuje się tak, aby zapamiętały, iż bodziec warunkowy (neutralny dźwięk) poprzedza bodziec bezwarunkowy (łagodny wstrząs elektryczny). Po treningu warunkowania zwierzę reaguje lękowo, kiedy usłyszy dźwięk, który wcześniej pełnił rolę bodźca warunkowego. Przestraszone gryzonie nieruchomieją. Okres przebywania w nieruchomej pozycji stanowi ilościową miarę pamięci lękowej szczura. Grupa LeDoux, jako pierwsza zademonstrowała, że ta sama substancja farmakologiczna (anizomycyna), w tym samym rejonie mózgu hamuje zarówno procesy konsolidacji, jak i rekonsolidacji (44). Jak pokazały późniejsze prace, farmakologiczne upośledzenie rekonsolidacji w ciałach migdałowatych jest zjawiskiem bardzo selektywnym i dotyczy tylko tych engramów, które są aktywowane (9).

Dwa lata po odkryciu procesów rekonsolidacji w ciałach migdałowatych badacze z tego samego laboratorium zademonstrowali, iż procesy rekonsolidacji pamięci doznań lękowych zachodzą również w hipokampie (12). Od tego czasu liczba prac eksperymentalnych dokumentujących zjawisko rekonsolidacji w zwierzęcych modelach pamięci zaczęła gwałtownie narastać. Do chwili obecnej zdołano wykazać podatność aktywowanych engramów na manipulacje farmakologiczne u wielu różnych gatunków zwierząt, przy użyciu różnorodnych form uczenia się (16). Aktualnie prowadzone badania pozwalają na identyfikację molekularnych mechanizmów rekonsolidacji. Coraz większa liczba doniesień wskazuje na molekularne różnice pomiędzy procesami konsolidacji i rekonsolidacji (np. 10, 29). Sugeruje to, iż plastyczność aktywnych engramów, choć łączy ją wiele wspólnych cech z synaptycznymi modyfikacjami towarzyszącymi uczeniu się, nie stanowi *re-konsolidacji*, prostego powtórzenia procesów konsolidacji.

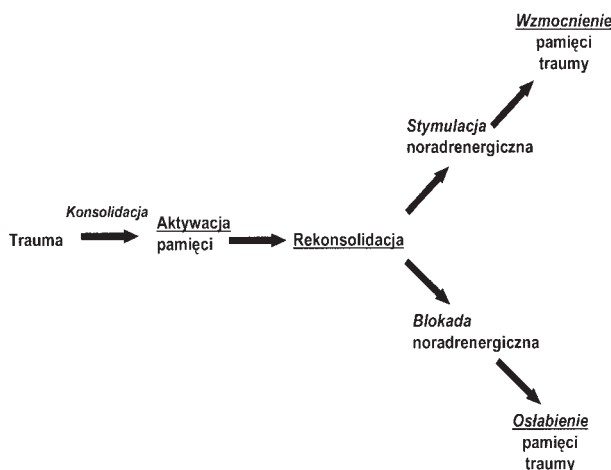
W 2003 roku grupa badaczy pod kierunkiem Matthew Walkera opublikowała dane pokazujące, iż także ludzka pamięć proceduralna podlega procesom rekonsolidacji (56). Walker i wsp. nauczali uczestników eksperymentu krótkiej sekwencji ruchów palcami dłoni. Następnie aktywowali skonsolidowaną pamięć polecając badanym powtórzyć wyuczone ruchy. Bezpośrednio

