

Nr indeksu 362808
PL ISSN 0023-4249

Polskie Towarzystwo Przyrodników
im. KOPERNIKA

KOSMOS

MÓZG I MECHANIZMY
PRZYSTOSOWAWCZE USTROJU



K O S M O S

Rok założenia 1876

WARSZAWA 1993

MEDYCZNA AGENCJA WYDAWNICZO INFORMACYJNA

RADA REDAKCYJNA

LESZEK KUŹNICKI (wiceprzewodniczący), *WŁODZIMIERZ MICHAJŁOW*,
WŁODZIMIERZ OSTROWSKI, *HENRYK SZARSKI*, *PRZEMYSŁAW TROJAN*,
ADAM URBANEK (przewodniczący), *KAZIMIERZ ZIELIŃSKI*

KOMITET REDAKCYJNY

BRONISŁAW CYMBOROWSKI, *WŁADYSŁAW GOLINOWSKI* (zastępca redaktora naczelnego), *LUCYNA GRĘBECKA*, *WŁODZIMIERZ MICHAJŁOW*,
KRZYSZTOF STAROŃ, *KAZIMIERZ L. WIERZCHOWSKI* (redaktor naczelny),
BARBARA BIERZYŃSKA (sekretarz)

REDAKTOR ZESZYTU

KAZIMIERZ ZIELIŃSKI

ADRES REDAKCJI

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
02-532 Warszawa, ul. Rakowiecka 36

Wydano z pomocą finansową Komitetu Badań Naukowych

Nr indeksu 362808

PL ISSN 00 23-4249

MEDYCZNA AGENCJA WYDAWNICZO INFORMACYJNA
Warszawa, ul. Złota 60/28

Druk: Drukarnia Nr 1, Warszawa, ul. Rakowiecka 37

Pokwitowanie dla wpłacającego	Odcinek dla posiadacza rachunku	Odcinek dla poczty lub banku
zł słownie wpłacający imię, nazwisko, adres wraz z kodem pocztowym na r-k MAWI ul. Żłota 60/28, 00-821 Warszawa PKO BP IX O/Warszawa Nr 1599-321004-136 pren. KOSMOS stempel podpis przyjmującego PRENUMERATA PRASY Oplata zł	zł słownie wpłacający imię, nazwisko, adres wraz z kodem pocztowym na r-k MAWI ul. Żłota 60/28, 00-821 Warszawa PKO BP IX O/Warszawa Nr 1599-321004-136 pren. KOSMOS stempel podpis przyjmującego PRENUMERATA PRASY Oplata zł	zł słownie wpłacający imię, nazwisko, adres wraz z kodem pocztowym na r-k MAWI ul. Żłota 60/28, 00-821 Warszawa PKO BP IX O/Warszawa Nr: 1599-321004-136 pren. KOSMOS stempel podpis przyjmującego PRENUMERATA PRASY Oplata zł

Uwaga !

Szanowni Czytelnicy i Prenumeratorzy Kosmosu !

Możecie Państwo jeszcze zamówić zeszyty *Kosmosu* wydane w 1993 r. wypełniając dwustronnie blankiet i wpłacając w dowolnym urzędzie pocztowym na konto Medycznej Agencji Wydawniczo Informacyjnej kwotę 40 000 zł za każdy egzemplarz. W ciągu roku ukazują się cztery zeszyty kolejnego tomu.

KOSMOS	KOSMOS	KOSMOS
KONTYNUACJA PRENUMERATY: TAK ☐ NIE ☐ ROCZNA ☐ PÓŁROCZNA ☐ LICZBA EGZ. 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ WARTOŚĆ.....zł	KONTYNUACJA PRENUMERATY: TAK ☐ NIE ☐ ROCZNA ☐ PÓŁROCZNA ☐ LICZBA EGZ. 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ WARTOŚĆ.....zł	KONTYNUACJA PRENUMERATY: TAK ☐ NIE ☐ ROCZNA ☐ PÓŁROCZNA ☐ LICZBA EGZ. 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ WARTOŚĆ.....zł
Zakreśl właściwe!	Zakreśl właściwe!	Zakreśl właściwe!

CZASOPISMO NASZE JEST DOSTĘPNE GŁÓWNIEM W PRENUMERACIE

MÓZG I MECHANIZMY PRZYSTOSOWAWCZE USTROJU — WPROWADZENIE

Fizjologia jest dziedziną wiedzy zajmującą się mechanizmami funkcjonowania organizmów. Wszelkie czynniki środowiska wywołują zmiany czynnościowe poszczególnych organów i całego ustroju. Zasadnicze znaczenie dla funkcjonowania zwierząt (zwłaszcza kręgowców z człowiekiem włącznie) i ich przeżycia w zmiennym środowisku mają mechanizmy zapewniające skoordynowaną akcję różnorodnych organów. Kompleksowe zmiany przystosowawcze, przejawiające się na poziomie molekularnym a także w zachowaniu się osobnika, byłyby niemożliwe bez udziału trzech układów: nerwowego, wewnątrzwydzielniczego i odpornościowego. Układ nerwowy charakteryzuje się wyjątkową różnorodnością funkcji integracyjnych na wszystkich poziomach organizacji biologicznej. Prace zamieszczone w tym zeszycie *Kosmosu* mają na celu przedstawienie bogactwa mechanizmów, z pomocą których układ nerwowy zapewnia integrację zmian adaptacyjnych zachodzących w organizmie.

Podstawowymi cechami układu nerwowego są pobudliwość i plastyczność. Plastyczność oznacza zdolność do ulegania trwałym zmianom funkcjonalnym i strukturalnym pod wpływem przetwarzanych przez układ nerwowy informacji. Wykrycie różnorodnych nośników sygnałów między komórkami niestychanie wzbogaciło pojmowanie mechanizmów regulacyjnych nie tylko na poziomie komórkowym ale i całego organizmu. Dążenie do całościowego spojrzenia na podstawowe mechanizmy reakcji przystosowawczych organizmu zwierzęcego jest zapewne najważniejszą cechą współczesnej neurobiologii — dziedziny stopniowo przejmującej miejsce tradycyjnie zajmowane przez neurofizjologię. Większość prac zamieszczonych w tym zeszycie ma właśnie taki neurobiologiczny charakter.

W ostatnich kilkunastu latach uczestniczymy w niezwykle burzliwym przenikaniu biologii molekularnej do większości dziedzin fizjologii. Dobrym wprowadzeniem do tej problematyki jest artykuł M. Kossut *Plastyczność w rozwoju układu nerwowego*. Zjawiska plastyczności rozwojowej są ilustrowane danymi uzyskanymi z wykorzystaniem modeli doświadczalnych, uznanych już za klasyczne a także wynikami własnych badań nad reprezentantami wibryss w korze

mózgu gryzoni. Czytelnik poznaje szereg faktów dotyczących nadprodukcji różnorodnych elementów komórkowych w układzie nerwowym, zaprogramowanej genetycznie śmierci neuronów, znaczenia tak zwanych okresów krytycznych w rozwoju. Wszystkie te zjawiska są omawiane pod kątem istotnego wpływu czynników epigenetycznych na zdeterminowane genetycznie procesy rozwojowe. Wpływ ten umożliwia dostrajanie się układu nerwowego do warunków narzucających przez środowisko. Zaprezentowane w artykule ogólne spojrzenie na rozwój bardzo wyspecjalizowanych struktur układu nerwowego jest interesujące dla biologów różnych specjalności.

Badania rozwoju układu nerwowego wykazały, że czynniki dyfuzyjne wytwarzane przez różne komórki mogą spełniać nie tylko rolę znaczników chemicznych umożliwiających osiągnięcie przez rosnące neuryty określonych struktur docelowych, ale również zapewniają przeżywanie neuronów (stąd też ich ogólna nazwa — neurotrofiny). Artykuł grupy autorów: A. Bacia, W. Jegliński i B. Oderfeld-Nowak *Rola czynnika wzrostu nerwów w mózgu* przedstawia historię odkrycia i mechanizmy działania najbardziej znanej neurotrofiny. Na podstawie badań przeprowadzonych na modelach uszkodzonego mózgu oraz ma mózgach starych zwierząt przedstawiono mechanizm działania endogennego czynnika wzrostu nerwów (NGF) na neurony cholinergiczne, jak również egzogenego NGF na neurony niecholinergiczne mózgu. Zreferowano także hipotezę wiążącą zmiany zwyrodnieniowe neuronów obserwowanych w chorobach neurologicznych wieku starczego ze zmniejszoną podażą czynników neurotroficznych.

Nośniki informacji między komórkami, to znaczy neuroprzekazniki, neuropeptydy, neurotrofiny i inne neuromodulatory, po dotarciu do swoistych receptorów na błonie komórki nerwowej aktywują różnorodne procesy wewnątrz neuronu. Artykuł I. Figiel i L. Kaczmarka *Udział wtórnych przekazników w plastyczności neuronalnej* omawia główne szlaki przekazywania informacji wewnątrz komórki nerwowej. Szczególna uwaga jest skierowana na narzędzia molekularne umożliwiające integrację informacji docierających z różnych źródeł. Znaczenie takich „detektorów współwystępowania” jest analizowane w kilku najlepiej poznanych modelach plastyczności neuronalnej. Sygnał odebrany przez receptory błony komórkowej dociera także do jądra komórki i może spowodować aktywację poszczególnych genów. A. Goc w artykule *Molekularne mechanizmy plastyczności komórek chromochłonnych* omawia mechanizm odbioru informacji przez elementy regulatorowe w obrębie genu. Niektóre bodźce zaburzające homeostazę organizmu wywołują długotrwałą, znacznie przekraczającą czas działania bodźca, aktywację komórek chromochłonnych nadnercza. Aktywacja tych wyspecjalizowanych komórek przejawia się w formie wzmożonej syntezy katecholamin i neuropeptydów. Intensywność syntezy katecholamin zależy od aktywności hydrolazy tyrozynowej i długotrwałe zmiany czynności komórek chromochłonnych są związane z aktywacją genu tego enzymu.

O ile funkcjonalne i anatomiczne powiązania pomiędzy układami nerwowym i wewnątrzwydzielniczym są powszechnie znane, to badania wzajemnych zależności pomiędzy układem nerwowym a układem odpornościowym nabrały rozmachu dopiero w ostatnich latach. Artykuł A. Skowron-Cendrzak *Integralność układów nerwowego i odpornościowego* przedstawia nowe fakty dotyczące tej problematyki. Zwraca uwagę omówienie miejscowych reakcji odpornościowych w mózgu — organie w tym względzie uprzywilejowanym, zabezpieczonym barierą krew – mózg, organie ze znikomą obecnością klasycznych elementów układu odpornościowego, a także rozdział o przekazywaniu sygnałów pomiędzy dwoma układami przy udziale włókien adrenergicznych ale głównie poprzez bogaty zestaw hormonów, neuropeptydów i cytokin.

We wszystkich tych artykułach dano liczne przykłady znaczenia różnorodnych chemicznych nośników informacji dla funkcjonowania układu nerwowego i jego współdziałania z innymi układami. Artykuł W. Turskiego i Z. Kleinroka *Aminokwasy pobudzające w przekąźnictwie synaptycznym* dotyczy jednego związku — kwasu glutaminowego, głównego neuroprzekąźnika pobudzającego, jego właściwości farmakologicznych i działania fizjologicznego. Omówiono poszczególne typy receptorów jonotropowych i receptorów metabotropowych aminokwasów pobudzających, jak również agonistów i antagonistów wiążących się z miejscami regulatorowymi receptorów. Przedstawiona jest hipoteza o degeneracji komórek nerwowych w wyniku nadmiernego i przedłużonego działania aminokwasów pobudzających na ich receptory i możliwości terapeutycznego zastosowania antagonistów aminokwasów pobudzających.

Przewodnią myślą artykułu J. Maja *Neuropsychofarmakologia — osiągnięcia i perspektywy* jest analiza leków neuropsychotropowych jako narzędzi badawczych umożliwiających poznanie podstawowych procesów neuronalnych, takich jak biosynteza neuromediatora, jego uwalnianie, metabolizm enzymatyczny, wychwyt doneuronalny. Znajomość tych procesów jest istotna dla badań nad organizacją ośrodkowego układu nerwowego. Rozdziały poświęcone serotoninie i neuropeptydom dobitnie ilustrują możliwości, jakie w rękach badacza stwarza lek, który często daje efekty lub wywołuje stany organizmu nieosiągalne na innej drodze. Artykuł w sposób syntetyczny przedstawia szereg zagadnień omawianych podczas kolejnych corocznych Szkół Zimowych w Mogilanach organizowanych przez Instytut Farmakologii PAN.

Wraz z produktami przemiany materii krew odbiera z mózgu ciepło metaboliczne, które powstaje w dużym nadmiarze. Wzrost temperatury mózgu ponad określony próg, znacznie niższy niż dla innych organów, wywołuje poważne zaburzenia struktury i funkcji neuronów. Artykuł M. Caputy *Dlaczego skóra twarzy zdradza nasze emocje? Termoregulacja mózgu* wykazuje, że podobnie jak w zakresie reakcji odpornościowych, mózg jest uprzywilejowany także pod względem komfortu termicznego. U różnych gatunków ssaków istnieją bardzo sprawne sposoby wybiórczego chłodzenia mózgu. Jednocześnie są obserwowane subtelne

zmiany temperatury mózgu związane ze stanem emocjonalnym. Wzbudzenie czynności bioelektrycznej mózgu (EEG) i aktywacja behawioralna prowadzą do zmian czynności neuronów ciała migdałowatego i kory ruchowej wywoływanych samym tylko wzrostem temperatury tych struktur — istotnych dla oceny sytuacji i zapoczątkowania akcji organizmu.

Układ limbiczny mózgu jest siedliskiem emocji i głównym ogniwem kontroli nawet najbardziej elementarnych form zachowania się: poszukiwanie pokarmu, wody, schronienia, osobników płci przeciwnej oraz unikanie szkodliwych bodźców. W kilku artykułach są analizowane różne aspekty funkcji układu limbicznego i poszczególnych struktur nerwowych wchodzących w jego skład. W. Trojnar w artykule *Fizjologiczny mechanizm nagrody* rozwija tezę, że aktywność organizmu jest uzależniona przede wszystkim od oceny emocjonalnej wartości bodźców środowiska, ich nagradzającej, motywacyjnej roli. Autorka opisuje modele doświadczalne pozwalające zmierzyć nagradzające właściwości bodźców oraz analizuje wyniki badań świadczące, że istotnym ogniwem mechanizmu nagrody jest układ dopaminergiczny śródmózgowia. Poznanie funkcjonowania „mózgowego układu nagrody” może przyczynić się do znalezienia skutecznych metod terapii takich zaburzeń jak żarłoczność, alkoholizm, narkomania i podobne.

Artykuł T. Werki *Ciało migdałowe — integrator informacji czuciowych i stanów motywacyjnych* dotyczy głównie funkcji kojarzeniowych tej struktury układu limbicznego. Wyniki autora dotyczące transferu reakcji unikania oraz analgezji postresowej świadczą o istotnej roli jądra centralnego ciała migdałowatego w opracowywaniu informacji czuciowych pod względem motywacyjnym. Analiza anatomicznego zróżnicowania ciała migdałowatego, połączeń neuronalnych poszczególnych jąder, a przede wszystkim efektów wybiórczych ich uszkodzeń sugerują, że ciało migdałowe uczestnicząc w analizie i przetwarzaniu informacji pochodzącej ze świata zewnętrznego w istotny sposób wpływa na procesy regulacji stanów motywacyjnych i dzięki temu określa adaptacyjne reakcje organizmu.

Strukturalnemu i funkcjonalnemu zróżnicowaniu najwyższego piętra układu nerwowego poświęcony jest artykuł A. Kosmał *Organizacja asocjacyjnej kory mózgowej płata czołowego*. Na przykładzie psa i małpy jest przedstawiony podstawowy schemat budowy anatomicznej kory mózgu. W ewolucji następują istotne zmiany zarówno krótkich połączeń pomiędzy przyległymi polami korowymi, jak również połączeń „asocjacyjnych” między odległymi polami korowymi. Cechą szczególną mózgu naczelnych jest wysoki stopień konwergencji połączeń sensorycznych w kilku niewielkich obszarach kory mózgowej — polach polimodalnych. Pola te łączą się ze sobą obustronnymi długimi asocjacyjnymi połączeniami zachowując jednocześnie silne związki ze strukturami limbicznymi i korą ruchową. Badania autorki sugerują, że u mięsożernych początki konwergencji różnych

systemów sensorycznych pojawiają się w strefie grzbietowej asocjacyjnej kory płata czołowego.

Funkcjonalną jednostką układu nerwowego, umożliwiającą reakcję organizmu na bodziec zewnętrzny lub wewnętrzny, jest odruch. Wiele odruchów utrwalonych jest genetycznie, inne są nabyte. Odruchy nabywane w ontogenezie umożliwiają prawidłową ocenę znaczenia różnych bodźców środowiska oraz wykorzystywanie poznanych relacji pomiędzy bodźcami a reakcjami organizmu. W artykule K. Zielińskiego *Warunkowanie a powstawanie asocjacji* jest rozwijana teza, że kojarzenie bodźców i doznań bliskich sobie w czasie i w przestrzeni jest podstawą tworzenia się asocjacji, natomiast wytwarzanie odruchów warunkowych wymaga ponadto dokonywania przez organizm oceny prawdopodobieństw występowania określonych zdarzeń.

W czterech ostatnich artykułach są omówione konsekwencje upośledzenia mechanizmów działania mózgu w wyniku procesów starzenia lub zmian chorobowych. O. Narkiewicz i J. Moryś w artykule *Hipokamp a zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera i starzeniu* opisują historię kształtowania się poglądów na funkcje hipokampa — struktury mózgu, która ze względu na swoją budowę komórkową, połączenia anatomiczne i znaczenie funkcjonalne przyciąga uwagę wielu badaczy. Autorzy podkreślają różnice w zmianach pamięci będących wynikiem pewnego spowolnienia procesów psychicznych w podeszłym wieku od ubytków pamięci spowodowanych procesem chorobowym. W artykule J. W. Błaszczyka *Kontrola stabilności postawy ciała* porównania między osobnikami młodymi i starszymi obrazują różnorodność strategii stosowanych do regulacji równowagi postawy ciała człowieka. Pochylona sylwetka ciała, strategia wolnych ruchów o zmniejszonej amplitudzie obserwowane u osób starszych są reakcjami przystosowawczymi pozwalającymi zachować aktywność ruchową przy osłabieniu mechanizmów nerwowych stabilizujących postawę. W kilku artykułach przy omawianiu działania dopaminy, neuroprzekaźnika produkowanego w istocie czarnej a działającego na neurony prądkowia, wymieniono chorobę Parkinsona jako przykład zaburzeń w obrębie tego układu. Artykuł A. Friedmana *Choroba Parkinsona — fakty, opinie, hipotezy*, w którym analizowane są dane dotyczące etiologii tej choroby świadczy, że długa jest droga od poznania podstawowych procesów biochemicznych i fizjologicznych do wykrycia przyczyn określonego schorzenia.

Zeszyt zamyka artykuł J. Majkowskiego *Kindling — koncepcja patogenezy niektórych zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych*. Kindling oznacza wzrost odpowiedzi neuronalnych w następstwie słabego, stosowanego wielokrotnie i z długimi przerwami drażnienia elektrycznego, chemicznego lub zmysłowego działającego na niewielki obszar mózgu. Miejscowe zmiany wywoływane tego rodzaju drażnieniem często prowadzą do powstania ogniska padaczkowego. Główna uwaga autora skoncentrowana jest jednak na zmianach uogólnionych, prowadzących do trwałych zmian reakcji bioelektrycznych i behawioralnych.

Obserwacje świadczące o postępującym charakterze rozwoju, zarówno ogniska padaczkowego jak i psychoz, są podstawą sformułowanej przez autora hipotezy o mechanizmach utrwalania nieprawidłowej czynności mózgu.

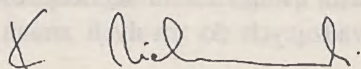
Wszystkie te artykuły nie stanowią pełnego przeglądu wiedzy o mechanizmach, dzięki którym mózg zdolny jest koordynować i integrować różnorodne reakcje przystosowawcze organizmu. Są one jednak dobrą ilustracją dokonywującej się na naszych oczach zmiany zainteresowań badawczych w neurofizjologii. Zgodnie z tendencjami nauki światowej, w Polsce zapoczątkowano niespełna dziesięć lat temu organizację wspólnych badań nad biochemicznymi i fizjologicznymi mechanizmami oddziaływań między komórkami jako podstawy funkcjonowania bardziej skomplikowanych układów, a zwłaszcza mózgu — najbardziej złożonego organu wytworzonego w procesie ewolucji. Większość autorów, którzy zechcieli poświęcić swój czas i przygotować prace przeglądowe do tego zeszytu, uczestniczyła w tych badaniach zorganizowanych i koordynowanych przez Instytut Nenckiego, placówkę obchodzącą w roku bieżącym 75-lecie swojego istnienia.

Kompleksowe badania poznawcze ukierunkowane na potrzeby kliniki są istotą realizowanej od kilku lat „Dekady Badań nad Mózgiem”, nie mającego precedensu przedsięwzięcia naukowo-organizacyjnego. Przyczyną powszechnego poparcia potrzeby koncentracji badań nad mózgiem wynika z wyzwań cywilizacyjnych współczesnego świata. Choroby i uszkodzenia mózgu stanowią jedno z istotnych zagrożeń. Liczne organizacje naukowe z Międzynarodową Organizacją Badań nad Mózgiem na czele oraz szereg krajów przyłączyło się do inicjatywy Kongresu Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. W uchwale przyjętej przez Zgromadzenie Ogólne PAN w dniu 6 grudnia 1991 i skierowanej do Sejmu i Senatu Rzeczypospolitej Polskiej z apelem o przyłączenie się naszego kraju do „Dekady Badań nad Mózgiem” między innymi czytamy:

„Mózg jako najdoskonalsze narzędzie badawcze i twórcze, podłoże życia duchowego i emocjonalnego człowieka oraz najbardziej efektywny układ regulacyjny w biologii stanął wobec wyzwania poznania samego siebie. Rozwój biologii i patologii molekularnej, wiedzy o przekazywaniu impulsów i o międzykomórkowych oddziaływaniach, mechanizmach pamięci oraz regulacji emocji sprawiły, że podjęcie tego wyzwania staje się realne”.

To wezwanie polskich uczonych do władz naszego kraju pozostało bez echa. Niniejszy zbiór prac przeglądowych jest kolejnym dowodem, że Polskę stać na przygotowanie i realizację wielodyscyplinarnego programu badań, który byłby wkładem do ogólnoswiatowego wysiłku.

Dziękuję wszystkim autorom za ich udział w doskonaleniu koncepcji tego zeszytu i wkład w jego realizację. Dziękuję również kolegom, a zwłaszcza Leszkowi Kaczmarskiemu, Olgierdowi Narkiewiczowi, Janowi Ryżewskiemu i Bogusławowi Żernickiemu za pomoc w redagowaniu maszynopisów i wskazówki terminologiczne.



BRAIN AND ADAPTIVE MECHANISMS OF THE ORGANISM — INTRODUCTION

Physiology is a branch of science dealing with the mechanisms of functioning of living organisms. All environmental factors trigger functional changes of organs and entire organisms. Mechanisms assuring a coordinated action of different organs are of primary importance for the functioning of animals (especially vertebrates and man) and for their survival in a changing environment. Complex adaptive changes, expressed at the molecular level but also in the organism's behavior, would have been impossible without the participation of three systems: nervous, endocrine and immunological. The nervous system is characterized by an exceptional variety of integrative functions at all levels of biological organization. The papers assembled in this issue of *Kosmos* are intended to display the abundance of mechanisms with which the nervous system assures the integration of adaptive changes occurring in the organism.

Excitability and plasticity are two major features of the nervous system. Plasticity means the ability to undergo lasting functional and structural changes due to the processed information. The discovery of various carriers of the cell to cell information has greatly enriched the understanding of regulatory mechanisms, not only on the cellular but also on the organismal level. Striving for a global view of the basic adaptive reactions of animal organisms is probably the most important feature of contemporary neurobiology — that branch of science gradually fills the place traditionally occupied by neurophysiology. Most of the papers collected in this issue have such a neurobiological character.

The last ten or so years have witnessed a very massive infiltration of molecular biology into most branches of physiology. The paper *Developmental plasticity of the nervous system* by M. Kossut is a good introduction to these problems. The phenomena of developmental plasticity are illustrated by data coming from classical experimental models and by her own data on representations of whiskers in the brain somatosensory cortex. The reader is presented with a number of facts concerning overproduction of cellular elements in the nervous system, the genetically programmed cell death and meaning of the so called critical periods in development. All these phenomena are discussed in terms of the significant

influence of epigenetic factors on genetically determined developmental processes. This influence enables the nervous system to get attuned to conditions imposed by the environment. The general view on the development of several highly specialized brain structures, presented in the paper, might be of interest for specialists from different fields of biology.

Studies on the nervous system development proved that diffusible factors produced by various cells could serve not only as chemical markers enabling the growing axons to reach specific target structures, but could also assure neuronal survival (hence their general name — neurotrophins). The paper by A. Bacia, W. Jegliński and B. Oderfeld-Nowak entitled *Role of the nerve growth factor in brain* presents the history of discovery and the mechanisms of functioning of the best known neurotrophin, the nerve growth factor (NGF). The mechanism of action of endogenous NGF on the cholinergic neurons and of exogenous NGF on the noncholinergic neurons is presented in the studies using models of brain injury and brains of old animals. A hypothesis linking degenerative changes of neurons observed in neurological diseases of old age with decreased availability of neurotrophic factors is presented.

The carriers of information between the cells, that is neurotransmitters, neuropeptides and neurotrophins and other neuromodulators, reach the specific receptors on the neuronal membrane and activate various processes inside the neuron. The paper by I. Figiel and L. Kaczmarek *Second messengers in neuronal plasticity* describes the main pathways of information transfer inside the nervous cell. Particular attention is paid to molecular tools enabling the integration of information from different sources. The importance of such "coincidence detectors" is described in several well investigated models of neuronal plasticity. The signal received by the membrane receptors reaches also the cell nucleus and can cause the activation of specific genes. A. Goc in the paper *Molecular mechanisms of plasticity of chromaffin cells* describes the mechanisms of information reception by regulatory elements inside the genes. Some stimuli which disturb the organisms' homeostasis cause a long-lasting activation of adrenal chromaffin cells, greatly outlasting the duration of the stimulus. Activation of these specialized cells is manifested by increased synthesis of catecholamines and neuropeptides. The intensity of catecholamine synthesis depends on the activity of tyrosine hydroxylase, and the long lasting changes of functioning of chromaffin cells are linked with the activation of this enzyme's gene.

While the functional and anatomical links between the nervous and endocrine systems are well known, the studies of interactions between the nervous and immunological systems reached momentum only recently. The paper *Integrity of the nervous and immune systems* by A. Skowron-Cendrzak presents new data in this field. Attention is attracted to local immune reactions in the brain — the organ privileged in this respect, protected by the blood-brain barrier, the organ containing a negligible amount of classic elements of the immunological system. Also of

interest is the chapter describing the transmission of signals between the nervous and endocrine systems by adrenergic fibers, but mainly by a rich array of hormones, neuropeptides and cytokines.

All the above-mentioned papers give numerous examples of the importance of various chemical messengers for the functioning of the nervous system and its integration with other systems. The paper by W. Turski and Z. Kleinrok: *Excitatory amino acids in synaptic transmission* concerns one compound, glutamic acid, the main excitatory neurotransmitter. Different subtypes of ionotropic and metabotropic receptors of excitatory amino acids are described, as well as agonists and antagonists binding to the regulatory sites of these receptors. A hypothesis on the mechanism of neuronal degeneration resulting from prolonged exposures to high concentrations of excitatory amino acids, is presented together with the possibility of therapeutic application of their antagonists.

The main topic of the paper by J. Maj entitled *Neuropsychopharmacology — achievements and prospects* is the analysis of neuropsychotropic drugs as tools for studying the basic neuronal processes such as biosynthesis and release, degradation and neuronal uptake of mediators. The knowledge of these processes is important for studies of the organization of the central nervous system. The chapters about serotonin and neuropeptides well illustrate the possibilities offered to the investigator by a drug that often causes effects and states of organism not attainable in any other way. The paper describes in a synthetic way several problems discussed during the annual Winter Schools of Pharmacology in Mogilany, organized by the Institute of Pharmacology of the Polish Academy of Sciences.

Circulating blood removes from the brain, together with the metabolic products, the metabolic heat, generated in considerable excess. The raise in brain temperature above a certain threshold, much lower for the brain than for other organs, causes severe disturbances of neuronal structure and function. The paper by M. Caputa *Why does our face show signs of our feelings? Thermoregulation of the brain* demonstrates that the brain is privileged with respect to thermoregulation, just as it is in the case of immunological reactions. Different mammalian species have very efficient ways of selective cooling of the brain. At the same time, subtle changes of brain temperature linked to emotional states are observed. EEG arousal and behavioral activation lead to changes of neuronal activity of the amygdala and the motor cortex caused solely by the increase in temperature of these structures — important centers for evaluation of a situation and initiation of the organism's reaction.

The limbic system is the center of emotions and the main link of controlling even the most elementary forms of behavior: seeking food, water, shelter, mates, and avoiding harmful stimuli. Several papers analyze various aspects of functioning of the limbic system and its constituent structures. W. Trojnar in her paper *Physiological mechanism of reward* elaborates the thesis that the organism's activity is primarily dependent upon evaluation of the emotional content of

environmental stimuli, upon their rewarding and motivational role. She describes experimental models in which the rewarding value of stimuli can be measured and analyzes the experimental results showing that the mesencephalic dopaminergic system is an important link in the mechanism of reward. Elucidation of the functional mechanisms of the reward system can lead to finding of effective therapeutic methods for such disorders as obesity, alcoholism, drug addiction etc.

The paper *The amygdala — a sensory and motivational integrator* by T. Werka is concerned mostly with associative functions of this limbic structure. The author's results concerning the transfer of avoidance reaction and post-stress analgesia prove the important role of the amygdala in processing the motivational aspect of sensory information. The analysis of anatomical structure of the amygdaloid body, the connections of different nuclei and, first of all, the results of selective lesions, suggest that the amygdala, during the transformation and transfer of sensory information from the environment, significantly influences the processes of regulation of motivational states and in this way regulates the adaptive reactions of the organism.

The paper *Organization of the frontal lobe association cortex in brain* by A. Kosmal is devoted to structural and functional differentiation of the highest level of the nervous system. The basic scheme of cortical architecture is presented for the dog and monkey brain. During evolution, significant changes occurred in the short distance connections between adjacent cortical fields as well as in "associative" connections between distant cortical fields. A characteristic feature of the primate brain is the high degree of convergence in several small cortical regions — the multimodal areas. These areas are interconnected by bilateral long associative connections, while at the same time they retain strong links with the limbic structures and the motor cortex. The author's own results suggest that, in the *Carnivora*, the beginnings of convergence of various sensory systems appear in the dorsal zone of association cortex of the frontal lobe.

A reflex is a functional unit of the nervous system, permitting the organism's reaction to external and internal stimuli. Several reflexes are genetically determined; others are acquired. The reflexes acquired during ontogenesis make possible proper evaluation of meaning of different environmental stimuli and utilization of the learned relations between stimuli and the organism's reactions. The paper by K. Zieliński entitled *Conditioning and association formation* presents a thesis that the matching of stimuli and events closely spaced in time and space is the basis for formation of associations, while formation of conditioned reactions requires additionally the evaluation of probability of occurrence of certain events.

The last four papers deal with the consequences of brain function impairment by ageing and diseases. O. Narkiewicz and J. Moryś in their paper entitled *Hippocampus and memory deficits in Alzheimer's disease and ageing* describe the history of research on the function of the hippocampus — the brain structure which, because of its cytoarchitecture, anatomical connections and functional importance,

attracts many scientists. The authors stress the differences in memory impairments due to slowing down of the psychic processes in old age and memory deficits caused by pathological changes. In the paper *Postural stability control* by J. Błaszczyk the comparisons between young and elderly persons demonstrate the variety of strategies used for regulation of body posture in man. The inclined body position and the strategy of slow movements of smaller amplitude, observed in older subjects, are adaptive strategies allowing the preservation of motor activity when the neural mechanisms controlling posture are weakened. In several papers describing dopamine, the neurotransmitter produced by substantia nigra and acting on neurones in the striatum, Parkinson's disease was mentioned as an example of disturbance within this system. The paper by A. Friedman — *Parkinson's disease — facts, opinions, hypotheses*, which analyzes the data concerning the etiology of this disease, illustrates the long way leading from the discovery of basic biochemical processes to the understanding of causes of the disease.

The last paper of this issue is *Kindling — a concept of pathogenesis of some neurological and psychiatric disorders* by J. Majkowski. Kindling is an increase of neuronal reactivity as a result of weak, repeated at long intervals, electrical, chemical or sensory stimulation of a restricted brain site. Local changes evoked by this kind of stimulation often lead to the appearance of an epileptic focus. The author's attention is, however, directed mostly to the generalized changes, leading to lasting changes in bioelectrical and behavioral reactions. Observations of the progressive character of both the epileptic focus and the psychoses are the basis for formulating the hypothesis about preservation of abnormal activity of the brain.

All the above papers do not give a full review of the mechanisms which permit the brain to coordinate and integrate different adaptive reactions of the organism. They are, however, a good illustration of the change in research interests of neurophysiologists that occurs in front of us. To keep pace with the trends of the world's science, about ten years ago an effort was undertaken in Poland to study biochemical and physiological mechanisms of cellular interactions, as a basis of functioning of more complex systems, particularly the brain — the most complex system created in the process of evolution. Most of the authors who were willing to sacrifice their time and write the review papers for this issue, participated in the above-mentioned research effort, organized and coordinated by The Nencki Institute which celebrates its 75th anniversary this year.

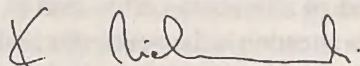
Comprehensive research oriented to clinical needs is the essence of "The Decade of the Brain", an unprecedented scientific and organizational enterprise started 3 years ago. The reason of popular support for concentrated brain research lies in the challenges of contemporary civilization. Brain diseases and impairments are one of its major threats. Numerous scientific organizations led by the International Brain Research Organization and governmental agencies of several countries have joined the initiative of the Congress of United States of America. In the resolution adopted by the General Assembly of the Polish Academy of Sciences

on December 6th 1991 and directed to the Parliament of the Polish Republic with an appeal to join the "Decade of the Brain", we find these lines:

"Brain, as the most perfect investigative and creative tool, the site of mental and emotional activity of man and the most effective biological regulatory system, is facing the challenge of understanding itself. The development of biology and molecular pathology, the knowledge of signal transmission and intracellular interactions, as well as the mechanisms of memory and regulation of emotions, have made it possible to undertake this challenge."

