

Received: 2007.01.15
Accepted: 2007.03.29
Published: 2007.04.12

Pamięć a uzależnienia lekowe: rola kalcyneuryny i hipokampa

Memory processes and addiction: Involvement of the calcineurin signaling pathway

Grażyna Biała

Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie

Streszczenie

Uzależnienie jest przewlekłym, nawracającym zespołem zaburzeń psychicznych i somatycznych o zróżnicowanej etiologii i obrazie klinicznym, charakteryzującym się niekontrolowanym poszukiwaniem i zażywaniem narkotyku. Nawrót do nałogu po okresie abstynencji jest związany z występowaniem głodu narkotykowego.

Zarówno substancje uzależniające, jak i nagrody naturalne (np. pokarm) nasilają uwalnianie dopaminy w szlakach neuronalnych składających się na tzw. układ nagrody, wpływają także na przekąźnictwo związane z peptydami opioidowymi oraz aminokwasami pobudzającymi (glutaminian). Główny mechanizm rozwoju uzależnień wynikać może z dysfunkcji układu nagrody i dążenia organizmu do kompensowania tego defektu.

U podstaw uzależnienia leżą złożone zmiany neuroadaptacyjne, prowadzące do trwałych zmian funkcji ośrodkowego układu nerwowego, zarówno w sferze emocjonalnej i motywacyjnej, jak i w zakresie procesów uczenia się i pamięci. Polegają one na zmianach funkcji receptorów, zmianach w zakresie wtórnych przekąźników komórkowych (cAMP, jony wapnia) i procesów transkrypcji. W pracy omówiono molekularne, neuroanatomiczne i behawioralne przesłanki wskazujące na podobieństwo mechanizmów rozwoju uzależnień i pamięci, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu procesów defosforylacji indukowanych kalcyneuryną w hipokampie, zarówno w formowaniu się procesów pamięciowych, jak i w długoterminowych neuronalnych zmianach adaptacyjnych towarzyszących przewlekłemu podawaniu leków.

Słowa kluczowe:

uzależnienia • pamięć • hipokamp • plastyczność neuronalna • kalcyneuryna

Summary

It has recently emerged that there is a commonality in the molecular mechanisms underlying long-term neuronal changes in drug addiction and those mediating synaptic plasticity associated with learning and memory. Several lines of evidence indicate that the brain regions involved in learning and memory and those underlying drug addiction may overlap. Learning and memory processes and drug addiction also share intracellular signaling cascades and are associated with similar changes in synaptic plasticity. The purpose of the present paper is an attempt to further explore the hypothesis that learning and memory are essential for the development of addiction. The data suggest that hippocampal calcineurin signaling is involved in the long-term adaptation after chronic drug treatment in a way that may parallel its role during memory formation. Such an effect is consistent with the common molecular mechanisms shared by addiction and memory processes. Given the well-established role of the hippocampus in associative learning and me-

mory, this paper further emphasize the important role of this forebrain structure in controlling long-lasting features of addiction.

Key words: addiction • memory • hippocampus • neuronal plasticity • calcineurin

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10358.pdf

Word count: 2137

Tables: –

Figures: –

References: 16

Adres autorki: dr hab. Grażyna Biała, Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie, ul. Staszica 4, 20-081 Lublin, e-mail: grazyna.biala@am.lublin.pl

Wykaz skrótów: **AMPA** – receptory pobudzone przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazylopropionowy; **CaMKII** – kinaza typu II zależna od wapnia i kalmuliny; **LTD** – długotrwałe osłabienie synaptyczne (long-term depression); **LTP** – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long-term potentiation); **NAC** – jądro półleżące przegrody (nucleus accumbens); **NMDA** – receptory N-metylo-D-asparagianu; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **VTA** – pole brzuszne nakrywki śródmózgowia (ventral tegmental area).