po przypomnieniu wyuczonej czynności połowa uczestników eksperymentu miała za zadanie wykonać dodatkowe ruchy manualne (tzw. zadanie interferencyjne, ang. *interference task*), a druga grupa badanych nic nie robiła w tym czasie. Kiedy w późniejszym terminie przebadano obie grupy okazało się, że osoby, które po aktywacji pamięci wykonywały zadania interferencyjne, mają problemy z przypomnieniem sobie pierwotnie wyuczonej sekwencji. Zadania interferencyjne stanowią popularną procedurę behawioralną stosowaną eksperymentalnie w celach zakłócania procesów konsolidacji. Walker i wsp. wykazali, że ta technika równie skutecznie upośledza już dobrze utrwaloną pamięć pod warunkiem, że się ją wcześniej aktywuje. Występowanie zjawiska rekonsolidacji ludzkiej pamięci zostało potwierdzone przez kolejne prace eksperymentalne, w których wykorzystano procedury interferencyjne (19, 24). Doświadczenia z udziałem zdrowych ochotników potwierdzają wcześniejszą hipotezę, że zasadniczą funkcją rekonsolidacji jest umożliwienie uaktualnienia aktywowanych treści pamięci w oparciu o nowe doświadczenia, które towarzyszą okolicznościom przypomnienia (46, 19, 24).

NORADRENERGICZNA MODULACJA REKONSOLIDACJI PAMIĘCI

Rekonsolidacja budzi duże zainteresowanie klinicystów ze względu na możliwość wykorzystania tego zjawiska do opracowania nowych metod leczenia wybranych zaburzeń psychicznych (np. 3). Modele zwierzęce pamięci wydarzeń lękowych (np. 35) oraz uzależnień lekowych (np. 28, 32) dostarczają silnych przesłanek, że nadzieje te nie są bezpodstawne. Zasadniczy problem, z którym konfrontują się projekty farmakologicznej ingerencji w procesy rekonsolidacji ludzkiej pamięci polega na tym, że większość substancji stosowanych w modelach zwierzęcych (inhibitory syntezy białek, substancje hamujące aktywność enzymów wewnątrzkomórkowych lub transkrypcję genów itp.) wywiera ogólnoustrojowe działanie toksyczne, szczególnie jeśli środki te podane są systemowo, a nie bezpośrednio do określonych rejonów mózgu. Stąd też istotnym zadaniem, przed którym stoją badacze, jest oszacowanie, które z dostępnych środków farmakologicznych o niskiej toksyczności mogłyby zostać użyte w badaniach klinicznych. Kolejny nierozwiązany problem sprowadza się do pytania o to, czy obok proceduralnej (56) i epizodycznej (24) także i inne

Rycina 2. Model noradrenergicznej modulacji rekonsolidacji pamięci wydarzeń lękowych



rodzaje ludzkiej pamięci (jak na przykład pamięć emocjonalna) podlegają procesom rekonsolidacji. Intensywne badania koncentrują się obecnie na poszukiwaniu odpowiedzi na oba te pytania.

Do sprawdzonych środków farmakologicznych blokujących konsolidację ludzkiej pamięci emocjonalnej należy propranolol (np. 2). Autorzy niedawno opublikowanej pracy, w której zastosowano funkcjonalny rezonans magnetyczny wykazali, że blokada przekąźnictwa noradrenergicznego przez doustnie podany propranolol osłabia aktywację ciał migdałowych w mózgu osób, które są w trakcie zapamiętywania bodźców o charakterze emocjonalnym (53). To obniżone działanie ciał migdałowych odpowiadało późniejszemu deficytom pamięci przedstawionych bodźców emocjonalnych.

Modele zwierzęce potwierdzają, że propranolol podany zarówno bezpośrednio do ciał migdałowych, jak i ogólnoustrojowo upośledza rekonsolidację pamięci wydarzeń lękowych (10, 11). Ten przenikający barierę krew-mózg, nieselektywny antagonist receptorów beta-adrenergicznych, podany zarówno peryferyjnie, jak i bezpośrednio do ciał migdałowych, jest skuteczny tylko wówczas, jeśli pamięć jest aktywowana i nie wywiera żadnego działania na pamięć pozostającą w stanie nieaktywnym (10). Pilotażowe badania z udziałem ochotników, których poddano warunkowaniu lękowemu, sugerują, że blokada przekąźnictwa noradrenergicznego przez propranolol może osłabiać rekonsolidację kodowanego przez systemy pamięci pobudzenia emocjonalnego, które towarzyszy wspomnieniom doznań lękowych (33). Opublikowana praca kazuistyczna opisuje skuteczne działanie propranololu w uśmierzaniu objawów nawrotu zespołu stresu pourazowego, wywołanego

retraumatyzacją poprzez uczestnictwo pacjentki w wypadku komunikacyjnym (51). Kilka ośrodków prowadzi obecnie kontrolowane badania kliniczne, których celem jest określenie wpływu propranololu na różne aspekty pamięci traumy w PTSD (21).