This appeal of Polish scientists was left unanswered by the ruling bodies of our country. The present collection of review papers is another proof that Poland is capable of preparing and implementing a multidisciplinary research program, which would contribute to the worldwide effort.

I want to thank all the authors for their participation in elaborating the concept of this issue and for their effort in its creation. I also thank my colleagues, particularly Leszek Kaczmarek, Olgierd Narkiewicz, Jan Ryżewski and Bogusław Żernicki for participation in editorial work and for help with terminology.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'K. Zieliński', is centered on the page. The signature is fluid and cursive, with a large 'K' and a long, sweeping underline.

MAŁGORZATA KOSSUT

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa

PLASTYCZNOŚĆ W ROZWOJU UKŁADU NERWOWEGO

WSTĘP

Rozwój układu nerwowego jest niesłychanie złożonym procesem. W komórkach ssaków ulega ekspresji około 100 000 genów. Bardzo znaczna część (30% do 50%) z tych genów jest aktywowana w komórkach układu nerwowego podczas rozwoju. Daje to pewne pojęcie o skali skomplikowania zadania, które polega na umieszczeniu określonych typów komórek w wybranych miejscach i umożliwieniu powstania bardzo specyficznych połączeń pomiędzy neuronami położonymi nieraz w bardzo od siebie odległych strukturach. Na przykład komórka zwojowa siatkówki lewego oka kota, położona na linii poziomej średnicy siatkówki w jej najbardziej przynosowej części, musi być połączona z neuronem ciała kolankowatego bocznego w najbardziej zewnętrznie położonej tylnej części tej struktury, a ten z kolei z komórką czwartej warstwy pierwszej reprezentacji wzrokowej kory mózgowej w części zakrętu nadspoidłowego, graniczącej z zakrętem obręczy. Po pierwszym etapie rozwoju układu nerwowego, to znaczy proliferacji komórek, który wydaje się być bardzo silnie kontrolowany przez czynniki genetyczne, następuje etap migracji neuronów, w którym komórki wykorzystują lokalne warunki i wskaźniki środowiska, a więc dochodzą do wpływu czynniki epigenetyczne. Kolejnym etapem jest różnicowanie komórek i wytwarzanie specyficznych połączeń. W tym etapie wpływy środowiska są wyraźne i właśnie tego etapu rozwoju dotyczą przede wszystkim badania plastyczności rozwojowej. Ta faza rozwoju układu nerwowego zawiera, oprócz wzrostu i różnicowania, także zjawiska regresyjne — śmierć neuronów i zanikanie rozgałęzień komórkowych oraz synaps. Niniejszy artykuł przedstawi te zjawiska i pewne poznane prawidłowości jako podłoże występujących w rozwoju zmian plastycznych.

TWORZENIE POŁĄCZEŃ POMIĘDZY STRUKTURAMI MÓZGU

Badacze tego zagadnienia próbują zaobserwować prawidłowości i wyjaśnić reguły, dzięki którym neurony z jednej struktury wysyłają aksony do ściśle określonej okolicy innej struktury. Duża część informacji na temat powstawania

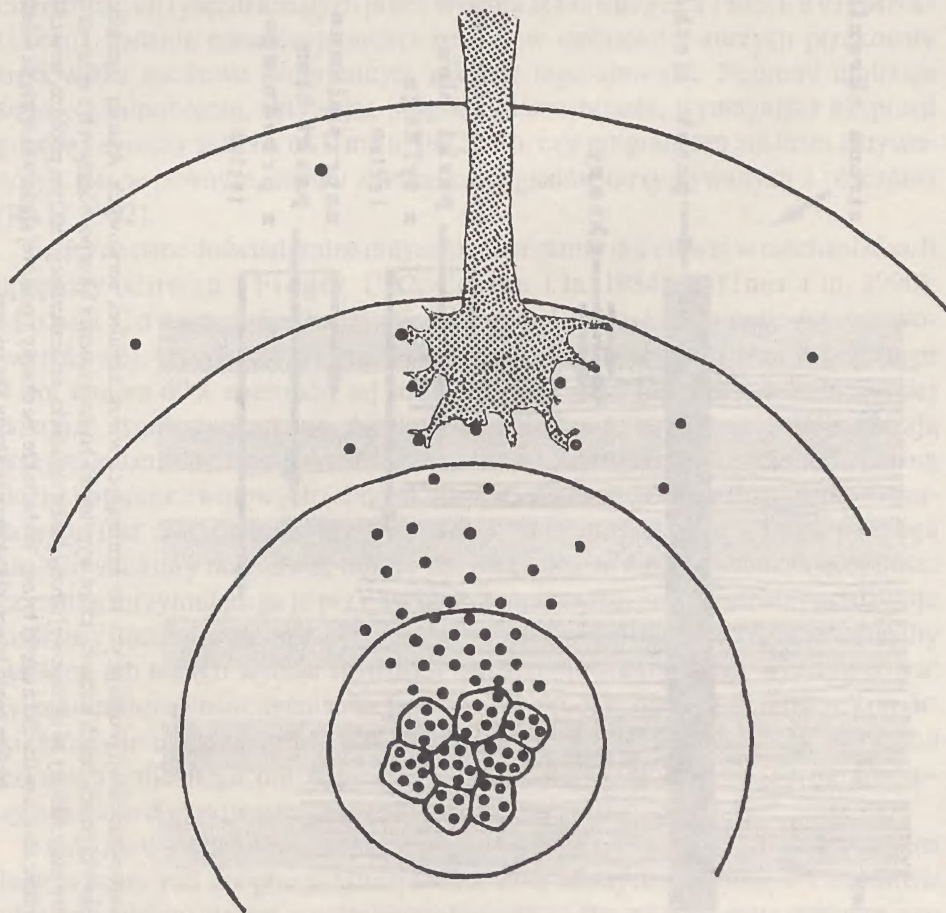
specyficzności połączeń w układzie nerwowym pochodzi z doświadczeń nad regeneracją nerwów, a w szczególności z doświadczeń Rogera Sperry (1963). Zajmował się on zjawiskiem regeneracji w układzie wzrokowym niższych kręgowców. Stwierdził, że przecięty nerw wzrokowy regeneruje się w pełni u niższych kręgowców, takich jak złota rybka lub traszka. Sprawność układu wzrokowego jest wtedy całkowicie przywrócona, a każde z przeciętych włókien nerwowych wrasta z powrotem w to miejsce w mózgu, w którym miało swoje zakończenia uprzednio. Na przykład u złotej rybki wszystkie włókna komórek zwojowych siatkówki jednego oka przechodzą na przeciwną stronę mózgu, gdzie tworzą synapsy z komórkami *tectum* (pokrywy) — głównego mózgowego ośrodka wzrokowego u niższych kręgowców. Włókna z górnej części siatkówki biegną do dolnej części *tectum*, a z dolnej części siatkówki do górnego *tectum*. Włókna z obwodowych części siatkówki kończą się w peryferycznych obszarach *tectum*, a z części centralnej — w środkowych. W ten sposób tworzy się tak zwana odwrócona retinotopia; zachowany zostaje porządek sąsiedztwa komórek zwojowych z jednoczesnym odwróceniem relacji góra – dół. Akson komórki zwojowej ma długą i skomplikowaną drogę, zanim osiągnie odpowiednią komórkę *tectum*. Na tej drodze jest wiele skrzyżowań i rozgałęzień a akson musi wielokrotnie „podejmować decyzje”, którą z dróg wybrać (McConnel 1988). Sperry przecinał oba nerwy wzrokowe i z jednego oka usuwał górną połowę siatkówki. Stwierdził wówczas, że włókna pochodzące z dolnej połowy siatkówki, mimo że miały do dyspozycji całe *tectum*, wchodziły tylko do jego górnej części. Po usunięciu dolnej części siatkówki efekt był odwrotny. Podobnie „właściwe” wejście do *tectum* było wybierane w doświadczeniach, w których Sperry usuwał obwodową lub centralną część siatkówki. Włókna z ocalałej części wchodziły odpowiednio do środkowej lub peryferycznej części *tectum*.

Sperry uważał, że specyficzność pozycji neuronów zarówno w siatkówce jak i w *tectum* jest uzyskiwana dzięki znacznikom chemicznym (rys. 1). Postulował istnienie w obu strukturach dwóch gradientów stężeń hipotetycznych substancji chemicznych góra – dół i prawa – lewa, które mogły jednoznacznie wyznaczać pozycję neuronu (Sperry 1963). Rosnący akson komórki zwojowej siatkówki odnajduje swoją pozycję na podstawie gradientów występujących w strukturze docelowej.

Pionierskie doświadczenia Sperry’ego były prowadzone w latach czterdziestych. Późniejsze badania innych uczonych wykazały istnienie podobnych prawidłowości nie tylko w czasie regeneracji ale i podczas rozwoju układu nerwowego wielu zwierząt (Cowan i Finger 1982, Heffner i in. 1990).

Znaczniki chemiczne, które mogłyby powodować powstawanie postulowanych przez Sperry’ego gradientów, powinny mieć odwrotny gradient stężeń w siatkówce niż w *tectum* i mieć wysokie stężenie w odpowiednim okresie rozwoju zwierzęcia (rys. 2). Kilka laboratoriów prowadzi prace nad wykryciem takich substancji, wytwarzając przeciwciała przeciwko różnym fragmentom embrional-

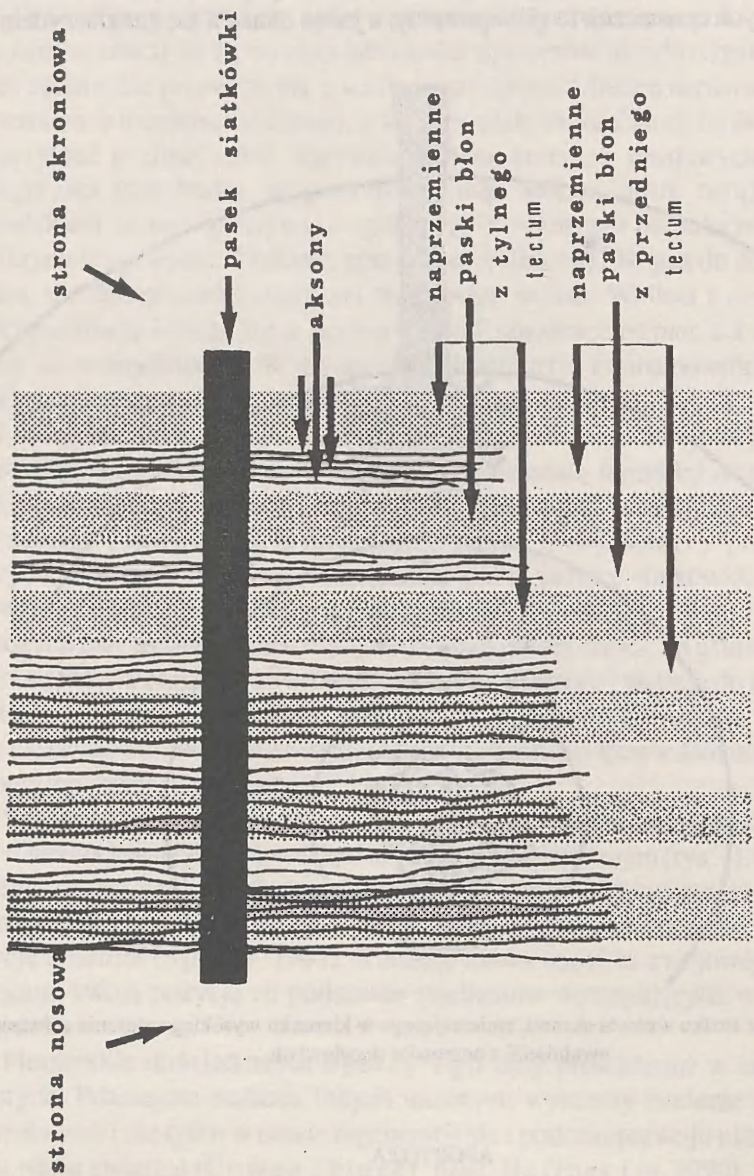
nych siatkówek. Jak dotąd wykryto cztery cząsteczki, które mogłyby spełniać taką rolę (Stirling 1991). Trzy z nich są rozmieszczone w siatkówce nierównomiernie w kierunku grzbietowo-brzusznym, a jedna wykazuje poprzeczny gradient stężenia. Dwie z tych cząsteczek to glikoproteidy, a jedna okazała się gangliozydem.



Rys. 1. Schemat stożka wzrostu aksonu, zmierzającego w kierunku wysokiego stężenia substancji uwalnianej z neuronów docelowych.

APOPTOZA

Z okresem tworzenia połączeń pomiędzy strukturami mózgu wiąże się okres apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórek. W układzie nerwowym występuje znaczna nadprodukcja neuronów, które obumierają w okresie embrionalnym lub okołonarodzeniowym. Apoptoza danej grupy neuronów następuje szybko, w określonym przedziale czasu. Jest zjawiskiem masowym, to znaczy ulega jej od

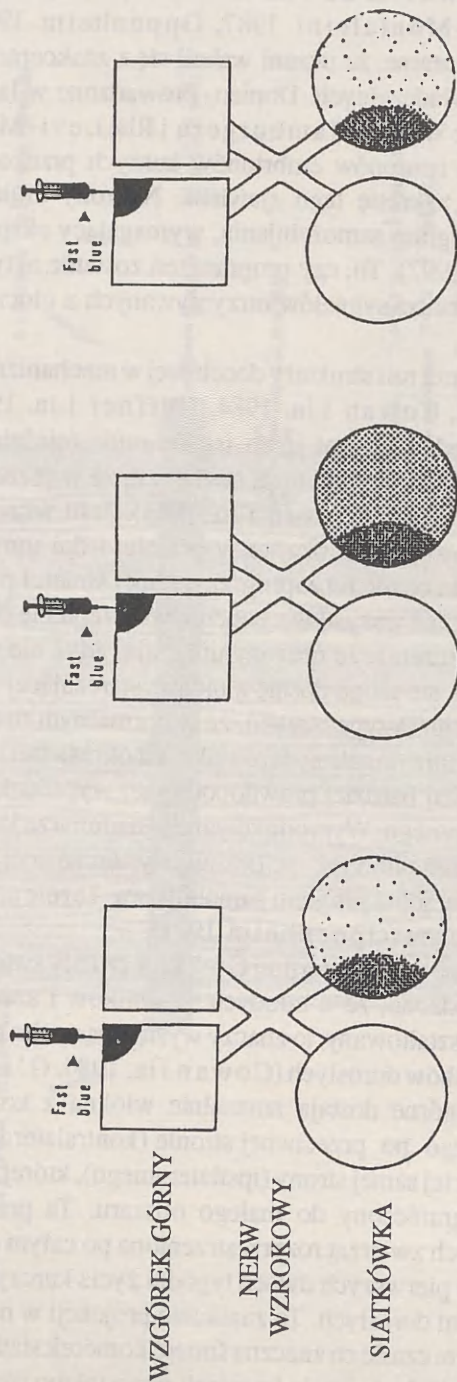


Rys. 2. Ilustracja sposobu badania obecności substancji promujących lub hamujących wzrost komórek nerwowych. Aksony komórek zwojowych siatkówki kurecząt rosną z paska wyciętego z siatkówki po ścieżkach podłoża, które wypełniono homogenatem z błon pochodzących z różnych części *tectum* (pokrywy wzrokowej) (Stirling 1991, zmodyfikowane). Aksony ze skroniowej strony paska siatkówki, umieszczanego na tym podłożu, wrastają w ścieżki wypełnione homogenatem z błon przedniej części *tectum*, ale nie w ścieżki z części tylnej. Widać także, że aksony z nosowej siatkówki rosną na ścieżkach z błon przedniego *tectum* nieco lepiej, niż aksony ze strony skroniowej.

40% do 80 % wytworzonych neuronów, czyli w wielu wypadkach większość nowopowstałych komórek (Altman 1992, Cowan i inni 1984, Hamburger i Levi-Montalcini 1949, Levi-Montalcini 1987, Oppenheim 1991). Zjawisko to wydawało się tak nienaturalne, że uczeni wahali się z zaakceptowaniem dotyczących go wyników doświadczalnych. Dopiero prowadzone w latach czterdziestych i pięćdziesiątych przez Wiktora Hamburgera i Ritę Levi-Montalcini badania naturalnej śmierci neuronów embrionów kurzych przekonały środowiska naukowe o ogromnym zakresie tego zjawiska. Neurony umierają śmiercią samobójczą, aktywując program samozabijania, wymagający ekspresji genów i syntezy mRNA (Altman 1992). To, czy program ten zostanie aktywowany, jest w pewnym stopniu zależne od sygnałów otrzymywanych z otoczenia (Raff 1992).

Liczne dane doświadczalne dotyczą roli struktury docelowej w mechanizmach apoptozy (Cowan i Finger 1982, Cowan i in. 1984, Heffner i in. 1990). Maxwell Cowan, który badał między innymi jądro *isthmo-optic* (cieśniowo-wzrokowe), wysyłające włókna do siatkówki kurcząt stwierdził, że w przeciągu 4 dni umiera 60% neuronów tej struktury (Cowan i in. 1984). Jeśli wcześniej dokonać usunięcia struktury docelowej, czyli oka, to w okresie 4 dni umierają wszystkie neurony tego jądra. Można ocalić od zaprogramowanej śmierci pewną liczbę komórek zwojowych (choć nie wszystkie) poprzez wszczepienie dodatkowego oka. Skłania to do przypuszczenia, że neurony umierają, gdyż nie mogą znaleźć struktury docelowej, lub też nie mogą dostać z niej wystarczającej ilości czynnika utrzymującego je przy życiu. Przypuszczano, że w normalnym rozwoju struktury docelowe mogą zapewnić utrzymanie synaps tylko dla określonej liczby włókien lub też (co wydaje się dzisiaj bardziej prawdopodobne) wyprodukować tylko określoną ilość czynnika troficznego. Wyprodukowane w nadmiarze komórki, które nie mogą utworzyć połączeń, albo też nie dostają wystarczającej ilości czynnika troficznego, uruchamiają w sobie program samobójstwa. Tę rolę apoptozy nazwano dopasowaniem ilościowym (Oppenheim 1991).

Kolejne doświadczenia wykonane w laboratorium Cowana rzuciły światło na inne aspekty roli apoptozy. Stwierdzono, że u młodych chomików i szczurów układ wzrokowy nie jest w pełni ukształtowany, to znaczy występują w nim pewne połączenia, których nie ma u osobników dorosłych (Cowan i in. 1984, O'Leary i in. 1986). Wzgórki czworacze górne dostają normalnie włókna z komórek zwojowych siatkówki oka leżącego po przeciwnej stronie (kontralateralnego) i bardzo niewielką projekcję z oka z tej samej strony (ipsilateralnego), której zasięg przestrzenny we wzgórku jest ograniczony do małego obszaru. Ta projekcja ipsilateralna jest u nowonarodzonych zwierząt rozprzestrzeniona po całym obszarze wzrokowym wzgórka i w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia kurczy się do rozmiarów zajmowanych u zwierząt dorosłych. To zanikanie projekcji w normalnym rozwoju zachodzi w tym samym czasie co znaczna śmierć komórek siatkówki. Wczesne usunięcie oka powoduje ocalenie wielu komórek pozostałego oka. Wy-



Rys. 3. Schemat doświadczeń badających „dostrajanie” połączeń pomiędzy okiem a wzgórkami górnym u szczura na podstawie obserwacji wyników transportu znaczników fluorescencyjnych (Fast Blue, który transportowany jest od zakończeń do ciał komórkowych i może przez dłuższy okres czasu w nich pozostawać). Barwnik wstrzyknięty do małego segmentu wzgórka górnego szczura w wieku 12 dni jest transportowany wstecznie do neuronów skupionych w jednej części siatkówki. Barwnik wstrzyknięty tuż po urodzeniu a oglądany drugiego dnia życia, znakuje neurony rozproszone po całej siatkówce. Barwnik wstrzyknięty tuż po urodzeniu a oglądany 14 dnia pokazuje neurony skupione w jednej części siatkówki, co oznacza że reszta neuronów, które powinny być wyznaczone, tak jak w środkowym wariantcie, uległa apoptozie.

kazano, że w tych warunkach projekcja tożsronna z drugiego oka pozostaje rozproszona po całym wzgórku. Dowiedziono też, że umierają właśnie te neurony, które wysyłały aksony w niewłaściwą stronę. Zablokowanie impulsacji w nerwie wzrokowym (poprzez lokalne podanie tetrodotoksyny) uniemożliwia funkcjonalne rozpoznanie aksonów dochodzących w niewłaściwe miejsca i częściowo zapobiega ich wycofywaniu. Doświadczenia te sugerowały, że apoptoza może służyć do eliminowania niewłaściwie powstałych połączeń (rys. 3).

Wydaje się więc, że początkowa nadprodukcja neuronów służy temu, aby struktury docelowe otrzymały odpowiednio dużo połączeń, a następująca śmierć neuronów służy ilościowemu dopasowaniu do siebie struktur oraz eliminacji pewnych błędów rozwojowych (Cowan i in. 1984, O'Leary i in. 1986). W rozwoju układu nerwowego kręgowców przeżycie neuronu wymaga dostarczenia mu czynnika troficznego (Hamburger i Levi-Montalcini 1949, Levi-Montalcini 1987, Oppenheim 1991). Komórki współzawodniczą o neurotrofiny produkowane przez tkanki docelowe i umierają, jeśli ich zabraknie. Ostatnie lata dostarczyły dowodów na to, że oprócz neuronalnych czynników wzrostowych i aktywności aferentów oddziałujących ze strukturą docelową, na apoptozę wywierają wpływ także czynniki troficzne wydzielane przez glej, białka substancji międzykomórkowej i lokalne oddziaływania międzyneuralne (Raff 1992, Sanes 1989).

Trzeba pamiętać, że apoptoza nie jest zjawiskiem uniwersalnym, że są struktury układu nerwowego, w których jej nie stwierdzono, jak również takie, w których wydaje się ona nieplastyczna, ściśle zdeterminowana genetycznie. Istnieją organizmy, u których apoptoza wydaje się nie być zależna od wpływów otoczenia, na przykład nicienie *Caenorhabditis elegans*, w którym zidentyfikowano geny śmierci neuronów aktywujące się w określonym dniu życia, a także gen przeżycia, którego aktywacja blokuje geny śmierci (Altman 1992).

Podsumowując liczne badania zajmujące się udziałem czynników genetycznych i epigenetycznych w zjawisku zaprogramowanej śmierci komórek — wydaje się, że istnieje silne zaprogramowanie genetyczne, którego przebieg regulują wpływy zewnętrzne, mogące je modyfikować, ale nie mogące na ogół całkowicie go odwrócić (Oppenheim 1991).

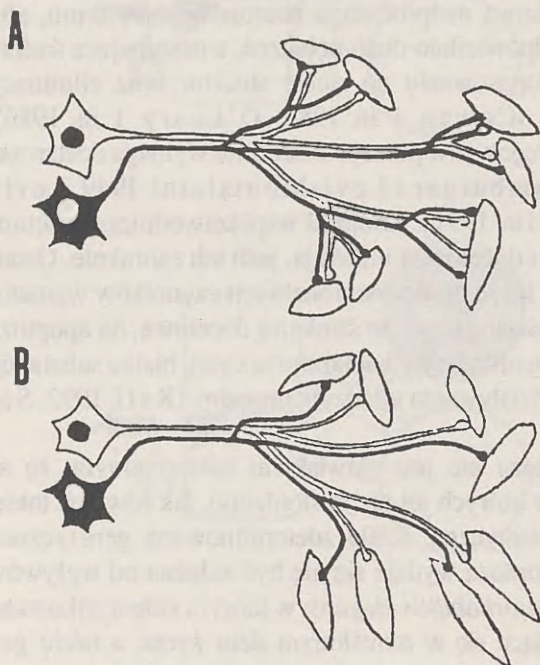
OKOŁOPORODOWA NADPRODUKCJA ELEMENTÓW KOMÓRKOWYCH

W rozwoju układu nerwowego występuje szereg okołoporodowych przerozów ilości elementów komórkowych, niektórych neurotransmiterów, neuromodulatorów i białek.

SYNAPSY

Nadprodukcję synaps wykryto w wielu strukturach mózgu. Na przykład w korze wzrokowej kota największa gęstość synaps występuje w czwartym

tygodniu życia (Cragg 1975), a w piątym i szóstym tygodniu spada o 20% – 30% a następnie zachowuje mniej więcej stałą wartość, aż do wystąpienia procesów starzenia. Podobne zmiany zaobserwowano w korze wzrokowej i czuciowej małpy (Eckenhoff i Rakic 1991, Rakic i in. 1986). Innym przejawem tego zjawiska (choć prawdopodobnie mającym inny mechanizm) jest redukcja liczby synaps na motoneuronach. We wczesnym okresie synaptogenezy włókna mięśniowe otrzymują nadmierne unerwienie, pochodzące z więcej niż jednego zakończenia aksonu



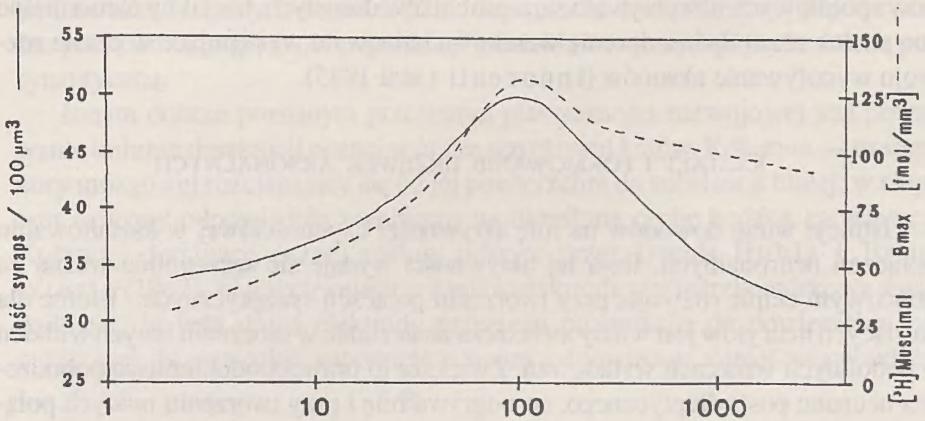
Rys. 4. Eliminacja synaps z motoneuronów. A — w młodocianym organizmie dwa motoneurony unerwiają te same włókna mięśniowe, B — w organizmie dorosłym każde włókno mięśniowe jest unerwione przez jeden motoneuron.

(rys. 4). Następnie, w ciągu kilku pierwszych tygodni życia, większość synaps zanika, tak że w dojrzałej formie unerwienie włókna mięśniowego pochodzi z jednego zakończenia aksonalnego (Cowan i in. 1984).

NEURORECEPTORY I NEUROPRZEKAŹNIKI

Opisano również nadprodukcję receptorów neuroprzekaźników w korze mózgowej, a zwłaszcza w jej polach czuciowych. Zjawisko to dotyczy większości znanych neuroprzekaźników i neuromodulatorów (Lidov i in. 1991, Shaw i in. 1986). I tak na przykład w korze wzrokowej małpy stwierdzono synchroniczny wzrost wiązania receptorów różnych neuroprzekaźników do 100 dnia życia a następnie ich 50% spadek (rys. 5). Ta regulacja jest synchroniczna ze wzrostem i spadkiem liczby synaps (Lidov i in. 1991). Przypuszcza się, że z nadmiarem receptorów neurotransmiterowych jest związany okres szczególnej podatności kory na czynniki wywołujące zmiany plastyczne.

Spotykamy też okołonarodzeniowy przerost unerwienia pochodzącego z niespecyficznych układów aktywujących mózg. W korze mózgowej gryzoni tuż po urodzeniu znajduje się obfite unerwienie noradrenergiczne i serotonergiczne, które przerzedza się znacznie w drugim tygodniu po narodzeniu (D'Amato i inni 1987, Kristt 1979). Podobnie, przez pierwsze dwa tygodnie życia w obszarach czuciowych kory mózgowej występuje wysoka aktywność esterazy acetylocholinowej, znacznika unerwienia cholinergicznego, która zmniejsza się znacznie w trzecim i czwartym tygodniu życia (Kristt 1987). Dla takich okołonarodzeniowych przerostów unerwienia sugerowano rolę wspomagania lub regulowania zjawisk morfogenetycznych w korze.



Rys. 5. Zmiany rozwojowe w liczbie miejsc wiążących receptora GABAa i gęstości synaps w korze wzrokowej mózgu małpy. (Lidov i in. 1991, zmodyfikowane).

KOLATERALE AKSONALNE

Również inne typy aksonów, pochodzące nie z układów niespecyficznych ale ze specyficznych dróg czuciowych i ruchowych, wykazują okołoporodowe przerosty. Najbardziej znanym przykładem są tu połączenia międzypółkulowe w obrębie kory wzrokowej (Innocenti 1981, Innocenti i in. 1985). U ssaków łożyskowych główne połączenia pomiędzy półkulami mózgu — to aksony neuronów korowych tworzące spoidło wielkie. U dorosłych osobników komórki, które wysyłają te aksony, jak i te do których one dochodzą, ułożone są w ściśle zdefiniowanych strefach kory. W korze wzrokowej są one rozmieszczone wzdłuż reprezentacji pionowej linii przechodzącej przez środek pola widzenia, a więc ich położenie jest ograniczone do wąskiego paska kory. Natomiast w mózgach osobników młodocianych neurony te są szeroko rozprzestrzenione w korze mózgowej. Udowodniono, że eliminacja niewłaściwych połączeń międzypółkulowych nie następuje na drodze wymierania neuronów tworzących te niewłaściwe połączenia. Neurony te nie umierają, ale wycofują kolaterale swoich aksonów z drugiej półkuli

mózgu. Był to pierwszy opis zanikania w rozwoju długich rozgałęzień aksonalnych, które docierały do innych niż u zwierząt dorosłych okolic. Później okazało się, że zjawisko retrakcji kolaterali aksonów występuje powszechnie w rozwoju połączeń nie tylko międzypółkulowych ale i korowo-korowych, wzgórzowo-korowych i korowo-mostowych (Price i Blakemore 1985, Stanfield 1984).

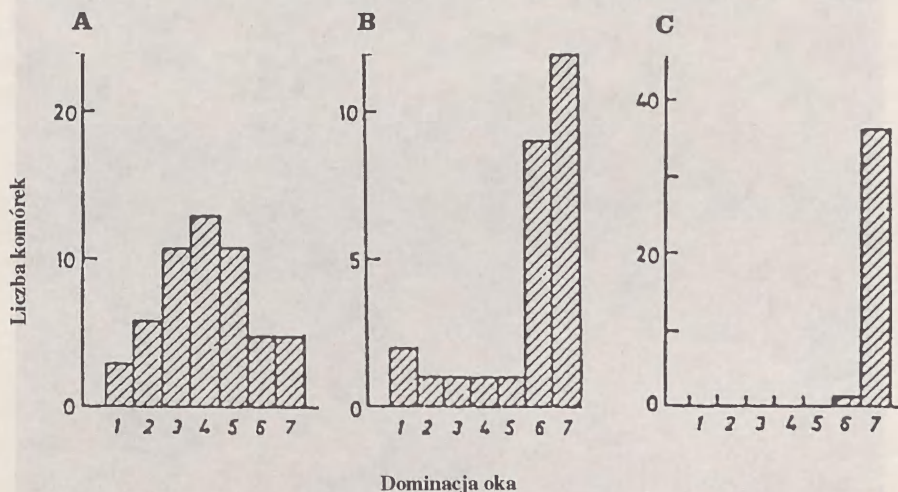
Na tym modelu doświadczalnym wykazano również wpływ doświadczenia zmysłowego na kształtowanie połączeń nerwowych. Stwierdzono, że obuoczna deprywacja wzrokowa — poprzez zasycie kotom powiek lub hodowanie ich w ciemności — powoduje śmierć 50% neuronów spoidłowych. Natomiast sztucznie wywołany zez powodował, że młodociane szerokie rozprzestrzenienie neuronów spoidłowych utrzymywało się u osobników dorosłych, tak jakby nienormalne (na skutek zezu) doświadczenie wzrokowe hamowało występujące w czasie rozwoju wycofywanie aksonów (Innocenti i inni 1985).

KSZTAŁT I FORMOWANIE DRZEWK AKSONALNYCH

Istnieje wiele dowodów na rolę aktywności czynnościowej w kształtowaniu połączeń neuronalnych. Rola tej aktywności wydaje się szczególnie ważna na końcowym etapie rozwoju, przy tworzeniu połączeń synaptycznych. Istotne dla rosnących neurytów jest wtedy zwłaszcza znalezienie w otoczeniu innych włókien o podobnych wzorcach wyładowań. Zwiększa to prawdopodobieństwo pobudzenia neuronu postsynaptycznego, co odgrywa rolę i przy tworzeniu nowych połączeń synaptycznych i przy wzmacnianiu już istniejących. Badania Carli Shatza nad rozwojem połączeń siatkówki oka z ciałem kolankowatym bocznym ilustrują to zjawisko (Shatz 1983, Sretavan i Shatz 1986). Ciało kolankowate boczne składa się z kilku warstw, naprzemiennie unerwianych przez jedno lub drugie oko. Jednakże zanim nastąpi segregacja wejść z każdego oka do odpowiedniej warstwy, są one przemieszane. Aksony z komórek zwojowych przechodzą przez wszystkie warstwy ciała kolankowatego i we wszystkich warstwach dają małe rozgałęzienia. W miarę dorastania krótkie rozgałęzienia aksonalne zostają eliminowane z niewłaściwych warstw, a rozrastają się we właściwych. Na ich zakończeniach istnieją wtedy synapsy mogące przekazywać impulsy elektryczne. W układzie wzrokowym kotów i naczelnych wiele procesów zależy od konkurencji i rywalizacji pomiędzy wejściami z obu oczu. Ich rozdzielenie do właściwych warstw w ciele kolankowatym należy do tych procesów. Jeżeli wcześniej w rozwoju płodowym, przed dojściem nerwów wzrokowych do ciała kolankowatego bocznego, usunąć embrionowi jedno oko, to aksony z pozostałego oka wypełnią wszystkie warstwy. Jeżeli, bez usuwania oka, zablokować aktywność komórek zwojowych siatkówki przez wstrzyknięcie do oka tetrodotoksyny, która hamuje powstawanie potencjału czynnościowego, to segregacja aksonów nie nastąpi. To udowadnia, że aktywność funkcjonalna jest niezbędna dla prawidłowego kształtowania zakończeń aksonalnych. Co więcej, pokazuje nam, że myśląc o roli aktywności funkcjonalnej

w kształtowaniu połączeń neuronalnych trzeba rozważać nie tylko udział potencjałów wywołanych przez bodźce czuciowe, ale przede wszystkim aktywność spontaniczną. Segregacja aksonów do warstw ciał kolankowatego bocznego odbywa się przed urodzeniem, więc nie ma jeszcze mowy o pobudzeniu spowodowanym bodźcami wzrokowymi. Natomiast spontaniczna aktywność elektryczna jest rejestrowana w embrionalnym układzie wzrokowym i udowodniono, że im bliżej siebie są położone komórki, tym bardziej skorelowana, bardziej równoczesna jest ich aktywność elektryczna. Tym większa jest więc szansa takich komórek na wywołanie depolaryzacji neuronu docelowego, która jest potrzebna dla rozpoczęcia procesów stabilizujących trwałość aktywnego połączenia synaptycznego. Natomiast aksony, których działalność nie doprowadzi do dostatecznej depolaryzacji (na przykład działające „w pojedynkę”), osłabiają swoje synapsy z komórką postsynaptyczną.