Doświadczenia z użyciem myszy transgenicznym opisane w pracy zostały wykonane w jednostce INSERM 513 (Créteil, France), kierowanej przez dr Bruno Girosa we współpracy z prof. Isabelle M. Mansuy (Brain Research Institute, University of Zürich and Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, Switzerland). Stanowiły one również część rozprawy habilitacyjnej Autorki.

WSTĘP

W ostatnich latach pojawiło się wiele danych potwierdzających hipotezę, że uzależnienie rozpatrywać można jako postać plastyczności synaptycznej, a podobne mechanizmy neuroadaptacyjne i szlaki neuronalne są zaangażowane zarówno w rozwój uzależnień, jak i formowanie się szlaków pamięciowych. Przewlekła ekspozycja na działanie substancji uzależniającej powoduje powtarzalne i trwałe zmiany w mechanizmach wewnątrzkomórkowych, prowadząc do molekularnych i komórkowych adaptacji odpowiedzialnych za rozwój takich procesów jak tolerancja, sensytyzacja i uzależnienie. Poniżej podano kilka hipotez i założeń mających na celu wyjaśnienie bardzo złożonego i aktualnego powiązania mechanizmów związanych z pamięcią i jednocześnie zaangażowanych w patologię uzależnień.

Według teorii Di Chiari [2] uzależnienie wiązać można z **zaburzeniami zależnymi od dopaminy procesu uczenia asocjacyjnego** i rozwijać się może wtedy, gdy dochodzi do dominacji wtórnych, pierwotnie obojętnych, wzmocnień warunkowych, które poprzez kojarzenie z bodźcem bezwarunkowym nabrały cech wzmacniających. Zgodnie z tą hipotezą, aktywacja przekazywania dopaminowego w osłonie jądra półleżącego przegrody (nucleus accumbens – NAC) wywołana przez naturalne czynniki nagradzające podlega habituacji, podczas gdy po wielokrotnym podawaniu narkotyku przeciwnie, dochodzi do spotęgowania uwalniania dopaminy i rozwoju zachowań poszukiwawczych i przejścia kontroli nad zachowaniem.

Niepowstrzymana i niekontrolowana potrzeba zażycia narkotyku jest rodzajem **pamięci psychologicznej**, u osób uza-

leżnionych obserwowano nawroty do nałogu nawet po kilku miesiącach lub latach po odstawieniu, co wskazuje na charakter trwały, nawet nieprzemijający tego zjawiska. Często jedynie kontakt z czynnikiem wcześniej sprzężonym z zażywaniem narkotyku wyzwała uwarunkowane reakcje podobne do tych, obserwowanych po zażyciu danego środka (np. euforia, hiperaktywność). Uzależnienie jest więc procesem **uczenia się zależności** między efektami narkotyku a bodźcami skojarzonymi z jego przyjmowaniem. Uzależnienie traktować można również jako przewlekłą, złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego (OUN), określaną również jako **deficyt układu nagrody**, którego objawami są utrata kontroli nad zachowaniem i niekontrolowane dążenie do zdobycia narkotyku (głód narkotyczny – craving), jego poszukiwanie (drug-seeking) i nawracalność nawet po bardzo długim okresie abstynencji. Może być bezpośrednio związane z zaburzeniami funkcjonowania tego układu, często wrodzonymi oraz zmianami adaptacyjnymi (zależnymi od jonów wapnia) w podstawowych układach funkcjonalnych mózgu związanych z przewlekłym stosowaniem substancji uzależniających.