Ocena roli aktywności noradrenergicznej w rekonsolidacji pamięci traumatycznej, oprócz możliwości opracowania nowych form terapii, przyczynia się także do lepszego zrozumienia patogenezy zespołu stresu pourazowego. Badania kliniczne dokumentują związki pomiędzy stopniem uporczywości objawów PTSD a poziomem aktywności noradrenergicznej. Stwierdzono, na przykład, iż podwyższone stężenie noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym pozytywnie koreluje z intensywnością objawów PTSD (20). Sugeruje to, iż wzmożona aktywność noradrenergiczna nie tylko wzmacnia konsolidację, lecz także przyczynia się do potęgowania rekonsolidacji pamięci traumatycznej podczas jej każdorazowego uaktywniania. Autorzy niedawno przedstawionej pracy donoszą, że stymulacja receptorów beta-adrenergicznych w ciałach migdałowych szczurów laboratoryjnych znacząco wzmacnia aktywowaną pamięć wydarzeń lękowych (13). Wzmocnienie aktywowanej pamięci doznań lękowych przez nasilenie przekąźnictwa noradrenergicznego może tłumaczyć obserwowane przypadki nasilenia objawów PTSD w trakcie leczenia przy zastosowaniu technik ekspozycyjnych (18). Stosowana przez terapeutów kognitywno-behawioralnych konfrontacja z okolicznościami traumy aktywuje pamięć urazu. Jeżeli aktywacji tej towarzyszy nadmierne pobudzenie noradrenergiczne, to zamiast zamierzonego efektu może dojść do dalszego utrwalenia objawów PTSD (rycina 2). Podobne procesy mogą zachodzić w trakcie spontanicznej aktywacji pamięci traumy (odtwarzanie traumy – *flashbacks*, koszmary senne), w konsekwencji prowadząc do długotrwałego utrzymywania się objawów i oporności na podejmowane działania terapeutyczne.

ETYCZNE DYLEMATY PSYCHFARMAKOLOGII PAMIĘCI

Farmakologiczna ingerencja w ludzką psychikę poprzez wspomaganie funkcji poznawczych i pamięci w takich jednostkach klinicznych, jak np. demencja jest powszechnie aprobowana i nie budzi większych kontrowersji etycznych (54). Jednakże interwencje w przebieg procesów konsolidacji i rekon-

solidacji nie dotyczą ogólnego wpływu na pamięć, lecz wybiórczego oddziaływania na określone treści pamięci (9). Ta zasadnicza różnica skłania do postawienia wielu pytań o charakterze etycznym (5, 22, 8, 7). Jeżeli takie środki, jak propranolol okazują się powszechnie skuteczne w osłabianiu aktywowanej pamięci emocjonalnej i towarzyszących jej reakcji psychofizjologicznych, to niezbędnym staje się precyzyjne określenie wskazań i przeciwwskazań dla farmakologicznych ingerencji. Rada Do Spraw Etyki Przy Urzędzie Prezydenta Stanów Zjednoczonych opublikowała raport wzywający środowiska medyczne do refleksji nad normami zastosowań farmakoterapii w modyfikowaniu pamięci (26). Autorzy raportu zwracają uwagę na możliwe pozakliniczne nadużycia, np. po środki osłabiające pamięć emocjonalną mogą sięgnąć nie tylko ofiary traumy, lecz także oprawcy. Członkowie prezydenckiej rady wskazują na psychologiczne, społeczne i etyczne konsekwencje sytuacji, w których sprawca zbrodni przy użyciu dostępnych środków farmakologicznych osłabia swoje poczucie winy. Do innych, budzących obawy etyków, możliwych zastosowań psychofarmakologii zalicza się wykorzystanie chemicznej blokady procesów konsolidacji i rekonsolidacji przez świadków wypadków komunikacyjnych lub przestępstw (26). Przyszłe badania i zastosowania psychofarmakoterapii powinny uwzględnić obawy etyków tak, aby metody niosące ulgę osobom cierpiącym nie stały się przedmiotem powszechnych nadużyć.