Innym dobrze poznanym przejawem plastyczności rozwojowej jest powstawanie kolumn dominacji ocznej w korze wzrokowej kotów. Kolumna — to słupek kory mózgowej rozciągający się od jej powierzchni do substancji białej; w słupku tym neurony odpowiadają wybiórczo na określoną cechę bodźca zmysłowego. Kolumny dominacji ocznej zostały odkryte przez Davida Hubla i Torstena Wiesel'a (1962). W trakcie rejestracji mikroelektrodą zewnątrzkomórkową stwierdzili oni, że jeśli droga elektrody przebiega prostopadłe do powierzchni kory mózgowej, to wszystkie napotkane neurony odpowiadają silniej na pobudzenie



Rys. 6. Histogramy dominacji ocznej. Kategorie komórek: 1 — pobudzane tylko z lewego oka, 7 — pobudzane tylko z prawego oka, 4 — pobudzane jednakowo z obu oczu; 2, 3, 5, 6 — kategorie pośrednie. A — kot normalny, B — lewe oko zamknięte od 2 do 5 tygodnia życia, C — lewe oko zamknięte od 2 do 10 tygodnia życia.

siatkówki tego samego oka. W korze naprzemiennie są ustawione kolumny zdominowane przez jedno lub drugie oko, tak że kolumny reprezentujące tą samą okolicę pola widzenia poprzez jedno lub drugie oko znajdują się obok siebie (rys. 6).

Kolumna dominacji ocznej kształtuje się w oparciu o aksony dochodzące do kory wzrokowej z ciała kolankowatego bocznego. Każdy taki akson daje informację o pobudzeniu tylko jednego oka. Aksony komórek położonych w warstwie A ciała kolankowatego bocznego są połączone funkcjonalnie z okiem kontralateralnym, a komórek z warstwy A1 — z okiem ipsilateralnym. Te dwa rodzaje aksonów dają zakończenia w osobnych obszarach warstwy IV kory wzrokowej. U bardzo młodych kotów kolumny dominacji ocznej nie są jeszcze ukształtowane. Na poziomie IV warstwy kory wzrokowej aksony, niosące informację z obydwu oczu, są ze sobą przemieszane. Wypełniając drzewka aksonalne neuronów wzgórzowo-korowych młodych (14 dniowych) kotków peroksydazą chrzanową wykryto, że aksony tworzą bogato rozgałęzione zakończenia, rozciągające się w korze na przestrzeni kilku milimetrów. U dorosłych kotów natomiast od głównego odgałęzienia aksonu odchodzą co milimetr pęczki rozgałęzień, zajmujące około 0,5 mm. Pozostałe 0,5 mm jest wypełnione pęczkiem rozgałęzień z aksonu związanego z drugim okiem (Le Vay i inni 1980). Taka organizacja anatomiczna tworzy naprzemienną kolumn dominacji ocznej (fot. 1 i 2). Segregacja kolumn dominacji ocznej odbywa się w okresie czwartego tygodnia życia kota. Aksony



Fot. 1. Zakończenia aksonów z jednego oka w korze wzrokowej małpy uwidocznione metodą transportu transsynaptycznego. Przekrój w płaszczyźnie czołowej, jasne prążki to wyznakowane izotopem zakończenia aksonów niosących pobudzenie z jednego oka w IV warstwie kory (wg Le Vay i in. 1980).

z informacją z obydwu oczu przechodzą z nieuporządkowanej formy młodocianej do uporządkowanej formy dorosłej. Warunkiem niezbędnym dla prawidłowej segregacji jest normalne widzenie obuocznego — jeśli zablokować potencjały czynnościowe w komórkach zwojowych siatkówek obu oczu, to do segregacji nie dojdzie (Stryker i Harris 1986). W tym okresie życia bardzo łatwo jest wywołać plastyczność kolumn dominacji ocznej. Zamknięcie jednego oka już na kilka godzin powoduje, że drugie, otwarte oko pobudza więcej komórek niż normalnie. Zamknięcie jednego oka na kilka dni spowoduje, że aksony komórek z ciała kolankowatego bocznego, niosące informację z tego oka, obkurczają swe zakończenia w czwartej warstwie kory i zajmują tam mniej miejsca niż normalnie (fot. 3). Po miesiącu takiej jednoocznej deprywacji komórki kory wzrokowej niemal zupełnie nie reagują na bodźce wzrokowe przesuwane przed deprywowanym okiem. Zjawisko to, nazywane zmianą dominacji ocznej, odkryli David Hubel i Torsten Wiesel (1970). Używa się go często jako modelu doświadczalnego dla badania mechanizmów plastyczności mózgu. Można je łatwo wywołać u kotów w wieku od 4 do 12 tygodni, ale nie u zwierząt dorosłych.



Fot. 2. Zakończenia aksonów z jednego oka w korze wzrokowej małpy uwidocznione metodą transportu transsynaptycznego. Przekrój w płaszczyźnie stycznej do IV warstwy kory, widać, że kolumny zlewają się w pozawijane prążki (wg Le Vay i in. 1980).

Ten przejaw plastyczności rozwojowej był obiektem bardzo wielu badań nad mechanizmami zmian połączeń neuronalnych wywołanych poprzez zmiany czynności neuronów. Zmiany dominacji ocznej w korze wzrokowej młodych kotów posłużyły jako model doświadczalny do badań, na przykład roli acetylocholiny i noradrenaliny w plastyczności kory mózgowej (Bear i Singer 1986, Kasamatsu i Pettigrew 1976). Usuwano długoaksonowe neurony uwalniające w korze acetylocholinę poprzez zniszczenie jądra podstawnego mózgu, a neurony uwalniające noradrenalinę — poprzez zniszczenie miejsca sinawego. U zwierząt poddanych obu tym zabiegom nie udawało się wywołać zmian dominacji ocznej po zamknięciu jednego oka. Podobne wyniki uzyskano perfundując korę wzrokową substancjami blokującymi receptory acetylocholiny i noradrenaliny.

Bardzo ważne dla wielu procesów plastyczności okazało się funkcjonowanie jednego z receptorów dla glutaminianu (najważniejszego neuroprzekaźnika pobudzającego). Ten typ receptora jest nazywany NMDA (od *N*-metylo-D-asparagian). Jest to receptor jonotropowy, którego aktywacja powoduje wejście jonów wapnia do neuronu (patrz Danysz 1991). Szczególną własnością receptora NMDA jest to, że dla otwarcia kanału jonowego konieczna jest znaczna depolaryzacja błony neuronu. Oznacza to, że aktywność innych receptorów musi najpierw zdepolaryzować błonę po to, żeby uczynił się kanał receptora NMDA (Singer 1987). Inaczej mówiąc, musi nastąpić pewna integracja sygnału na komórce nerwowej. Receptor NMDA jest uważany za przykład molekularnego mechanizmu detektora koincydencji, pozwalającego na zajście reakcji tylko przy wysokim stopniu zdepolaryzowania błony komórki, co praktycznie wymaga dużej synchroniczności dochodzących do niej wyładowań i pobudzenia niespecyficznych systemów aktywujących (Singer 1987). Jest to więc kolejny przykład roli skorelowanej aktywności elektrycznej w kształtowaniu połączeń neuronalnych. Jeżeli w korze wzrokowej kota zablokować receptory NMDA za pomocą specyficznych substancji blokujących, nie dochodzi do zmian dominacji ocznej (Bear i in. 1990). Opisany powyżej wpływ usunięcia acetylocholiny i noradrenaliny interpretuje się jako zmniejszenie pobudzenia przez układy niespecyficzne, w wyniku czego neurony nie osiągają progu depolaryzacji niezbędnego dla aktywacji receptorów NMDA (Singer 1987). Udowodniono, że działanie receptorów NMDA jest niezbędnym warunkiem także przy innych formach plastyczności rozwojowej, takich jak segregacja włókien z obu oczu w pokrywie wzrokowej żaby lub eliminacja nadmiaru synaps wytworzonych przez włókna pnące na komórkach Purkiniego mózdzku (patrz Głażewski 1992).

W opisanym powyżej modyfikowaniu kolumn dominacji ocznej kota a także w normalnym procesie ich powstawania, segregacja połączeń aferentnych z ciała kolankowatego bocznego zachodzi pod koniec pierwszego miesiąca życia, kiedy zwierzę posługuje się już wzrokiem. Natomiast w układzie wzrokowym małpy kolumny dominacji ocznej powstają przed narodzeniem, prawdopodobnie w opar-



Fot. 3. Plastyczność kolumn dominacji ocznej w korze wzrokowej małpy uwidocznioma metodą transsynaptycznego transportu radioaktywnych aminokwasów wstrzykniętych do oka. A — nastrzyknięto oko zamknięte podczas deprywacji, przekrój czołowy, jasne prążki to skurczone (w stosunku do ciemnych obszarów, porównaj fot. 1 i 2) zakończenia aksonów połączonych z deprywowanym okiem. B. — przekrój styczny do warstwy IV, nastrzyknięto oko otwarte podczas deprywacji, widać że wyznakowane izotopem (jasne) zakończenia zajmują większą niż ciemne (połączone z okiem deprywowanym) powierzchnię.

ciu o skorelowaną aktywność spontaniczną aksonów niosących pobudzenie z leżących blisko siebie komórek siatkówki (Rakić 1988).

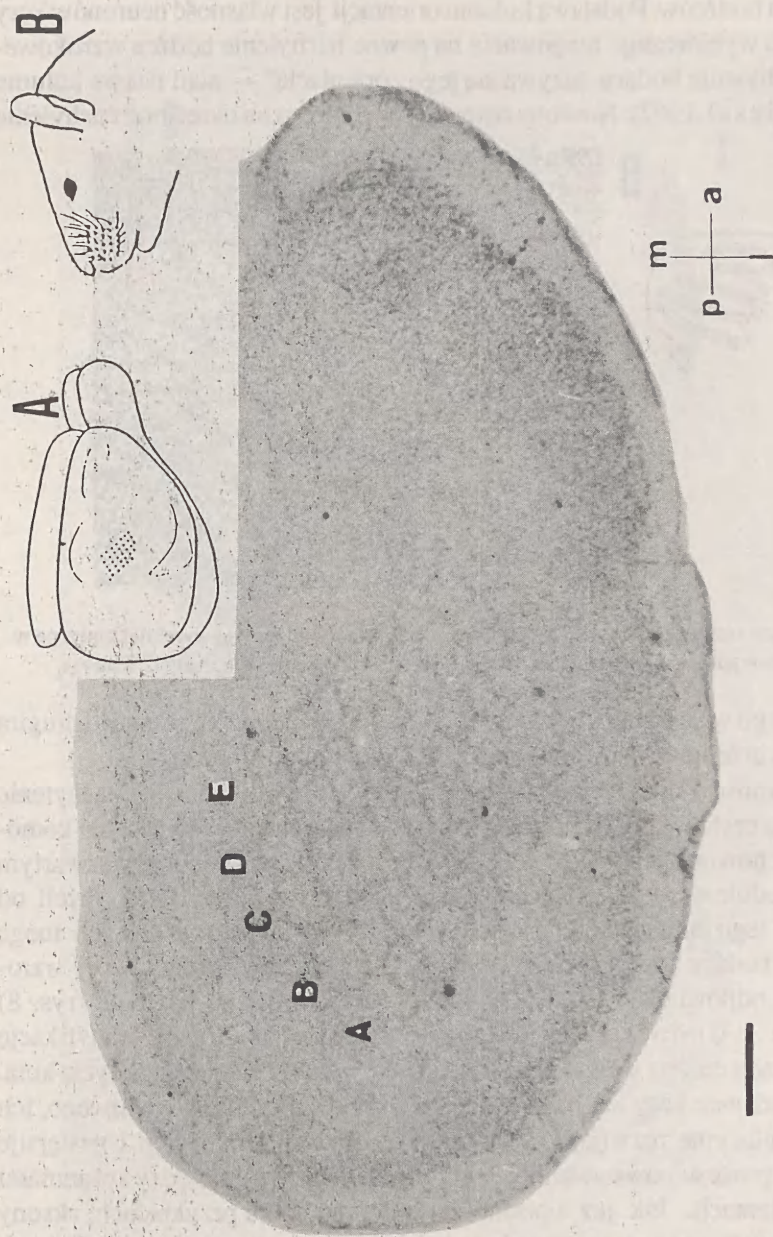
BARYŁKI WIBRYSSOWE — PLASTYCZNOŚĆ ROZMIESZCZENIA NEURONÓW W KORZE

Innym szeroko znanym przejawem plastyczności rozwojowej jest modyfikacja budowy cytoarchitektonicznej pola baryłkowego. Pole baryłkowe — to część kory somatosensorycznej mózgu gryzoni zawierająca reprezentację mechanoreceptorów związanych z wibryssami rosnącymi na pyszczku (Woolsey i Van der Loos 1970). Wibryssy pełnią istotną rolę w zachowaniu gryzoni, stąd też ich reprezentacja w korze mózgowej jest szczególnie rozbudowana (fot. 4). W czwartej warstwie kory w obrębie pola baryłkowego neurony tworzą walce (na przekroju pierścienie), z komórkami skupionymi w ścianie walca i względnie wolnym od komórek środkiem. Każdy taki walec (nazwany przez odkrywców tego tworu baryłką) jest korowym odpowiednikiem jednej wibryssy. Ułożenie baryłek w korze przypomina ułożenie wibryss na pyszczku. U myszy nowonarodzonych nie ma jeszcze baryłek — pojawiają się one w czwartym dniu życia. Jeżeli nowonarodzonym myszkom usunąć rząd wibryss, to odpowiedni rząd baryłek skurczy się (Van der Loos i Woolsey 1973), a sąsiednie baryłki rozrosną się na jego miejsce (rys. 7). Reakcję taką można wywołać jedynie w ciągu kilku pierwszych dni życia (okres krytyczny). Im więcej godzin upłynie od momentu urodzenia do wykonania operacji, tym mniejsza będzie zmiana w kształcie baryłek.

Usunięcie wibryss powoduje nie tylko zmiany cytoarchitektoniczne ale i zmiany funkcjonalne kory baryłkowej. Mapując aktywność funkcjonalną mózgu szczura za pomocą techniki obrazowania mózgu z zastosowaniem 2-deoksyglukozy pokazałam ogromne zmiany sposobu aktywacji pola baryłkowego w wyniku usunięcia z pyszczka nowonarodzonego szczura wszystkich wibryss oprócz jednej. Kolumna korowa, pobudzana przez ocalałą wibryssę, bardzo szybko powiększyła się (fot. 5), a po dwóch miesiącach zajmowała już ponad połowę pola baryłkowego (Kossut i Hand 1984, Kossut i in. 1988, Kossut 1992). Przykład ten ilustruje zjawisko zmian kompensacyjnych łatwo zachodzących w rozwijających się mózgach — obszar kory, do którego przestało docierać pobudzenie z większości wibryss, wypełniony został niemal w całości reprezentacją jedynej ocalałej wibryssy.

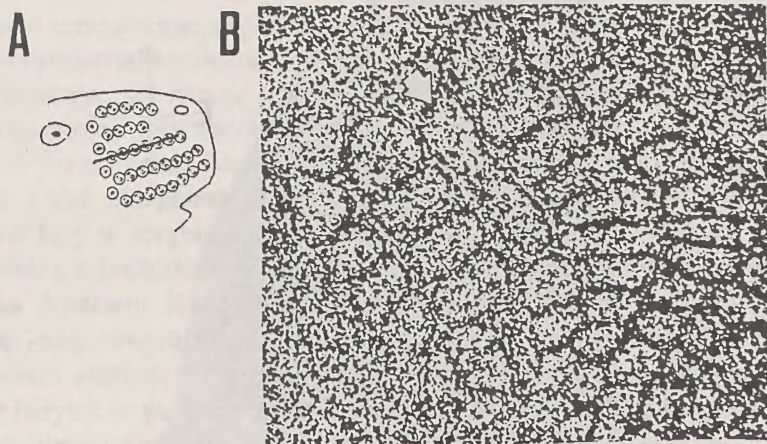
KOLUMNY ORIENTACJI — PLASTYCZNOŚĆ POŁĄCZEŃ WEWNĄTRZKOROWYCH?

Szczególny przypadek plastyczności rozwojowej to plastyczność kolumn orientacji bodźca w korze wzrokowej kotów. Plastyczność nie jest tu wywołana poprzez uszkodzenie układu nerwowego (jak w przypadku usuwania wibryss) ani przez wyłączenie z użycia pewnej części receptorów zmysłowych (jak w przypad-



Fot. 4. Pole baryłkowe w IV warstwie kory somatosensorycznej mózgu myszy, widoczne rzędy baryłek od A do E. Inset: A — położenie pola baryłkowego w mózgu myszy, B — pyszeczek myszy i rzędy wibryss. Skala — 500 mikronów.

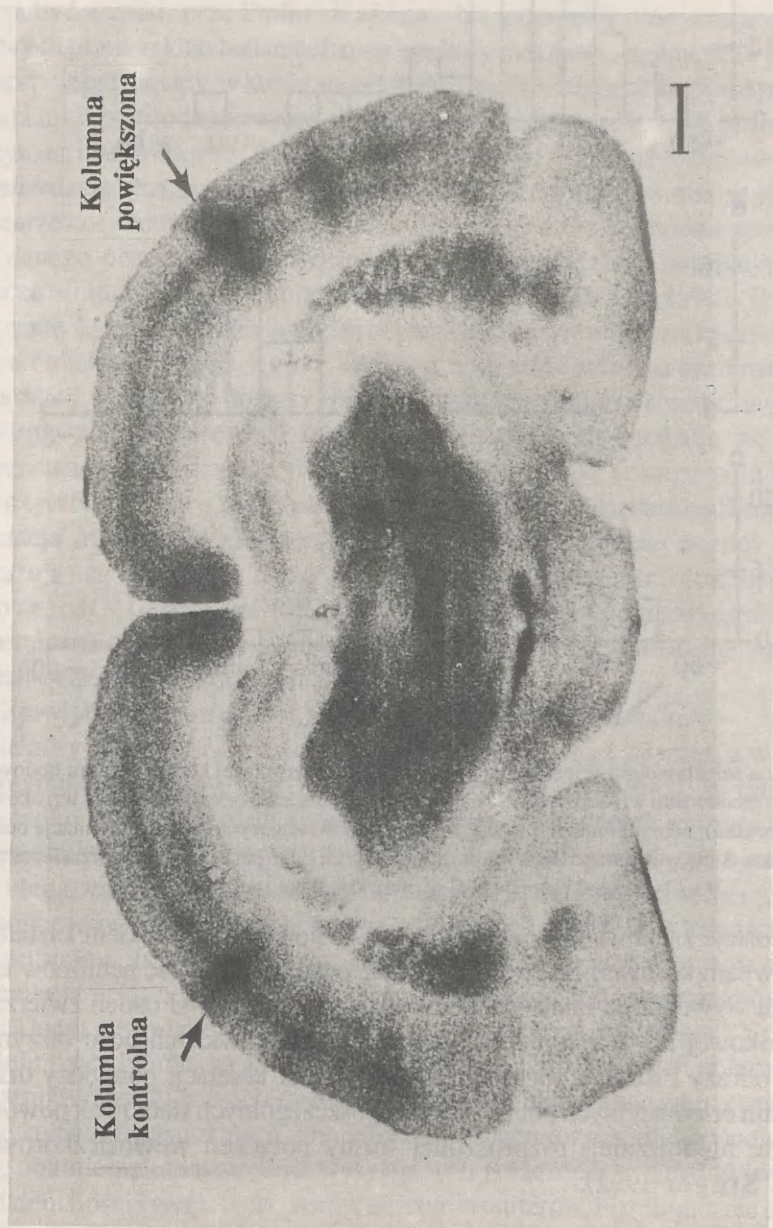
ku deprywacji wzrokowej). Osiąga się ją poprzez zastosowanie pobudzania układu wzrokowego pewną wybraną klasą bodźców wzrokowych, przy eliminacji innych rodzajów tych bodźców. Podstawą kolumn orientacji jest własność neuronów kory wzrokowej do wybiórczego reagowania na pewne nachylenie bodźca wzrokowego. Takie nachylenie bodźca nazywa się jego „orientacją” — stąd nazwa kolumn (Hubel i Wiesel 1962). Neurony reagujące wybiórczo na określone nachylenie



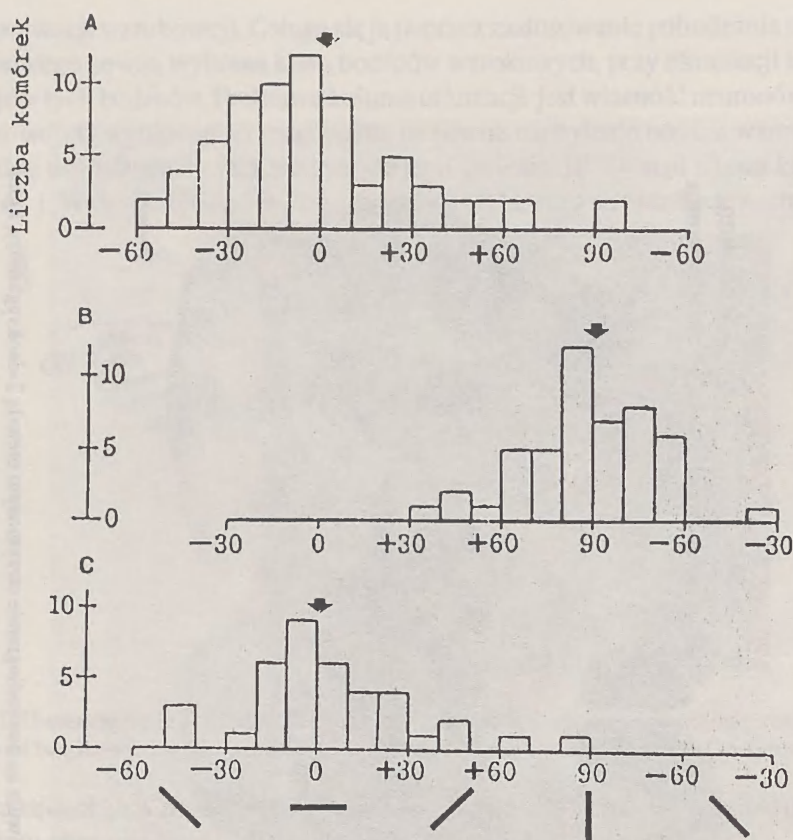
Rys. 7. Usunięcie rzędu C wibryss. A — schemat zabiegu, B — zmiany cytoarchitektoniczne w polu baryłkowym — skurczenie rzędu C baryłek w wyniku usunięcia rzędu C wibryss.

bodźca będącego w pewnym miejscu pola widzenia ustawione są jeden nad drugim w małym obszarze kory — tworzą funkcjonalną kolumnę orientacji.

Selektywność odpowiedzi neuronu kory wzrokowej kota na nachylenie bodźca nie jest cechą wrodzoną. Własność tą posiada tylko pewien procent komórek u zwierząt nowonarodzonych; w pełni wykształca się ona pomiędzy czwartym a piątym tygodniem życia (Blakemore i Van Sluyters 1975). Jeżeli od urodzenia do tego okresu kotki są hodowane w warunkach, w których mogą widzieć tylko bodźce zorientowane pionowo, to większość neuronów kory wzrokowej będzie odpowiadała silniej na bodźce pionowe niż na poziome (rys. 8) (Blakemore i Cooper 1970, Singer i in. 1981). Taką trwałą modyfikację kolumn orientacji można wywołać tylko w czasie pierwszego miesiąca życia kota. Jeżeli w tym okresie koty nie mają normalnego doświadczenia wzrokowego, ich kolumny orientacyjne rozwijają się słabo (Thompson i in. 1983) i następuje zahamowanie procesu powstawania selektywnych połączeń pomiędzy kolumnami o tej samej orientacji. Jak już opisano powyżej na kilku przykładach, aksony w dojrzewającym mózgu wykazują okolicyrodowe przerosty rozgałęzień. W dorosłej korze wzrokowej pomiędzy kolumnami orientacji przebiegają poziomo pęczki aksonów, łączące kolumny o tej samej orientacji. W korze młodych kotów aksony te są bardziej rozgałęzione i łączą także kolumny o odmiennych orientacjach. Jeśli zwierzęta hodowane są z zaszytymi powiekami, niedojrzała forma



Fot. 5. Kolumny wibryssowe w polu barytkowym na autoradiogramie otrzymanym metodą 2-deoksyglukozy, która mapuje aktywność funkcjonalną mózgu. Z lewej strony mózgu strzałka wskazuje normalną kolumnę, z prawej — powiększoną kolumnę aktywowaną przez dotykanie jedyną wibryssą pozostającą na tej stronie pyszczka po usunięciu wąsów wykonanym zaraz po urodzeniu.



Rys. 8. Zmiana selektywności orientacyjnej neuronów kory wzrokowej kota w wyniku hodowania w specjalnym środowisku wzrokowym. Na osi poziomej zaznaczono orientację bodźca wzrokowego (nachylenie prążka), na osi pionowej liczbę komórek odpowiadających na daną orientację bodźca. A — wyniki uzyskane w korze wzrokowej kota, który widział tylko paski poziome w czasie rozwoju, B — tylko paski pionowe, C — inny kot, tylko paski poziome.

połączeń zostaje zachowana. Niedawno udowodniono, że czynnikiem kształtującym te wewnątrzkorowe połączenia jest skorelowana aktywność neuronów kory. W tym celu wywołano u młodych kotów rozbieżnego zęza. U takich zwierząt w korze wzrokowej nie ma komórek obuoczných, siatkówki ich oczu otrzymują odmienne obrazy i działają niesynchronicznie. Brak korelacji pomiędzy działaniem kolumn orientacyjnych pobudzanych z poszczególnych siatekówek powoduje zachowanie niedojrzałej, rozproszonej formy połączeń wewnątrzkorowych (Löwel i Singer 1992).

PODSUMOWANIE

Rozwój mózgu jest efektem skomplikowanych interakcji czynników wrodzonych i środowiskowych. Jak wspomniano na wstępie, im wcześniejszy etap

rozwoju, tym silniej widoczny jest wpływ czynników genetycznych. Jednocześnie i na tych wczesnych etapach pojawiają się wpływy epigenetyczne. Ilustracją tego mogą być wyniki prac Pasko Rakica. Na podstawie danych, które uzyskał w swych pionierskich badaniach rozwoju kory mózgowej małpy, Rakic stworzył koncepcję protomapy, w której sugerował, że postmitotyczne komórki przedomogowia mają przyrodzone własności regionalne, które zapowiadają przyszłe obszary cytoarchitektoniczne (Rakic 1988). Najnowsze badania biologii molekularnej potwierdzają słuszność tej koncepcji, pokazując zlokalizowanie w tym samym obszarze kory neuronów z jednej linii komórkowej, a także istnienie specyficznych dla danego obszaru kory antygenów komórkowych, które pojawiają się zanim jeszcze aferenty ze wzgórza przenikną do kory (Yuste i in. 1992). Teoria protomapy nie wyklucza jednak wpływu czynników zewnętrznych na kształtowanie pól cytoarchitektonicznych. Rakic wykazał, że bardzo wczesna eliminacja wejścia informacji wzrokowej do kory (poprzez usunięcie siatekówek embrionowi małpy) znacznie zmienia wielkość kory prążkowej, w której znajduje się pierwotna reprezentacja wzrokowa, a także powoduje powstanie nowego pola korowego, które tylko częściowo ma własności kory prążkowej. Również badania nad transplantacją fragmentów embrionalnej kory mózgowej z jednej okolicy do drugiej pokazują, że transplant może przejąć budowę i własności otaczającego pola korowego (O'Leary i in. 1992). Tak więc zarówno determinanty genetyczne, jak i chemiczne oddziaływania z zewnątrz oraz aktywność neuronalna wpływają na kształtowanie cytoarchitektoniki kory mózgowej.

Zjawisko apoptozy — zaprogramowanej śmierci komórek — wydaje się w niektórych wypadkach całkowicie zdeterminowane genetycznie, a w innych — przynajmniej częściowo modyfikowalne przez doświadczenie. W tym ostatnim przypadku można twierdzić, że liczba umierających komórek jest zaprogramowana, natomiast „doświadczenie” określa, które komórki zginą (Oppenheim 1991). Nie ulega wątpliwości, że aktywność bioelektryczna podczas wczesnego okresu okołoporodowego ma głęboki wpływ na strukturę połączeń i własności odpowiedzi neuronów. Istnieje grupa procesów rozwojowych zdecydowanie zależna od czynników epigenetycznych, a zwłaszcza od aktywności czynnościowej neuronów. Do tej grupy należą zjawiska często nazywane „dostrajaniem”, a polegające, ogólnie rzecz biorąc, na zawężaniu początkowo rozproszonych połączeń pomiędzy strukturami układu nerwowego. Anatomicznie przejawia się to poprzez eliminację kolaterali aksonalnych, zmniejszanie zasięgu rozgałęzień końcowych aksonów, obumieraniem neuronów wysyłających połączenia w niewłaściwe miejsca, spadkiem ilości synaps i receptorów neurotransmiterów. Fizjologicznie dostrajanie — to zmniejszenie wielkości pól recepcyjnych i podwyższenie wybiórczości odpowiedzi neuronów (Blakemore i Van Sluyters 1975). Dostrajanie w układzie nerwowym jest często związane z okresem krytycznym, po upływie którego nie można go już wywołać. Okres krytyczny jest ważnym zjawiskiem rozwojowym; mechanizmy rozwoju organizmu zapewniają w pewnym przedziale

czasowym optymalne warunki dla zajścia określonych zmian, których szczegóły narzuca środowisko. W ten sposób mechanizmy rozwojowe, wykorzystując to co już stworzyły, pozwalają na pewne odciążenie genomu od konieczności sterowania zakończeniem każdego włókna nerwowego. Zapewnienie udziału czynników epigenetycznych w kształtowaniu się układu nerwowego pozwala na lepsze dostosowanie organizmu do aktualnych warunków zewnętrznych.

Kilkakrotnie przedstawiono przykłady zjawisk mających tak zwany okres krytyczny, po upływie którego nie można już ich wywołać. Okres krytyczny jest bardzo istotnym pojęciem w badaniach rozwoju i jego plastyczności. Dotyczy on także wielu zjawisk związanych z zachowaniem zwierząt i ludzi. Na przykład, imprinting u ptaków zachodzi tylko w ciągu kilku dni po urodzeniu. Podobnie istnieje określony okres czasu, w którym ptaki śpiewające mogą nauczyć się pieśni swojego gatunku. Również do normalnego rozwoju mowy u człowieka konieczny jest trening w pierwszych latach życia. Mamy tu do czynienia ze szczególnym mechanizmem, dzięki któremu układ nerwowy stwarza „okienka czasowe”, jakby „oczekiwał” na to, by wpływy otoczenia dały bodźce dla zajścia ważnych dla organizmu procesów lub zmian strukturalnych.

DEVELOPMENTAL PLASTICITY OF THE NERVOUS SYSTEM

Summary

The paper describes several manifestations of the influence of environment upon development of the nervous system. At numerous developmental stages ontogenetic processes depend strongly on environmental cues for determining their course. At those stages developmental plasticity can be induced and examined. The plastic changes described take place during formation of connections between structures of the nervous system, during apoptosis, during elimination of juvenile supernumerary innervation, during shaping of axonal and dendritic arbors, formation of cytoarchitectonic patterns in the cerebral cortex and during elaboration of intracortical connectivity. Investigations of these changes provides insights into mechanisms of normal development of the nervous system.

LITERATURA

- Altman J., 1992. *Programmed cell death: the paths to suicide*. TINS, 15, 278–80.
- Bear M. F., Singer W., 1986. *Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline*. Nature, 320, 172–176.
- Bear M. F., Kleinshmidt A., Gu Q., Singer W., 1990. *Disruption of experience dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of NMDA receptor antagonist*. J. Neurosci., 10, 909–925.
- Blakemore C., Cooper G. F., 1970. *Development of the brain depends on the visual environment*. Nature, 228, 477–478.
- Blakemore C., Van Sluyters R. C., 1975. *Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex*. J. Physiol., 248, 663–716.
- Cragg B., 1975. *The development of synapses in the visual system of the cat*. J. Comp. Neurol., 160, 147–166.