NEUROANATOMICZNE PODŁOŻE PAMIĘCI I UZALEŻNIENIA

Wielokrotnie wykazywano, że **hipokamp** jest strukturą odgrywającą główną rolę w rozwoju pamięci deklaratywnej i przestrzennej. Już w latach 50. ub.w. neurochirurdzy obserwowali zaburzenia pamięci u pacjentów z usuniętym lub uszkodzonym hipokampem. Ten sam deficyt i niemożność wykonywania prostych testów angażujących pamięć odnaleziono u zwierząt z usuniętym hipokampem. Inna struktura – ciało migdałowate odgrywa ważną rolę w kojarzeniu bodźców ze wzmocnieniem, głównie negatywnym oraz

w rozwoju pamięci emocji, kora przedczołowa jest odpowiedzialna za pamięć operacyjną i rozpoznawczą, skorupa za pamięć proceduralną, a jądro ongiaste za pamięć genetyczną i instynktowne zachowanie. W rozwoju uzależnień natomiast zasadniczą rolę odgrywa **mezokortykolimbiczny układ dopaminowy**, czyli włókna docierające z pola brzuszego nakrywki śródmózgowia (ventral tegmental area – VTA) do NAC i kory przedczołowej. Stwierdzono jednak, że zarówno hipokamp jak i ciało migdałowe są także ściśle związane z rozwojem uzależnienia [4,14], podczas gdy NAC moduluje udział hipokampa w tworzeniu szlaków pamięciowych. Inne wyniki świadczą o istnieniu szlaków neuronalnych, głównie glutaminianergicznych, docierających z hipokampa do NAC i prowadzących do nasilenia uwalniania dopaminy [5], a także aktywowaniu przez hipokamp neuronów dopaminowych w VTA [7], co wskazuje wyraźnie na istnienie wzajemnych powiązań między wspomnianymi strukturami i układami w regulacji omawianych zjawisk. Mechanizmy te zostaną omówione w dalszej części artykułu omawiającej funkcje hipokampa.

MOLEKULARNE PODŁOŻE PAMIĘCI I UZALEŻNIENIA

Zjawiskiem leżącym u podstaw pojawiania się zmian neuroadaptacyjnych towarzyszących przewlekłemu podawaniu substancji psychoaktywnych i formowania się szlaków pamięciowych może być plastyczność neuronalna, będąca formą pamięci komórkowej, w której synapsy konserwują ślady wcześniejszych pobudzeń [11]. Składają się na nią procesy długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (long-term potentiation – LTP) i długotrwałego osłabienia synaptycznego (long-term depression – LTD) [8], po raz pierwszy odkryte w hipokampie. W skrócie, każdy impuls o odpowiednio dużej sile zmienia funkcje synapsy tak, że neurony docelowe reagować będą silniej (LTP) lub słabiej (LTD) na kolejne pobudzenie. W warunkach, w których pojawia się dłuższa depolaryzacja wywołana silnym, tężcowym bodźcem, aktywacja receptorów glutaminianergicznych typu NMDA (dla N-metylo-D-asparagianu) prowadzi do zniesienia blokującego wpływu jonów magnezu i masywnego napływu jonów wapnia przez kanały jonowe w tych receptorach. Napływ Ca^{2+} wyzwała kaskadę sygnałów w aktywowanych synapsach, zapoczątkowaną aktywacją kinaz białkowych (np. kinazy typu II zależnej od wapnia i kalmoduliny – CaMKII), powodujących fosforyzację białek, w tym receptorów AMPA (pobudzanych przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izokszypolopropionowy) i NMDA, prowadząc do utrwalenia połączeń między neuronami i zwiększenia ich pobudliwości. Fosforylacji ulegają również czynniki transkrypcyjne, takie jak CREB (cAMP response element binding protein), c-Fos i Jun-B, które wpływają na ekspresję genów, wiążąc się ze swoistymi sekwencjami DNA regulując w ten sposób transkrypcję. Wolniejsza depolaryzacja wywołana słabszym bodźcem i związany z nią słabszy napływ Ca^{2+} inicjuje procesy LTD w następstwie aktywacji fosfatyz, w tym kalcyneuryny, powodujących defosforylację białek, w tym także receptorów AMPA i czynnika CREB. Równowaga między procesami wzmocnienia i osłabienia synaptycznego (LTP/LTD) zapewniona jest dzięki regulacji aktywności kinaz i fosfatyz białkowych.

