

## Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

*Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*

WOJCIECH KOSTOWSKI

### **Pamięć i uczenie a substancje uzależniające: czy postęp w poznaniu mechanizmu i leczeniu uzależnień?**

*Learning, memory and drugs of abuse: the progress in knowledge about mechanisms and treatment of addiction?*

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

#### **STRESZCZENIE**

Uzależnienie jest złożonym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującym się kompulsywnym poszukiwaniem i pobieraniem substancji uzależniającej, trwałością procesu i nawrotami, pomimo szkodliwych konsekwencji zdrowotnych i socjalnych. Jest charakterystyczne, że substancje uzależniające mające odmienne cechy farmakologiczne wywołują podobny obraz uzależnienia. W ostatnich latach zaproponowano interesującą hipotezę, zgodnie z którą substancje uzależniające wywołują w mezolimbicznym układzie nagrody procesy komórkowe (np. długotrwałą potencjalizację, LTP) zbliżone do tych, jakie występują w procesie uczenia w hipokampie. Praca niniejsza zawiera opis zjawisk behawioralnych (w tym sensytyzacji) towarzyszących uzależnieniu i procesów neuronalnych (przebieganie glutaminianergiczne, powstawanie LTP, synteza białek) leżących u podstaw konsolidacji i rekonsolidacji śladu pamięciowego. Teoretycznie, nowe dane w tym zakresie mogą mieć wpływ na rozwój terapii uzależnień. Na przykład, istnieje możliwość usuwania patologicznych śladów pamięciowych związanych z narkotykiem poprzez uniemożliwienie rekonsolidacji po ich przywołaniu.

#### **SUMMARY**

Drug addiction is a complex brain disorder characterized by compulsion to seeking and taking drugs despite severe consequences to health and social relationships. One feature of addiction is that it accompanies exposure to drugs having different pharmacological mechanisms. One of the most interesting hypothesis proposed in recent years, is that neuronal processes thought to form the cellular basis for learning (e.g. long-term potentiation, LTP) may occur in the mesolimbic reward system after drug exposure. This review describes briefly behavioral processes underlying drug addiction (particularly the behavioral sensitization) and examines the processes (such as glutaminianergic transmission, LTP formation and protein synthesis) underlying memory consolidation and reconsolidation. Theoretically, new findings on memory have implication for treatment of drug addiction. For example, pathological drug-related memories may be disrupted after their acquisition and consolidation by impairing their reconsolidation after retrieval.

---

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

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

---

#### **UZALEŻNIENIE – UWAGI WSTĘPNE**

Pod pojęciem uzależnień rozumie się przede wszystkim zależności lekowe (lekozależność, narkomania), chociaż termin ten jest niewątpliwie szerszy i obejmuje także różne uzależnienia behawioralne (np. od gier, komputerów, zakupów i atrakcyjnych pokarmów). Jest godne uwagi, że w zasadzie mecha-

nizm wszystkich uzależnień, włącznie z behawioralnymi, jest podobny i jego podłoże neurobiologiczne wydaje się być wspólne lub bardzo bliskie.

Uzależnienie należy traktować jako złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się utratą kontroli nad zachowaniami, które kierowane są przymusem ciągłego lub okresowego poszukiwania i przyjmowania substancji uzależniającej (lub innego

źródła nagrody) w celu doświadczania psychicznych skutków jej działania lub uniknięcia nieprzyjemnych objawów związanych z jej brakiem. Uzależnienie jest zaburzeniem chronicznym z nawrotami, pojawiającymi się nawet po bardzo długim okresie abstynencji. Wiele osób ma kontakt z różnymi substancjami uzależniającymi, lecz tylko niektórzy popadają w nałóg i uzależnienie. Ma to miejsce przy ponawianiu kontaktu z tymi substancjami i dotyczy może osób podatnych, z genetycznymi czynnikami ryzyka.

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

Trwałość i nawrotowość uzależnienia oraz stan psychiczny zmuszający do ponownego kontaktu z narkotykiem (tzw. głód narkotykowy, ang. *craving*) stanowią przedmiot intensywnych badań klinicznych i laboratoryjnych. Jest zastanawiające, że rozmaite substancje i czynniki uzależniające, różniące się wieloma właściwościami farmakologicznymi i działaniami behawioralnymi (np. amfetamina, morfina i alkohol etylowy), wywołają podobny stan patologiczny charakteryzujący uzależnienie. Obecnie przyjmuje się powszechnie, że u podstaw uzależnienia leżą złożone zmiany neuroadaptacyjne, prowadzące do zmian funkcji ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w sferze motywacyjnej i emocjonalnej oraz w zakresie procesów uczenia i pamięci. Zasadniczy mechanizm uzależnienia może wynikać z zaburzenia funkcji układu nagrody (ang. *reward system*), w obrębie którego rolę szczególną odgrywają neuroprzekazniki takie jak dopamina (DA), glutaminian oraz endogenne peptydy opioidowe. Generalnie uważa się, że dysfunkcja układu nagrody i dążenie organizmu do kompensowania tego defektu mogą być ważną przyczyną rozwoju uzależnienia (Koob, 2003). Jednak w uzależnieniu nie tylko sama nagroda, czyli bodziec powodujący subiektywne odczucie pozytywne, ma znaczenie decydujące lecz raczej stopniowe narastanie jej pożądania i dążenie do jej zdobywania („chcenie” ang. *wanting*). Chodzi więc o zaburzenie motywacji, zgodnie z coraz szerzej akceptowaną teorią „sensytyzacji zachęty” (ang. *incentive sensitization theory*) (Robinson i Berridge, 2001).