- Cowan M. W., Finger T. E., 1982. *Regeneration and regulation in the developing central nervous system*. [W:] N. Spitzer (red.), *Neuronal Development*. Plenum, New York., 377–415.
- Cowan M. W., Fawcett J. W., O'Leary D. D. M., Stanfield B. B., 1984. *Regressive events in neurogenesis*. *Science*, 225, 1258–1261.
- D'Amato R. J., Blue M. E., Largent B. L., Lynch D. R., Ledbreter D. J., Moliver M. E., Snyder S. H., 1987. *Ontogeny of serotonergic projection to rat neocortex: Transient expression of dense innervation to primary sensory areas*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 4322–4326.
- Danysz W., 1991 *Receptor NMDA a uczenie*. [W:] M. Kossut (red.), *Mechanizmy uczenia się i pamięci*. Mogilany, 46–57.
- Eckenhoff M. F., Rakic P., 1991. *Quantitative analysis of synaptogenesis in the molecular layer of the dentate gyrus in the rhesus monkey*. *Dev. Brain Res.*, 64, 129–135.
- Głazewski S., 1992. *Udział receptorów dla glutaminianu w procesach plastycznych ośrodkowego układu nerwowego*. [W:] A. Pilc *Pobudzające aminokwasy*. (red.), Mogilany, 41–53.
- Hamburger V., Levi-Montalcini R., 1949. *Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions*. *J. Exp. Zool.*, 111, 457–501.
- Heffner C. D., Lumsden G. S., O'Leary D. D. M., 1990 *Target control of collateral extension and directional axon growth in the mammalian brain*. *Science*, 247, 217–220.
- Hubel D. H., Wiesel T. N., 1962. *Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's striate cortex*. *J. Physiol.*, 160, 106–154.
- Hubel D. H., Wiesel T. N., 1970. *The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens*. *J. Physiol.*, 206, 419–436.
- Innocenti G. M., 1981. *The development of interhemispheric connections*. *TINS*, 6, 142–145.
- Innocenti M., Frost D. O., Illes J., 1985. *Maturation of visual callosal connections in visually deprived kittens: a challenging critical period*. *J. Neurosci.*, 5, 255–267.
- Kasamatsu T., Pettigrew J. D., 1976. *Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens*. *Science*, 194, 206–208.
- Kossut M., 1992. *Plasticity of the barrel cortex neurons*. *Progress in Neurobiol.*, 39, 389–422.
- Kossut M., Hand P., 1984. *Early development of changes in cortical representation of C3 vibrissa following neonatal denervation of surrounding vibrissae receptors: a 2DG study in the rat*. *Neurosci. Lett.*, 48, 7–13.
- Kossut M., Hand P. J., Greenberg J., Hand C., 1988. *Single vibrissal column in SI cortex of rats and its alterations in neonatal and adult vibrissae deafferented animals — a quantitative 2DG study*. *J. Neurophysiol.*, 60, 829–852.
- Kossut M., 1992. *Plasticity of the barrel cortex neurons*. *Progress Neurobiol.*, 39, 389–422.
- Kristt D. A., 1979. *Development of neocortical circuitry: quantitative ultrastructural analysis of putative monoaminergic synapses*. *Brain Res.* 178, 69–88.
- Kristt D. A., 1987 *Acetylcholinesterase in the cortex*. [W:] E. G. Jones, A. Peters (red.), *Cerebral cortex*. Plenum, New York, 6, 187–235.
- Le Vay S., Wiesel T. N., Hubel D. S., 1980 *The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys*. *J. Comp. Neurol.*, 191, 1–52.
- Levi-Montalcini R., 1987. *NGF: an uncharted route*. [W:] F. G. Warde, J. P. Swazey, G. Adelman (red.), *The Neurosciences — paths to discovery*. Cambridge, Mass. MIT Press, 245–265.
- Lidov M. S., Goldman-Rakic P. S., Rakic P., 1991. *Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of primate cerebral cortex*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88, 10218–10221.
- Löwel S., Singer W., 1992. *Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity*. *Science*, 255, 209–212.

- McConnel S. K., 1988. *Development and decision making in the mammalian cerebral cortex*. Brain Res. Rev., 13, 1–23.
- O'Leary D. D. M., Schlaggar B. L., Stanfield B., 1992. *The specification of sensory cortex: lessons from cortical transplantation*. Exptl. Neurol., 115, 121–126.
- O'Leary D. M., Fawcett J. W., Cowan M. W., 1986. *Topographic targeting errors in the retinocollicular projection and their elimination by selective ganglion cell death*. J. Neurosci., 6, 3692–3705.
- Oppenheim R. W., 1991. *Cell death during development of the nervous system*. Ann. Rev. Neurosci., 14, 453–503.
- Price D. J., Blakemore C., 1985. *Postnatal development of the association projection from visual cortical area 17 to area 18 in the cat*. J. Neurosci., 5, 2443–2452.
- Raff M. C., 1992. *Social controls on cell survival and cell death*. Nature, 356, 397–399.
- Rakic P., 1981. *Development of visual center in the primate brain depends on binocular competition before birth*. Science, 214, 928–931.
- Rakic P., 1988. *Specification of cerebral cortical areas*. Science, 189, 170–176.
- Rakic P., Bourgeois J. P., Eckenhoff M. E., Zecevic N., Goldman-Rakic P., 1986. *Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex*. Science, 232, 232–235.
- Sanes J. R., 1989. *Extracellular matrix molecules that influence neural development*. Annu. Rev. Neurosci., 12, 49–516.
- Shatz C. J., 1983. *The prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway*. J. Neurosci., 3, 482–499.
- Shaw C., Wilkinson M., Cynader M., Needler M. C., Aoki C., Hall S. E., 1986. *The laminar distribution and postnatal development of neurotransmitter and neuromodulator receptors in cat visual cortex*. Brain Res. Bull., 6, 661–667.
- Singer W., Freeman B., Rauschecker J., 1981. *Restriction of visual experience to a single orientation affects the organization of orientation columns in cat visual cortex*. Exp. Brain Res., 41, 199–215.
- Singer W., 1987. *Activity-dependent self-organization of synaptic connections as a substrate of learning*. [W:] J. P. Changeux, M. Konishi (red.), *The neural and molecular bases of learning*. Wiley, New York, 301–336.
- Sperry R. W., 1951. *Mechanisms of neural maturation*. [W:] J. Stevens (red.), *Handbook of experimental psychology*. Wiley, New York, 236–280.
- Sperry R. W., 1963. *Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fibre patterns and connections*. Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 50, 603–710.
- Sretavan D. W., Shatz C. J., 1986. *Prenatal development of retinal ganglion cell axons: segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus*. J. Neurosci., 6, 234–251.
- Stanfield B. B., 1984. *Postnatal reorganization of cortical projections: the role of collateral elimination*. TINS, 4, 37–41.
- Stirling V., 1991. *Molecules, maps and gradients in the retinotectal projection*. TINS, 14, 509–512.
- Stryker M. P., Harris W. A., 1986. *Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex*. J. Neurosci., 6, 2117–2133.
- Thompson I. D., Kossut M., Blakemore C., 1983. *Development of orientation columns in cat striate cortex revealed by 2-deoxyglucose autoradiography*. Nature, 301, 712–715.
- Van der Loos H., Woolsey T. A., 1972. *Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs*. Science, 179, 395–398.
- Woolsey T. A., Van der Loos H., 1970. *The structural organization of layer IV in the somatosensory region of mouse cerebral cortex*. Brain Res., 17, 205–242.
- Yuste R., Peinado A., Katz L., 1992. *Neuronal domains in developing neocortex*. Science, 257, 665–668.

ANDRZEJ BACIA, WOJCIECH JEGLIŃSKI I BARBARA ODERFELD-NOWAK

Zakład Neurofizjologii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa

ROLA CZYNNIKA WZROSTU NERWÓW W MÓZGU

WSTĘP

Czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor — NGF) został odkryty w 1951 roku przez Ritę Levi-Montalcini. Było to jedno z największych odkryć współczesnej neurobiologii, udowodniło ono bowiem, iż w rozwoju neuronów a także w podtrzymaniu ich dalszego funkcjonowania uczestniczy czynnik dyfuzyjny o działaniu troficznym. Doniosłość tego odkrycia, które zaowocowało szeregiem kolejnych odkryć z dziedziny czynników neurotroficznych, została w pełni oceniona dopiero w wiele lat później i w roku 1986 ukoronowano je Nagrodą Nobla.

Pierwsze prace Rity Levi-Montalcini i następnych badaczy o NGF dotyczyły głównie roli tego czynnika w obwodowym układzie nerwowym. Stwierdzono, iż NGF działa swoiście na neurony tego układu, zapobiegając śmierci komórek współczulnych i czuciowych, zarówno naturalnie występującej w trakcie rozwoju, jak i wywołanej doświadczalnie. Nie będziemy tu szczegółowo omawiać tych fascynujących prac, polecając czytelnikowi zapoznanie się z ostatnimi niezwykle interesującymi artykułami przeglądowymi Rity Levi-Montalcini, z których jeden (Levi-Montalcini 1982) opisuje „historię naturalną NGF”, o której sama autorka pisze, że „...przypomina bardziej historię detektywistyczną aniżeli historię badania naukowego”. Drugi artykuł (Levi-Montalcini 1987), zatytułowany „NGF — 35 lat później” opublikowany został wkrótce po przyznaniu Nagrody Nobla.

Do wczesnych lat osiemdziesiątych nie podejrzewano nawet istnienia NGF w ośrodkowym układzie nerwowym. Stwierdzenie jego obecności i poznanie roli w mózgu — to owoc badań przeprowadzonych między innymi przez Crutchera, Collinsa, Thoenena, Whittemora, Heftiego i ich współpracowników

*Praca wykonana w ramach grantu Komitetu Badań Naukowych nr PB 0526/P2/93/04

¹Skróty: ACh — acetylcholina, ChAT — transferaza acetylcholiny, NGF — czynnik wzrostu nerwów, NGF-R — receptor czynnika wzrostu nerwów, NGF mRNA — messenger RNA czynnika wzrostu nerwów

(Thoenen i in. 1987, Whittemore i Seiger 1987, Lapchak 1992, Vantini i Skaper 1992).

Z wielu badań *in vitro* i *in vivo* wynika, że NGF ma istotne znaczenie tak w rozwoju komórek cholinergicznym mózgu, jak i w ciągu ich dalszego życia, a szczególnie dla ich przeżywalności po uszkodzeniach mózgu. Fakt, że NGF podtrzymuje funkcje neuronów cholinergicznym, w powiązaniu ze zjawiskiem zaniku tych neuronów spotykanym u pacjentów z chorobą Alzheimera, spowodował szczególne zainteresowanie badaniami nad NGF w nadziei na nowy skuteczny lek w tej dewastującej chorobie (Hefti i Weiner 1986, Tuszyński i Gage 1990, Lapchak 1992).

Badania ostatnich dwu lat przyniosły nowe atrakcyjne dane na temat prawdopodobnej ochronnej roli NGF w stosunku do neuronów niecholinergicznym hipokampa podlegających zmianom zwyrodnieniowym po okresowym niedotlenieniu (ischemii), z czym również zaczyna się wiązać zrozumiałe nadzieje na terapię (Shigeno i in. 1991, Yamamoto i in. 1992).

Inne prace zaowocowały odkryciem w mózgu szeregu nowych czynników neurotroficznym, których prototypem jest NGF. Wszystkie z nich wykazują znaczną homologię z NGF i tworzą wraz z nim rodzinę tak zwanych neurotrofin (Vantini i Skaper 1992). Obecne prace idą w kierunku wyjaśnienia roli tych czynników oraz poznania ich łącznego wpływu na neurony mózgu posiadające swoiste receptory dla tych czynników.

W niniejszym artykule ograniczymy się do przedstawienia niektórych ze wspomnianym aspektów badań nad rolą NGF w mózgu na różnych modelach eksperymentalnym. Omówimy także niektóre aspekty badań związanych z możliwą rolą NGF w schorzeniach neurodegeneracyjnym takich, jak choroba Alzheimera i wynikających z tego implikacji terapeutycznym.

BIOCHEMICZNE WŁASNOŚCI NGF I JEGO RECEPTORA

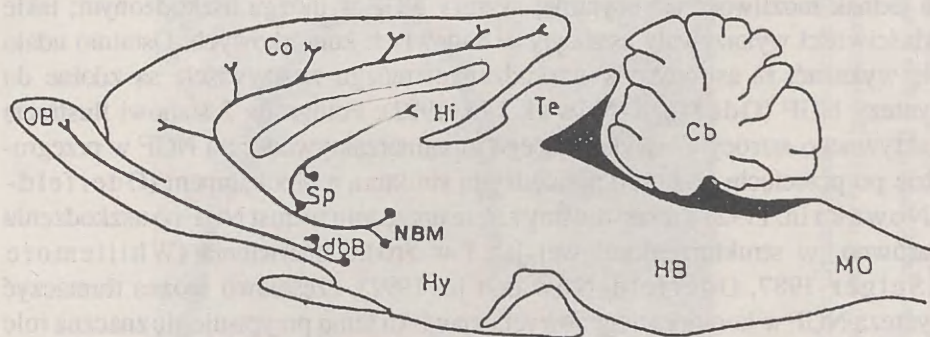
NGF został wyizolowany jako białko 130 kD (7S NGF) o budowie podjednostkowej: α , β , γ (stechiometrycznie: 2 jednostki α , 1 β , 2 γ) lub jako 26,5 kD podjednostka (β -NGF, 2,5 S NGF) składająca się z dwóch identycznych łańcuchów polipeptydowym połączonych wiązaniem dwusiarczkowym. Aktywność biologiczną wykazuje podjednostka β -NGF. Sekwencja nukleotydowa DNA kodującego podjednostkę β -NGF u różnych gatunków wykazuje wysoki stopień homologii świadcząc o dużym konserwatyzmie ewolucyjnym tego białka. Głównym źródłem naturalnym, z którego izoluje się i oczyszcza NGF, są podżuchwowe ślinianki samców myszy. Obecnie dzięki zdobyczom inżynierii genetycznej źródłem NGF mogą być komórki hodowane *in vitro*.

Receptor NGF o wysokim powinowactwie składa się z dwóch białek: transbłonowej glikoproteiny, która stanowi receptor o niskim powinowactwie do NGF

(p75) i transbłonowego białka o aktywności kinazy tyrozynowej — produktu protoonkogenu *trk* (p140).

ROZMIESZCZENIE, LOKALIZACJA I ROLA SYSTEMU ENDOGENNEGO NGF W MÓZGU

System endogennego NGF obejmuje białko NGF, mRNA NGF i receptor NGF. Najwięcej NGF i mRNA kodującego NGF znajduje się w strukturach docelowych włókien cholinergiczných pochodzących z wielkokomórkowych neuronów cholinergiczných podstawnego przodomózgowia (rys. 1) a zatem w hipokampie,



Rys. 1. Schemat dróg cholinergiczných wychodzących z jąder podstawnych mózgu szczura.

Oznaczenia: NBM — nucleus basalis magnocellularis, jądro podstawne wielkokomórkowe; Cb — cerebellum, mózdzek; Co — cortex, kora; dbB — nucleus tractus diagonalis (Broca), jądro pasma przekątnego; HB — hindbrain, rhombencephalon, tyłomózgowie; Hi — hippocampus, hipokamp; Hy — hypothalamus, podwzgórze; MO — medulla oblongata, rdzeń przedłużony; OB — bulbus olfactorius, opuszka węchowa; Sp — septum, przegroda; Te — tectum, pokrywa.

nowej korze oraz opuszce węchowej. NGF jest również obecny, lecz w mniejszych stężeniach, w rejonach mózgu zawierających ciała komórkowe tych neuronów, to jest w przegrodzie, jądrze pasma przekątnego oraz wielkokomórkowym jądrze podstawnym (NBM). Jeszcze mniej NGF występuje w rejonach zawierających inne typy neuronów cholinergiczných, jak prążkowie czy podwzgórze, a najmniej w rejonach nie zawierających neuronów cholinergiczných, takich jak mózdzek czy nakrywka (Thoenen i in. 1987, Whittemore i Seiger 1987). Ta lokalizacja endogennego NGF w mózgu stanowi jeden z argumentów za tym, iż NGF jest czynnikiem troficznym dla układu cholinergicznego, zwłaszcza wielkokomórkowego.

Na ogół istnieje dobra korelacja pomiędzy obecnością i rozmieszczeniem białka NGF i mRNA NGF w rejonach mózgu unerwianych przez włókna cholinergiczne. Natomiast fakt, iż mRNA NGF jest praktycznie niewykrywalny w obszarach skupisk ciał neuronów cholinergiczných stanowi argument za tym, iż w normalnym mózgu NGF jest syntetyzowany w strukturach docelowych i prze-

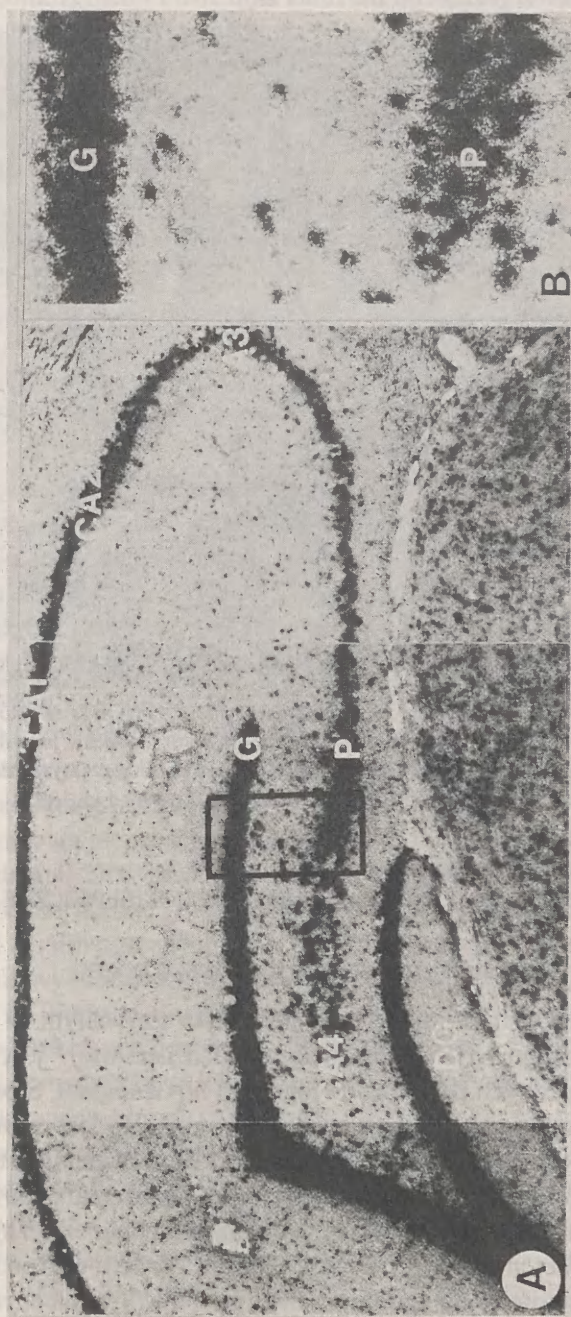
noszony wstecznym transportem do ciał komórkowych (co zostało wykazane za pomocą różnych technik).

Do niedawna sądzono, że jedynym źródłem endogennego NGF dla cholinergiczných jądér podstawnych przodomózgowia jest dopływ wsteczny ze struktur unerwianých przez te jądra, a synteza odbywa się tylko w neuronach (porównaj dyskusję w pracy Bacia i in. 1992). Fotografia 1 przedstawia typowy obraz lokalizacji mRNA NGF w warstwie komórek piramidalnych i ziarnistych hipokampa uzyskany metodą hybrydyzacji *in situ* (Whittemore i in. 1988). Identyczny wzorec rozmieszczenia białka NGF uzyskano ostatnio stosując metody immunocytochemiczne (Bacia i in. 1992). Szereg danych pośrednich sugerowało jednak możliwość astrocytarnej syntezy NGF w mózgu uszkodzonym; takie właściwości wykazywały astrocyty w hodowlach komórkowych. Ostatnio udało się wykazać, iż astrocyty w uszkodzonym mózgu rzeczywiście są zdolne do syntezy NGF (Oderfeld-Nowak i in. 1992). Fotografia 2 stanowi ilustrację „aktywnego astrocyta” wykazującego immunoreaktywność na NGF w przegrodzie po przecięciu połączeń pomiędzy tą strukturą a hipokampem (Oderfeld-Nowak i in. 1992). Obserwowany zatem uprzednio wzrost NGF po uszkodzeniu zarówno w strukturze docelowej jak i w źródle unerwienia (Whittemore i Seiger 1987, Oderfeld-Nowak i in. 1992), częściowo można tłumaczyć syntezą NGF w komórkach glejowych; zjawisku temu przypisuje się znaczną rolę w procesach reparacyjnych po różnych uszkodzeniach mózgu (Shigeno i in. 1991, Oderfeld-Nowak i in. 1992).

Badania immunocytochemiczne pozwoliły na zidentyfikowanie białka receptora NGF o niskim powinowactwie. Największe jego skupiska znajdujemy w rejonach ciał neuronów cholinergiczných, w szczególności systemu neuronów wielkokomórkowych, a zatem w jądrze wielkokomórkowym podstawnym i w przegrodzie; skupiska receptorów NGF znajdujemy też w prążkowie i podwzgórzu (Vantini i Skaper 1992). Dane te przemawiają za rolą endogenne-go NGF w stosunku do neuronów cholinergiczných. Ostatnie doniesienia podają, iż receptor NGF o niskim powinowactwie obecny jest także na niecholinergiczných neuronach hipokampa (Lapchak 1992, Shigeno i in. 1991).

Warto tu wspomnieć jeszcze o ważnych wynikach świadczących o troficznój roli NGF w stosunku do wielkokomórkowych neuronów cholinergiczných. Wykazano mianowicie, iż podanie przeciwciał przeciw NGF wpływa destrukcyjnie na te neurony (Vantini i Skaper 1992).

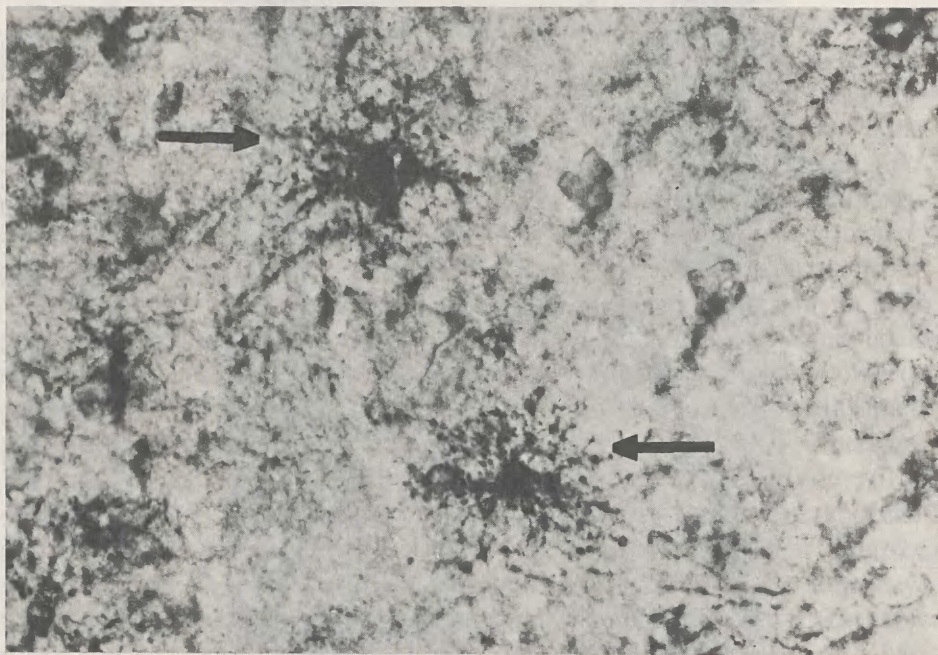
Z przedstawionych danych wynika, iż endogenny NGF ma istotne znaczenie dla funkcjonowania neuronów cholinergiczných w mózgu. Konsekwencją tych obserwacji było przypuszczenie, że podanie egzogenne-go NGF będzie miało znaczenie troficzne dla uszkodzonych neuronów cholinergiczných. Stało się to bodźcem do rozwoju badań nad wpływem egzogenne-go NGF w różnych modelach eksperymentalnych. Poniżej opisujemy najważniejsze wyniki uzyskane na modelach zwierzęcych, w których albo celowo w różny sposób uszkadza się neurony



Fot. 1. Lokalizacja NGF mRNA w hipokampie dorosłego szczura (hybrydyzacja *in situ*) związana z warstwą neuronalnymi. Obszar oznaczony na fot. A prostokątem przedstawiony jest w większym powiększeniu na fot. B.

B. Skróty: CA 1-4 — *cornu Ammonis* (róg Ammona) 1-4; DG — *gyrus dentatus* (zakręt zębaty); G — *zona granularis* (warstwa komórek ziarnistych); P — *zona pyramidalis* (warstwa komórek piramidalnych). Powiększenie: A — 43x, B — 170x (Whittemore i in. 1988)

cholinergiczne, albo wykorzystuje się naturalnie zachodzące w nich procesy zwyrodnieniowe (jak w przebiegu starzenia się).



Fot. 2. Reaktywne astrocyty wykazujące immunoreaktywność na NGF (ziarnistości wskazane strzałkami) w obrębie przegrody mózgu szczura siedem dni po uszkodzeniu jej połączenia z hipokampem. Astrocyty w nieuszkodzonym mózgu nie wykazują immunoreaktywności na NGF (nie pokazano). Powiększenie 720x (Oderfeld-Nowak i in. 1992).

DZIAŁANIE EGZOGENNEGO NGF NA NEURONY CHOLINERGICZNE W MÓZGU

BADANIA NA MODELU USZKODZONEGO MÓZGU

Najczęściej stosowanym modelem badawczym używanym w pracach nad wpływem egzogennego NGF na ośrodkowy układ nerwowy jest uszkodzenie połączeń cholinergiczných pomiędzy przegrodą i hipokampem. Stosuje się także uszkodzenia w obrębie układu podstawno – korowego, to jest zniszczenie jądra podstawnego wielkokomórkowego (NBM) — źródła unerwienia w tym układzie, bądź unerwianej przezeń części kory (rys. 1). Uszkodzenia stosowane w tych modelach imitują zmiany obserwowane w neuronach cholinergiczných w chorobach neurodegeneracyjnych, na przykład w chorobie Alzheimera i podczas procesu starzenia się oraz posiadają tę ogromną zaletę, że ich wpływ na czynność układu cholinergicznego jest dokładnie opisany. Do badań tych używa się zwykle szczu-
rów.

Ponieważ NGF nie przechodzi przez barierę krew – mózg, musi on być podawany domózgowo (Thoenen i in. 1987). Najczęstszym sposobem dostarczania egzogenego NGF w badaniach na zwierzęcych modelach doświadczalnych są infuzje NGF prowadzone za pomocą pomp osmotycznych (mini – Alzet). Innym sposobem dostarczania NGF są wszczepy polimerów nasyconych neurotrofiną, którą następnie powoli uwalniają (Yamamoto i in. 1992), dostarczanie NGF w mikrokapsułkach wykonanych z odpowiedniego biopolimeru (Maysinger i in. 1992), jeszcze innym — implantacja komórek zmodyfikowanych genetycznie i wytwarzających NGF (Stromberg i in. 1990).

Na modelach zwierzęcych określono dawki terapeutyczne egzogenego NGF. Kryterium uznania danej dawki za skuteczną było wystąpienie ochronnego działania NGF na odnerwione neurony jądra podstawnego. Po przecięciu strzępka bocznego NGF wykazywał działanie ochronne wobec neuronów przegrody, gdy był dostarczany pompką mini-osmotyczną w stężeniu 50 $\mu\text{g/ml}$ z szybkością 0,45 $\mu\text{l/h}$.

Stosując model częściowego przecięcia cholinergicznym połączeń septo-hipokampalnych wykazano w bardzo licznych pracach (Kromer 1987, Fusco i in. 1989, Gage i in. 1990, Hagg i in. 1990, Junard i in. 1990, Lapchak 1992), że chroniczne podawanie NGF zapobiega atrofii i śmierci neuronów cholinergicznym w strukturze unerwiającej (przegroda), jak i procesowi degeneracyjnemu w strukturze docelowej (hipokamp). Po przecięciu włókien projekcji przegroda – hipokamp następuje obniżenie aktywności enzymatycznej transferazy acetylocholinowej neuronów przegrody oraz ich zanik i śmierć. Tylko około 1/3 komórek, których neuryty są uszkodzone przeżywa, obniżając jedynie poziom swoistych białek znacznikowych. Egzogenny NGF zapobiega zarówno zanikowi, jak i procesowi degeneracyjnemu ich ciał komórkowych. Badano również wpływ długotrwałego działania NGF po odnerwieniu hipokampa. Pięciomiesięczne podawanie NGF do bocznej komory mózgu w dwóch dawkach tygodniowo zapobiegało degeneracji cholinergicznym ciał komórkowych wywołanej przez przecięcie strzępka i nie wywierało zauważalnych efektów ubocznych (Junard i in. 1990). Podawanie NGF nasila również zmiany kompensacyjne w obszarze zakończeń nerwowych, do których dochodzą uszkodzone włókna cholinergiczne, co przejawia się znacznym zwiększeniem liczby połączeń synaptycznych oraz powiększeniem kolbek synaptycznych (Lapchak 1992).

NGF odgrywa rolę w pourazowych jak też i innych zmianach plastycznych obserwowanych w hipokampie, takich jak sprouting (tj. boczne wyrastanie wypustek neuronalnych), czy odpowiedzi regeneracyjne, indukując odrost uszkodzonych włókien nerwowych i stwarzając właściwe dla wzrostu mikrośrodowisko (Gage i in. 1990). W badaniach wpływu egzogenego NGF na wzrost neurytów pochodzących z domózgowych przeszczepów nerwów obwodowych bądź płodowej tkanki mózgowej umieszczanych w miejscu przecięcia dróg septo-hipokampalnych stwierdzono, że ciągła infuzja NGF zastosowanego wraz z przeszczepem

znacznie wzmacniała i przyspieszała odrost i penetrację aksonów cholinergiczných do hipokampa (Hagg i in. 1990). NGF w tym wypadku przyczyniał się do zmniejszenia oporności dojrzałej tkanki mózgowej na inervację cholinergiczną. Należy tu jednak wspomnieć, że terapia z zastosowaniem NGF ma tylko umiarkowany wpływ na wzrost neurytów cholinergiczných u osobników dorosłych w obszarze bezpośrednio przylegającym do miejsca przecięcia strzępka, a także nie wpływa na wrastanie włókien cholinergiczných do odnerwionego hipokampa (Junard i in. 1990). W licznych badaniach z użyciem przeszczepów tkanki płodowej umieszczanych w miejscu przerwania połączeń cholinergiczných u osobników dorosłych wykazywano natomiast znacznie bardziej nasilony odrost i penetrację do hipokampa cholinergiczných aksonów pochodzących z przeszczepu niż uszkodzonych aksonów biorcy przeszczepu. Wykazano także, stosując ten sam model uszkodzenia, iż implantacja mysich fibroblastów zmodyfikowanych genetycznie poprzez wprowadzenie aktywnego transkrypcyjnie genu β -NGF i wydzielających biologicznie czynny NGF wpływa w sposób znamieny statystycznie na liczbę neuronów przeżywających przecięcie ich aksonów. Wszczepione w obręb rany pooperacyjnej fibroblasty wydzielają NGF do końca badanego okresu, to jest przez 6 tygodni (Stromberg i in. 1990).

NGF poza wpływem na przeżywalność neuronów cholinergiczných, ich potencjał regeneracyjny i plastyczność pourazową, wpływa także na podtrzymanie ich funkcji rozumianej jako wytwarzanie znaczników układu cholinergicznego. Fotografia 3 ilustruje wpływ egzogenego NGF na immunoreaktywność ChAT w przegrodzie po uszkodzeniu jej połączeń z hipokampem (Kroemer 1987). Analiza wpływu egzogenego NGF na parametry cholinergiczne w tym modelu wykazała częściowy powrót do normy obniżonej uszkodzeniem aktywności — zasadniczych enzymów komórek cholinergiczných, transferazy acetylo-cholinowej (ChAT) i esteraży acetylocholinowej (AChE), tak w hipokampie jak i w przegrodzie. NGF powodował 20%–60% przyrosty aktywności enzymatycznej ChAT w hipokampie i przegrodzie po stronie przecięcia (Fusco i in. 1989).

Dodatkowo zaobserwowano, że NGF zwiększa poziom ChAT także w strukturach nieuszkodzonych u dorosłych zwierząt (Fusco i in. 1989). Działanie NGF na poziom ChAT jest przypisywane jego zdolności do swoistej indukcji w komórkach fenotypu cholinergicznego poprzez pobudzanie syntezy mRNA ChAT, co potwierdziły ostatnie badania wykonane techniką hybrydyzacji *in situ* na neuronach jądra podstawno – korowego (NBM).

Większość prac dotyczących działania egzogenego NGF została wykonana w modelu septo-hipokampalnym, jednak tak po uszkodzeniach jądra podstawno – korowego (Casamenti i in. 1989) jak i po odnaczeniu kory (Cuello i in. 1989, Maysinger i in. 1992) uzyskiwano podobne wyniki. Co więcej, wpływ egzogenego NGF na uszkodzone neurony cholinergiczne obserwowano nie tylko u szczurów, ale i u naczelnych (Tuszyński i in. 1990, Koliatsos i in. 1991). Ważny jest również fakt, że opisywane rezultaty uzyskiwano nie tylko po podaniu



Fot. 3. Wpływ NGF na immunoreaktywność ChAT w neuronach przysiódkowej przegrrody szczura po obustronnym uszkodzeniu jej połączeń z hipokampem. A — zwierzę nieoperowane; B — zwierzę operowane; C — zwierzę operowane, któremu w ciągu czterech dni po zabiegu podawano dokomorowo NGF. Strzałki wskazują komórki cholinergiczne. Zwraca uwagę spadek liczby komórek wykazujących immunoreaktywność na ChAT w przegrodzie szczura operowanego. Spadek ten jest znacznie mniejszy po podaniu NGF (C). (Kromer 1987).

NGF otrzymywanego z naturalnego źródła, jakim jest ślinianka podżuchwowa samca myszy, ale i po podaniu rekombinowanego ludzkiego NGF (Lapchak 1992). Na koniec warto wspomnieć, iż NGF podawany zwierzętom z uszkodzonymi połączeniami cholinergicznymi zmniejsza powodowane przez te uszkodzenia ubytki behawioralne (Lapchak 1992).