Istnienie obu typów plastyczności synaptycznej wykazano w strukturach i szlakach neuronalnych odpowiedzialnych za

również za pamięć i uczenie się (komórki piramidowe obszaru CA1 hipokampa), jak i za rozwój uzależnień (neurony glutaminianergiczne w VTA), chociaż coraz częściej podkreśla się udział wspólnych szlaków (dopaminowo/glutaminianergicznych) łączących wyżej wymienione struktury, zarówno w formowaniu się pamięci, jak i w długoterminowych efektach przewlekle podawanych substancji psychoaktywnych. Wielokrotnie wskazywano na udział układu glutaminianergicznego w zjawiskach związanych z uzależnieniami, a jest to związane z modulacją funkcjonowania mezokortykolimbicznego układu dopaminowego. Układ ten otrzymuje projekcje glutaminianergiczne, gdyż zarówno na ciałach neuronów w VTA, jak i na ich zakończeniach w NAC znajdują się glutaminianergiczne zakończenia projekcji z kory przedczołowej, ciała migdałowego, hipokampa i innych struktur zaangażowanych w działanie bodźców nagradzających, warunkowanie, procesy uczenia się i pamięci [3]. Procesy neuroadaptacyjne, w tym LTP, odgrywają ponadto główną rolę w zachowaniach poszukiwawczych zmierzających do ponownego kontaktu z narkotykiem i warunkujących nawrót do nałogu po pojedynczej (przypominającej) dawce narkotyku lub kontakcie z otoczeniem wcześniej sprężonym z przyjmowaniem narkotyku.

HIPOKAMP A UZALEŻNIENIA

Jak już wspomniano, hipokamp może być ściśle związany nie tylko z procesami pamięci, ale także z rozwojem uzależnienia [4,14]. Biorąc udział w mechanizmie pozytywnego wzmocnienia, hipokamp może tonicznie hamować układ nagrody, więc jego dysfunkcja lub uszkodzenie prowadzi do odhamowania. Może odgrywać rolę w kontroli zachowań apetytywnych, w tym w dążeniu do zdobywania nagrody (procesów „chcenia”) i sensytyzacji zachowań apetytywnych według teorii sensytyzacji zachęty Robinsona i Berridge’a [12]. To właśnie dysfunkcja hipokampa może ściśle się wiązać z patologią uzależnień.

Inne wyniki świadczą o istnieniu szlaków neuronalnych, głównie glutaminianergicznych, docierających z hipokampa do NAC i prowadzących do nasilenia uwalniania dopaminy w tej strukturze [5], a także aktywowaniu przez hipokamp neuronów dopaminowych w VTA [7], co wskazuje wyraźnie na istnienie wzajemnych powiązań między wspomnianymi strukturami i układami w regulacji omawianych zjawisk.

Hipokamp poprzez połączenia z innymi, wymienionymi w poprzednim paragrafie strukturami OUN (NAC, VTA, ciało migdałowe) wywiera wpływ na wiele mechanizmów, także dopaminergicznych, kontrolujących zachowania zwierząt, również te związane z rozwojem uzależnień. Zwierzęta z uszkodzonym hipokampem wykazują zwiększoną aktywność motoryczną, zwiększenie wrażliwości na działanie nagradzające substancji psychoaktywnych w modelu samopodawania i wykonywanie większej liczby reakcji instrumentalnych prowadzących do kontaktu z tymi substancjami, lecz trudniej jest te reakcje wygasić (zwierzęta nadal je wykonują mimo braku nagrody), a także większe dążenie do kontaktu z bodźcem pozytywnie wzmocniającym.

Według teorii Greya [6], hipokamp jest częścią systemu kontrolującego hamowanie odpowiedzi na bodziec nega-

tywny lub o słabym działaniu nagradzającym, gdy uruchamiane są mechanizmy zmierzające do zahamowania reakcji prowadzących do kontaktu z tym bodźcem.