Otwierające się możliwości farmakoterapii wybranych treści pamięci skłaniają do pytań o głębszym wymiarze egzystencjalnym. Jeżeli wynikające z doświadczeń cierpienie psychiczne oraz indywidualny sposób radzenia sobie z nim stanowią niejednokrotnie o istocie człowieczeństwa, to pytanie o granice farmakologicznej ingerencji w to cierpienie staje się dla człowieka problemem fundamentalnym. Ze względu na charakteryzujące współczesne społeczeństwa duże różnice światopoglądowe, kontrowersje wokół psychofarmakoterapii i jej zastosowań wydają się nieuniknione.

Opracowując nowe metody farmakoterapii traumatycznych wspomnień należy ściśle określić kliniczne kryteria i warunki takich interwencji nie tylko w celu zagwarantowania skuteczności leczenia, lecz także w celu zmniejszenia ryzyka możliwych nadużyć. Interdyscyplinarny dialog z udziałem badaczy, etyków, klinicystów, prawodawców a także szerokiej opinii publicznej powinien przyczynić się do wypracowania odpowiednich zasad.

PIŚMIENNICTWO

1. Atwoli L, Kathuku, DM i Ndeti DM. Post traumatic stress disorder among Mau Mau concentration survivors in Kenya. *East Afr Med J* 2006; 83: 352-359.
2. Cahill L, Prins B, Weber i wsp. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994; 371: 702-704.
3. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 195-216.
4. Davidson JR. Pharmacology of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 12: 20-26.
5. Chatterjee A. Cosmetic neurology. The controversy over enhancing movement, mentation, and mood. *Neurology* 2004; 63: 968-974. (polskie tłumaczenie tego artykułu wraz z komentarzem Jerzego Vetulaniego ukazało się w polskim wydaniu pisma: *Neurologia kosmetyczna. Czy należy poprawiać sprawność ruchową, umysłową i nastrój?* *Neurology* 2005; 1: 22-30).
6. Davis LL, Frazier EC, Williford RB i wsp. Long-term pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. *CNS Drugs* 2006; 20: 465-476.
7. Dębiec J. Z zagadnień neuroetyki. W: *Wyzwania racjonalności. Księdzu Michałowi Hellerowi – współpracownicy i uczniowie*. Wszolek S, Janusz R (red.). Wydawnictwo WAM-OBI, Kraków 2006; 245-258.
8. Dębiec J i Altemus M. Toward a new treatment for traumatic memories, *Cerebrum: The Dana Forum on Brain Science*, 2006, September 2006; praca dostępna w internecie: http://www.dana.org/pdf/art_0609altemusdebiec.pdf.
9. Dębiec J, Doyere V, Nader K i LeDoux JE. Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006a; 103: 3428-3433.
10. Dębiec J i LeDoux JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience* 2004; 129: 267-272.
11. Dębiec J i LeDoux JE. Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 521-524.
12. Dębiec J, LeDoux JE i Nader K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron* 2002; 36: 527-538.
13. Dębiec J, Pandya N, Luk L i LeDoux JE. Bidirectional modulation of auditory fear memory reconsolidation through interference or enhancement of noradrenergic signaling in the amygdala, 36th Society for Neuroscience Annual Meeting, Atlanta, GA, October 11-18, 2006b; Program No. 370.13, Abstract Viewer/Itinerary Planner, Online.
14. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision, DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association, Arlington 2000.
15. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 51-86.
16. Dudai Y. Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 174-178.
17. Farhood L, Dimassi H i Lehtinen T. Exposure to war-related traumatic events, prevalence of PTSD, and general psychiatric morbidity in a civilian population from Southern Lebanon. 2006; 17: 333-340.
18. Foa EB, Zoellner LA, Feeny NC i wsp. Does imaginal exposure exacerbate PTSD symptoms? *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 1022-1028.
19. Galluccio L i Rovee-Collier C. Updating reactivated memories in infancy: II. Time passage and repetition effects. *Dev Psychobiol* 2005; 47: 18-30.