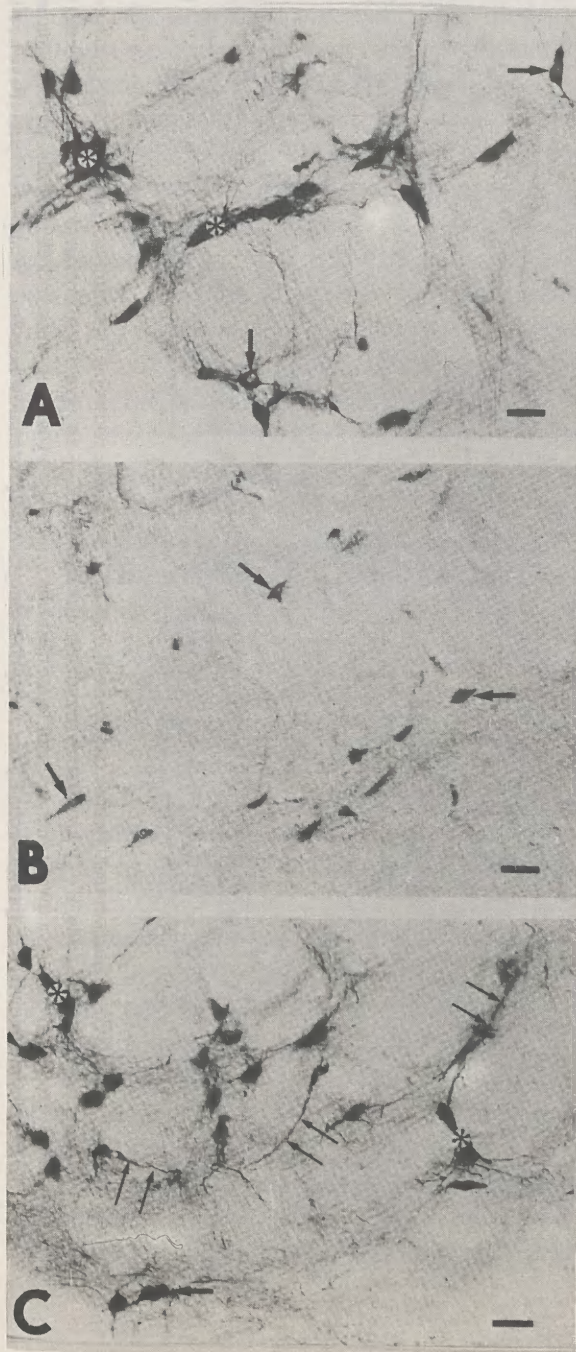
Dodatkowo należy odnotować, iż NGF wykazuje synergistyczny efekt farmakologiczny na neurony cholinergiczne z wieloma związkami między innymi z gangliozydami. Gangliozydy — glikosfingolipidy zawierające kwas sjałowy, są naturalnymi składnikami błon komórkowych i występują szczególnie obficie w ośrodkowym układzie nerwowym. Mają wpływ na różnicowanie się neuronów, czas ich przeżycia, a także synaptogenezę. Gangliozydy wpływają dobroczynnie na regenerację w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Synergistyczne działanie NGF i gangliozydu GM1 obserwowano *in vitro* (przeżywalność i neurotogeneza) oraz *in vivo*: w modelu uszkodzeń systemu podstawno — korowego (Casamenti i in. 1989), a także po odnaczynieniu kory u szczurów (Cuello i in. 1989). Fotografia 4 ukazuje ochronny wpływ łącznego podawania NGF i GM1 w stosunku do zmian w neuronach cholinergicznym NBM, rejestrowanych jako zmiany immunoreaktywności ChAT (Cuello i in. 1989). Synergistyczny wpływ obu związków obserwowano także w odniesieniu do zachwianych uszkodzeniem układu cholinergicznego funkcji poznawczych (Casamenti i in. 1989).

BADANIA NA MÓZGACH STARYCH ZWIERZĄT

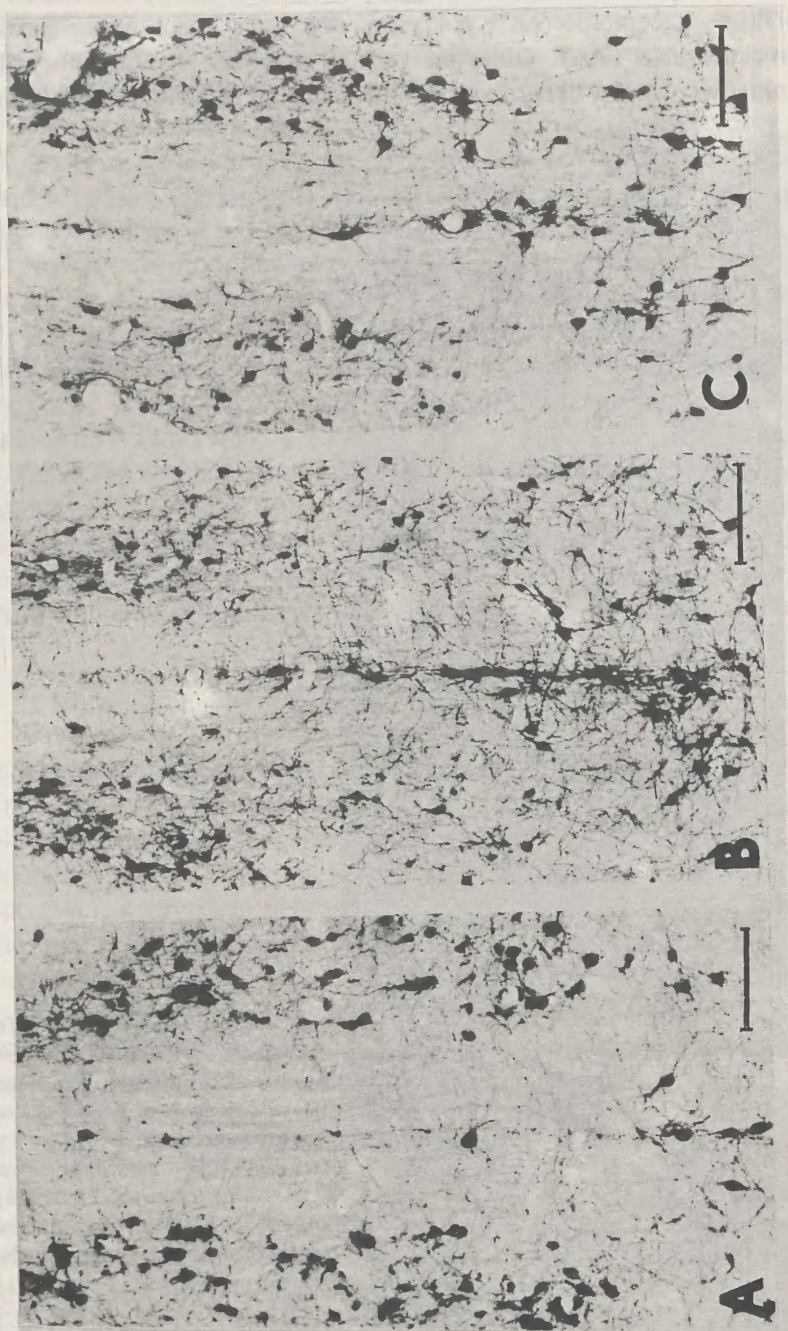
Wobec istotnej roli endogennego czynnika wzrostu nerwów dla układu cholinergicznego, a także obiecujących prób zastosowania tego czynnika w eksperymentalnych uszkodzeniach tego układu, imitujących przynajmniej częściowo zmiany związane z wiekiem, zastosowano czynnik wzrostu nerwów w naturalnych modelach starzenia się, mając na celu przezwyciężenie pewnych jego znamion związanych z zanikiem neuronów cholinergicznym. I tak na przykład, NGF podawany chronicznie zapobiega obumieraniu cholinergicznym neuronów przegrody u starych, 30-miesięcznych szczurów (fot. 5) oraz powoduje znaczną poprawę w testach orientacji przestrzennej (Fischer i in. 1991). Również w modelach uszkodzonego mózgu u starych szczurów, tak po uszkodzeniu połączeń cholinergicznym pomiędzy przegrodą a hipokampem, jak i po uszkodzeniu systemu podstawno — korowego, obserwowano dodatni wpływ czynnika wzrostu nerwów na przeżywalność neuronów cholinergicznym, chociaż osiągnięcie takiego efektu wymagało długiego czasu podawania neurotrofyny (Yunshao i in. 1991).

Wielokrotnie demonstrowano, że zachodzący z wiekiem zanik cholinergicznym komórek podstawnego przodomózgowia dotyczy tych neuronów, które charakteryzują się immunoreaktywnością dla receptora NGF (Koh i in. 1989). Wykazano, że w trzech najważniejszych podstawnym jądrach cholinergicznym szczura, a mianowicie w jądrze przyśrodkowym przegrody, jądrze pasma przekątnego i w jądrze podstawnym wielkokomórkowym, obserwuje się u starych zwie-

rząt wyraźne zmniejszenie liczby receptorów NGF o niskim powinowactwie na ciałach komórkowych i dendrytach. Regiony mózgu, w których dochodzi do obniżenia liczby receptorów NGF pokrywają się z obszarami o zmniejszonej z wiekiem aktywności ChAT. Obniżony poziom receptora NGF może wynikać z zachwiania równowagi w układzie NGF – receptor NGF, brak bowiem jednomy-



Fot. 4. Łączny wpływ NGF i GM1 na immunoreaktywność ChAT w neuronach wielkokomórkowego jądra podstawnego szczura po odnaczyniającym uszkodzeniu kory. A — zwierzę naiwne; B — zwierzę operowane; C — zwierzę operowane, któremu podawano NGF i GM1. Gwiazdki wskazują zgrupowania komórek cholinergiczných, strzałki — komórki pojedyncze. Cienkie strzałki na (C) wskazują wybarwione wypustki komórek cholinergiczných. (Cuello i in. 1989).



Fot 5. Wpływ NGF na immunoreaktywność receptora NGF i ChAT (barwienie podwójne) w neuronach przyśrodkowej przegrody starego szczura. A — zwierzę młode; B — zwierzę stare (trzydziestomiesięczne); C — zwierzę stare (trzydziestomiesięczne), któremu podawano do przegrody NGF. Zwraca uwagę znacznie zmniejszona liczba i rozmiary wybarwionych komórek u szczura trzydziestomiesięcznego (B). Po stronie wlewu NGF (prawa strona C) nie nastąpiło zmniejszenie się rozmiarów komórek. Skala — 100 μ m. (Fischer i in. 1991).

ślności co do zmian poziomu NGF u starych szczurów (Goedert i in. 1986, Larsfors i in. 1987).

MECHANIZM DZIAŁANIA NGF NA NEURONY CHOLINERGICZNE

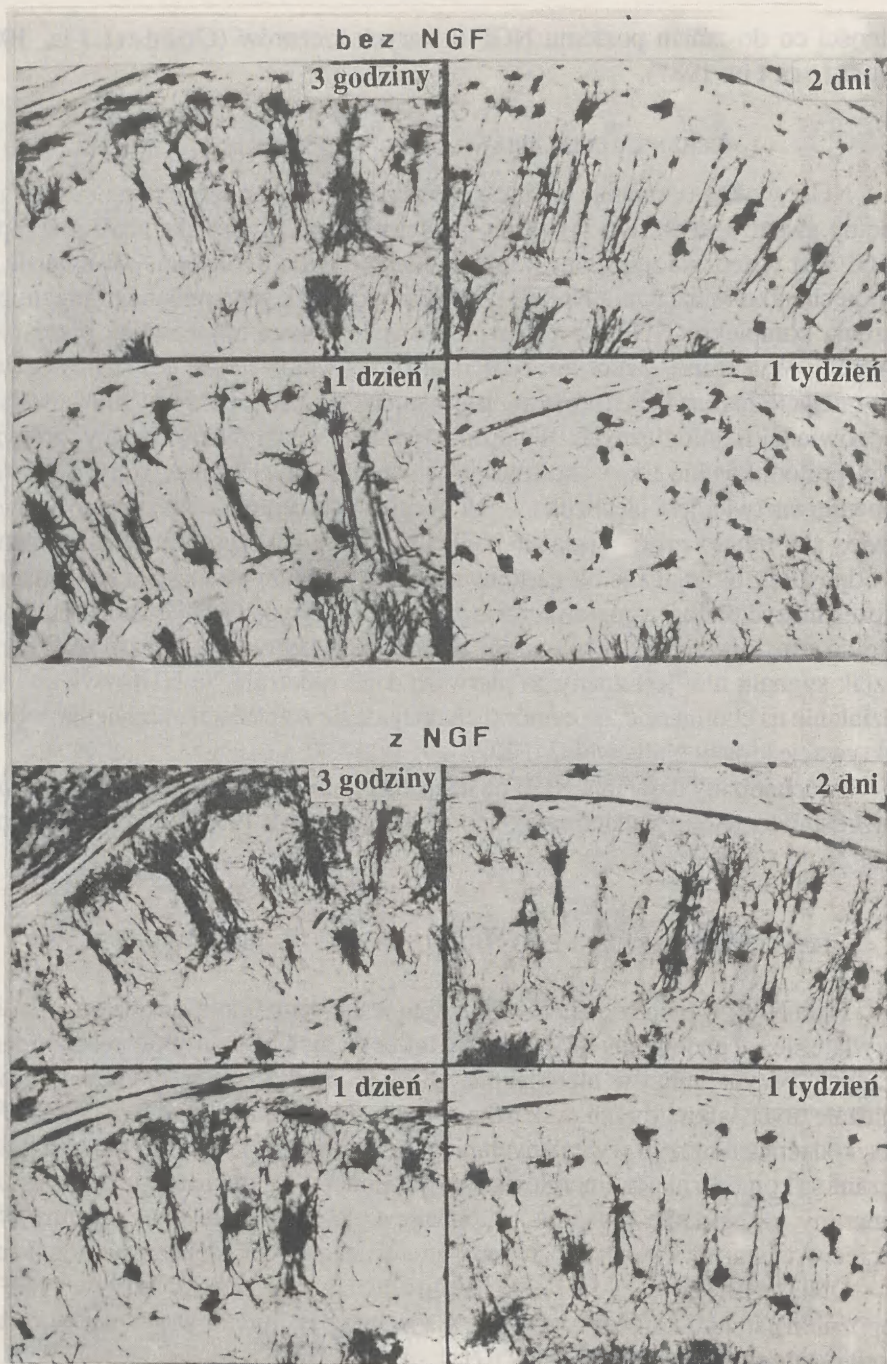
NGF wywiera działanie troficzne na neurony cholinergiczne poprzez wiązanie się do swego receptora o wysokim powinowactwie. Kompleks NGF – receptor NGF jest wstecznie transportowany do ciała komórki nerwowej. Wydaje się, że w mechanizmie działania NGF odgrywają rolę, obok wspomnianego przemieszczenia kompleksu NGF – receptor, także specyficzne, przenoszone przez NGF sygnały. Wykazano, iż receptor NGF o niskim powinowactwie jest zaangażowany w inicjacji fosforylacji tyrozyny, procesu, który jest niezbędny dla powstania odpowiedzi fizjologicznych. Wykazano również, że aktywność kinazy tyrozynowej protoonkogenu *trk*, wchodzącego w skład kompleksu receptora o wysokim powinowactwie, jest niezbędna, obok obecności receptora o niskim powinowactwie, aby mogło zajść wiązanie NGF z receptorem o wysokim powinowactwie i odpowiedź biologiczna. W następnym etapie przekazywania sygnału wydają się uczestniczyć białka sygnałowe, takie jak białka aktywujące GTP-azę, które wiążą się do ufosforylowanych w reszcie tyrozynowej peptydów. Aczkolwiek dalszy szlak sygnału nie jest znany, to pierwsze dane wskazują, że NGF wywiera swe działanie na cholinergiczne komórki znajdujące się w źródłach unerwienia poprzez aktywację kinazy białkowej C (PKC).

Mechanizmy działania NGF na neurony cholinergiczne zostały szczegółowo przedstawione w artykułach przeglądowych (Lapchak 1992, Vantini i Skaper 1992).

DZIAŁANIE EGZOGENNEGO NGF NA NEURONY NIECHOLINERGICZNE

Rola NGF w układzie cholinergicznym jest dobrze udokumentowana. Jednak wydaje się, że endogenne NGF wpływa także na funkcje neuronów niecholinergiczych, przynajmniej w hipokampie. Ostatnie wyniki badań, uzyskane w kilku niezależnych laboratoriach, wskazują na ochronne działanie egzogenne NGF po uszkodzeniach mózgu wywołanych niedokrwieniem, w którym to modelu uszkodzane są komórki niecholinergiczne, prawdopodobnie glutamatergiczne, to znaczy neurony piramidalne pola CA1 hipokampa. W tym modelu egzogenne NGF przeciwdziałał tak zwanej opóźnionej śmierci neuronalnej (*delayed neuronal death* — DND) (Shigeno i in. 1991, Yamamoto i in. 1992). Wpływ NGF na opóźnioną śmierć komórkową przejawia się między innymi wpływem na morfologię komórek niecholinergiczych (fot. 6).

Działanie ochronne NGF w doświadczalnym niedokrwieniu może mieć odniesienie praktyczne, jako że także u ludzi pole CA1 hipokampa jest szczególnie wrażliwe na niedokrwienie. Wskazują na to często spotykane w materiale sekcyj-



Fot. 6. NGF zapobiega zanikowym zmianom dendrytycznym w hipokampie gerbilla poddanemu przejściowemu niedokrwieniu. Górna część ilustracji przedstawia fragmenty hipokampa pochodzące od gerbilla, któremu przed wywołaniem niedokrwienia nie podawano NGF. Zwraca uwagę zanik dendrytów. Dolna część ilustracji prezentuje chronologiczne zmiany u zwierzęcia, które otrzymywało NGF (Shigeno i in. 1991).

nym zmiany martwicze w tym polu u pacjentów, u których wystąpi okresowe zatrzymanie krążenia mózgowego.

Rozważa się kilka możliwych mechanizmów ochronnego działania NGF w zapobieganiu lub też zmniejszaniu DND. Egzogeny NGF mógłby działać bezpośrednio na neurony piramidalne hipokampa, wywierać wpływ przez swoje receptory, których ekspresję stymuluje, bądź reagować krzyżowo z receptorami innych członków rodziny NGF (Shigeno i in. 1991). Ponadto spekuluje się, iż ochronne działanie egzogenego NGF mogłoby być pośredniczone przez blokowanie wytwarzania hipotetycznego „białka śmierci” (killer protein). Hipotezę taką wysunięto porównując naturalnie występującą w rozwoju płodowym śmierć neuronów i postischemiczną opóźnioną śmierć neuronów. W obu przypadkach można jej zapobiegać chemicznymi inhibitorami syntezy białek. Wiadomo też, że NGF zapobiega wywołanemu hipoglikemią wzrostowi wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia (Yamamoto i in. 1992).

ZABURZENIA FUNKCJI UKŁADU CHOLINERGICZNEGO W CHOROBY ALZHEIMERA I W PROCESIE STARZENIA SIĘ A NGF

Od szeregu lat wiadomo, że zmianom otepiennym i osłabieniu sprawności procesów poznawczych towarzyszy osłabienie funkcji układu cholinergicznego mózgu. W chorobie Alzheimer, charakteryzującej się postępującą utratą pamięci, obserwuje się poważny spadek aktywności enzymatycznej ChAT w korze mózgowej i hipokampie oraz utratę komórek w jądrze podstawnym Meynerta, które jest głównym komórkowym źródłem unerwienia cholinergicznego kory i, poprzez septum, hipokampa. Ubytki neuronów cholinergiczných jąder podstawnych mózgu należą do najbardziej stałych i najmocniej zarysowanych neurochemicznych objawów patologicznych w chorobie Alzheimer. Powyższe fakty posłużyły do sformułowania hipotezy mówiącej o tym, że u podłoża choroby Alzheimer leżą zaburzenia układu cholinergicznego przodomózgowia (Collerton 1986, Hefti i Weiner 1986).

W procesie naturalnego starzenia się, podobnie jak w chorobie Alzheimer, dochodzi do utraty komórek cholinergiczných, jednak zmiany te są znacznie łagodniejsze. W 1982 r. R. Bartus sformułował cholinergiczną hipotezę geriatrycznych zaburzeń pamięci, wiążąc zaburzenia pojawiające się w przebiegu starzenia się z pogorszeniem funkcjonowania i obniżeniem sprawności układu cholinergicznego. Nowsze badania zmian parametrów układu cholinergicznego mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimer i u osób starych zdają się potwierdzać rolę tego układu dla procesów pamięci i uczenia się, wnosząc istotne nowe elementy poznawcze. Obecnie sądzi się, iż dawne hipotezy cholinergiczne dotyczące patogenyzy choroby Alzheimer, w swej pierwotnej postaci nie są prawdziwe.

W 1981 roku (Appel 1981) została zaproponowana hipoteza, ogólnie znana pod nazwą hipotezy neurotroficznęj, mówiąca o tym, iż zwyrodnienie neuronów,

obserwowane w różnych chorobach neurologicznych wieku starczego, jak w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona i w stwardnieniu zanikowym bocznym, wynika ze zmniejszonej podaży specyficznych czynników neurotroficznych wytwarzanych przez struktury docelowe unerwiane z regionów degenerujących komórek. Fakt, że NGF podtrzymuje funkcje neuronów cholinergicznych w powiązaniu ze zjawiskiem znacznego zaniku tych neuronów i spadkiem poziomu ich znaczników cholinergicznych, spotykanym u pacjentów z chorobą Alzheimera, spowodował skoncentrowanie uwagi na NGF jako czynnika zaangażowanym w patogenezie tej choroby. Jednak wyniki badań dotyczących poziomu NGF w mózgu w chorobie Alzheimera, jak i podczas normalnego starzenia się, nie są jednoznaczne. Stwierdzano, na przykład, spadki poziomu mRNA NGF w korze i w hipokampie mózgów pochodzących od pacjentów zmarłych w przebiegu choroby Alzheimera. Nie stwierdzono natomiast obniżenia się poziomu białka NGF w tej chorobie, chociaż prowadzi ona do zmniejszenia się liczby komórek produkujących NGF. Z kolei prace badające poziom receptora NGF zgodnie stwierdzają zmniejszenie się jego ekspresji w chorobie Alzheimera. W materiale autopsyjnym pochodzącym od osób starych w niektórych przypadkach stwierdzano obniżenie poziomu NGF w mózgu, w innych nie obserwowano zmian (Goedert i in. 1986). Warto tu wspomnieć, że podobne obserwacje wynikały z badań mózgów zwierząt starych, co omówiono powyżej. Obserwowano mianowicie wyraźne zmniejszenie się liczby receptorów NGF, a nadto regiony mózgu, w których dochodziło do obniżenia się liczby receptorów NGF, pokrywały się z obszarami o zmniejszonej z wiekiem aktywności ChAT.

W obecnej chwili nie jest możliwa konkluzja, czy NGF jest zaangażowany w patogenezie choroby Alzheimera, jednakże wiele obserwacji wskazuje na istotne znaczenie NGF w tej chorobie i w przebiegu procesu fizjologicznego starzenia się. Postuluje się, że niedobory ChAT w chorobie Alzheimera i w starzeniu się mogłyby być spowodowane zaburzeniem interakcji NGF z jego receptorem, prawdopodobnie na skutek zmian produkcji receptora lub zachwiania normalnej transdukcji sygnału dla NGF na poziomie protoonkogenu *trk*.

Niezależnie od faktu, czy rzeczywiście endogenne NGF jest, czy nie jest bezpośrednio zaangażowany w patogenezie zaburzeń cholinergicznych obserwowanych w chorobie Alzheimera i w przebiegu starzenia się, bardzo obiecujące wyniki prac eksperymentalnych z podawaniem egzogenne NGF, omówione powyżej, zdają się wskazywać, iż terapia egzogennym NGF mogłaby być wskazana chociażby ze względu na poprawę funkcji nie dotkniętych procesem chorobowym neuronów cholinergicznych. W efekcie poprawy działania układu cholinergicznego należałoby się spodziewać ogólnej poprawy zaburzonych w chorobie Alzheimera funkcji. Nadzieje związane z NGF jako potencjalnym lekiem są tym bardziej zrozumiałe, że jak dotąd nie udało się stworzyć skutecznej strategii korygowania deficytów cholinergicznych spowodowanych chorobami neurodegeneracyjnymi czy starzeniem się. Działanie stosowanych do tej pory środków

jest dość ograniczone, tym bardziej, że w dawkach terapeutycznych większość z nich powoduje występowanie objawów ubocznych (Kumar i Calache, 1991).

NGF posiada cechy jakie powinna spełniać poszukiwana substancja farmakologiczna, która wywierałaby dodatni wpływ na degenerujące neurony cholinergiczne i zapobiegała rozszerzaniu się tego procesu poprzez działanie troficzne i ochronne, bądź też poprzez oddziaływanie na regulację ich aktywności. Zapewnienie optymalnych warunków mikrośrodowiska dla neuronów cholinergiczych sprzyałoby ich optymalnej aktywności. Ponadto, wpływając w ten sposób również na inne, niecholinergiczne komórki nerwowe biorące udział w procesach pamięci, mogłaby poprawiać ogólną sprawność zaburzonych procesów poznawczych.

Większość badaczy optuje za zastosowaniem NGF w terapii choroby Alzheimer (Tuszyński i Gage 1990, Lapchak 1992). Jednakże niektórzy autorzy sceptycznie odnoszą się do możliwości zastosowania NGF w terapii choroby Alzheimer (Butcher i Woolf 1989) wychodząc z założenia, że patogeneza choroby Alzheimer jest związana ze zmianami w regulacji białek cytoszkieletalnych prowadzącymi do tego, iż architektura neuronów staje się w większym stopniu zdeterminowana przez białka biorące udział w stanach strukturalnie labilnych. To z kolei prowadziłoby do aberracji zakończeń neuronalnych, niekontrolowanego sproutingu, reaktywnej gliozy, czy nienormalnego wzrostu neuronów, co NGF mógłby nasilać.

W chwili obecnej nie są poznane wszystkie efekty uboczne podawania egzogenego NGF. W pierwszych próbach klinicznych podejmowanych w latach siedemdziesiątych, kiedy to mysz NGF podawany był obwodowo dzieciom z neuroblastomą, u części pacjentów pojawiał się świąd skóry, wzrost ciśnienia krwi i bóle głowy. Należałoby to przypisywać raczej ogólnym efektom toksycznym niezbyt dobrze oczyszczonego w owych czasach białka. Dalsze badania na modelach zwierzęcych powinny przynieść dodatkowe informacje co do toksyczności NGF o sekwencjach homologicznych dla danego gatunku. Nie wiadomo również jaka byłaby najbardziej optymalna dawka. Jak dotąd określono jedynie dawki skuteczne w badaniach eksperymentalnych.

Nie ma dotychczas badań, które mogłyby ocenić skutki dłuższego niż pięciomiesięczny okres podawania NGF *in vivo*. Znajdujemy się jeszcze na etapie badań na modelach zwierzęcych, które to badania są jeszcze fragmentaryczne i dotyczą tylko niektórych aspektów działania egzogenego NGF. Pomimo to należy odnotować pierwsze próby zastosowania czynnika wzrostu nerwów w terapii choroby Alzheimer (Olson i in. 1992). Są to jednak pojedyncze, wstępne próby, bowiem nierozwiązany wciąż jest zasadniczy problem dla ewentualnego zastosowania NGF w klinice, a mianowicie dostarczenie czynnej substancji do mózgu.

Ewentualna terapia ludzkich chorób neurodegeneracyjnych będzie wymagać długotrwałego, wieloletniego dostarczania NGF, a więc nie wchodzi w grę podawanie domózgowe. Znaczny postęp w dziedzinie doskonalenia metod dostarczania NGF dokonał się ostatnio wraz z opracowaniem koniugatu NGF z przeciwciałem

przeciwko receptorowi transferyny zdolnego do przekraczania bariery krew – mózg (Friden i in. 1993). Koniugat ten mógłby być zatem podawany obwodowo. Jego badania znajdują się w fazie prób na modelach zwierzęcych.

UWAGI KOŃCOWE

Z przedstawionego krótkiego przeglądu działania czynnika wzrostu nerwów w doświadczalnych modelach imitujących zaburzenia funkcji cholinergicznym wynika, że posiada on działanie hamujące zmiany zwyrodnieniowe w neuronach cholinergicznym i działanie odwracające pewne znamiona starzenia się tego układu. Te obiecujące obserwacje przyczynią się być może do unowocześnienia strategii naprawczych stosowanych w przewyciężaniu zaburzeń układu cholinergicznego. Nieliczne jeszcze, lecz obiecujące wyniki dotyczące zapobiegania przez NGF zmianom degeneracyjnym w neuronach niecholinergicznym, jak w zjawisku tak zwanej opóźnionej śmierci neuronalnej wywoływanym przejściowym niedokrwieniem mózgu, również zdają się budzić nadzieję na przyszłe możliwości terapeutyczne związane z tą neurotrofiną. Czy NGF znajdzie szersze zastosowanie terapeutyczne u ludzi zależeć będzie nie tylko od dalszego postępu badań podstawowych, ale i od wyników pilotowych prób klinicznych. Jednocześnie specyfika działania czynników neurotroficznym czyni z nich doskonałe narzędzie do dalszych badań samych procesów naprawczych. Obecne badania zmierzają do wyjaśnienia roli w ośrodkowym układzie nerwowym najmniej poznanych neurotrofin — BDNF i NT-3, należących do rodziny neurotroficznym NGF, ich interakcji z NGF oraz działania wszystkich neurotrofin w zespole. Ich poznanie wymaga dalszych wielotorowych badań funkcjonalnym, molekularnym, komórkowym i biochemicznym.

ROLE OF THE NERVE GROWTH FACTOR IN BRAIN

Summary

This review provides an overview of the presence and significance of the nerve growth factor (NGF) in the brain with respect to its importance as a maintenance factor for adult cholinergic neurons. It also emphasizes its possible role in rescuing noncholinergic hippocampal neurons.

The neurotrophic action of NGF on cholinergic neurons *in vivo* in lesion and aging models, and on noncholinergic neurons in an ischemic model are presented.

In addition, this review provides information concerning the possible therapeutic use of NGF to treat neurodegenerative diseases involving central cholinergic neurons, such as Alzheimer's disease and ageing.

LITERATURA

- Appel S. H., 1981. *A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, Parkinsonism and Alzheimer's disease*. Ann. Neurol. 10, 499–505.
- Bacia A., Aloe L., Fusco M., Vantini G., Leon A., Oderfeld-Nowak B., 1992. *Cellular localization of nerve growth factor-like immunoreactivity in hippocampus and septum of adult rat brain*. Acta Neurobiol. Exp. 52, 1–7.
- Bartus R. T., Dean R. L., Beer B., Lippa A. S., 1982. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction*. Science 217, 408–417.
- Butcher L., Woolf N. J., 1989. *Neurotrophic agents may exacerbate the pathologic cascade of Alzheimer's disease*. Neurobiol. Aging 10, 557–570.
- Casamenti F., Di Patre P. L., Milan F., Petrelli L., Pepeu G., 1989. *Effects of nerve growth factor and GM1 ganglioside on the number of cholinergic neurons in rats with unilateral lesion of the nucleus basalis*. Neurosci. Lett. 103, 87–91.
- Collerton D., 1986. *Cholinergic function and intellectual decline in Alzheimer's disease*. Neurosci. 19, 1–28.
- Cuello A. C., Garofalo L., Kenigsberg R. L., Maysinger D., 1989. *Gangliosides potentiate in vivo and in vitro effects of nerve growth factor on central cholinergic neurons*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86, 2056–2060.
- Fischer W., Bjorklund A., Chen K., Gage F. H., 1991. *NGF improves spatial memory in aged rodents as a function of age*. J. Neurosci. 11, 1889–1906.
- Friden P. M., Walus L. R., Watson P., Doctrow S. R., Kozarich J. W., Bakman C., Bergman H., Hoffer B., Bloom F., Granholm A. C., 1993. *Blood-brain barrier penetration and in vivo activity of an NGF conjugate*. Science 259, 373–377.
- Fusco M., Oderfeld-Nowak B., Vantini G., Schiavo N., Gradkowska M., Zaremba, M., Leon A., 1989. *Nerve growth factor affects uninjured, adult rat septohippocampal cholinergic neurons*. Neuroscience 33, 47–52.
- Gage F. H., Buzsaki G., Armstrong D. M., 1990. *NGF-dependent sprouting and regeneration in the hippocampus*. Prog. Brain Res., 83, 357–370.
- Goedert M., Fine A., Hunt S. P., Ullrich A., 1986. *Nerve growth factor mRNA in peripheral and central rat tissue and in the human central nervous system: lesion effects in the rat brain and levels in Alzheimer's disease*. Mol. Brain Res. 1, 85–92.
- Hagg T., Vahlsing H. L., Manthorpe M., Varon S., 1990. *Nerve growth factor infusion into the denervated adult rat hippocampal formation promotes its cholinergic reinnervation*. J. Neurosci. 10, 3087–3092.
- Hefti F., Weiner W. J., 1986. *Nerve growth factor and Alzheimer's disease*. Ann. Neurol. 20, 275–281.
- Junard E. O., Montero C. N., Hefti F., 1990. *Long-term administration of mouse nerve growth factor to adult rats with partial lesions of the cholinergic septo-hippocampal pathway*. Exp. Neurol. 110, 25–38.
- Koh S., Chang P., Collier T. J., Loy R., 1989. *Loss of NGF receptor immunoreactivity in basal forebrain neurons of aged rats — correlation with spatial memory impairment*. Brain Res. 498, 397–404.
- Koliatsos V. E., Clatterbuck R. E., Nanta H. J., Knusel B., Burton L. E., Hefti F., Mobley W. C., Price D. L., 1991. *Human nerve growth factor prevents degeneration of basal forebrain cholinergic neurons in primates*. Ann. Neurol. 30, 831–840.
- Kromer L., 1987. *Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death*. Science 235, 214–216.
- Kumar U., Calache M., 1991. *Treatment of Alzheimer's disease with cholinergic drugs*. Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy and Toxicol. 1, 23–37.

- Lapchak P. A., 1992. *Therapeutic potential for nerve growth factor in Alzheimer's disease: insights from pharmacological studies using lesioned central cholinergic neurons*. Rev. Neurosci. 3.
- Larsfors L., Ebendal T., Whittemore S. R., Persson H., Hoffer B., Olson L., 1987. *Decreased level of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in the aged brain*. Mol. Brain Res. 3, 55–60.
- Levi-Montalcini R., 1982. *Developmental neurobiology and the natural history of nerve growth factor*. Ann. Rev. Neurosci. 5, 341–362.
- Levi-Montalcini R., 1987. *The nerve growth factor: thirty five years later*. EMBO J. 6, 1145–1154.
- Maysinger D., Jalsenjak I., Cuellar A. C., 1992. *Microencapsulated nerve growth factor: effects on the forebrain neurons following devascularizing cortical lesions*. Neurosci. Letters 140, 71–74.
- Oderfeld-Nowak B., Bacia A., Grądkowska M., Fusco M., Vantini G., Leon A., Aloe L., 1992. *In vivo activated brain astrocytes may produce and secrete nerve growth factor-like molecules*. Neurochem. Int. 21, 455–461.
- Olson L. A., Nordberg H., von Holst L., Backman T., Ebendal I., Alafuzoff K., Amberla P., Hartvig A., Herlitz A., Lilja H., Lundqvist B., Langstrom B., Meyerson A., Persson M., Viitanen B., Wiblad B., Seiger W. A., 1992. *Nerve growth factor affects IIC-nicotine binding, blood flow, EEG, and verbal episodic memory in an Alzheimer patient (Case report)*. J. Neural. Transm. 4, 79–95.
- Shigeno T., Mima T., Takakura K., Graham D. I., Kato G., Hashimoto Y., Furukawa S., 1991. *Amelioration of delayed neuronal death in the hippocampus by nerve growth factor*. J. Neurosci. 11, 2914–2919.
- Stromberg J., Wetmore C. J., Ebendal T., Ernfors P., Persson H., Olson L., 1990. *Rescue of basal forebrain cholinergic neurons after implantation of genetically modified cells producing recombinant NGF*. J. Neurosci. Res. 25, 405–411.
- Thoenen H., Bandtlow C., Heumann R., 1987. *The physiological function of nerve growth factor in central nervous system: the comparison with the periphery*. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 109, 145–178.
- Tuszyński M. H., Gage F. H., 1990. *Potential use of neurotrophic agents in the treatment of neurodegenerative disorders*. Acta Neurobiol. Exp. 50, 311–322.
- Tuszyński M. H., Hoi Sang U., Amaral D. G., Gage F. H., 1990. *Nerve growth factor infusion in the primate brain reduces lesion-induced cholinergic neuronal degeneration*. J. Neurosci. 10, 3604–3614.
- Vantini G., Skaper S., 1992. *Neurotrophic factors: from physiology to pharmacology?* Pharmacol. Res. 26, 1–15.
- Whittemore S. R., Friedman P. L., Larhammer D., Persson H., Gonzales-Carvajal H., Holets V. R., 1988. *Rat -nerve growth factor sequence and the site of synthesis in the adult hippocampus*. J. Neurosci. Res. 20, 403–410.
- Whittemore S. R., Seiger A., 1987. *The expression, localization and functional significance of beta-nerve growth factor in the central nervous system*. Br. Res. 12, 439–464.
- Yamamoto S., Yoshimine T., Fujita T., Kuroda R., Irie T., Fujioka K., Hayakawa T., 1992. *Protective effect of NGF atelocollagen mini-pellet on the hippocampal delayed neuronal death in gerbils*. Neurosci. Lett. 141, 161–165.
- Yunshao H., Zhibin Y., Yici C., 1991. *Effect of nerve growth factor on the lesioned septohippocampal cholinergic system of aged rats*. Brain Res. 552, 159–163.