W rozwoju uzależnienia ważne znaczenie ma powstawanie i narastające oddziaływanie tzw. wzmocnień wtórnych, czyli bodźców warunkowych generowanych w procesie warunkowania pawłowskiego, a także utrwalenie kompulsywnego nawyku *bodziec-*

*reakcja (stimulus-response habit)* automatycznie uruchamiającego zachowania poszukiwawcze skierowane na nagrodę (Everitt i wsp., 2001). O niezwykłym znaczeniu procesów motywacji w działaniu narkotyków mogą świadczyć wyniki doświadczeń laboratoryjnych wskazujące, że kokaina dobrowolnie pobierana przez zwierzęta w procesie tzw. instrumentalnego samopodawania, jest znacznie mniej toksyczna niż kokaina w dawkach identycznych podawana przez eksperymentatora. Można zaryzykować twierdzenie, że narkotyki pobierane dobrowolnie i prowadzące do nadużywania i uzależnienia, wpisują się w naturalne mechanizmy motywacji i nagrody związane z pozyskiwaniem nagród naturalnych – np. substancji, potrzebnych dla funkcji życiowych (pokarmy), bodźców seksualnych czy innych bodźców o dużym znaczeniu dla funkcji organizmu. Jedną z najbardziej ekscytujących hipotez, wysuwanych i rozwijanych w ostatnim dziesięcioleciu, utożsamia komórkowe i molekularne zjawiska leżące u podstaw uzależnienia z komórkowymi mechanizmami cechującymi proces uczenia. Okazuje się, że komórkowe i molekularne procesy uczenia występujące w komórkach hipokampa, np. długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP, *long term potentiation*), zachodzą w bardzo podobnej formie także w mezolimbicznym układzie nagrody (szczególnie w nakrywce brzusznej, *ventral tegmental area*, VTA) pod wpływem substancji uzależniających (Kauer, 2004; Nestler, 2001, 2002; Hyman i Malenka, 2001). Problem ten będzie szerzej omówiony w dalszej części artykułu.

## MEZOLIMBICZNY UKŁAD NAGRODY

Większość znanych środków uzależniających nasila uwalnianie DA z zakończeń neuronów dopaminergicznych, których ciała komórkowe znajdują się w VTA a aksony docierają m.in. do jądra półleżącego przegrody (*nucleus accumbens*, NAC) i kory przedczołowej (*frontal cortex*, FC) (Koob, 1992, 2003; Nestler, 2002). Neurony VTA aktywowane są przez różnego rodzaju nagrody (naturalne i narkotyki), sygnały warunkowe zapowiadające nagrody, jak też przez nowe, dotychczas nieznanne bodźce (także awersyjne). Sygnały warunkowe kojarzone uprzednio z nagrodami same stają się sygnałami uwalniającymi DA, podczas gdy sama nagroda po nich występująca traci takie właściwości. Jednak jeśli zapowiedziana nagroda nie pojawi się aktywność bioelektryczna VTA gwałtownie spada. Neurony dopaminergiczne sygnalizują zatem błąd w ocenie bodźca: sygnał oceniany jako zapowiedź nagrody okazuje się w tym wypadku błędnie

interpretowany (Schultz, 1997). Odkrycie to ma duże znaczenie dla zrozumienia istoty działania substancji uzależniających: toniczna aktywacja neuronów VTA, czy bezpośrednio uwalnianie DA z neuronów, jest bowiem oceniane jako zwiastun nagrody („jest lepiej niż się spodziewamy”). Jak będzie to wyjaśnione dalej, u podłoża tej nadmiernej i przedłużającej się aktywacji transmisji dopaminergicznej w układzie nagrody leżą zjawiska przypominające łądząco komórkowe procesy uczenia – przede wszystkim długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP).

Struktura VTA zawiera neurony dopaminergiczne i GABA-ergiczne, tworzące projekcję do NAC i FC. Neurony GABA-ergiczne tworzą także lokalne połączenia z neuronami dopaminergicznymi o właściwościach hamujących. Z obszaru FC docierają do VT neurony glutaminianergiczne wywierające wpływ aktywujący na neurony DA poprzez receptory NMDA i AMPA (Wang i French, 1993; Kauer, 2004).

## SENSYTYZACJA A UZALEŻNIENIE. ROLA VTA

Sensytyzacja polega na stopniowym narastaniu niektórych działań, szczególnie aktywacji motorycznej, środków uzależniających (głównie psychostymulujących) podawanych zwierzętom w określonej sekwencji czasowej. Na przykład codzienne podawanie amfetaminy prowadzi do progresywnego wzrostu aktywacji ruchowej (White i Kalivas, 1998). Zdaniem niektórych badaczy nagradzające i aktywujące działania środków uzależniających związane są z tym samym podłożem neurobiologicznym (Wise i Bozarth, 1987). Mechanizm sensytyzacji wydaje się być również związany z progresywnym narastaniem „zachęcających” właściwości substancji uzależniających, zgodnie z wspomnianą wcześniej popularną teorią „sensytyzacji zachęt” (*incentive sensitization theory*) Robinsona i Berridge’a (2001). Teoria ta zakłada stopniowe zwiększanie, w miarę przedłużonego kontaktu z narkotykami, poszukiwawczych zachowań apetytywnych („chcenie”, *drug-wanting*), powiązanych ściśle z głodem narkotykowym i nawrotami zachowań addykcyjnych (patrz praca przeglądowa – Kostowski, 2006).

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

Obecnie wiadomo, że sensytyzacja behawioralna związana jest przede wszystkim ze strukturą VTA

i przekaźnictwem dopaminergicznym oraz glutaminianergicznym. Wiąże to jeszcze silniej ten proces ze zjawiskiem uzależnienia. Na przykład mikroiniekcje amfetaminy do VTA (lecz nie do NAC) wywołują sensytyzację, indukują też sensytyzację na obwodowo podane kokainę i amfetaminę, a także morfinę. Z kolei uszkodzenie VTA i mezolimbicznego układu dopaminergicznego znosi sensytyzację (Vesina, 1993; Vesina i Stewart, 1990). Zdolność blokowania indukcji sensytyzacji przez amfetaminę wykazują natomiast antagoniści receptora NMDA, jak też antagoniści receptora dopaminergicznego D<sub>1</sub> podani bezpośrednio do VTA (Kaliwas i Stewart, 1991).