Hipokamp może być również związany z uczeniem, dzięki któremu dochodzi do wygaszenia wcześniej wytworzonej asocjacji między bodźcem warunkowym i bezwarunkowym, a wiadomo, że zaburzenia tego procesu mogą leżeć u podstaw rozwoju uzależnień.

Hipokamp jest związany także z uczeniem się reagowania na bodźce negatywne, przy braku jego funkcjonowania przewagę zyskują zachowania apetytywne związane z pamięcią o pozytywnych doznaniach towarzyszących zażywaniu danej substancji psychoaktywnej.

Bardziej szczegółowy opis przedstawionych wyżej teorii oraz roli hipokampa w patogenezie uzależnień i działaniu pozytywnie wzmacniającym substancji psychoaktywnych zawarty jest w pracy przeglądowej [10].

ROLA HIPOKAMPA I KALCYNEURYN W PROCESACH PAMIĘCIOWYCH I UZALEŻNIENIACH, BADANIA BEHAVIORALNE Z UŻYCIEM MYSZY TRANSGENICZNYCH

Kalcyneuryna (fosfataza białkowa 2B, PP2B) jest fosfatazą serynowo-treoninową, zależną od jonów wapnia i kalmomoduliny, zbudowaną z podjednostki regulacyjnej (B) wiążącej cztery jony wapniowe i katalitycznej (A) wiążącej kalmodulinę. Fosfataza ta obecna jest w części pre- i postsynaptycznej neuronów, głównie glutaminianergicznych w hipokampie i bierze udział w defosforylacji białek [16]. W części postsynaptycznej, jest pierwszym komponentem kaskady zapoczątkowanej przez napływ Ca^{2+} przez kanały jonowe w receptorze NMDA, wywołany słabym bodźcem o niskiej częstotliwości, który aktywując preferencyjnie fosfatazę białkową zapoczątkowuje procesy składające się na LTD. Celem głębszego przebadania roli kalcyneuryny w procesach plastyczności synaptycznej warunkującej pamięć, utworzono nową linię myszy transgenicznych wykazującą około 75% wzrost ekspresji aktywnej postaci kalcyneuryny w wyniku mutacji delecyjnej fragmentu podjednostki katalitycznej kalcyneuryny, pod kontrolą promotora CaMKII α (linia CN98 – heterozygoty CN98+/- mające transgen i myszy kontrolne wild type CN98-/- bez transgenu kalcyneuryny) [15]. U myszy zmutowanych, wzrost zależnej od Ca^{2+} aktywności fosfatazowej kalcyneuryny, głównie w hipokampie, powoduje wyraźny defekt pamięci długoterminowej (procesów LTP) mierzony w labiryncie Barnes'a, labiryncie wodnym Morrisa (wersja przestrzenna) i teście rozpoznawania nowego obiektu. Pamięć krótkoterminowa nie jest upośledzona u tych myszy i, jak wykazano, obserwowany deficyt występuje na etapie przechodzenia od pamięci krótko- do długoterminowej i może być kompensowany przez wzrost liczby sesji treningowych. Należy zaznaczyć, że obserwowany deficyt LTP i pamięci są korygowane, gdy ekspresja transgenu kalcyneuryny zostanie zablokowana przy zastosowaniu systemu regulacyjnego na bazie doksycykliny (system rtTa), czyli obserwowany deficyt jest bezpośrednio i swoiście związany z obecnością tego transgenu [9].