IZABELA FIGIEL, LESZEK KACZMAREK

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa

UDZIAŁ WTÓRNYCH PRZEKAŹNIKÓW W PLASTYCZNOŚCI NEURONALNEJ

WPROWADZENIE

Plastyczność jest cechą układu nerwowego, która określa jego zdolność do ulegania względnie trwałym zmianom strukturalnym i funkcjonalnym pod wpływem przetwarzanych informacji. Informacje te, w postaci neuroprzeکاźników, neuropeptydów, neurotrofin i innych neuromodulatorów docierają do swoistych receptorów na błonie komórki nerwowej. W wyniku ich pobudzenia dochodzi do aktywacji różnych układów wtórnego przekazaźnictwa. Zadaniem wtórnych przekazaźników jest przeniesienie sygnału od błony komórkowej do wnętrza komórki, między innymi do jądra. Współczesna wiedza na ten temat jest ogromna. Ustalono, że wtórne przekazaźniki zapoczątkowują całą kaskadę procesów biochemicznych zachodzących w cytoplazmie komórki. Za najważniejsze uważa się procesy fosforylacji (przeprowadzane przez enzymy nazywane kinazami białkowymi) i defosforylacji (katalizowane przez fosfatazy) różnych substratów białkowych. Zmienione w wyniku fosforylacji białko może zmienić zasadniczo swoją aktywność biologiczną wykonując na przykład ważne funkcje metaboliczne.

Opracowano także szereg modeli doświadczalnych pozwalających na badanie zjawisk, które zachodzą w obrębie pojedynczego neuronu, a prowadzą w rezultacie do reorganizacji sieci neuronalnej. W niniejszej pracy przedstawiono najpierw podstawowe (i z konieczności uproszczone) informacje na temat głównych szlaków wtórnego przekazaźnictwa, a następnie trzy modele plastyczności neuronalnej, najlepiej poznane pod względem udziału opisanych procesów.

PODSTAWOWE SZLAKI WTÓRNEGO PRZEKAŹNICTWA

Na błonie komórki nerwowej znajdują się liczne receptory odpowiedzialne za odbieranie sygnałów docierających w postaci neuroprzeکاźników, neuropeptydów, neurotrofin i innych neuromodulatorów. Dla przeniesienia impulsu z jednej

komórki nerwowej na następną zasadnicze znaczenie mają neuroprzełączniki wydzielone do szczeliny synaptycznej i działające na receptory jonotropowe błony postsynaptycznej.

Receptory jonotropowe to takie, które sprzężone są z kanałami jonowymi. Kanały te są zwykle swoiste i zdolne do przenoszenia z dużą wydajnością jedynie określonych jonów, przykładowo K^+ czy Ca^{2+} albo Cl^- . W wyniku otwarcia kanałów dla kationów jednowartościowych może dojść do depolaryzacji błony postsynaptycznej i wyzwolenia potencjału czynnościowego. Inne receptory tej grupy (związane z kanałami chlorkowymi) mogą przenosić jony zaangażowane w hyperpolaryzację błony i w rezultacie blokować aktywność elektryczną wywołaną w neuronie. Obok receptorów jonotropowych warto wspomnieć o kanałach jonowych zależnych od napięcia. Otwierają się one w rezultacie depolaryzacji wywołanej aktywnością receptorów jonotropowych.

Działanie wspomnianych receptorów i kanałów jest modulowane przez procesy zachodzące po pobudzeniu następnej dużej grupy białek błonowych — receptorów metabotropowych. Są one odpowiedzialne za powstawanie wtórnych przekaźników i w konsekwencji za bardziej trwałe niż depolaryzacja lub hyperpolaryzacja zmiany w komórce nerwowej.

Ca^{2+} JAKO WTÓRNY PRZEAŹNIK

Podział na receptory jonotropowe, kanały jonowe i receptory metabotropowe jest oczywiście uproszczeniem. Szczególnie dobrze to widać na przykładzie jonów Ca^{2+} . Wejście wapnia do komórki to, z definicji, efekt działania receptorów jonotropowych lub kanałów jonowych. Równocześnie jon wapniowy stanowi jeden z najważniejszych wtórnych przekaźników. Łączy się on bowiem z białkami wiążącymi wapń (szczególnie ważnym jest kalmodulina), a te aktywują określone kinazy białkowe (Means i Dedman 1980). Szczególnie dużo uwagi poświęca się ostatnio tak zwanej CamK II (calcium-calmodulin dependent kinase type II — kinaza II zależna od wapnia i kalmoduliny). Substratami dla Cam K II jest wiele białek komórkowych, w tym i białko zwane CREB (patrz niżej), które jest czynnikiem transkrypcyjnym, regulującym ekspresję genów w jądrze komórkowym (Ginty i in. 1992). Tak więc, podwyższenie cytoplazmatycznego poziomu wapnia może powodować różnorodne efekty. Trzeba także podkreślić, że jest bardzo ważne, jaką drogą dochodzi do wzrostu stężenia Ca^{2+} . Z jednej strony może to być wynikiem otwarcia receptorowych kanałów jonowych, czyli kanałów zależnych od ligandów. Może to być też konsekwencją otwarcia kanałów zależnych od napięcia, otwieranych w rezultacie depolaryzacji błony (tzw. kanały typu L) (Murphy i in. 1991).

Szczególnie ważnym w procesach plastycznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest kanał receptora NMDA. Receptor ten, pobudzany endogennie przez L-glutaminian (L-glu), główny neuroprzełącznik pobudzający, ma niesłychanie ciekawe własności. Otwarcie sprzężonego z nim kanału jonowego wymaga

zarówno interakcji z ligandem (L-glu), jak i niemal równoczesnej depolaryzacji. Ta ostatnia usuwa z wnętrza kanału jony Mg^{2+} , które blokują go w okresie spoczynkowym (Kandel i O'Dell 1992). Warto zwrócić uwagę, że wymaganie dwóch czynników aktywacji (ligand + depolaryzacja) czyni z receptora NMDA detektor zbierający informację z dwóch różnych źródeł (coincidence detector). Jest on zatem miejscem integracji informacji, a procesy integracji informacji leżą niewątpliwie u podłoża zmian plastycznych.

Kolejną drogą prowadzącą do wzrostu poziomu wolnego wapnia w cytoplaźmie neuronu jest uwolnienie tego jonu z magazynów wewnątrzkomórkowych. Zaangażowane są tu dwa rodzaje receptorów umieszczonych w błonie siateczki śródplazmatycznej: receptor trisfosfoinozytolowy (IP_3) i receptor rianodynowy (Poddana i Barańska 1991, Henzi i MacDermott 1992). Trzeba zwrócić uwagę, że dla komórki nie jest obojętne, kiedy i na jakiej drodze dojdzie do zmian w poziomie cytoplazmatycznego Ca^{2+} . Mikrokompartimentacja, czyli bardzo zróżnicowane ułożenie składników cytoplazmy, w tym i substratów dla odpowiednich kinaz powoduje, że lokalny wzrost stężenia wolnego wapnia w cytoplaźmie wywołuje bardzo selektywne zmiany w funkcjonowaniu neuronu.

WTÓRNE PRZEKAZNIKI POWSTAJĄCE W WYNIKU PRZEMIAN LIPIDOWYCH

Lipidy stanowią zasadniczy składnik błony komórkowej i nic dziwnego, że zaangażowane są w powstawanie w jej okolicach wtórnych przekaźników. Najlepiej poznanym procesem tego rodzaju jest zależny od aktywacji swoistych receptorów rozpad bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP_2) (Barańska 1992). Związek ten pod wpływem działania fosfolipazy C ulega podziałowi na trisfosforan inozytolu (IP_3) i diacylglicerol. Rolą IP_3 jest uwolnienie wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych (patrz wyżej). Natomiast diacylglicerol aktywuje kinazę białkową C (PKC) (Berridge i Irvine 1989). Należy podkreślić uproszczenie przedstawionego opisu. Istnieje bowiem kilka form fosfolipazy C i jeszcze więcej izoform kinazy C (Nishizuka 1992). Stwarza to bardzo duże możliwości regulacji i integracji informacji.

PIP_2 nie jest jedynym błonowym lipidem zaangażowanym w wytwarzanie wtórnych przekaźników. Wśród innych jest na przykład fosfatydylocholina, której rozpad także uwalnia diacylglicerol (Eaton 1990). Indukowany aktywacją receptorów metabolizm lipidów błonowych prowadzi do wytworzenia kolejnych substancji sygnałowych. Są wśród nich kwas arachidonowy i inne prekursory prostaglandyn.

CYKLICZNE NUKLEOTYDY JAKO WTÓRNE PRZEKAZNIKI

Najbardziej klasycznym wtórnym przekaźnikiem jest oczywiście cykliczny adenozynomonofosforan (cAMP). Związek ten powstaje pod wpływem cykazy adenylanowej (znowu mamy do czynienia z jej różnymi izoformami). Aktywność tego enzymu jest regulowana przez zależne od receptorów białka G. Do niedawna

sądzone, że mechanizm pobudzenia białek G polega na ich dysocjacji na aktywną podjednostkę alfa (jest jej wiele rodzajów o różnej funkcji, na przykład hamującej cyklazę lub pobudzającej) i nieaktywny kompleks podjednostek beta i gamma (Simon i in. 1991). Ostatnio okazało się, że jest to bardziej skomplikowane. Cyklaza adenylanowa typu II jest na przykład hamowana przez zależną od aktywacji receptora GABA_B podjednostkę G alfa o charakterze inhibitorowym (G_i). Pobudzenie receptora prowadzi także do uwolnienia podjednostek G beta i gamma. Z kolei noradrenalina działając na receptor β -adrenergiczny powoduje uwolnienie podjednostki G alfa stymulującej działanie cyklazy (G_s). Jednoczesne pobudzenie obu wspomnianych receptorów objawia się wzmożoną aktywacją, a nie hamowaniem cyklazy (Bourne i Nicoll 1993). Należy zauważyć, że jest to kolejny przykład narzędzia molekularnego umożliwiającego integrację informacji (coincidence detector).

Powstający w wyniku opisanych powyżej procesów cAMP swoście pobudza kinazę białkową A (PKA, też występuje w różnych izoformach). Wśród jej substratów znajduje się białko CREB (cAMP responsive element binding protein) (Ginty i in. 1992). Jak wspomniano powyżej jest to czynnik transkrypcyjny. I znowu trzeba podkreślić, że może on służyć jako detektor równoczesnych informacji, albowiem stanowi substrat dla dwóch różnych kinaz: A i CamK II, a wykazano, że podwójna fosforylacja CREBa zwiększa jego aktywność jako regulatora ekspresji genów (Dash i in. 1991).

Obok cAMP, innym cyklicznym nukleotydem spełniającym rolę wtórnego przekaznika jest cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP). Powstaje on w wyniku działania cyklazy guanylanowej, a układem efektorowym może być kinaza G (Garthwaite 1991).

GAZOWE PRZEEĄŻNIKI INFORMACJI

Ostatnio duzo uwagi poświęca się roli tlenu azotu (NO) jako substancji sygnałowej, a pojawiły się także doniesienia, że podobne funkcje może spełniać tlenek węgla (CO) (Garthwaite 1991).

Tlenek azotu powstaje w wyniku działania syntazy NO. W neuronach enzym ten jest stale obecny i jego aktywacja prowadzi do uwolnienia bardzo krótko działającego przekaznika, jakim jest NO. Warto zwrócić uwagę, że związek ten może bardzo łatwo przenikać przez błonę komórkową i działać poza miejscem syntezy.

KINAZY TYROZYN

Głównym sposobem inicjowania procesów rozprzestrzeniania informacji wewnątrz komórki jest powstanie wtórnych przekazników i zależne od ich obecności pobudzanie kinaz białkowych. Istnieją również kinazy aktywowane, jak się wydaje, bez udziału wtórnych przekazników — bezpośrednio w wyniku pobudzenia receptorów. Taki charakter mają kinazy tyrozynowe. Wszystkie wspomniane

poprzednio kinazy fosforylują w białkach reszty serynowe i treoninowe. Ufosforylowana tyrozyna stanowi rzadkość w komórce — zaledwie ułamek procenta wszystkich ufosforylowanych reszt aminokwasowych. W neuronach wykryto wiele kinaz tyrozynowych, ale funkcja większości z nich nie jest poznana. Są wśród nich kinazy stanowiące fragment receptorów oraz kinazy podbłonowe, o których sądzi się, że mogą wchodzić w asocjacje z pobudzonymi receptorami. Wiadomo, że receptory neurotrofin takich jak: NGF, BDNF, HDNF mają własności kinaz tyrozynowych (Ullrich i Schlessinger 1990). Z kolei pobudzenie receptora NMDA powoduje zwiększoną fosforylację reszt tyrozynowych, choć kinaza zależna od tego receptora nie jest poznana (Bading i Greenberg 1991).

Po omówieniu zasad wtórnego przekąznictwa możemy przejść do przedstawienia wybranych przykładów udziału tych procesów w uczeniu się.

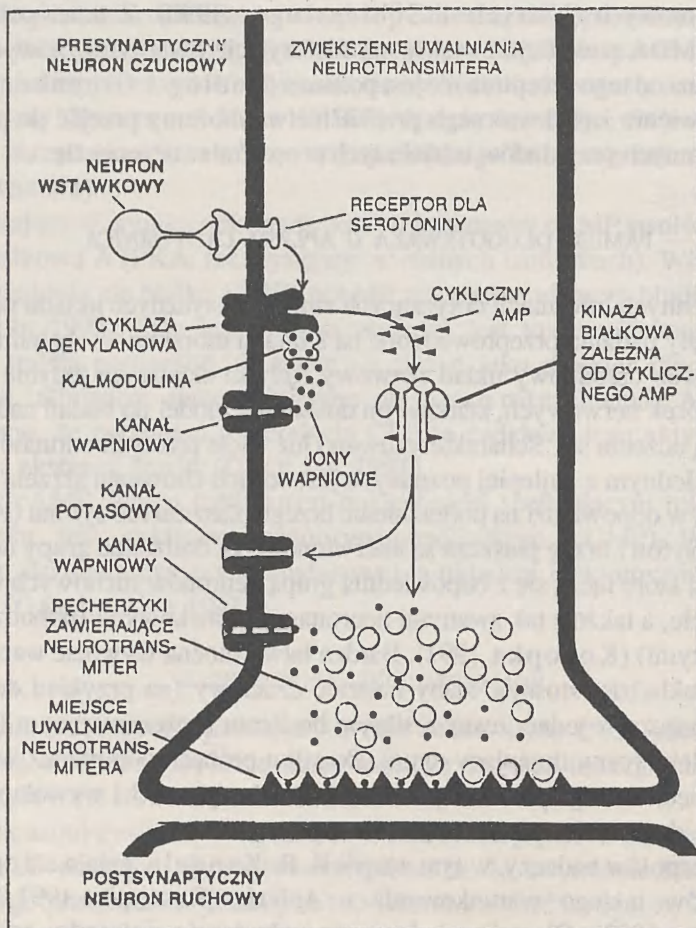
PAMIĘĆ DŁUGOTRWAŁA U *APLYSIA CALIFORNICA*

Wiele cennych informacji dotyczących zmian plastycznych układu nerwowego dostarczyły badania przeprowadzone na ślimaku morskim — *Aplysia californica*. Ponieważ ośrodkowy układ nerwowy *Aplysia* składa się jedynie z około 20000 komórek nerwowych, stanowi on doskonały model do badań nad komórkową naturą uczenia się. Scharakteryzowano już wiele prostych odruchów u tego zwierzęcia. Jednym z najlepiej poznanych jest odruch chowania skrzela do jamy płaszczowej w odpowiedzi na podrażnienie brzegu płaszcza lub syfonu (Pinsker i in. 1969). Syfon i brzeg płaszcza są unerwione przez oddzielne grupy neuronów czuciowych, które łączą się z odpowiednią grupą neuronów ruchowych unerwiających skrzele, a także z tak zwanymi neuronami wstawkowymi (pobudzającymi lub hamującymi) (Konopka 1991). Bardzo łatwo można wywołać warunkowanie w tym układzie, stosując słaby bodziec czuciowy (na przykład dotknięcie brzegów płaszcza) z jednoczesnym silnym bodźcem bezwarunkowym (na przykład szok elektryczny drażniący ogon). Po kilku próbach odpowiedź wywołana przez dotknięcie brzegu płaszcza jest silniejsza od odpowiedzi wywołanej przez, na przykład, dotknięcie syfonu.

Kilka zespołów badaczy, w tym zespół E. R. Kandela, zajęło się opisaniem mechanizmów takiego warunkowania u *Aplysia* (Konopka 1991, Kandel i Schwartz 1982). Obecnie wiadomo, że pobudzenie neuronów czuciowych unerwiających brzeg płaszcza powoduje powstanie potencjału czynnościowego w neuronach wstawkowych i neuronach ruchowych. Aktywacja tych ostatnich prowadzi do szybkiego cofnięcia skrzela. Odruch ten ulega wzmocnieniu pod wpływem podawanego na ogon zwierzęcia bodźca bezwarunkowego, który z kolei powoduje aktywację kilku zespołów neuronów wstawkowych mających wpływ na ruch skrzela. Pobudzenie neuronów wstawkowych powoduje uwolnienie neuroprzekąznika — serotoniny. Co więcej, uwalnianie to zwiększa się, jeśli bodziec bezwarunkowy był podawany tuż po wzbudzeniu potencjału czynnościowego.

wego w neuronie czuciowym. Zjawisko to nazwano torowaniem (ułatwianiem) presynaptycznym (presynaptic facilitation) (Konopka 1991).

Serotonina łączy się ze swoim receptorem na błonie presynaptycznej neuronu czuciowego i poprzez białko G (Chin i in. 1990) pobudza cyklazę adenylanową (Konopka 1991). Enzym ten przeprowadza reakcję syntezy cyklicznego AMP z ATP. Cykliczny AMP służy następnie jako przekaznik wtórny i aktywuje kinazę białkową A (rys. 1).



Rys. 1. Schemat procesów biochemicznych związanych z procesami uczenia się u *Aplysia californica*. Na podstawie: Kandel E. R., Hawkins R. D., Świat Nauki, 1992, 11, 55 (zmienione).

Jednym z substratów dla tego enzymu jest białko kanału potasowego (lub inne białko regulujące aktywność tego kanału). Fosforylacja powoduje zamknięcie kanału, a w konsekwencji utrzymywanie się depolaryzacji błony neuronu presynaptycznego. W związku z tym dłużej pozostają otwarte zależne od napięcia kanały wapniowe i więcej wapnia napływa do komórki (Comarido i in. 1986). Tutaj jest

on wiązany przez kalmodulinę i w takiej formie aktywuje cyklazę adenylanową (Means i Dedman 1980). Ten właśnie proces leży u podstaw zjawiska torowania presynaptycznego. Wykazano, że zmiana potencjału czynnościowego w neuronie czuciowym jest związana z prądem wapniowym (Konopka 1991). Powstały kompleks kalmodulina-wapń, stymulując cyklazę adenylanową, powoduje zwiększenie syntezy cyklicznego AMP i w rezultacie wzmoczoną aktywację kinazy białkowej A. Równocześnie ulega także wzbudzeniu kinaza białkowa zależna od kalmoduliny i wapnia (CamK II). Enzym ten fosforyluje białka odpowiedzialne za tworzenie pęcherzyków synaptycznych i uwalnianie neuroprzekaznika (Kelly 1993) (rys. 1).

Opisany wyżej mechanizm warunkowania u *Aplysia* stanowi podstawę średniotrwiałych (trwających do kilku godzin) zmian na poziomie komórkowym. Długotrwałe wzmocnienie transmisji synaptycznej wymaga trwałych zmian, związanych z tworzeniem nowych połączeń synaptycznych i zwiększeniem ilości uwalnianego neuroprzekaznika. Okazuje się, że pamięć długotrwałą można zablokować przez podanie zwierzętom (w odpowiednim przedziale czasowym — od 1/2 godz. do 2 godzin po stymulacji) inhibitorów syntezy mRNA i białka (Montarolo i in. 1986). Nowe białka modyfikują właściwości kinazy białkowej A, przez co powodują stały wzrost fosforylacji innych białek. Mogą do nich należeć białka jądrowe, takie jak czynniki transkrypcyjne. Mają one zdolność do wiązania się z DNA w rejonie promotorów wielu genów i w ten sposób regulują ich transkrypcję (Skangiel-Kramska i Kaczmarek 1992). Jednak dokładne poznanie mechanizmów molekularnych, odpowiedzialnych za długotrwałe zmiany w transmisji synaptycznej u *Aplysia*, wymaga jeszcze wielu badań.

JEDNOPRÓBOWE UCZENIE U KURCZĄT

Ponad dwadzieścia lat temu A. Cherkin opisał test jednopróbowego unikania u kurcząt, który stał się bardzo popularnym modelem doświadczalnym pozwalającym na badanie uczenia u kręgowców (Cherkin 1969). Młode kurczęta spontanicznie dziobią małe przedmioty znajdujące się w ich polu widzenia. Jeśli takim przedmiotem jest kolorowe ziarenko zwilżone gorzką cieczą, kurczę po jednorazowej próbie unika dziobania ziarenka takiego samego koloru, nawet gdy nie jest ono gorzkie. Co więcej, powstały ślad pamięciowy utrzymuje się przez wiele godzin.

Jakie są molekularne i komórkowe podstawy tej formy uczenia? Próbę odpowiedzi na to pytanie podjął zespół S. P. R. Rose'a. Obecnie wiadomo, że zjawiska zachodzące w komórce nerwowej podczas testu jednopróbowego unikania sprowadzają się do całej kaskady procesów biochemicznych (Rose 1991). Powstanie potencjału czynnościowego w presynaptycznym zakończeniu nerwowym objawia się między innymi krótkotrwałym wzrostem fosforylacji białka B-50 (znane także jako gap43, F1, p-57). Wykazano, że białko to reguluje wydzielanie neuro-

przebiegów. Enzymem przeprowadzającym reakcję fosforylacji jest kinaza białkowa C, zależna od wapnia i diacylglicerolu. Występuje ona zarówno w cytoplazmie, jak i w formie związanej z błoną cytoplazmatyczną. Wyniki badań, w których zastosowano przeciwciała przeciwko odpowiednim izoformom kinazy C, pozwoliły na stwierdzenie, że do fosforylacji białek związanych z błoną konieczne jest przemieszczenie enzymu z cytoplazmy do błony (Akers i in. 1986). Inhibitory kinazy, takie jak staurosporyna i mniej specyficzny — H-7 (ma także wpływ na działanie innych kinaz, na przykład CamK II), powodują zanik powstałego śladu pamięciowego (Rose 1991). Wciąż brakuje danych o roli innych kinaz białkowych w opisywanym modelu doświadczalnym.

Równoległe z procesami fosforylacji białek, w jądrze komórkowym zachodzi wzmożona ekspresja proto-onkogenów *c-fos* i *c-jun*, które należą do rodziny tak zwanych wczesnych genów (Anokhin i in. 1991). Produkty białkowe tych genów — to znane nam już czynniki transkrypcyjne wpływające na transkrypcję innych genów.

Opisane wyżej procesy zachodzą w neuronach w ciągu kilku minut po treningu. Dalszym etapem prowadzącym już bezpośrednio do trwałych zmian w morfologii złączy synaptycznych jest synteza nowych białek (Mileusnic i in. 1980). Wśród nich bardzo ważną klasą są glikoproteiny — białka zakotwiczone w błonie cytoplazmatycznej, wiążące łańcuch złożony z cząsteczek glukozy, fukozy i galktozy. Istotną funkcją tych białek jest stabilizacja połączeń międzykomórkowych. Zastosowanie 2-deoksygalaktozy — inhibitora procesu glikozylacji, potwierdziło udział glikoprotein w tworzeniu trwałego śladu pamięciowego w wyniku jednorobowego uczenia się u kurcząt (Rose 1991).

LTP JAKO NEURONALNY MODEL PAMIĘCI

W 1973 roku T. V. P. Bliss i T. Lomo stwierdzili, że wywołanie krótkiej serii potencjałów czynnościowych o wysokiej częstotliwości (tetanizacja) w pewnym szlaku neuronalnym w hipokampie, powoduje wzrost siły połączeń synaptycznych w obrębie tego szlaku. Nazwali oni to zjawisko długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (long-term potentiation — LTP) (Bliss i Lomo 1973). LTP utrzymuje się przez godziny, a czasem nawet dni i tygodnie. Warunkiem powstania LTP jest jednoczesna depolaryzacja w komórce pre- i postsynaptycznej. Z zakończenia presynaptycznego jest uwalniany neuroprzebieg (w tym przypadku jest nim kwas glutaminowy), który wiąże się ze swoim receptorem na błonie komórki postsynaptycznej.

Wyróżnia się często występowanie dwóch typów receptorów jonotropowych dla glutaminianu: receptory NMDA (nazwa pochodzi od kwasu *N*-metylo-D-asparaginowego, który też wiąże się z tymi receptorami) i receptory nie-NMDA. Normalne przewodnictwo synaptyczne zachodzi przez kanały nie-NMDA, ponieważ, jak wspomniano na początku, kanał jonowy związany z receptorem NMDA

jest zablokowany przez jony magnezowe. Dopiero depolaryzacja komórki postsynaptycznej powoduje otwarcie tego kanału. Optymalny stan depolaryzacji jest osiągany tylko wówczas, gdy jednocześnie występujące pobudzenie wielu neuronów presynaptycznych wywołuje aktywację wielu receptorów nie-NMDA na komórce docelowej. Zatem do otwarcia kanału jonowego, związanego z receptorem NMDA, są wymagane dwa warunki: receptor musi wiązać kwas glutaminowy oraz komórka postsynaptyczna musi być zdepolaryzowana. Otwarcie kanału jonowego powoduje napływ jonów wapnia do komórki, który inicjuje LTP przez aktywację co najmniej trzech różnych typów kinaz białkowych (Bliss i Collingridge 1993).

Doświadczenia, w których wykorzystano inhibitory tych enzymów wskazują na ogromne znaczenie w zjawisku LTP kinazy białkowej C (PKC). Sfingozyna, inhibitor regulatorowej podjednostki kinazy C, uniemożliwia indukcję LTP, nie mając wpływu na proces jego utrzymywania. Inhibitor podjednostki katalitycznej tego enzymu — H-7 uniemożliwia zarówno indukcję, jak i utrzymywanie LTP (Wang i Feng 1992, Malinow i in. 1988). Wyniki tych badań są jednak kontrowersyjne zważywszy na fakt małej selektywności stosowanych substancji blokujących.

Nie ma także zgodności co do tego, czy stała aktywność kinazy, która może być konieczna do zaistnienia LTP, jest zlokalizowana w komórce postsynaptycznej. Ostatnio dominuje pogląd, że jedna z izoform tego enzymu — izoforma γ — jest aktywna po tetanizacji w komórce postsynaptycznej przez kilka minut, podczas gdy izoforma β , występująca w komórce presynaptycznej, zachowuje swoją aktywność nawet przez 1 godzinę (Huang i in. 1992). Wstrzyknięcie do komórki podjednostki katalitycznej kinazy C indukuje wzmocnienie synaptyczne (Hu i in. 1987), podobnie jak zewnątrzkomórkowe podanie aktywatorów enzymu, takich jak estry forbolu (imitujące działanie diacylglicerolu). Odpłukanie estrów forbolu znosi jednak ten efekt wzmocnienia (Malenka i in. 1985).

A. Routtenberg (1986) obserwował wzrost fosforylacji białka B-50 w wyniku wywołania długotrwałego wzmocnienia synaptycznego. W dodatku podwyższony poziom fosforylacji tego białka utrzymywał się nawet po trzech dniach od momentu indukcji LTP. Wiadomo, że białko B-50 jest substratem dla kinazy białkowej C. Ponadto wyniki wielu badań wskazują na to, że PKC wpływa na aktywację receptora NMDA. Przykładem może być zastosowanie estrów forbolu, które selektywnie wzmacniają odpowiedź receptora NMDA w neuronach piramidowych pola CA1 hipokampa (Bliss i Collingridge 1993). Podobnie stymulacja receptorów muskarynowych (cholinergiczných) czy metabotropowych dla glutaminianu, które aktywują kinazę białkową C, także wpływa na wzrost odpowiedzi receptora NMDA (Fisher i in. 1983). Nasuwa się przypuszczenie, że kwas glutaminowy działając na jeden ze swoich receptorów (metabotropowy) może wpływać na aktywację innego receptora (NMDA) poprzez kinazę białkową C. Co więcej, acetylocholina i inne neuroprzekąźniki, które odgrywają ważną rolę

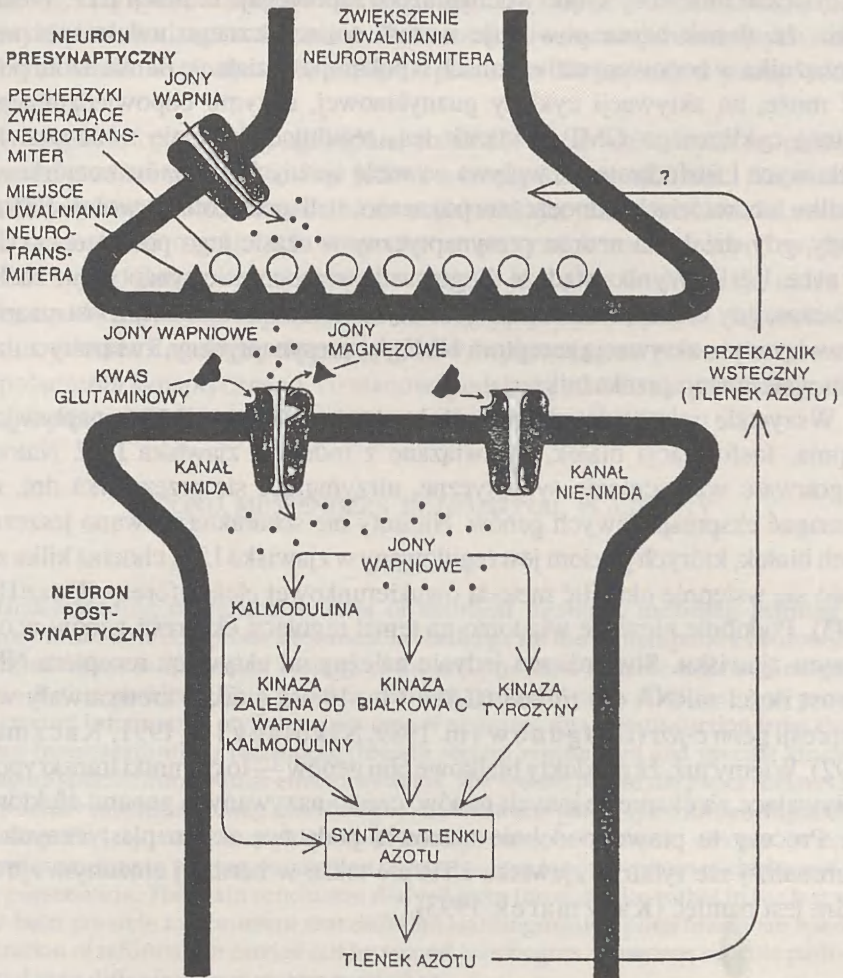
w procesach pamięci, mogą modulować szlak NMDA poprzez PKC. Jeśli PKC wzmacnia odpowiedź receptora NMDA, a poziom aktywacji tego receptora określa próg indukcji LTP, to neuroprzekazniki, które aktywują PKC powinny redukować ten próg. Hipoteza ta została ostatnio potwierdzona. Zastosowanie selektywnego agonisty receptora metabotropowego dla L-glu (trans-ACPD) łącznie z taką tetaniczną stymulacją, która indukuje jedynie krótkotrwałe wzmocnienie synaptyczne (STP), powoduje wywołanie LTP. Ta metabotropowa forma LTP jest blokowana przez antagonistów receptora NMDA i inhibitory kinazy białkowej C (Bliss i Collingridge 1993).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że jakkolwiek aktywacja kinazy białkowej C nie jest wystarczająca do samej indukcji LTP, to wydaje się być konieczna do zamiany STP w LTP. Proces ten może wymagać złożonej aktywacji receptorów kilku typów (glutaminianowych: NMDA i metabotropowych oraz cholinergicznym). Dopiero zastosowanie bardziej selektywnych inhibitorów PKC pozwoli na sprawdzenie tej hipotezy.