Ze wzrostem ekspresji podjednostki GluR1, tworzących homomeryczne receptory AMPA w obrębie VTA, wiąże się rozwój sensytyzacji w trakcie działania substancji uzależniających (Carlezon i Nestler, 2002). Rola receptorów glutaminianergicznych w zmianach plastycznych indukowanych substancjami uzależniającymi omówiona będzie dalej.

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

Struktura VTA związana jest zatem zarówno z sensytyzacją jak i z procesem uzależnienia, a więc z głodem narkotykowym oraz nawrotami poszukiwania i zażywania narkotyku (*reinstatement of drug seeking*), (Kauer, 2004). Istotną rolę odgrywają w tym zarówno neurony dopaminergiczne jak i glutaminianergiczne oraz opioidowe. Nawrót samopodawania instrumentalnego morfiny, a także kokainy, może być wywołany podaniem heroiny do VTA. Efekt ten nie występuje po uprzednim zablokowaniu receptora NMDA (Kauer, 2004). Antagoniści NMDA podani systemowo (o czym już wspomniano), a także bezpośrednio do VTA, blokują rozwój sensytyzacji na kokainę, amfetaminę i morfinę (Karler i wsp., 1989; Kalivas i Alesdatter, 1993). Z kolei elektryczne drażnienie glutaminianergicznych neuronów kory przedczołowej (dających projekcję do VTA) uwrażliwia (sensytyzuje) zwierzęta na kokainę (Schenk i Snow, 1994).

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

W dalszej części tego artykułu omówione będą podstawowe pojęcia dotyczące uczenia i pamięci, po czym dokonana będzie próba powiązania komórko-

wych i molekularnych zjawisk, leżących u podstaw tych procesów z mechanizmem uzależnienia.

## KLASYFIKACJA PAMIĘCI

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

## PODSTAWOWE POJĘCIA ZWIĄZANE Z PAMIĘCIĄ I UCZENIEM

Ślad pamięciowy, czyli engram, można zdefiniować jako zmianę w układzie nerwowym wywołaną przejściowym pobudzeniem obwodów neuronalnych. Natura engramu nie została jednoznacznie określona, powszechnie uważa się, że engramy pamięci krótkotrwałej i roboczej to sygnały elektryczne samowzbudzające się i płynące w zamkniętym obwodzie nerwowym. Silne zakłócenie czynności bioelektrycznej neuronów, spowodowane elektrowstrząsem, niszczy bowiem pamięć krótkotrwałą, lecz nie pamięć długotrwałą, związaną z procesami prowadzącymi do trwałych zmian w neuronach i obwodach nerwowych.

Pamięć jest złożonym zjawiskiem polegającym na tworzeniu engramów, ich przechowywaniu i przekształcaniu oraz wykorzystywaniu w kierowaniu zachowaniem i interakcją z otaczającym środowiskiem. Engramy są przenoszone z magazynów puli pamięci długotrwałej do

puli pamięci roboczej w procesie przywoływania śladu pamięciowego. Z puli pamięci stabilnej, skonsolidowanej, ślad może zatem być przeniesiony do puli pamięci labilnej i następnie może podlegać ponownemu utrwaleniu (rekonsolidacji) lub, zależnie od sytuacji, wygaszeniu (Nader i wsp., 2000; Nader, 2002).

## PAMIĘĆ STABILNA I LABILNA. KONSOLIDACJA

Pamięć znajduje się w dwóch podstawowych stanach – labilnym (STM) i stabilnym (LTM). Wymazanie z pamięci określonej wyuczonej informacji przez różne czynniki destrukcyjne może mieć miejsce tylko, jeśli ślad pamięciowy znajduje się w tej pierwszej fazie, wkrótce po uczeniu (STM) (ale także po ponownym przywołaniu, o czym dalej). Takie działanie ma szok elektryczny oraz podanie środka hamującego syntezę białka. (Davis i Squire, 1984; McGaugh, 1966; Nader i wsp., 2000), oraz także zmuszenie do uczenia się nowego zadania natychmiast po wyuczeniu poprzedniego. Jeśli nowe zadanie uczone będzie po upływie kilku godzin od poprzedniego, to zatarcie poprzedniego śladu nie nastąpi (wg Nader i wsp., 2000).

Jak wspomniano, bezpośrednio po fazie uczenia ślad pamięciowy znajduje się w fazie niestabilnej (labilnej) jako pamięć krótkotrwałą (STM), i jest podatny na destrukcję i wymazanie, np. przy pomocy elektrowstrząsu. W okresie późniejszym pamięć przechodzi w fazę stabilną czyli długotrwałą (LTM), niewrażliwą na czynniki destrukcyjne. Proces przechodzenia w fazę stabilną nosi nazwę konsolidacji (Nader i wsp., 2000; Nader, 2003). Ślad pamięciowy jest niestabilny nie tylko wkrótce po uczeniu, lecz także po reaktywacji i przywołaniu go z uprzednio utworzonej puli pamięci stabilnej. Zjawiska konsolidacji, przywołania śladu pamięciowego oraz rekonsolidacji są złożone i wciąż jeszcze słabo poznane. Nie jest na przykład pewne, czy uszkodzenie śladu pamięciowego przez czynnik destrukcyjny (np. elektrowstrząs) polega na uszkodzeniu procesu konsolidacji, czy jest wynikiem upośledzenia ponownego wywołania istniejącego śladu.