20. Geraciotti TD, Baker DG, Ekhtor NN i wsp. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1227-1230.
21. Giles J. Beta-blockers tackle memories of horror. *Nature* 2005; 436: 448-449.
22. Glannon W. Psychopharmacology and memory. *J Med Ethics* 2006; 32: 74-78.
23. Haspel T. Beta-blockers and the treatment of aggression. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 2: 274-281.
24. Hupbach A, Gomez R, Hardt O i wsp. Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem* 2007 (artykuł dostępny w internecie od 3 stycznia 2007).
25. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Science* 2001; 294: 1030-1038.
26. Kass LR (red.). *Beyond Therapy: Biotechnology and the pursuit of happiness. A report of the President's Council on Bioethics*. Dana Press, New York 2005.
27. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E i wsp. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048-1060.
28. Lee JL, Di Ciano P, Thomas KL i wsp. Disrupting reconsolidation of drug memories reduces cocaine-seeking behavior. *Neuron* 2005; 47: 795-801.
29. Lee JL, Everitt BJ i Thomas KL. Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science* 2004; 304: 839-843.
30. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull* 1979; 86: 1054-1083.
31. McGaugh JL. Memory – a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251.
32. Milekic MH, Brown SD, Castellini C i wsp. Persistent disruption of an established morphine conditioned place preference. *J Neurosci* 2006; 26: 3010-3020.
33. Miller M.M, Altemus M, Dębiec J, LeDoux JE i Phelps EA. Propranolol impairs reconsolidation of conditioned fear in humans. 34th Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, CA, October 22-27, 2004; Program No. 208.2, Abstract Viewer/Itinerary Planner, Online.
34. Misanin JR, Miller RR i Lewis DJ. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science* 1968; 160: 554-555.
35. Nader K, Schafe GE i LeDoux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 2000; 406: 722-726.
36. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB i wsp. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 1-21.
37. Nutt DJ i Malizia AL. Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 1: 11-17.
38. O'Carroll E, Drysdale E, Cahill L i wsp. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *J Psychological Med* 1999; 29:1083-1088.
39. Phelps EA i LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing : from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48: 175-187.
40. Pitman RK. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 221-223.
41. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM i wsp. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 189-192.
42. Rauch SL, van der Kolk BA, Filsler RE i wsp. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 380-387.
43. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS i wsp. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 984-991.
44. Rodrigues SM, Schafe GE i LeDoux JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron* 2004; 44: 75-91.
45. Sanders MJ, Wiltgen BJ i Fanselow MS. The place of the hippocampus in fear conditioning. *Eur J Pharmacol* 2003; 463: 217-223.
46. Sara S. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem* 2000; 7: 73-84.
47. Schneider AM i Sherman W. Amnesia – a function of temporal relation of footshock to electroconvulsive shock. *Science* 1968; 159: 219-221.
48. Shalev AY, Tuval R, Frenkiel-Fishman S i wsp. Psychological responses to continuous terror: a study of two communities in Israel. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 667-673.
49. Shin LM, Orr SP, Carson MA i wsp. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 168-176.
50. Southwick SM, Davis M, Horner B i wsp. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1420-1422.
51. Taylor F i Cahill L. Propranolol for reemergent posttraumatic stress disorder following an event of re traumatization: a case study. *J Trauma Stress* 2002; 15: 433-437.
52. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K i wsp. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 947-949.
53. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W i wsp. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* 2005; 24: 898-909.
54. Vetulani J. *Jak usprawnić pamięć*. Platan, Kraków 1998.
55. WADA. *The World Anti-Doping Code. The 2004 Prohibited List, International Standard, 2004*.
56. Walker MP, Brakenfield T, Hobson JA i Stickgold R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 2003; 425: 616-620.

Adres korespondencyjny:
Center for Neural Science
New York University
4 Washington Place, Room 809
New York, NY, 10003, USA
Telefon: ++1 (212) 998 3624
Faks: ++1 (212) 995 4704
Email: jacek@cns.nyu.edu