Innym wtórnym przekaznikiem działającym podczas długotrwałego wzmocnienia synaptycznego jest kinaza zależna od kalmoduliny i wapnia — CaM II. Wstrzyknięcie do komórek piramidowych pola CA1 hipokampa nieselektywnego inhibitora kinazy — H-7 lub antagonisty kalmoduliny (kalmidazolu) znosi zjawisko LTP (Malenka i in. 1989). Podobny efekt wywołuje zastosowanie syntetycznych peptydów, które działając jako antagoniści kalmoduliny znoszą zdolność do fosforylacji białek przez kinazę CaM II (Kelly i in. 1988). Ostatnio przeprowadzone badania, w których wykorzystano techniki inżynierii genetycznej, dostarczyły nowych ciekawych informacji. Okazuje się, że usunięcie genu kodującego izoformę α kinazy CaM II, która obficie występuje w postsynaptycznych zakończeniach nerwowych, kilkakrotnie osłabia, chociaż nie znosi zupełnie, zdolność do wytwarzania LTP (Silva i in. 1992). Autofosforylowana forma kinazy CaM II nie wymaga obecności jonów wapnia i w rezultacie pozostaje ciągle aktywna (Kato i Fujisawa 1991). Stąd też zrodziło się przypuszczenie, że enzym ten może stanowić swoistą pamięć molekularną, która zarejestrowała wystąpienie chwilowego wzrostu stężenia jonów wapnia (Lisman i Goldring 1988). Niestety jak dotąd nie stwierdzono, żeby aktywacja receptora NMDA wpływała na poziom ufosforylowanej formy CaMK II w komórce.

Znacznie mniej wiadomo o roli innych kinaz w zjawisku LTP. Stwierdza się na przykład, że poziom cyklicznego AMP wzrasta w sposób zależny od aktywacji receptora NMDA, co sugeruje udział kinazy A w opisywanym zjawisku (Bliss i Lynch 1988). Ponadto kinaza A reguluje napływ wapnia przez kanał jonowy związany z niektórymi podjednostkami receptorów jonotropowych dla glutamianu typu nie-NMDA (tak zwanego receptora kainianowego) (Keller i in. 1992). Z kolei za udziałem kinazy tyrozyny w powstawaniu długotrwałego wzmocnienia synaptycznego przemawiają wyniki badań, w których wykazano, że aktywacja receptora NMDA prowadzi do fosforylacji na tyrozynie kinazy MAP-2 (Bading

Greenberg 1991). Ponadto zastosowanie substancji blokujących działanie kinazy tyrozyny (takich jak lavendustin A i genisteina) uniemożliwia wywołanie LTP na skrawkach hipokampa (O'Dell i in. 1991). Ostatnio E. R. Kandel wraz ze współpracownikami wykazali, że u myszy z usuniętym selektywnie genem kodującym podbłonową kinazę tyrozynową zwaną *fyn* występuje zaburzenie wywołania LTP. Co ciekawe, mutacje w genach kodujących inne kinazy tyrozynowe (*src*, *yes*, *abl*) nie wpływały na wywołanie LTP (Grant i in. 1992).



Rys. 2. Schemat procesów biochemicznych związanych z powstawaniem długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w hipokampie szczura. Kandel E. R., Hawkins R. D., Świat Nauki, 1992, 11, 58 (zmienione).

Indukcja LTP przebiega zatem w sposób następujący (rys. 2). W wyniku depolaryzacji komórki postsynaptycznej napływają jony wapniowe, które aktywują przekaźniki wtórne — kinazy białkowe. Natomiast utrzymywanie się LTP jest

spowodowane zwiększeniem uwalniania neuroprzebieżników z neuronu presynaptycznego. Musi zatem istnieć jakiś czynnik będący łącznikiem między komórką post- i komórką presynaptyczną. Większość badaczy podziela pogląd, że takim czynnikiem, spełniającym wymagania wstecznego przebieżnika w zjawisku LTP, może być tlenek azotu (Garthwaite 1991, O'Dell i in. 1991). Tlenek azotu powstaje z argininy w reakcji katalizowanej przez enzym — syntazę tlenku azotu, który, co warto podkreślić, do swej aktywności wymaga kalmoduliny i wapnia. Specyficzne inhibitory syntazy tlenku azotu zapobiegają indukcji LTP. Wiadomo także, że tlenek azotu powoduje wzrost spontanicznego uwalniania neuroprzebieżnika w hodowanych neuronach hipokampa. Działanie tlenku azotu polega, być może, na aktywacji cykazy guanylanowej, enzymu odpowiedzialnego za syntezę cyklicznego GMP. Związek ten, regulując działanie swoistych kinaz białkowych i fosfodiesteraz, wpływa na wiele ważnych procesów komórkowych. W kilku laboratoriach jednocześnie pokazano, że tlenek azotu wywołuje LTP tylko wtedy, gdy działa na neuron presynaptyczny w czasie jego pobudzenia (Garthwaite 1991). Wynika stąd, że długotrwałe wzmocnienie synaptyczne zachodzi wówczas, gdy istnieją dwa nakładające się na siebie mechanizmy: postsynaptyczny, związany z aktywacją receptora NMDA i presynaptyczny, związany z działaniem wstecznego przebieżnika.

Wszystkie opisane dotąd procesy: aktywacja receptora NMDA, napływ jonów wapnia, fosforylacja białek, są związane z indukcją zjawiska LTP. Natomiast długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, utrzymujące się przez kilka dni, może wymagać ekspresji nowych genów. Niestety nie scharakteryzowano jeszcze nowych białek, których poziom jest regulowany w zjawisku LTP, chociaż kilka z nich udało się wstępnie określić metodą dwukierunkowej elektroforezy (Fazell i in. 1993). Podobnie niewiele wiadomo na temat regulacji ekspresji genów w opisywanym zjawisku. Stwierdzono jedynie zależność od aktywacji receptora NMDA wzrost ilości mRNA dla *zif/268* (Cole i in. 1989), a także krótkotrwały wzrost ekspresji genu *c-fos* (Dragunow i in. 1989, Nikolaev i in. 1991, Kaczmarek 1992). Wiemy już, że produkty białkowe obu genów — to czynniki transkrypcyjne, wpływające na ekspresję innych genów, często nazywanych genami efektorowymi. Procesy te prawdopodobnie stanowią podstawę zmian plastycznych sieci neuronalnej nie tylko w zjawisku LTP, ale także w bardziej złożonym zjawisku jakim jest pamięć (Kaczmarek 1993).

PODSUMOWANIE

Jeszcze do niedawna wielką zagadką dla neurobiologów były procesy związane z uczeniem się i pamięcią. Chociaż wysuwano hipotezy łączące te procesy ze zmianami morfologicznymi i fizjologicznymi w obrębie złączy synaptycznych, to jednak nie dyskutowano ich podłoża molekularnego (Hebb 1949, Konorski 1948). Obecnie wiadomo, że pobudzenie komórki nerwowej, objawiające się

zmianą jej potencjału błonowego, wywołuje szereg reakcji biochemicznych zachodzących w cytoplazmie, które prowadzą do uwolnienia swoistego neuroprzekąźnika (tzw. zwanego przekąźnika pierwszorzędowego). Neuroprzekąźnik łączy się ze swoim receptorem na błonie komórki docelowej i aktywuje swoiste przekąźniki wtórne, które znowu poprzez kaskadę procesów biochemicznych, przenoszą sygnał do jądra komórki nerwowej. Wydaje się, że kluczową rolę w przekąźnictwie wtórnym odgrywają jony wapniowe i cykliczny AMP, ponieważ powodują aktywację kinaz białkowych, enzymów odpowiedzialnych za procesy fosforylacji zachodzące w komórce. Zastosowanie substancji blokujących działanie kinaz białkowych ujawniło związek procesów fosforylacji z plastycznością neuronalną.

W artykule tym szerzej omówiono działanie kinaz białkowych na poziomie wtórnego przekąźnictwa. Mówiąc jednak o trwałych zmianach sieci neuronalnej, związanych z integracją różnych informacji docierających ze środowiska, należało także wspomnieć o roli tych enzymów w procesach zachodzących w jądrze komórkowym. Coraz więcej danych wskazuje na to, że fosforylacja może być konieczna do aktywacji czynników transkrypcyjnych, uważanych za przekąźniki trzeciorzędowe. Regulując ekspresję genów, wpływają one pośrednio na wzrost siły połączenia synaptycznego, co stanowi podstawę utrwalania powstałego śladu pamięciowego (Skangiel-Kramska i Kaczmarek 1992)

SECOND MESSENGERS IN NEURONAL PLASTICITY

Summary

Understanding of molecular bases of neuronal plasticity, including learning and memory formation, comprises a formidable challenge for the contemporary neuroscience. Recent advances in molecular biology of the cell provided suitable tools and models to approach this problem. This paper is divided into two parts. The first one provides background information on the main routes of neuronal signal transduction from the cell surface (neurotransmitter receptors), through second messengers and specific kinases to setting up specific intracellular effector systems. The second part of the paper reviews most recent achievements in linking specific signal transduction pathways with neural plasticity, as exemplified by three model systems: strengthening of synaptic efficacy in *Aplysia californica* neurons in culture, acquisition of passive avoidance response in chicks and long term potentiation. The main conclusion derived from these studies is that in the last years it has been possible to document that different learning-related phenomena are based on integration of information carried out by second messengers. However, specific pathways utilized may differ from one system to another.

LITERATURA

- Akers R. F., Lovinger D. M., Colley P. A., Linden D. J., Routtenberg A., 1986. *Translocation of protein kinase C activity may mediate hippocampal long-term potentiation*. Science, 231, 587-589.

- Anokhin K. V., Mileusnic R., Shamakina J. Y., Rose S. P. R., 1991. *Effects of early experience on c-fos gene expression in the chick forebrain*. Brain Res., 544, 101–107.
- Bading H., Greenberg M. E., 1991. *Stimulation of protein tyrosine phosphorylation by NMDA receptor activation*. Science, 253, 912–913.
- Barańska J., 1992. *Rozpad fosfolipidów a przekazywanie informacji w komórce*. Polskie Towarzystwo Biochemiczne, Warszawa.
- Berridge M., Irvine R. F., 1989. *Inositol phosphates and cell signalling*. Nature (London), 341, 197–205.
- Bliss T. V. P., Collingridge G. L., 1993. *A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus*. Nature (London), 361, 31–39.
- Bliss T. V. P., Lomo T., 1973. *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. J. Physiol., 232, 331–356.
- Bliss T. V. P., Lynch M. A., 1988. *Long-term potentiation of synaptic transmission in the hippocampus: Properties and mechanisms*. Neurology and Neurobiology. Allan R. Liss, Inc., New York, 35, 3–72.
- Bourne H. R., Nicoll R., 1993. *Molecular machines integrate coincident synaptic signal*. Cell, 72/Neuron, 10 (Suppl.), 65–75.
- Cherkin A., 1969. *Kinetics of memory consolidation: Role of amnesic treatment parameters*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 63, 1094–1100.
- Chin G. J., Vogel S. S., Elste A. M., Schwartz J. H., 1990. *Characterization of synaptophysin and G protein in synaptic vesicles and plasma membrane of Aplysia californica*. Brain Res., 508, 265–272.
- Cole A. J., Staffen D. W., Baraban J. M., Worley P. F., 1989. *Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation*. Nature (London), 340, 474–476.
- Comardo J. S., Schuster M. J., Siegelbaum S., 1986. *Modulation of a potassium channel in Aplysia sensory neurons: Role of protein phosphorylation*. Molecular Aspects of Neurobiology, Berlin-Heidelberg, 106–112.
- Dash P. K., Karl K. A., Colicos M. A., Prywes R., Kandel E. R., 1991. *cAMP response element-binding protein is activated by Ca^{2+} /calmodulin as well as cAMP-dependent protein kinase*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 5061–5065.
- Dragunow M., Abraham W. C., Goulding M., Mason S. E., Robertson H. A., Faull R. L. M., 1989. *Long-term potentiation and the induction of c-fos mRNA and proteins in the dentate gyrus of unanesthetized rats*. Neurosci. Lett., 101, 279–280.
- Exton J. H., 1990. *Signalling through phosphatidylcholine breakdown*. J. Biol. Chem., 265, 1–4.
- Fazell M. S., Corbet J., Dunn M. J., Dolphin A. C., Bliss T. V. P., 1993. *Changes in protein synthesis accompanying long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo*. J. Neurosci., 13, 1346–1353.
- Fisher S. K., Klinger P. D., Agranoff B. W., 1983. *Muscarinic agonist binding and phospholipid turnover in brain*. J. Biol. Chem., 258, 7358–7363.
- Garthwaite J., 1991. *Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system*. Trends Neurosci., 14, 60–67.
- Ginty D. D., Bading H., Greenberg M. E., 1992. *Trans-synaptic regulation of gene expression*. Curr. Opin. Neurobiol., 2, 312–316.
- Grant S. G. N., O'Dell T. J., Karl K. A., Stein P. L., Soriano P., Kandel E. R., 1992. *Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in fyn mutant mice*. Science, 258, 1903–1910.
- Hebb D. O., 1949. *The Organization of Behaviour*. Wiley J., New York.
- Henzi V., MacDermott A. B., 1992. *Characteristics and function of Ca^{2+} and inositol 1,4,5-trisphosphate-releasable stores of Ca^{2+} in neurons*. Neuroscience, 46, 251–273.

- Hu G.-Y., Hvalby O., Walaas S. I., Albert K. A., Skjeflo P., Andersen P., Greengard P., 1987. *Protein kinase C injection into hippocampal pyramidal cells elicits features of long term potentiation*. *Nature (London)*, 328, 426–429.
- Huang Y.-Y., Colley P. A., Routtenberg A., 1992. *Postsynaptic then presynaptic protein kinase C activity may be necessary for long-term potentiation*. *Neuroscience*, 49, 819–827.
- Kaczmarek L., 1992. *Expression of c-fos and other genes encoding transcription factors in long term potentiation*. *Behav. Neural. Biol.*, 57, 263–266.
- Kaczmarek L., 1993. *Molecular biology of Vertebrate learning: Is c-fos a new beginning?* *J. Neurosci. Res.*, 34, 377–381.
- Kandel E. R., O'Dell T. J., 1992. *Are adult learning mechanisms also used for development?* *Science*, 258, 243–245.
- Kandel E. R., Schwartz J. H., 1982. *Molecular biology of learning: modulation of transmitter release*. *Science*, 218, 433–443.
- Katoh T., Fujisawa H., 1991. *Autoactivation of calmodulin-dependent protein kinase II by autophosphorylation*. *J. Biol. Chem.*, 266, 3039–3044.
- Keller B. V., Hollman M., Heinemann S., Konnerth A., 1992. *Calcium influx through subunits Glu R1/Glu R3 of kainate/AMPA receptor channels is regulated by cAMP dependent protein kinase*. *EMBO J.*, 11, 891–896.
- Kelly R. B., 1993. *Storage and release of neurotransmitters*. *Cell*, 72/Neuron, 10 (Suppl.), 43–53.
- Kelly P. T., Weinberger R. P., Waxham M. N., 1988. *Active site-directed inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase type II by bifunctional calmodulin-binding peptide*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 4991–4995.
- Konopka D., 1991. *Molekularne i komórkowe podstawy uczenia u Aplysia californica*. *Post. Biol. Kom.*, 18, 227–240.
- Konorski J., 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Lisman J. E., Goldring M. A., 1988. *Feasibility of long-term storage of graded information by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase molecules of the postsynaptic density*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 5320–5324.
- Malenka R. C., Madison D. V., Nicoll R. A., 1986. *Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbol esters*. *Nature (London)*, 321, 175–177.
- Malenka R. C., Kauer J. A., Perkel D. J., Mauk M. D., Kelly P. T., Nicoll R. A., Waxham M. N., 1989. *An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation*. *Nature (London)*, 340, 554–557.
- Malinow R., Madison D. W., Tsien R. W., 1988. *Persistent protein kinase activity underlying long-term potentiation*. *Nature (London)*, 335, 820–824.
- Manzoni O. J. J., Finiels-Marlier F., Sasseti I., Blockaert J., Peuch C., Sladeczek F. A. J., 1990. *The glutamate receptor of the Q_c-type activates protein kinase C and is regulated by protein kinase C*. *Neurosci. Lett.*, 109, 146–151.
- Means A. R., Dedman J. R., 1980. *Calmodulin: An intracellular calcium receptor*. *Nature (London)*, 285, 73–77.
- Mileusnic R., Rose S. P. R., Tillson P., 1980. *Passive avoidance learning results in region-specific changes in concentration of and incorporation into colchicine-binding proteins in the chick forebrain*. *J. Neurochem.*, 34, 1007–1015.
- Montarolo P. G., Golet P., Castellucci V. F., Morgan J., Kandel E. R., 1986. *A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia*. *Science*, 234, 1249–1254.
- Murphy T. H., Worley P. F., Baraban J. M., 1991. *L-type voltage-sensitive calcium channels mediate synaptic activation of immediate early genes*. *Neuron*, 7, 625–635.
- Nikolaev E., Tishmeyer W., Matthies H., Kaczmarek L., 1991. *c-fos protooncogene expression in rat hippocampus and entorhinal cortex following tetanic stimulation of the perforant path*. *Brain Res.*, 560, 346–349.

- Nishizuka Y., 1992. *Intracellular signalling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C*. Science, 258, 607–614.
- O'Dell T.J., Hawkins R.D., Kandel E.R., Arancio O., 1991. *Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: Evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 11285–11289.
- O'Dell T.J., Kandel E.R., Grant S.G.N., 1991. *Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase inhibitors*. Nature (London), 353, 558–560.
- Pinsker H., Kupfermann I., Castellucci V.F., Kandel E.R., 1969. *Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia*. Science, 167, 1740–1742.
- Poddana H., Barańska J., 1991. *Udział polifosfoinozytoli w przetwarzaniu informacji w komórkach*. Post. Biochem., 37, 2–5.
- Rose S.P.R., 1991. *How chicks make memories: the cellular cascade from c-fos to dendritic remodelling*. Trends Neurosci., 14, 390–397.
- Routtenberg A., 1986. *Synaptic plasticity and protein kinase C*. Progr. Brain Res., 211–234.
- Silva A.J., Stevens C.F., Tonegawa S., Wang Y., 1992. *Deficient hippocampal long-term potentiation in α -calcium-calmodulin kinase II mutant mice*. Science, 257, 201–206.
- Simon M.I., Strathmann M.P., Gautam N., 1991. *Diversity of G proteins in signal transduction*. Science, 252, 802–808.
- Skangiel-Kramska J., Kaczmarek L., 1992. *Co nowego w badaniach biochemii pamięci?* Problemy, 550, 35–41.
- Sweatt J.D., Kandel E.R., 1989. *Persistent and transcriptionally-dependent increase in protein phosphorylation in long-term facilitation of Aplysia sensory neurons*. Nature (London), 339, 51–54.
- Ullrich A., Schlessinger J., 1990. *Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity*. Cell, 61, 203–212.
- Wang J.-H., Feng D.-P., 1992. *Postsynaptic protein kinase C essential to induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampal CA₁ region*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 2576–2580.

ANNA GOC

Instytut Biologii, Pracownia Genetyki, Uniwersytet M. Kopernika,
Toruń

MOLEKULARNE MECHANIZMY PLASTYCZNOŚCI KOMÓREK CHROMOCHŁONNYCH

PLASTYCZNOŚĆ KOMÓREK CHROMOCHŁONNYCH

Układ nerwowy charakteryzuje plastyczność polegająca na adaptacyjnej zdolności całych obszarów mózgu, a także pojedynczych komórek, synaps i receptorów do modyfikowania swej specyficznej struktury i funkcji. Najlepiej zbadane przykłady zmian plastycznych dotyczą ontogenezy mózgu, przebudowywania połączeń neuronalnych po urazach i w procesie zapamiętywania.

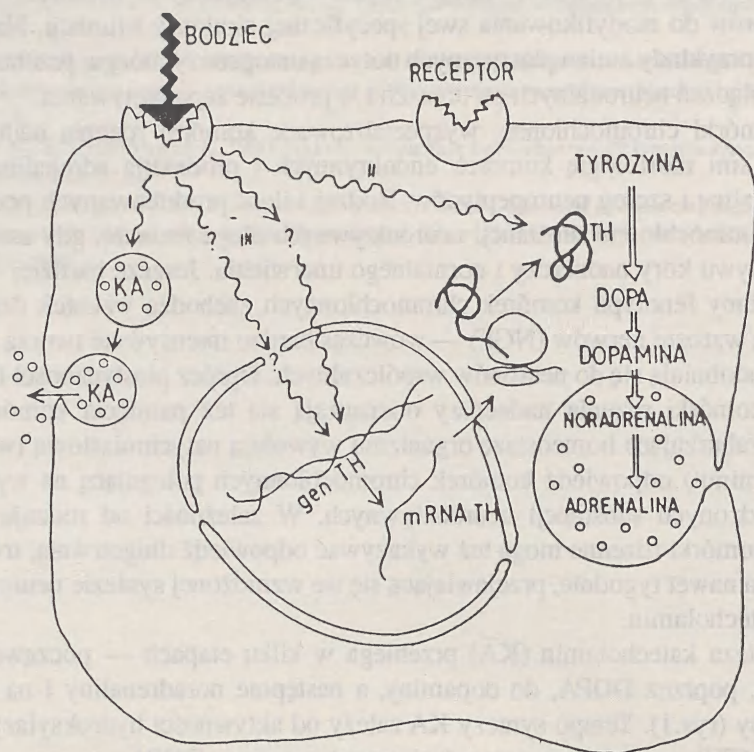
Komórki chromochłonne, wyspecjalizowane komórki rdzenia nadnerczy, mają *in situ* morfologię komórek endokrynnych i produkują adrenalinę bądź noradrenalinę i szereg neuropeptydów. Rodzaj i ilość produkowanych przez komórki chromochłonne substancji neuroaktywnych ulega zmianie, gdy usunąć je spod wpływu kory nadnerczy i normalnego unerwienia. Jeszcze bardziej drastyczne zmiany fenotypu komórek chromochłonnych zachodzą wskutek działania czynnika wzrostu nerwów (NGF) — wówczas bardzo intensywnie tworzą wypustki i upodabniają się do neuronów współczulnych. Oprócz plastyczności fenotypowej, komórki rdzenia nadnerczy odznaczają się też pamięcią komórkową. Bodźce zaburzające homeostazę organizmu wywołują natychmiastową (w ciągu sekund–minut) odpowiedź komórek chromochłonnych polegającą na wyrzucie nagromadzonych substancji neuroaktywnych. W zależności od rodzaju i siły bodźca komórki rdzenne mogą też wykazywać odpowiedź długotrwałą, trwającą godziny a nawet tygodnie, przejawiającą się we wzmożonej syntezie neuropeptydów i katecholamin.

Synteza katecholamin (KA) przebiega w kilku etapach — począwszy od tyrozyny, poprzez DOPA, do dopaminy, a następnie noradrenaliny i na końcu adrenaliny (rys.1). Tempo syntezy KA zależy od aktywności hydroksylazy tyrozynowej (TH), enzymu przeprowadzającego tyrozinę w DOPA.

Natychmiastowej odpowiedzi komórek chromochłonnych (wyrzutowi nagromadzonych KA i przechowywanych wraz z nimi neuropeptydów) towarzyszy również zwiększona *de novo* synteza KA (rys. 1). Odbywa się ona dzięki uprzednio istniejącym cząsteczkom TH, których aktywność w komórce niestymulowanej jest

hamowana przez końcowy produkt syntezy KA. Stymulacja powoduje fosforylację TH. Ufosforylowane cząsteczki TH tracą powinowactwo do blokujących je KA, odzyskują zdolność wiązania kofaktora (czterohydroksybioptyeryny) i aktywność enzymatyczną (Z i g m o n d i in. 1989).

Długoterminowa odpowiedź komórek rdzenia nadnerczy wyraża się pierwotnie wzmoczoną transkrypcją genu kodującego TH (rys. 1). W warunkach stymulacji synteza mRNA dla TH przebiega na kilkukrotnie podwyższonym poziomie, czasami przez wiele godzin. W następstwie translacji mRNA wzrasta w komórkach chromochłonnych ilość białka TH, a jego enzymatyczna aktywność prowadzi do znacznego zwiększenia syntezy KA. Zatem plastyczność komórek rdzenia nadnerczy wymaga istnienia, po pierwsze, systemu przekazywania przenoszących informację o bodźcu z receptora błonowego do jądra komórkowego oraz, po drugie, odbierających tę informację elementów regulatorowych w obrębie genu TH.



Rys. 1. Schemat odpowiedzi komórki chromochłonnej na bodźce naruszające równowagę organizmu. Odpowiedź natychmiastowa i krótkotrwała polega (I) na wyrzuceniu nagromadzonych KA i (II) na syntezie KA dzięki aktywacji istniejącego w komórce enzymu TH. W odpowiedzi długotrwałej (III) przekazanie sygnału z receptora błonowego do jądra prowadzi do wzmocnionej transkrypcji genu TH, a w konsekwencji do intensywnej syntezy KA przez długi czas po zadziałaniu bodźca.

TRANSSYNAPTYCZNE I HORMONALNE DROGI AKTYWACJI GENU TH

Podwyższenie poziomu mRNA TH w komórkach rdzenia nadnerczy obserwowano *in vivo* u szczurów poddanych stresowi zimna (Stachowiak i in. 1985), iniekcjom nikotyny (Stachowiak i in. 1988) czy rezerpiny (Tank i in. 1985, Faucón Biguet i in. 1986). Przecięcie nerwu trzewnego unerwiającego gruczoł nadnerczowy uniemożliwia podwyższenie poziomu mRNA TH pod wpływem zimna (Stachowiak i in. 1986) i rezerpiny (Franklin i in. 1991). Transsynaptyczna stymulacja genu TH zachodzi z udziałem cholinergicznym receptorów nikotynowych (Stachowiak i Goc 1992), jednakże doświadczenia z blokerami receptorów nikotynowych sugerują istnienie także innych cholinergicznym i niecholinergicznym receptorów (Fossom i in. 1991). Izolowane komórki chromochłonne oraz wywodzące się z komórek chromochłonnych nowotworowe linie komórkowe zachowują większość właściwości komórek rdzenia nadnerczy. Badania *in vitro* wykazały, że gen TH jest aktywowany nie tylko za pośrednictwem receptorów nikotynowych (Stachowiak i in. 1990b), ale także receptorów glukokortykoidów (Stachowiak i in. 1990b), NGF (Gizang-Ginsberg i Ziff 1990), epidermalnego czynnika wzrostowego EGF (Lewis i Chikaraishi 1987), angiotensyny (Stachowiak i in. 1990c) i innych neuromodulatorów.

Doświadczenia za pomocą techniki zwanej *run on*, przeprowadzane na izolowanych jądrach komórkowych w warunkach umożliwiających dokończenie uprzednio zapoczątkowanej syntezy mRNA bez możliwości *de novo* inicjacji transkrypcji, dowodzą, że wzrost poziomu mRNA TH w komórkach rdzenia nadnerczy stymulowanych nikotyną (Fossom i in. 1991, Stachowiak i in. 1990a), NGF (Gizang-Ginsberg i Ziff 1990) i angiotensyną (Stachowiak i in. 1990a) jest rzeczywiście wynikiem transkrypcyjnej aktywacji genu TH.

UDZIAŁ WTÓRNYCH PRZEKAŹNIKÓW W AKTYWACJI GENU TH

Ca^{2+} jak i cAMP oraz aktywowane przez nie kinazy białkowe są zaangażowane w odpowiedź komórek chromochłonnych na różnorodne bodźce. Trudno jednakże rozróżnić jaki jest ich udział w krótko- i długoterminowej regulacji syntezy KA.

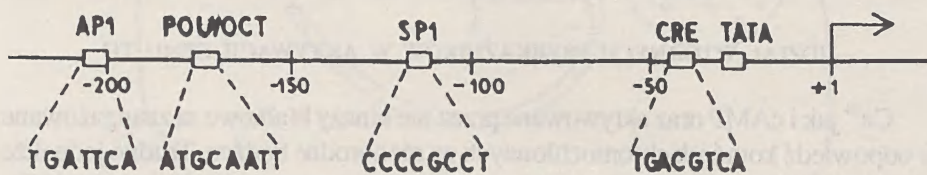
W stymulacji genu TH przez angiotensynę pośredniczą jony wapnia, zarówno wpływające do komórki, jak i uwalniane z wewnątrzkomórkowych zapasów, uruchamiające następnie drogi zależne od kalmoduliny oraz białkowej kinazy C (PKC) (Stachowiak i in. 1990c). Z kolei farmakologiczna depolaryzacja komórek chromochłonnych za pomocą weratrydyny powoduje wzrost ilości mRNA TH niezależnie od zahamowania dróg wapniowych (Stachowiak

i in. 1993). Świadczy to, że transmisja sygnałów stymulujących gen TH zachodzić może na wiele różnych sposobów.

Istnieją dowody, że bezpośrednia stymulacja Ca^{2+} -zależnej PKC (Carroll i in. 1991, Stachowiak i in. 1990c, Vyas i in. 1990) oraz zwiększenie komórkowego stężenia cAMP (Carroll i in. 1991, Fader i Lewis 1990, Lewis i in. 1983, Stachowiak i in. 1990b) wystarczają do podwyższenia poziomu mRNA TH. Dlatego też w badaniach *in vitro* bardzo powszechnie używa się estrów forbolowych (stymulujących PKC) oraz forskoliny (aktywatora cykazy adenylowej) lub 8Br-cAMP czy Bt₂cAMP (pochodnych cAMP) do imitowania bardziej złożonych stymulacji genu TH.

POTENCJALNE ELEMENTY REGULATOROWE GENU TH

Dotychczas wyizolowano i zsekwencjonowano szczurzy (Lewis i in. 1983, 1987), mysie (Iwata i in. 1992), wołowy (D'Mello i in. 1989) i ludzki (Kobayashi i in. 1988, O'Malley i in. 1987) gen TH. Porównanie promotorów, czyli sekwencji poprzedzających rejon kodujący, wykazało, że istnieje 74%–94% homologia na odcinku 260 par zasad przed miejscem startu transkrypcji genów TH z różnych gatunków ssaków (Camb i in. 1989, D'Mello i in. 1989, Iwata i in. 1992). Wśród sekwencji dobrze zachowanych w toku ewolucji w genie TH znajdują się ciągi 7–8 nukleotydów znane z tego, że w innych genach eukariotycznych pełnią rolę elementów regulatorowych. Sekwencje regulatorowe są miejscami wiązania czynników transkrypcyjnych — białkowych czynników zwiększających lub zmniejszających wydajność transkrypcji. Obecność takich sekwencji w genie TH, a zwłaszcza ich dobre zachowanie w toku ewolucji, pozwala przypuszczać, że odgrywają one rolę w regulacji aktywności transkrypcyjnej tego genu. Rysunek 2 ilustruje rozmieszczenie potencjalnych miejsc regulatorowych występujących w promotorach wszystkich zbadanych genów TH.



Rys. 2. Schemat rozmieszczenia potencjalnych elementów regulatorowych genu TH. +1 — miejsce startu transkrypcji. Sekwencje położone na lewo od miejsca startu transkrypcji są numerowane kolejno ze znakiem minus. TATA — bogata w pary A-T sekwencja biorąca udział w inicjacji transkrypcji genów eukariotycznych. AP1, POU/OCT, SP1, CRE — miejsca prawdopodobnego wiązania znanych czynników transkrypcyjnych (poniżej podano sekwencję nukleotydową tych miejsc). Schemat sporządzono na podstawie sekwencji mysiego (Iwata i in. 1992), szczurzego (Lewis i in. 1987), wołowego (D'Mello i in. 1989) i ludzkiego (Kobayashi i in. 1988) genu TH.

Określenie roli poszczególnych sekwencji w rzeczywistej regulacji genu jest możliwe dzięki metodom biologii molekularnej. Po pierwsze, kompleksy białko-DNA wędrują w czasie elektroforezy z mniejszą prędkością niż to samo „nagie” DNA. Właściwość tą wykorzystuje się w metodzie *gel shift* do badania zdolności znakowanego radioaktywnie fragmentu DNA zawierającego badaną sekwencję do wiązania białek jądrowych lub znanych czynników transkrypcyjnych. Po drugie, badaną sekwencję łączy się z tak zwanym genem reporterowym (np. bakteryjnym genem CAT — acetylotransferazy chloramfenikolu lub genem lucyferazy z robaczka świetojańskiego) kodującym łatwy do ilościowego oznaczenia produkt. Aktywność produktu genu reporterowego w ekstraktach komórek, do których wprowadzono taki konstrukt, jest miarą aktywności transkrypcyjnej badanej sekwencji DNA. Po trzecie, można *in vitro* mutować badaną sekwencję i badać jej znaczenie w doświadczeniach opisanych w punkcie 1 i 2.

PODSTAWOWA AKTYWNOŚĆ GENU TH

W tkankach, w których zachodzi synteza KA, gen TH stale ulega transkrypcji na niewysokim poziomie. Mutacje punktowe pozwoliły ustalić, które z sekwencji promotora są istotne dla podstawowej aktywności szczurzego genu TH (Y o o n i C h i k a r a i s h i 1992). Mutacje sekwencji regulatorowych znanych jako elementy: TATA, CRE, AP1 (rys. 1) i częściowo zachodzącej na AP1 symetrycznej sekwencji nazwanej DSE zmniejszają ilość produktu reporterowego genu CAT. Najprawdopodobniej AP1 i DSE współdziałają ze sobą w utrzymywaniu transkrypcji na poziomie podstawowym, jako że oligonukleotyd zawierający sekwencję obydwu tych elementów tworzy z białkami jądrowymi inny kompleks niż każda z tych sekwencji oddzielnie. Oprócz elementów o funkcji aktywatora w szczurzym genie TH stwierdzono też obecność elementu represorowego, czyli hamującego transkrypcję. Jest nim 7-nukleotydomowa sekwencja znajdująca się pomiędzy sekwencjami POU/OCT i SP1 (rys. 1), której mutacja podwyższa niestymulowaną aktywność CAT. Mutacje pozostałych elementów nie wpływają na poziom transkrypcji genu reporterowego w komórkach szczurzego guza chromochłonego PC12.

Badania promotora wołowego genu TH w nienowotworowych wołowych komórkach chromochłonnych potwierdzają istnienie zarówno sekwencji aktywatorowych jak i represorowych istotnych dla podstawowej ekspresji tego genu (G o c i S t a c h o w i a k, 1993).