Uważa się, że konsolidacja może być związana z kilkoma odrębnymi procesami, które jednak nie muszą się wzajemnie wykluczać. Zgodnie z koncepcją „transferu śladu pamięciowego” (*trace transfer theory*) może on zostać przeniesiony do innego obszaru mózgu, np. z hipokampa do nowej kory (Squire i Alvarez, 1995). Teoria „modulacji śladu” (*modulation-of-consolidation theory*) zakłada przekształcenie śladu poprzez wpływy płynące z innych struktur mózgu lub oddziaływań układów hormonalnych (Cahil



i McGaugh, 1996). Trzecia koncepcja, nosząca nazwę „molekularnej teorii konsolidacji” (*molecular consolidation theory*), nie wdając się w neuroanatomiczne podłoże procesu, koncentruje się na procesach komórkowych i molekularnych przekształcających ślad z formy labilnej w formę stabilną (Nader i wsp., 2000). Ta ostatnia z wymienionych koncepcji ma obecnie dość mocne uzasadnienie doświadczalne, szczególnie w zakresie roli syntezy białek neuronalnych w procesie konsolidacji. Nie wyklucza to oczywiście możliwości udziału transferu tak przekształconego śladu z hipokampa do *neocortex*. Znany wpływ hormonów na procesy syntezy białka wiąże też wspomnianą wyżej teorię „modulacji śladu” z teorią „molekularną”.

Uszkodzenie struktury hipokampa, jak też zablokowanie w niej syntezy białka przy pomocy anizomycyny, upośledza konsolidację pamięci odruchu unikania (*avoidance*) u szczurów (unikanie jednego z dwóch pomieszczeń urządzenia, w którym zwierzę otrzymało szok elektryczny) (Nader i wsp., 2000). Inne badania wykazały, że tworzenie śladu pamięciowego w hipokampie może podlegać silnym wpływom modulacyjnym, płynącym z ciała migdałowatego (*amygdala*) (Nader i wsp., 2000; McGaugh, 1966, 2000).

Możliwość wymazania śladu pamięciowego przez szok elektryczny, czy skutek zahamowania syntezy białka, może świadczyć, że podczas reaktywacji (w wyniku prezentacji tych samych bodźców i kontekstu co podczas pierwotnego treningu) tworzą się nowe ślady pamięciowe podatne w fazie labilnej na czynnik destrukcyjny. Istnieje jednak wiele wątpliwości: trudno bowiem np. odpowiedzieć na pytanie – dlaczego zwierzęta nie pamiętają poprzednio skonsolidowanych asocjacji, które nie powinny podlegać destrukcji. Niektórzy badacze postulują tworzenie się nowego śladu pamięciowego ilekroć pamięć jest reaktywowana (przywoływana). Za każdym razem powstawać mają nowe kopie pamięci, o czym zdaniem autorów teorii przemawia np. oporność na amnezję po uszkodzeniu hipokampa. Zatarła zostaje bowiem tylko część utworzonej puli. W procesie kolejnych reaktywacji i rekonsolidacji pamięci ma tworzyć się zatem wiele nowych śladów pamięciowych (*multiple trace hypothesis*). Teoria ta ma jednak wielu przeciwników, postulujących, że może chodzić raczej o tworzenie się nowych dróg przywoływania śladu (Nader i wsp., 2000).

## PAMIĘĆ DŁUGOTRWAŁA – ROLA SYNTEZY BIAŁKA

Właściwości śladu pamięciowego zmieniają się wraz z upływem czasu po uczeniu. Wkrótce po uczeniu ślad pamięciowy znajduje się w fazie labilnej przez

krótki okres (STM) i następnie przechodzi w formę pamięci długotrwałej (LTM), czyli podlega konsolidacji (McGaugh, 1966; Nader, 2003). Zastosowanie elektrowstrząsu niszczy ślad pamięciowy (powoduje amnezję) jeśli ma miejsce wkrótce po treningu (a więc w fazie STM), lecz pozostaje bez wpływu jeśli nastąpi w okresie późniejszym, np. po 24 godzinach (w fazie LTM). Jeśli jednak po tak długim okresie przywoła się pamięć (np. przy pomocy sygnału warunkowego) i następnie zastosuje wstrząs elektryczny to pojawi się amnezja (Misanin i wsp., 1968; Lewis, 1979).

Tworzenie pamięci długotrwałej (LTM) wymaga syntezy białka w ściśle określonym przedziale czasowym po treningu lub reaktywacji pamięci. Na przykład odruch unikania wzmacniany strachem (bodźcem awersyjnym) nie zostanie zatarty zablokowaniem syntezy białka w ciele migdałowatym jeśli inhibitor syntezy poda się po 4 godzinach lub później po uczeniu lub reaktywacji pamięci (Nader i wsp., 2000). Ulegnie jednak zatarciu, gdy syntezę białka zablokuje się wcześniej. Wyniki naszych własnych badań wskazują, że nabywanie instrumentalnego samopodawania kokainy jest osłabione u szczurów, które po treningu otrzymywały inhibitor syntezy białka cykloheksymid (Mierzejewski i wsp., 2006). Tak więc procesy strukturalne i funkcjonalne, zapewniające utworzenie pamięci długotrwałej, wymagają syntezy białka *de novo*. Mniej pewna jest rola syntezy białka w procesie wygaszania (*extinction*) nabytej reakcji w wyniku zaprzestania wzmacniania sygnałów uprzednio kojarzonych z nagrodą. Najnowsze badania prowadzone w naszym laboratorium (Mierzejewski i wsp., 2008) wskazują, że istotną rolę odgrywa czas treningu wygaszania. Inhibitor syntezy białka blokuje wygaszanie, jeśli sesja treningowa jest długa (30 min, lecz nie gdy trwa tylko 5 min), co może dowodzić, że w tym okresie następuje uczenie nowej sytuacji wymagające syntezy białka *de novo*.