Celem badań zmierzającym do opisanego roli kalcyneuryny w hipokampie w procesach długoterminowych warunkujących rozwój uzależnień lekowych, było wykazanie roli kalcyneuryny w ostrych (aktywność lokomotorycz-

na) i przewlekłych (sensytyzacja, warunkowa preferencja miejsca, uzależnienie fizyczne) efektach wybranych środków narkotycznych: d-amfetaminy i morfiny [1]. W pierwszej serii doświadczeń zastosowano protokół sensytyzacji na efekty lokomotoryczne poprzez powtarzalne podawanie (5 iniekcji w odstępach 3-dniowych) d-amfetaminy lub morfiny. Po tygodniu od ostatniej iniekcji, myszom podano dodatkową iniekcję d-amfetaminy lub morfiny (dawka challenge). Sensytyzacja (odwrotna tolerancja) polega na nasilaniu się działania danego związku w miarę jego podawania. Test ten wybrano, gdyż zjawisko sensytyzacji ściśle odzwierciedla zmiany długoterminowe indukowane chronicznym podawaniem leku, wiąże się ze zmianami plastyczności synaptycznej na poziomie molekularnym i jest odpowiednikiem psychoz polekowych u narkomanów [12]. Wykazano, iż zwiększona aktywność kalcyneuryny w hipokampie osłabia zarówno rozwój, jak i ekspresję behawioralnej sensytyzacji indukowanej zarówno d-amfetaminą jak i morfiną. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w aktywności lokomotorycznej między myszami zmutowanymi i kontrolnymi po jednorazowym podaniu d-amfetaminy lub morfiny w szerokim zakresie dawek.

Bardzo interesujące i nowatorskie wyniki otrzymano w teście warunkowej preferencji miejsca umożliwiającym ocenę działań nagradzających. Test ten opiera się na klasycznym warunkowaniu instrumentalnym (pawłowowskim), w trakcie którego dane środowisko (np. część aparatu o określonym kolorze lub strukturze podłoża), kojarzone z podawaniem badanego związku mającego działanie nagradzające, przejmuje jego właściwości motywacyjne. Zwierzęta wyraźnie preferują tę część aparatu, która uprzednio kojarzona była z podawaniem tego związku i w dzień testu spędzają w niej więcej czasu niż przed treningiem. Uzyskane wyniki wskazują, że jedynie u myszy kontrolnych (wild type) d-amfetamina i morfina, kojarzone w toku warunkowania z jednym z pomieszczeń aparatu, wywołały wyraźną preferencję miejsca, czyli przedłużenie czasu ich przebywania w tym pomieszczeniu w dzień testu. U myszy zmutowanych nie obserwowano warunkowej preferencji miejsca, ani po podawaniu d-amfetaminy, ani morfiny. W jednej z modyfikacji testu, iniekcje leku zastąpiono podawaniem pokarmu (naturalnego czynnika nagradzającego), kojarzonego w toku warunkowania z jednym z pomieszczeń aparatu i stwierdzono, że u obu linii myszy rozwinęła się preferencja miejsca do pomieszczenia kojarzonego z pokarmem. Na tej podstawie wysunięto bardzo interesujący wniosek, iż procesy defosforylacji białek indukowane kalcyneuryną swoiście mogą modyfikować działania nagradzające leków, a tym samym komponent motywacyjny zależności lekowej, bez wpływu na odpowiedź wywołaną naturalnym czynnikiem nagradzającym. W ostatniej serii doświadczeń, u myszy CN98 wywołano stan zależności fizycznej przewlekłym dootrzewnowym podawaniem morfiny we wzrastających dawkach. Objawy abstynencyjne indukowane naloksonem nie różniły się u obu genotypów. Wysunięto więc wniosek, że objawy te wyrażają się niezależnie od poziomu kalcyneuryny, czyli fosfataza ta nie ma wpływu na fizyczny komponent uzależnienia lekowego.