## KONSOLIDACJA A REKONSOLIDACJA. PAMIĘĆ AKTYWNA I NIEAKTYWNA

Jak wspomniano, przywołana pamięć powraca na pewien czas do formy labilnej, podobnej do STM i następnie podlega ponownej konsolidacji, czyli rekonsolidacji (przechodząc w formę LTM). Mechanizmy rekonsolidacji nie są wyjaśnione, proponowane są różne koncepcje. Miller i Marshall (2005) sugerują, że podczas przywołania pamięć długotrwała (LTM) zostaje zniszczona i następnie „przepisana”. Nader i wsp. (2000) podkreślają rolę syntezy białka w tworzeniu LTM w obu procesach – konsolidacji pierwot-

nej i rekonsolidacji. Jak opisano powyżej, na podstawie badań warunkowej reakcji strachu (*conditioned fear response*), proces ten funkcjonuje w określonych ramach czasowych. W okresie do 4 godzin następuje stabilizacja zmian morfologicznych leżących u podstawy LTM. Zmiany te stają się odporne na blokadę syntezy białka czy inne czynniki destrukcyjne. Ciekawym problemem jest mechanizm, w którym „oznakowane” zostają określone synapsy związane z konsolidacją śladu pamięciowego. Uważa się, że podczas aktywacji zaopatrywane są w „etykiety” molekularne umożliwiające tworzenie połączeń presynaptyczno-postsynaptycznych (Frey i Morris, 1997; Skangel-Kramska, 2007). Dołączenie kolejnej „etykiety” destabilizuje to połączenie, które może dalej funkcjonować jedynie przez krótki czas i dla odzyskania długotrwałej sprawności wymaga syntezy nowego białka (Nader i wsp., 2000).

Reaktywowana pamięć oraz nowe ślady pamięciowe wydają się działać na podobnych zasadach. Burzy to dość poważnie koncepcję, zgodnie z którą krytycznym czynnikiem określającym konsolidację jest wyłącznie czas upływający po treningu. Lewis (1979) postuluje w związku z tym wyróżnienie tylko dwóch form pamięci – aktywnej (pamięć nowa i reaktywowana) oraz nieaktywnej (pamięć skonsolidowana i nie reaktywowana). Klasyfikację tą proponuje Lewis w miejsce klasycznego dichotomicznego podziału na STM i LTM.

## PROCESY UCZENIA I PAMIĘCI A MECHANIZM UZALEŻNIEŃ. ROLA LTP

Powstawanie śladów pamięciowych może, zgodnie z opiniami wielu badaczy, być związane z procesem długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP). Najlepiej zjawisko LTP poznane jest na przykładzie transmisji neuronalnej w hipokampie. W strukturze tej kolaterale Schaeffera (odgałężenia aksonów neuronów piramidowych pola CA3) tworzą synapsy glutaminianergiczne z neuronami piramidowymi pola CA1. Elektryczna stymulacja tężcowa (np. o częstotliwości 100Hz) prowadzi do silnej i długotrwałej depolaryzacji komórek postsynaptycznych (Larkman i Jack, 1995). W najczęściej stosowanych warunkach inkubacji skrawków hipokampa *in vitro*, można rejestrować LTP w formie długotrwałego (do 10 godzin) zwiększenia potencjału polowego. Szczególną rolę w tworzeniu LTP odgrywają jonotropowe receptory NMDA i jony wapnia. Aktywacja receptorów NMDA jest warunkiem wywołania LTP, dochodzi bowiem do aktywacji przewodnictwa wapniowego przez te

kanały. Przewodnictwo to narasta w miarę depolaryzacji i sumowania czasowego prądów w neuronie postsynaptycznym w efekcie działania serii bodźców podczas stymulacji tężcowej. W wyniku lokalnego wzrostu stężenia jonów wapnia wewnątrz kolców dendrytycznych, na których zlokalizowane są pobudzane synapsy, uruchomiona zostaje kaskada procesów biochemicznych utrzymujących przez długi czas zwiększone przekazywanie.

Nowsze badania wskazują, że indukcja LTP zależy od obecności receptora AMPA w synapsach i ekspresji podjednostki GluR1 tego receptora (Malinow i Malenka, 2002).

Proces LTP składa się z przynajmniej dwóch faz – wczesnej (*early LTP*), niezależnej od syntezy białka i późnej (*late LTP*), zależnej od syntezy białka. Zasadnicze znaczenie dla fazy wczesnej ma kinaza białkowa zależna od wapnia i kalmoduliny (CaMK II) oraz niektóre inne kinazy, takie jak kinaza białkowa A (PKA) i kinaza ERK. Za fazę późną odpowiedzialne są geny, których ekspresja indukowana jest przez cAMP za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego CREB (*cyclic AMP-related element binding protein*) (patrz Hess, 2007).

Hipokamp jest strukturą bogato unerwioną przez neurony noradrenergiczne. Aktywacja receptora  $\beta$ -adrenergicznego w tej strukturze ma istotne znaczenie dla uruchomienia kaskady procesów komórkowych, prowadzących do indukcji LTP (Gelines i Nguen, 2005). Agoniści tego receptora sami nie są w stanie wywołać LTP, nasilają jednak efektywność bodźców podprogowych (stymulacji kolaterali Schaeffera), wywołujących LTP w obszarze CA1 (Gelines i Nguen, 2005).

W ostatnim dziesięcioleciu coraz większą popularność uzyskuje koncepcja wiążąca mechanizm działania środków uzależniających z indukowaniem patologicznego LTP w synapsach dopaminergicznego układu mezolimbicznego (White, 1996; Nestler, 2001; Hyman i Malenka, 2001; Kauer, 2004). Podobnie jak w hipokampie, zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają receptory AMPA i NMDA. Wykazano, że podanie kokainy niemal dwukrotnie zwiększa stosunek receptorów AMPA/NMDA w neuronach dopaminergicznych VTA u szczurów (Malinow i Malenka, 2002). Zjawisko to nie występuje, jeśli uprzednio podany zostanie antagonist receptorów NMDA. Nie dotyczy ono także innych, nie dopaminergicznych neuronów VTA, np. GABA-ergicznych. Ma to istotne znaczenie, biorąc pod uwagę hamujący wpływ neuronów GABA na układ glutaminianergiczny. Podobne zmiany, polegające na wzroście stosunku AMPA/NMDA, obserwowano po podaniu morfiny, nikotyny i etanolu (Saal i wsp., 2003). Opioidy mogą przyczyniać się do indukowania LTP poprzez wpływ na neurony GABA-er-

giczne. Wpływają bowiem hamująco na neurony GABA-ergiczne, co (biorąc pod uwagę hamujący wpływ tych neuronów na neurony dopaminergiczne) prowadzi do pobudzenia neuronów dopaminergicznych. Odhamowanie neuronów dopaminergicznych sprzyja tworzeniu LTP i sensytyzacji (Johnson i North, 1992). Mechanizm zwiększenia stosunku receptorów AMPA/NMDA przez opiody pozostaje jednak niejasny (Kauer, 2004).

Powstanie LTP i związana z tym sensytyzacja neuronów dopaminergicznych VTA stanowiąc może zatem zasadnicze działanie substancji uzależniających o kluczowym znaczeniu w rozwoju uzależnienia (Kauer, 2004). Rola receptorów NMDA w tworzeniu patologicznego LTP w wyniku podania substancji uzależniających jest prawdopodobna, jakkolwiek wciąż wymaga ostatecznego potwierdzenia doświadczalnego (Kauer, 2004).

## ROLA STRESU

Nie ulega obecnie wątpliwości, że nawroty uzależnienia występują łatwiej w sytuacjach stresowych (Brown i wsp., 1995). Badania na szczurach wykazały, że zarówno bodźce stresowe jak i aktywacja receptora dla glikokortykoidów wywołują zmiany podobne do tych, które indukują środki uzależniające, np. nasilenie uwalniania DA w układzie mezo limbicznym i w prążkowie. Stres wywołuje także sensytyzację na działania amfetaminy i innych substancji uzależniających (Rivet i wsp., 1989; Kalivas i Stewart, 1991). Warto podkreślić, że bodźce stresowe, podobnie jak środki uzależniające, zwiększają stosunek receptorów AMPA/NMDA, przy czym efekt ten jest blokowany przez antagonistów receptorów glikokortykoidowych (Kauer, 2004). Tak więc zarówno stres, jak i środki uzależniające, wydają się w podobny sposób modyfikować pobudzające synapsy w strukturze VTA (Kauer, 2004).

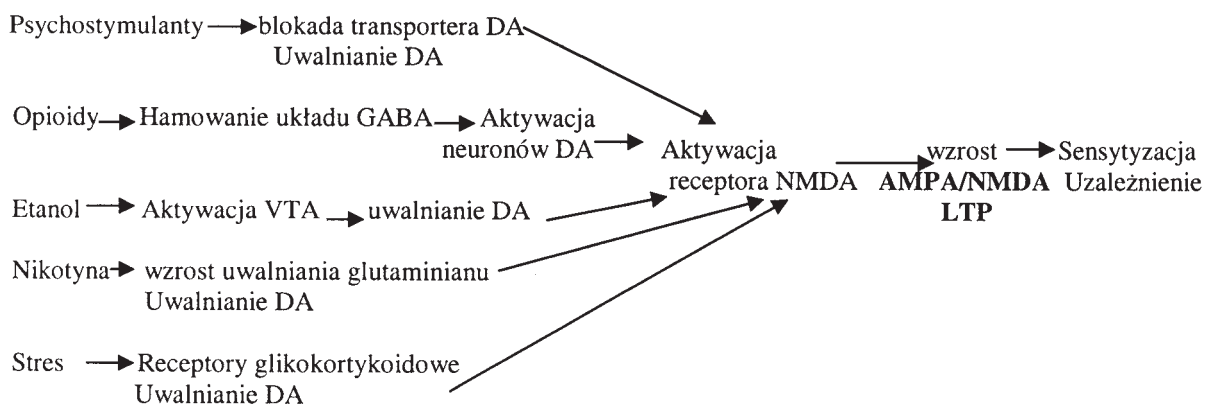
## BLOKADA LTD

Jak wspomniano, wiele informacji wskazuje na istnienie związku między sensytyzacją, nasilonym uwalnianiem DA i zmianami w transmisji glutaminianergicznej w układzie mezo limbicznym (Kauer, 2004). Wszystkie te zjawiska są charakterystyczne dla działania środków uzależniających. Niektórzy badacze podnoszą jeszcze jeden mechanizm wiążący plastyczne zmiany w receptorach glutaminianergicznych z uwalnianiem DA i sensytyzacją. Jest nim blokowanie długotrwałej depresji potencjału (*long-term depression*, LTD), procesu przeciwnego do LTP (Nicoll i wsp., 1998). Zablockowanie LTD może przyczynić się do nasilenia LTD, zwiększenia stosunku receptorów AMPA/NMDA i rozwoju sensytyzacji. Istotnie, stwierdzono, że amfetamina (poprzez receptor  $D_2$ ) hamuje LTD (Jones i wsp., 2000).

## LTP JAKO WSPÓLNY MECHANIZM ZWIĄZANY Z UZALEŻNIENIEM?

Hipoteza wiążąca sensytyzację i rozwój uzależnienia ze zmianami plastycznymi w neuronach VTA, polegającymi na ekspresji podjednostki GluR1 receptora AMPA i zwiększeniu stosunku receptorów AMPA/NMDA jest atrakcyjna i ma wielu zwolenników. Homomeryczne receptory AMPA, zawierające te podjednostki, charakteryzują się zwiększonym przewodnictwem wapniowym i wzrostem  $Ca^{2+}$  w neuronach. Istnieją dowody wskazujące, że takie zmiany mogą pojawiać się pod wpływem różnych substancji uzależniających, a także w wyniku stresu. Stanowiły by zatem pewną wspólną „drogę końcową” prowadzącą do rozwoju sensytyzacji i głodu narkotykowego (rys. 1).

**Rysunek 1.** Uproszczony proces plastycznych zmian w synapsach VTA i tworzenie LTP „zależnego” od receptorów NMDA jako wspólny mechanizm działania substancji uzależniających i stresu (za Kauer 2004, zmod.)