PODSUMOWANIE

Na podstawie zacytowanych danych wysunąć można następujące wnioski:

1. Oprócz udziału w procesach uczenia się i pamięci, kalcyneuryna (w hipokampie) zaangażowana jest (jako negatywny regulator) w długoterminowe procesy adaptacyjne towarzyszące przewlekłemu (lecz nie jednorazowemu) podawaniu środków uzależniających, bez wpływu na motywacyjne cechy naturalnego czynnika wzmacniającego (pokarmu) i fizyczne objawy uzależnienia.
2. Równowaga między kinazami a fosfatazami leży u podstaw plastyczności synaptycznej. Zarówno osłabienie aktywności (down-regulacja) kinaz, jak i wzrost aktywności (up-regulacja) fosfataz osłabia procesy pamięciowe i zapobiegać może zmianom neuroadaptacyjnym (LTP) po przewlekłym podawaniu substancji psychoaktywnych. Na poparcie tego wniosku przytoczyć można również dane, wskazujące, iż hamowanie aktywności CaMKII w hipokampie lub podanie jej antagonistów do

tej struktury hamuje rozwój wielu uwarunkowanych, nagradzających efektów przewlekle podawanych narkotyków (morfiny lub amfetaminy) u myszy i szczurów [4, 13]. Jest to więc efekt identyczny do tego, obserwowanego przy wzroście aktywności fosfatazowej kalcyneuryny w hipokampie.

3. Nadmierna aktywność kalcyneuryny zaburzać może prawidłową aktywność neuronów i szlaków dopaminowo/glutaminianergicznych między strukturami (hipokamp, NAC, VTA, jądro migdałowate), biorącymi udział zarówno w formowaniu się pamięci, jak i długoterminowych (uwarunkowanych) efektach przewlekle podawanych związków psychoaktywnych.

Wniosek końcowy: Wspólne mechanizmy molekularne (LTP) i neuronalne (hipokamp) zaangażowane są w rozwój uzależnień lekowych i procesów pamięciowych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Biała G., Betancur C., Mansuy I.M., Giros B.: The reinforcing effects of chronic D-amphetamine and morphine are impaired in a line of memory-deficient mice overexpressing calcineurin. *Eur. J. Neurosci.*, 2005; 21: 3089–3096
- [2] Di Chiara G., Imperato A.: Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 5274–5278
- [3] Everitt B.J., Morris K.A., O'Brien A., Robbins T.W.: The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 1991; 42: 1–18
- [4] Fan G.H., Wang L.Z., Qiu H.C., Ma L., Pei G.: Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in rat hippocampus attenuates morphine tolerance and dependence. *Mol. Pharmacol.*, 1999; 56: 39–45
- [5] Floresco S.B., Blaha C.D., Yang C.R., Phillips A.G.: Modulation of hippocampal and amygdala-evoked activity of nucleus accumbens neurons by dopamine: cellular mechanisms of input selection. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 2851–2860
- [6] Grey J.A., McNaughton N.: *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system* (2nd ed.), Oxford University Press, Oxford 2000
- [7] Legault M., Rompre P.P., Wise R.A.: Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 1635–1642
- [8] Malenka R.: Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell*, 1994; 78: 535–538
- [9] Mansuy I.M., Mayford M., Jacob B., Kandel E.R., Bach M.E.: Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell*, 1998; 92: 39–49
- [10] Mierzejewski P., Kostowski W.: Rola hipokampa w patogenezie uzależnień i działaniu pozytywnie wzmacniającym substancji psychoaktywnych. *Alkoholizm Narkomania*, 2002; 15 (No 2)
- [11] Nestler E.J.: Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2002; 78: 637–647
- [12] Robinson T.E., Berridge K.C.: The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Rev.*, 1993; 18: 247–291
- [13] Tan S.E.: Impairing of amphetamine conditioning in rats through the inhibition of hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity. *Neuropharmacology*, 2002; 42: 540–547
- [14] Vorel S.R., Liu X., Hayes R.J., Spector J.A., Gardner E.L.: Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, 2001; 292: 1175–1178
- [15] Winder D.G., Mansuy I.M., Osman M., Moallem T.M., Kandel E.R.: Genetic and pharmacological evidence for a novel, intermediate phase of long-term potentiation suppressed by calcineurin. *Cell*, 1998; 92: 25–37
- [16] Yakel J.L.: Calcineurin regulation of synaptic function: from ion channels to transmitter release and gene transcription. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997; 18: 124–134