## CZY PRZEŁOM W POZNANIU MECHANIZMU UZALEŻNIENIA?

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

Jest więc prawdopodobne, że środki uzależniające indukują powstanie „zależnego” od receptora NMDA zjawiska LTP w synapsach dopaminergicznych VTA. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań i gromadzenia dowodów eksperymentalnych. Wiele problemów wymaga wyjaśnienia. Nie wiadomo na przykład w jaki sposób rośnie proporcja receptorów AMPA/NMDA i nie jest pewne czy aktywacja receptora NMDA jest niezbędna w inicjowaniu tego zjawiska (Kauer, 2004). Ważne znaczenie ma stwierdzenie, że bodźce stresowe wywołują podobne zmiany plastyczne w VTA jak substancje uzależniające. Tłumaczy to zdolność stresu do wywoływania głodu narkotykowego i nawrotów. Rola receptorów glikokortykoidowych w tym procesie wymaga także wyjaśnienia.

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

## CZY NOWE INFORMACJE WPŁYNĄ NA STRATEGIĘ TERAPII UZALEŻNIEŃ?

Występowanie pamięci w formie labilnej (STM) i stabilnej (LTM) stwarza ciekawe możliwości wywoływania pamięci związanej z narkotykiem i usuwanie jej w czasie, gdy znajduje się w formie labilnej (zanim ulegnie ponownej konsolidacji czyli rekonsolidacji).

Teoretycznie, rysuje się kilka sposobów wymazania tego śladu pamięciowego. Należy do nich zastosowanie inhibitora syntezy białka (rekonsolidacja wymagać może bowiem syntezy białka *de novo*). Pamięć labilną (nieskonsolidowaną) usunąć można także przy pomocy elektrowstrząsu. Próby tego typu proponowane były już dawno (Rubin, 1976) i polegały na wywoływaniu stanów i myśli psychopatologicznych i następczym stosowaniu elektrowstrząsu. Skuteczność tego typu terapii opisywano np. w przypadku leczenia zespołów obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) (Nader, 2003).

Oba wymienione sposoby, czyli stosowanie elektrowstrząsów oraz inhibitorów syntezy białka są jednak drastyczne, i nasuwają wiele zastrzeżeń tak etycznych jak medycznych. Z tego względu zastanowić się należy nad metodami farmakologicznymi. Na przykład, ciekawe możliwości stwarza blokowanie kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Enzym ten bierze udział w tworzeniu nowych połączeń międzyneuronalnych związanych z tworzeniem trwałych śladów pamięciowych. W badaniach na szczurach wykazano, że hamowanie aktywności ERK w strukturze jądra półleżącego przegrody przy pomocy preparatu U0126 (podawanego bezpośrednio do tego jądra) hamowało rekonsolidację warunkowej preferencji miejsca (*place preference*) indukowanej kokainą (test ten pozwala na określenie działania nagradzającego narkotyku) (Miller i Marshall, 2005). Dowodzi to, że silne ślady pamięciowe związane z narkotykiem mogą być w fazie rekonsolidacji podatne na zniszczenie przez inhibitor ERK. Osobiście sądzę, że rekonsolidacja pamięci związanej z uzależnieniem może być szczególnie silna, biorąc pod uwagę farmakologiczne cechy poszczególnych substancji uzależniających. Blokowanie ERK mogło by mieć więc właściwości zabezpieczające przed rekonsolidowaniem śladów pamięciowych i pojawianiem się głodu narkotykowego (*craving*).

Tworzenie LTP w neuronach VTA, głównego ogniw układu nagrody, wydaje się mieć istotne znaczenie w rozwoju sensytyzacji, zjawiska mającego związek z mechanizmem uzależnienia, w tym z głodem narkotykowym i nawrotami. Wiadomo, że podanie antagonistów glutamianu jak również antagonistów kanału



wapniowego L i antagonistów receptora dopaminergicznego D-1 zmniejsza objawy sensytyzacji (Carlezon i Nestler, 2002). Blokowanie transmisji glutaminianergicznej, szczególnie receptora NMDA wydaje się wciąż być nie pozbawione aktualności. Większość znanych antagonistów receptora NMDA obarczona jest jednak poważnymi działaniami niepożądanymi.

W kaskadzie sygnałów wewnątrzkomórkowych, związanych z powstawaniem śladu pamięciowego w związku z napływem wapnia wskutek aktywacji receptora NMDA, ważną rolę odgrywa aktywacja kinaz białkowych, w tym kinazy typu II zależnej od wapnia i kalmoduliny (Ca MKII). Powodują one fosforylację białek, w tym także czynników transkrypcyjnych takich jak CREB (*cyclic AMP response element binding protein*). Teoretycznie zablokowanie tej kaskady mogło by powstrzymać lub zniszczyć rekonsolidację pamięci związanej z narkotykiem, trudno jednak przewidzieć skutki niepożądane takiej terapii.

Ciekawe implikacje terapeutyczne wynikać mogą z udziału receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w mechanizmie tworzenia LTP, szczególnie tzw. „późnego” LTP (L-LTP), procesu zależnego od syntezy białka (Gelinis i Nguen, 2005). Wykazano, na przykład, że antagonisty tych receptorów propranolol, hamuje wzrost L-LTP w hipokampie szczura, indukowany nowymi bodźcami (Straube i wsp., 2003). Teoretycznie, istnieje zatem możliwość tłumienia konsolidacji i rekonsolidacji patologicznych śladów pamięciowych, związanych z substancjami uzależniającymi, przy pomocy niektórych (przenikających przez barierę krew-mózg) środków  $\beta$ -adrenolitycznych. Możliwe było by także ewentualne połączenie działania leków  $\beta$ -adrenolitycznych z antagonistami receptora NMDA, takimi jak memantyna.

Modulacja LTP przez neurony adrenergiczne, we współdziałaniu z neuronami cholinergicznymi prowadzi do aktywacji kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK). Ma to istotne znaczenie w indukowaniu LTP w hipokampie (Vatanabe i wsp., 2000). Również i ten mechanizm otwiera teoretycznie pewne możliwości terapeutyczne.

Nowe badania nad powiązaniem procesów pamięci z mechanizmem uzależnień mogą zatem pchnąć na nowe tory strategię farmakoterapii tych ciężkich zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Brown SA, Vik P, Patterson TL, Grant I, Schuckit MA. Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. *J Stud Alcohol* 1995; 56: 538-545.
2. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 1998; 21: 294-299.
3. Carlezon WA, Nestler E. Elevated levels of GluR1 in the mid-brain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends Neurosci* 2002; 25: 610-615.
4. Davis HP, Squire LR. Protein synthesis and memory: A review. *Psychol Bull* 1984; 96: 518-559.
5. Everitt B, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Review* 2001; 36: 129-138.
6. Frey U, Morris RG. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 1997; 385: 533-536.
7. Gelinis J, Nguyen PV. Beta-adrenergic receptor activation facilitates induction of a protein synthesis-dependent late phase of long-term potentiation. *J Neurosci* 2005; 25: 3294-3303.
8. Hess G. Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne- współczesne poglądy. W: Pamięć: od Neuronu do Kliniki, XXIV Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN (red. B. Przewlocka), Kraków 2007; 17-23.
9. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 695-703.
10. Johnson S, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992; 12: 483-488.
11. Jones S, Kornblum JL, Kauer JA. Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2000; 20: 5575-5580.
12. Kalivas PW, Allesdatter JE. Involvement of NMDA receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 486-495.
13. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Rev* 1991; 16: 223-244.
14. Karler R, Calder LD, Chaudhry I, Turkianis SA. Blockade of "reverse" tolerance to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci* 1989; 45: 599-606.
15. Kauer JA. Learning mechanisms in addiction: Synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 447-475.
16. Koob G.F. Drug of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 177-184.
17. Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology* 2003; 13: 442-452.
18. Kostowski W. Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. *Alkoholizm i Narkomania* 2006; 19: 139-168.
19. Larkman AU, Jack JJB. Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 324-334.
20. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull* 1979; 86: 1054-1083.
21. Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 103-126.
22. Mc Gaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1966; 153: 1351-1358.
23. Mc Gaugh JL. Memory – a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251.
24. Mierzejewski P, Siemiatkowski M, Radwańska K, Szyndler M, Bienkowski P, Stefański R., Kaczmarek L, Kostowski W. Cycloheximide impairs acquisition but not extinction of cocaine self-administration. *Neuropharmacology* 2006; 51: 367-373.
25. Mierzejewski P, Olczak M, Rogowski A, Kostowski W, Samochowiec J, Filip M, Przegaliński E, Bienkowski P. Effects of cycloheximide on extinction in an appetitively motivated operant conditioning task depend on re-exposure duration. *Neurosci Lett* 2008 w druku.
26. Miller CA, Marshall JF. Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron* 2005; 47: 873-874.

27. Misanin JR, Miller RR, Lewis JD. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science* 1968; 160: 554-555.
28. Nader K. Memory traces unbound. *Trends Neurosci* 2003; 26: 65-72.
29. Nader K, Schafe G, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 2000; 406: 722-726.
30. Nestler EJ. Total recall – the memory of addiction. *Science* 2001; 292: 2266-2267.
31. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2: 119-128.
32. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 637-647.
33. Nicoll R, Oliet S, Malenka R. NMDA receptor-dependent and metabotropic glutamate receptor-dependent forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70: 62-67.
34. Rivet JM, Stinius L, LeMoal M, Mormede P. Behavioral sensitization to amphetamine is dependent on corticosteroid receptor activation. *Brain Res* 1989; 498: 149-153.
35. Robinson TE, Berridge KC. Incentive sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103-114.
36. Rubin RD. Clinical use of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock: a conditioning hypothesis. *Can Psychiatr Assoc* 1976; 21: 87-90.
37. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RD. Drugs of abuse trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003; 37: 577-582.
38. Schenk S, Snow S. Sensitization to cocaine's motor activating properties produced by electrical kindling of the medial prefrontal cortex but not of the hippocampus. *Brain Res* 1994; 659: 17-22.
39. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 191-197.
40. Skangel-Kramska J. Utrwalanie śladów pamięciowych w synapsach: przyczepianie etykietek. W: *Pamięć od Neuronu do Kliniki*, XXIV Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Kraków 2007; 45-54.
41. Squire R, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 169-177.
42. Straube T, Korz V, Balschun D, Frey JU. Requirement of  $\beta$ -adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *J Physiol* 2003; 552: 953-960.
43. Vezina P. Amphetamine injected into the ventral tegmental area sensitizes the nucleus accumbens dopaminergic response to systemic amphetamine. *Brain Res* 1993; 605: 332-337.
44. Vezina P, Stewart J. Amphetamine administration in the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens sensitizes rats to systemic morphine: lack of conditioned effects. *Brain Res* 1990; 516: 99-106.
45. Wang T, French ED. L-glutamate excitation of A10 dopamine neurons is preferentially mediated by activation of NMDA receptors: extra- and intracellular electrophysiological studies in brain slices. *Brain Res* 1993; 627: 299-306.
46. Watanabe AM, Zaki P, O'Dell TJ. Coactivation of  $\beta$ -adrenergic and cholinergic receptors enhances the induction of long-term potentiation and synergistically activates mitogen-activated protein kinase in the hippocampal CA1 region. *J Neurosci* 2000; 20: 5924-5931.
47. White FJ. Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annu Rev Neurosci* 1996; 16: 405-436.
48. White FJ, Kalivas PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 141-153.
49. Wise RA, Bozarth M.A. A psychomotor stimulation theory of addiction. *Psychol Rev* 1987; 94: 469-492.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Wojciech Kostowski*

*Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego*

*Instytut Psychiatrii i Neurologii*

*ul. Sobieskiego 9*

*02-957 Warszawa*

*e-mail: kostowsk@ipin.edu.pl*

---