AKTYWACJA GENU TH POPRZEC ELEMENT CRE

Badanie skróconych sekwencji promotora szczurzego genu TH przyłączonych do reporterowego genu CAT wykazało, że zarówno forskolina (F a d e r i L e - w i s 1990) jak i weratrydyna (K i l b o u r n e i in. 1992) zwiększają aktywność CAT w komórkach guza chromochłonego PC12 dopóki zachowanych jest 60 par

zasad (pz) poprzedzających miejsce startu transkrypcji. Natomiast transkrypcja takich genów, w których pozostawiono tylko 41 pz powyżej miejsca +1 nie jest regulowana ani podwyższonym stężeniem cAMP ani depolaryzacją (F a d e r i Lewis 1990, K i l b o u r n e i in. 1992). W usuniętym fragmencie -60/-42 znajduje się sekwencja CRE (rys.1) występująca w wielu innych genach i odpowiedzialna za regulację tych genów przez cAMP. 60 pz szczurzego promotora genu TH aktywuje też transkrypcję CAT pod wpływem jonoforu wapniowego (K i l b o u r n e i in. 1992). Element CRE wydaje się więc elementem koniecznym dla regulacji szczurzego genu TH przez cAMP i depolaryzację, a także elementem wystarczającym do odpowiedzi na zwiększony poziom Ca^{2+} . Ponieważ jednak jednoczesna stymulacja 8Br-cAMP i weratrydyną powoduje efekt większy niż suma efektów pojedynczych bodźców, wydaje się, że muszą one oddziaływać na sekwencję CRE różnymi drogami (K i l b o u r n e i in. 1992). Udział poszczególnych elementów promotora w regulacji genu TH pod wpływem depolaryzacji był też badany w wołowych komórkach chromochłonnych. W przeciwieństwie do promotora szczurzego genu TH, element CRE wołowego genu nie wystarcza do aktywacji ekspresji genu reporterowego w odpowiedzi na stymulację weratrydyną (S t a c h o w i a k i in. 1993 w druku). Obserwowane różnice mogą wynikać zarówno z międzygatunkowych różnic sekwencji sąsiadujących z zachowanymi w toku ewolucji elementami regulatorowymi, jak i ze zmienionego w nowotworowych komórkach PC12 systemu przekazywania sygnałów.

UDZIAŁ ELEMENTU AP1 W REGULACJI GENU TH

Badanie ilości mRNA genu reporterowego w komórkach PC12, do których wprowadzono sztucznie otrzymane geny zawierające promotor szczurzego genu TH wykazało, że dla stymulacji przez NGF wymagana jest obecność sekwencji -205/-193, to jest elementu AP1. Białka jądrowe komórek PC12 wiążą się z 28 pz fragmentem zawierającym ten rejon. Poziom białka wiążącego 28-nukleotydowy odcinek DNA zwiększa się, jeśli komórki traktować NGF przez godzinę, to znaczy okres wyzwalający maksymalną indukcję promotora genu TH (G i z a n g - G i n s b e r g i Z i f f 1990). Wyniki te wskazują na udział sekwencji AP1 w regulacji aktywności genu TH przez czynnik wzrostu nerwów. Bardzo prawdopodobne, że element AP1 jest też zaangażowany w odpowiedź genu TH na stymulację innych receptorów, lecz jak dotąd brak na to dowodów bezpośrednich. Dowody pośrednie zostaną omówione w następnym paragrafie.

CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE BIORĄCE UDZIAŁ W DŁUGOTERMINOWEJ ODPOWIEDZI KOMÓREK CHROMOCHŁONNYCH

Geny *c-fos* i *c-jun* kodujące białka c-Fos i c-Jun są tak zwanymi genami wczesnej odpowiedzi, których ekspresja jest stymulowana w przeciągu minut po

zadziałaniu bodźca i których produkty (zarówno mRNA jak i kodowane białko) są krótkotrwałe. Białka c-Fos i c-Jun mogą wiązać się w pary (dimery) tworząc czynnik transkrypcyjny AP1, za którego pośrednictwem zachodzi transmisja sygnałów stymulujących PKC. Przeciwciała skierowane przeciwko białkom c-Fos i c-Jun wykrywają także szereg pokrewnych białek, które mogą tworzyć dimery z c-Fos lub c-Jun i między sobą oraz wiązać się z DNA. Dimery różnych białek z rodziny Fos lub Jun mogą oddziaływać na tę samą sekwencję AP1, potęgując bądź osłabiając transkrypcję kontrolowanego genu.

Komórki chromochłonne również odpowiadają na wiele bodźców zwiększoną ekspresją genów rodzin *fos* i *jun*. Nikotyna i angiotensyna, pobudzające główne neuronalne i hormonalne receptory komórek rdzenia nadnerczy, oraz estry forbolowe, stymulujące bezpośrednio PKC, powodują wzrost ilości mRNA *c-fos* i *c-jun* (G o c i in. 1992, S t a c h o w i a k i in. 1990a), przy czym aktywacja genu *c-fos* wyprzedza w czasie aktywację genu TH (G o c i in. 1992). Stymulacja komórek chromochłonnych NGF, nikotyną i angiotensyną w warunkach zablokowanej syntezy białek nie prowadzi do zwiększenia ilości mRNA TH, co sugeruje, że do zaktywowania genu TH niezbędna jest obecność czynników białkowych o szybkim tempie syntezy i degradacji (G i z a n g - G i n s b e r g i Z i f f 1990, G o c i in. 1992).

Ilości białek rodziny Fos i Jun zmieniają się w komórkach rdzenia nadnerczy i komórkach PC12 pod wpływem angiotensyny i nikotyny (S t a c h o w i a k i in. 1990a), NGF (G i z a n g - G i n s b e r g i Z i f f 1990), estrów forbolowych (G o c i in. 1992). Wzorzec zmian jest różny dla różnych bodźców. Ilość niektórych spośród białek Fos i Jun wzrasta bardzo szybko po zadziałaniu bodźca, innych z opóźnieniem, ilość jeszcze innych pozostaje bez zmian. Podwyższony poziom poszczególnych białek utrzymuje się przez różny okres. Można więc przypuszczać, że skład czynnika AP1 zmienia się podczas i po stymulacji receptorów błonowych.

Ekspresja reporterowego genu znajdującego się pod kontrolą 245 pz promotora genu TH wzrasta znacząco w komórkach PC12, do których jednocześnie wprowadzono sekwencje kodujące c-Fos i c-Jun przyłączone do stale aktywnego silnego promotora (G o c i in. 1992). Białka c-Fos i c-Jun w podwyższonej ilości wystarczają więc do aktywacji genu TH, co z kolei sugeruje rzeczywisty udział czynnika AP1 w regulacji genu TH.

Zdolność białek jądrowych komórek PC12 do tworzenia kompleksów z 28 pz fragmentem promotora genu TH zawierającym element AP1 jest hamowana przez przeciwciała anty-c-Fos (G i z a n g - G i n s b e r g i Z i f f 1990). c-Fos lub białka rodziny Fos uczestniczą też w tworzeniu kompleksów z dłuższym fragmentem (-274/+10) promotora genu TH (G o c i in. 1992, G o c i S t a c h o w i a k, 1993). Kompleks białkowy, którego powstawanie, czy to z krótszym czy dłuższym fragmentem promotora, zakłóca przeciwciała anty-c-Fos, tworzą białka komórek kontrolnych i stymulowanych NGF lub angiotensyną (G i z a n g - G i n s b e r g

i Ziff 1990, Goc i Stachowiak, 1993 w druku). Można więc sądzić, że białkowy czynnik AP1 wiążąc się do sekwencji promotora bierze udział zarówno w regulacji podstawowego jak i indukowanego poziomu ekspresji genu TH. Ilość kompleksu białkowego, w skład którego wchodzi czynnik AP1 wzrasta na skutek stymulacji NGF (Gizang-Ginsberg i Ziff 1990), nie zmienia się natomiast pod wpływem pobudzenia receptorów angiotensynowych (Goc i Stachowiak, 1993 w druku). Tak więc mimo, że obydwa bodźce oddziałują na ekspresję genów kodujących AP1 i że AP1 jest zaangażowany w regulację genu TH, sposób ich działania na TH pozostaje specyficzny. Możliwe, że decyduje skład czynnika AP1.

Rola, jaką w regulacji genu TH odgrywa sekwencja CRE, pozwala przypuszczać, że białka wiążące element odpowiadający na zwiększone stężenie cAMP, to znaczy białka CREB, biorą udział w tej regulacji. Czynnik transkrypcyjny CREB działając na tę samą sekwencję może w zależności od stanu ufosforylowania pełnić rolę aktywatora lub represora (Lamph i in. 1990). CREB jest substratem nie tylko dla aktywowanej przez cAMP białkowej kinazy A lecz także dla kinazy zależnej od Ca^{2+} /kalmoduliny (Dash i in. 1991, Sheng i in. 1991). Funkcją białka CREB może więc być integrowanie sygnałów cAMP i Ca^{2+} , co w pełni zgadza się z rolą jaką sekwencja CRE pełni w przypadku genu TH. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że istnieją formy CREB fosforylowane wyłącznie przez PKC (Andrisani i Dixon 1990) oraz że homodimer Jun oraz heterodimer Fos/Jun mogą wiązać i transaktywować sekwencję CRE (Sassone-Corsi i in. 1990). Zwiększa to liczbę potencjalnych dróg, poprzez które czynniki AP1 i CREB regulują aktywność transkrypcyjną genu TH i nie wyklucza udziału innych czynników.

PODSUMOWANIE

Zdolność komórek chromochłonnych do odpowiedzi, dłuższej niż czas działania bodźca ma swoje molekularne podstawy w mechanizmach uczestniczących w regulacji genu TH. Dotychczas poznane mechanizmy wykorzystują systemy transdukcji sygnałów, które doprowadzają do specyficznej dla bodźca aktywacji czynników transkrypcyjnych. Kompleksy białkowe, w skład których wchodzić mogą różne kombinacje czynników transkrypcyjnych, wiążą się do miejsc regulatorowych genu TH aktywując jego transkrypcję. Wzmożona synteza KA jest wynikiem zwiększenia liczby cząsteczek TH na skutek długotrwałej aktywności tego genu. Konwergencja dróg sygnałowych, wielość potencjalnych elementów regulatorowych w promotorze genu TH i ich współdziałanie, a także liczba kombinacji jakie tworzyć mogą białkowe czynniki transkrypcyjne sprawiają, że nie potrafimy jak dotąd odpowiedzieć na wszystkie znaki zapytania z rysunku 1.

MOLECULAR MECHANISMS OF PLASTICITY OF CHROMAFFIN CELLS

Summary

Chromaffin cells are specialized cells of the adrenal medulla producing catecholamines and other neuromodulators. When stimulated (a) they release the stored neuroactive substances in seconds, and (b) they enhanced catecholamine synthesis for hours to weeks. The plasticity of chromaffin cells, i.e. the ability to sustain a response outlasting the duration of the stimulation, involves activation of the catecholamine biosynthetic genes. Transcription of the gene coding tyrosine hydroxylase (TH), the first and rate limiting enzyme in catecholamine synthesis, is elevated both *in vivo* and *in vitro* by many stressors and stimulation of neuronal and hormonal receptors. cAMP- and Ca^{2+} -dependent pathways of signal transduction participate, and sometimes converge, in enhanced synthesis of TH mRNA by activation of transcriptional factors. Several putative sites for their action were found in the promoters of all isolated TH genes. Deletion and point mutation analysis indicated that activatory and repressory elements interact in basal activity of rat and bovine genes. The AP1 site plays a role not only in basal but also in stimulated TH gene transcription. Increased levels of Fos, Jun and related proteins as well as their mRNAs were observed in stimulated chromaffin cells. Activation of *fos* and *jun* genes preceded the elevation of TH mRNA. *Gel shift* experiments revealed that the Fos/Jun (AP1) factor is involved in protein complexes bound to TH promoter fragments. CREB is another candidate for the transcriptional factor playing a role in TH gene regulation. The CRE site present in the TH promoter is responsive not only to [cAMP] but also to [Ca^{2+}] and, in the case of the rat gene, also to depolarization. AP1, CREB and other transcriptional factors may interact in mediating the TH gene regulation in chromaffin cells.

LITERATURA

- Andrisani O., Dixon J. E., 1990. *Identification and purification of a novel 120-kDa protein that recognizes the cAMP-responsive element*. J. Biol. Chem., 265, 3212–3218.
- Cambi F., Fung B., Chikaraishi D. M., 1989. *5' Flanking DNA sequences direct cell-specific expression of rat tyrosine hydroxylase*. J. Neurochem., 53, 1656–1659.
- Carroll J. M., Kim K. S., Kim K. T., Goodman H. M., Joh T. H., 1991. *Effects of second messenger system activation on functional expression of tyrosine hydroxylase fusion gene constructs in neuronal and nonneuronal cells*. J. Mol. Neurosci., 3, 65–74.
- Dash P. K., Karl K. A., Colicos M. A., Prywes R., Kandel E. R., 1991. *cAMP response element-binding protein is activated by Ca^{2+} /calmodulin- as well as cAMP-dependent protein kinase*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 5061–5065.
- D' Mello S. R., Turzai L. M., Gioio A. E., Kaplan B. B., 1989. *Isolation and structural characterization of the bovine tyrosine hydroxylase gene*. J. Neurosci. Res., 23, 31–40.
- Fader D., Lewis E. J., 1990. *Interaction of cyclic AMP and cell-cell contact in the control of tyrosine hydroxylase RNA*. Mol. Brain Res., 8, 25–29.
- Faucon Biguet N., Buda M., Lamouroux A., Samolyk D., Mallet J., 1986. *Time course of the changes of TH mRNA in rat brain and adrenal medulla after a single injection of reserpine*. EMBO J., 5, 287–291.
- Fossum L. H., Carlsson C. D., Tank A. W., 1991. *Stimulation of tyrosine hydroxylase gene transcription rate by nicotine in rat adrenal medulla*. Mol. Pharmacol., 40, 193–202.

- Franklin S. O., Zhu Y.-S., Yoburn B. C., Inturrisi C. E., 1991. *Transsynaptic activity regulates proenkephalin and tyrosine hydroxylase gene expression and the response to reserpine in the hamster adrenal*. Mol. Pharmacol., 40, 515–522.
- Gizang-Ginsberg E., Ziff E. B., 1990. *Nerve growth factor regulates tyrosine hydroxylase gene transcription through a nucleoprotein complex that contains c-Fos*. Genes Develop., 4, 477–491.
- Goc A., Norman S. A., Puchacz E., Stachowiak E. K., Lukas R. J., Stachowiak M. K., 1992. *A 5'-flanking region of the bovine tyrosine hydroxylase gene is involved in cell-specific expression, activation of gene transcription by phorbol ester, and transactivation by c-Fos and c-Jun*. Mol. Cell. Neurosci., 3, 383–394.
- Goc A., Stachowiak M. K., 1993. *Bovine tyrosine hydroxylase gene-promoter regions involved in basal and angiotensin II-stimulated expression in nontransformed adrenal medullary cells*. J. Neurochem., w druku.
- Iwata N., Kobayashi K., Sasaoka T., Hidaka H., Nagatsu T., 1992. *Structure of the mouse tyrosine hydroxylase gene*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 182, 348–354.
- Kilbourne E. J., Nankova B. B., Lewis E. J., McMahon A., Osaka H., Sabban D. B., Sabban E. L., 1992. *Regulated expression of the tyrosine hydroxylase gene by membrane depolarization*. J. Biol. Chem., 267, 7563–7569.
- Kobayashi K., Kaneda N., Ichinose H., Kishi F., Nakazawa A., Kurosawa Y., Fujita K., Nagatsu T., 1988. *Structure of the human tyrosine hydroxylase gene: alternative splicing from a single gene accounts for generation of four mRNA types*. J. Biochem. (Tokyo), 103, 907–912.
- Lamph W. W., Dwarki V. J., Ofir R., Montminy M., Verma I. M., 1990. *Negative and positive regulation by transcriptional factor cAMP response element-binding protein is modulated by phosphorylation*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 4320–4324.
- Lewis E. J., Chikaraishi D. M., 1987. *Regulated expression of the tyrosine hydroxylase gene by epidermal growth factor*. Mol. Cell. Biol., 7, 3332–3336.
- Lewis E. J., Harrington C. A., Chikaraishi D. M., 1987. *Transcriptional regulation of the tyrosine hydroxylase gene by glucocorticoid and cyclic AMP*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 3550–3554.
- Lewis E. J., Tank A. W., Weiner N., Chikaraishi D. M., 1983. *Regulation of tyrosine hydroxylase mRNA by glucocorticoid and cyclic AMP in a rat pheochromocytoma cell line*. J. Biol. Chem., 258, 14632–14637.
- O'Malley K. L., Anhalt M. J., Martin B. M., Kelse J. R., Winfield S. L., Ginn E. I., 1987. *Isolation and characterization of the human tyrosine hydroxylase gene: identification of 5' alternative splice sites responsible for multiple mRNAs*. Biochemistry, 26, 6910–6914.
- Sassone-Corsi P., Ransone L. J., Verma I. M., 1990. *Cross-talk in signal transduction: TPA-inducible factor jun/AP1 activates cAMP-responsive enhancer elements*. Oncogene, 5, 427–431.
- Sheng M., Thompson M. A., Greenberg M. E., 1991. *CREB: a Ca²⁺-regulated transcription factor phosphorylated by calmodulin-dependent kinases*. Science, 252, 1427–1430.
- Stachowiak M. K., Fluharty S. J., Stricker E. M., Zigmond M. J., Kaplan B. B., 1986. *Molecular adaptations in the catecholamine biosynthesis induced by cold stress and sympathectomy*. J. Neurosci. Res., 16, 13–24.
- Stachowiak M. K., Goc A., 1992. *Regulation of gene expression in catecholamine and opioid synthesis in sympathoadrenal system — nuclear mechanisms and second messenger systems*. [W:] G. E. Hollt, J. D. Wood (red.), Advances in the innervation of the gastrointestinal tract. Elsevier, Amsterdam, 251–263.
- Stachowiak M. K., Goc A., Hong J. S., Kaplan B. B., Stachowiak E. K., 1990a. *Neural and hormonal regulation of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells: participation of c-fos and AP1 factors*. Mol. Cell. Neurosci., 1, 202–213.

- Stachowiak M. K., Goc A., Hong J.-S., Poisner A., Jiang H.-K., Stachowiak E. K., 1993. *Regulation of tyrosine hydroxylase gene expression in depolarized nontransformed bovine adrenal medullary cells: Second messenger systems and promoter mechanisms*. *Molec. Brain Res.*, w druku.
- Stachowiak M. K., Hong J. S., Viveros O. H., 1990b. *Coordinate and differential regulation of phenylethanolamine N-methyltransferase, tyrosine hydroxylase and proenkephalin mRNAs by neural and hormonal mechanisms in cultured bovine adrenal medullary cells*. *Brain Res.*, 510, 277–288.
- Stachowiak M. K., Jiang H. K., Poisner A. M., Tuominen R. K., Hong J.-S., 1990c. *Short and long term regulation of catecholamine biosynthetic enzymes by angiotensin in cultured adrenal medullary cells*. *J. Biol. Chem.*, 265, 4694–4702.
- Stachowiak M. K., Sebbane R., Stricker E. M., Zigmond M. J., Kaplan B. B., 1985. *Effect of chronic cold exposure on tyrosine hydroxylase mRNA in rat adrenal gland*. *Brain Res.*, 359, 356–359.
- Stachowiak M. K., Stricker E. M., Zigmond M. J., Kaplan B. B., 1988. *A cholinergic antagonist blocks cold stress-induced alterations in rat adrenal tyrosine hydroxylase mRNA*. *Mol. Brain Res.*, 3, 193–195.
- Tank A. W., Lewis E. J., Chikaraishi D. M., Weiner N., 1985. *Elevation of RNA coding for tyrosine hydroxylase in rat adrenal gland by reserpine treatment and exposure to cold*. *J. Neurochem.*, 45, 1030–1033.
- Vyas S., Faucon Biguet N., Mallet J., 1990. *Transcriptional and posttranscriptional regulation of tyrosine hydroxylase gene by protein kinase C*. *EMBO J.*, 9, 3707–3712.
- Yoon S. O., Chikaraishi D. M., 1992. *Tissue-specific transcription of the rat tyrosine hydroxylase gene requires synergy between an API motif and an overlapping E box-containing dyad*. *Neuron*, 9, 55–67.
- Zigmond R. E., Schwarzschild M. A., Rittenhouse A. R., 1989. *Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation*. *Ann. Rev. Neurosci.*, 12, 415–461.

*ANNA SKOWRON-CENDRZAK*Zakład Immunobiologii Instytutu Farmakologii PAN
Kraków

INTEGRALNOŚĆ UKŁADÓW NERWOWEGO I ODPORNOŚCIOWEGO

WSTĘP

Organizm żywy jest samoorganizującym się układem otwartym o stałej wymianie materialnej ze środowiskiem zewnętrznym, a równocześnie zachowującym swoją odrębność i nienaruszalność, zgodnie z wewnętrzną strukturą informacyjną. Ta dynamiczna równowaga, czyli homeostaza, jest możliwa dzięki mechanizmom przystosowawczym, które działają na zasadzie podporządkowanych sobie nawzajem sprzężeń zwrotnych. Koordynującą rolę w utrzymaniu homeostazy odgrywają układy: nerwowy, wewnątrzwydzielniczy i odpornościowy, dzięki którym podstawowe dla życia parametry (uwzględniając biorytmy) pozostają na względnie stałym poziomie, niezależnie od przypadkowych zmian w środowisku zewnętrznym i wewnętrznym ustroju. Układy nerwowy i wewnątrzwydzielniczy monitorują i kontrolują głównie parametry fizyczne i chemiczne środowiska wewnętrznego, natomiast układ odpornościowy utrzymuje homeostazę biologiczną ustroju. Dla utrzymania homeostazy na wszystkich poziomach organizmu nieodzowny jest przepływ informacji i koordynacja funkcji tych trzech układów.

Związki funkcjonalne układu nerwowego z układem endokrynnym są obecnie oczywiste i stosunkowo dobrze poznane. Klasycznym przykładem tych związków jest oś: podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA). Hormon uwalniany z podwzgórza — kortykoliberyna (CRF) — pobudza przednią część przysadki mózgowej do wydzielania hormonu adrenokorty kotropowego (ACTH), który z kolei stymuluje nadnercza do produkcji kortykosterydów. Ich stężenie w surowicy krwi oddziałuje na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego z podwzgórzem, regulując poziom stężeń hormonu uwalniającego CRF. Podobna regulacja nerwowa występuje również w odniesieniu do innych gruczołów wydzielania wewnętrznego pozostających pod nadrzędnym wpływem hormonów podwzgórza. Anatomicznym potwierdzeniem powiązań występujących pomiędzy układami nerwowym i endokrynnym jest lokalizacja gruczołów dokrewnych przysadki mózgowej i szyszynki w obrębie mózgowia, a ponadto ścisłe połączenie w nadrzędnym gruczole wydzielania wewnętrznego, jakim jest przysadka mózgowa, części ner-

wowej i gruczołowej. Dla podkreślenia wzajemnych oddziaływań obu układów obecnie powszechnie jest stosowany termin — układ neuroendokrynnny.

Od dawna obserwowano również powiązania układu wewnątrzwydzielniczego z układem odpornościowym. Stwierdzono na przykład, że glikokortykosterydy oprócz silnego działania przeciwzapalnego, w istotny sposób hamują komórkowe i humoralne reakcje odpornościowe. Glikokortykosterydy naturalne i syntetyczne, jako jedne z pierwszych leków immunosupresyjnych, znalazły zastosowanie kliniczne w przypadkach nadmiernych (nadwrażliwość) lub niepożądanych reakcji odpornościowych. Z początkiem lat sześćdziesiątych wykorzystano te leki również w transplantologii klinicznej do obniżania reakcji biorców na obce antygenowo przeszczepy nerek. Innym przykładem oddziaływania układu endokrynnego na układ odpornościowy jest ciąża, w przebiegu której wiele hormonów o działaniu systemowym i miejscowym osłabia ogólną reaktywność matki i zapobiega odczynom immunologicznym w obrębie łożyska, stanowiąc tym samym jeden z mechanizmów zabezpieczających przeżycie obcego antygenowo płodu.

Do niedawna uważano jednak, że układ odpornościowy jest w dużej mierze autonomiczny i samoregułujący się. Poznano wewnętrzną regulację układu odpornościowego polegającą na oddziaływaniu przeciwciał na zasadzie sprzężeń zwrotnych, sieci reagujących ze sobą idiotypów i antyidiotypów (patrz niżej), obecności różnych funkcjonalnie subpopulacji komórek regulacyjnych oraz występowaniu mediatorów wewnątrzukładowych — interleukin. Główną funkcją układu odpornościowego jest rozpoznawanie przez komórki immunologicznie kompetentne własnych struktur białkowych i na ich tle rozróżnianie antygenów obcych, przede wszystkim drobnoustrojów chorobotwórczych, a także mutacyjnie zmienionych komórek własnych, stanowiących potencjalne zagrożenie homeostazy ustroju rozrostami nowotworowymi. Swoiste rozpoznanie obcych antygenowo struktur prowadzi do uruchomienia sekwencji zjawisk immunologicznych mających na celu ich neutralizację lub eliminację.

Blizsze poznanie mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego, jak i nagromadzenie obserwacji wskazujących na oddziaływanie układów nerwowego i endokrynnego na procesy odpornościowe, pozwoliło w latach siedemdziesiątych na pierwsze próby czynnościowego i regulacyjnego powiązania trzech układów. Ze względu jednak na bardzo złożone i wielokierunkowe zależności między układami, stwierdzanie prawidłowości we wzajemnych interakcjach i wyciąganie ogólniejszych wniosków napotykało od samego początku na znaczne trudności. Lata osiemdziesiąte przyniosły dalszy postęp badań w tej dziedzinie, określanej obecnie jako neuroimmunologia dla podkreślenia ścisłych związków układu immunologicznego z układem neuroendokrynnym (Besedovsky i in. 1985, Janković 1987, Błałock 1989). Ta nowa interdyscyplinarna dziedzina wiedzy rozwija się bardzo dynamicznie stwarzając pole zarówno dla intelektualnych dociekań poznawczych, jak i dla badań o dużym praktycznym znaczeniu.

Dwustronne oddziaływanie układów neuroendokrynnego i immunologicznego obejmuje również wyższy poziom czynności nerwowych, a mianowicie zależność pomiędzy zjawiskami psychicznymi a odpornością. Ten nowy kierunek badań psychoneuroimmunologicznych jest określany także jako neuroimmunomodulacja. Obserwacje kliniczne od dawna sugerowały, że psychofizyczne bodźce stresowe mogą zwiększać ryzyko zapadalności na choroby zakaźne i nowotworowe. Obecnie wpływ tych bodźców na reaktywność immunologiczną ustroju jest dobrze udokumentowany. Badania z tej dziedziny proponują również racjonalne wytłumaczenie pozornie niewiarygodnych obserwacji, takich jak występowanie odczynów immunologicznych pod wpływem bodźców wzrokowych (np. u osobnika uczulonego na pyłki kwiatowe może wystąpić typowy atak alergiczny na widok sztucznego kwiatu).

Rozpatrując integrację układów nerwowego i immunologicznego należy zwrócić uwagę na podobieństwa — zarówno rozwojowe jak i funkcjonalne — występujące pomiędzy tymi układami. Podobieństwa te dotyczą generowania wyspecjalizowanych komórek, ich różnorodności, liczby i wzajemnych oddziaływań a ponadto procesów rozpoznawania bodźców, uczenia się i pamięci. Na komórkach obu układów stwierdzono występowanie pewnych wspólnych struktur antygenowych (np. antygen Thy-1) oraz ekspresję wielu identycznych receptorów. Komórki obu układów docierają praktycznie do wszystkich części organizmu: komórki nerwowe jako doskonale zintegrowana sieć neuronów, komórki immunologiczne zaś w postaci puli rozproszonych limfocytów nieustannie krążących między chłonką, krwią, tkankami i narządami limfatycznymi.

PODSTAWY ZJAWISK ODPORNOŚCIOWYCH

Podstawową funkcją układu odpornościowego jest rozpoznawanie obcych dla ustroju substancji i komórek (antygenów) i ich niszczenie lub eliminacja. W ten sposób utrzymana zostaje biologiczna homeostaza ustroju. Powstały w procesie ewolucji układ odpornościowy jest odpowiedzialny przede wszystkim za zwalczanie różnego rodzaju zakażeń ustroju: wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych i pasożytniczych, a także za eliminację własnych komórek zmienionych nowotworowo i za odrzucenie obcych antygenowo przeszczepów tkanek i narządów. Nadmierne lub nieprawidłowe odczyny odpornościowe mogą czasem powodować niepożądane zjawiska nadwrażliwości (alergii) na pewne antygeny lub autoimmunizacji, czyli niszczenia własnych, prawidłowych struktur. Układ odpornościowy kręgowców, przede wszystkim ssaków, charakteryzuje się nie tylko precyzyjnym rozpoznaniem i swoistą reakcją na praktycznie każdy potencjalny antygen, lecz także długotrwałą pamięcią immunologiczną. Powtórne zetknięcie się ustroju z tym samym antygenem wywołuje szybszą i silniejszą reakcję ze strony układu odpornościowego. Zjawisko to jest wykorzystywane w szczepieniach ochronnych przeciwko wielu chorobom zakaźnym.

Układ odpornościowy tworzą ośrodkowe narządy limfo- i krwiotwórcze (grasica, szpik kostny), narządy obwodowe (przede wszystkim śledziona i węzły chłonne), skupiska tkanki chłonnej w różnych narządach (na przykład w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i układu oddechowego, w skórze) oraz duża liczba limfocytów krążących pomiędzy tkankami, krwią i chłonką. Do komórek układu odpornościowego zalicza się oprócz limfocytów, także makrofagi i komórki dendrytyczne prezentujące antygeny (APC — antigen presenting cells). Istotny udział w reakcjach odpornościowych biorą także i inne komórki, na przykład granulocyty i komórki tuczne. Komórkami immunologicznie kompetentnymi, czyli zdolnymi do rozpoznawania i swoistego reagowania z antygenami są jedynie limfocyty. Dzieli się one na dwie duże grupy komórek T i B, które różnią się miejscem dojrzewania, antygenami powierzchniowymi i funkcjami w procesach odpornościowych. Limfocyty pochodzą ze szpiku i dojrzewają w ośrodkowych narządach: komórki T w grasicy, komórki B w szpiku kostnym. Osobną grupę limfocytów stanowią naturalne komórki cytotoksyczne (NK — natural killers) zdolne do nieswoistego, spontanicznego niszczenia obcych i własnych komórek zakażonych wirusami lub zmienionych nowotworowo. Limfocyty B są odpowiedzialne za reakcje odpornościowe typu humoralnego, polegające na produkcji i uwalnianiu swoistych przeciwciał (immunoglobulin), które wiążą rozpuszczalne antygeny. Limfocyty T biorą udział w reakcjach typu komórkowego, współdziałają z komórkami B i regulują procesy odpornościowe. W zależności od spełnianych funkcji wyróżnia się subpopulacje limfocytów T, z których najważniejsze to: komórki cytotoksyczne (Tc), pomocnicze (Th), i supresorowe (Ts). Limfocyty Th mają na swojej powierzchni antygen CD4, natomiast limfocyty Tc i Ts — antygen CD8. Antygeny te noszą nazwę antygenów różnicowania.

Odpowiedź typu komórkowego wywołują głównie antygeny drobnoustrojów chorobotwórczych i antygeny występujące na powierzchni obcych komórek, zwane antygenami zgodności tkankowej lub antygenami transplantacyjnymi. Z tych ostatnich najbardziej istotne znaczenie mają antygeny kodowane przez geny głównego układu zgodności tkankowej (MHC — major histocompatibility complex). Układ MHC człowieka nosi nazwę HLA (human leukocyte antigens) i wykazuje duże strukturalne podobieństwa do innych układów MHC u przebadanych gatunków zwierząt. HLA jest skupiskiem ściśle sprzężonych genów na 6 chromosomie, które kodują klasyczne antygeny transplantacyjne klasy I i antygeny klasy II różniące się budową chemiczną i właściwościami biologicznymi. Obie klasy antygenów są glikoproteinami, stanowiącymi integralną część błon komórkowych. Antygeny klasy I występują na powierzchni prawie wszystkich komórek ustroju, natomiast antygeny klasy II — głównie na limfocytach B, makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach nabłonkowych grasicy.

W zależności od relacji antygenów transplantacyjnych w stosunku do ustroju można je podzielić na antygeny autologiczne, syngeniczne, allogeniczne i ksenogeniczne. Antygeny autologiczne, czyli własne antygeny osobnika, i antygeny

syngeniczne, czyli pochodzące od osobnika o identycznej strukturze genetycznej (na przykład bliźnięta jednojajowe), są w zasadzie identyczne i nie wzbudzają reakcji odpornościowych. Natomiast antygeny allogeniczne czyli antygeny innych osobników tego samego gatunku, i antygeny ksenogeniczne pochodzące od osobników różnych gatunków, z reguły wzbudzają silne reakcje odpornościowe u biorców. W transplantologii klinicznej najczęściej są stosowane przeszczepy z niespokrewnionych dawców, czyli przeszczepy allogeniczne, wymagające dla ich przeżycia stosowania u biorców silnej immunosupresji farmakologicznej hamującej nieswoiste procesy odpornościowe.

W szczególnych przypadkach transplantacji może wystąpić reakcja „przeszczep przeciw biorcy” (GVH — graft versus host). Jeśli biorca nie jest w stanie zniszczyć limfocytów obecnych w allogenicznym przeszczepie, limfocyty te jako komórki immunologicznie kompetentne mogą reagować na antygeny transplantacyjne biorcy niszcząc jego komórki i tkanki. W warunkach klinicznych do rozwoju tej reakcji może dochodzić po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego chorym z chorobą popromienną lub niedoborami odpornościowymi. W wielu przypadkach rozwój reakcji GVH prowadzi do śmierci biorcy.

Kontakt układu odpornościowego z antygenem zapoczątkowuje szereg bardzo złożonych procesów komórkowych i molekularnych. Początkiem tych procesów jest rozpoznanie w fazie indukcyjnej „obcości” antygeny przez swoiste receptory na powierzchni limfocytów. Każdy limfocyt zdeterminowany jest do rozpoznania tylko jednego antygeny. W reakcjach typu humoralnego limfocyty B rozpoznają antygen przez wbudowane w błonę komórkową receptory immunoglobulinowe. Tylko nieliczne antygeny (określane jako T-niezależne) mogą bezpośrednio aktywować limfocyty B, które przekształcając się w komórki plazmatyczne wytwarzają przeciwciała reagujące wyłącznie ze wzbudzającymi je antygenami. Synteza przeciwciał skierowanych przeciwko większości antygenów (T-zależnych) wymaga współpracy limfocytów Th z limfocytami B.

Rozpoznanie antygeny przez limfocyty T jest bardziej złożone. Receptory limfocytów T rozpoznają bowiem antygeny, które są związane z cząsteczkami własnego MHC na błonie komórek prezentujących antygen. Zjawisko to nosi nazwę restrykcji genetycznej. Limfocyty T „uczą się” jej w procesie swojego dojrzewania w grasicy. Limfocyty pomocnicze Th, wspomagające odpowiedź zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego, rozpoznają antygen w połączeniu z antygenami klasy II, natomiast limfocyty cytotoksyczne Tc w połączeniu z antygenami klasy I. W rozpoznaniu tym biorą udział antygeny różnicowania: CD4 charakterystyczne dla komórek Th i CD8 występujące głównie na komórkach Tc. Jeśli na powierzchni komórek organizmu znajdują się na przykład obce cząsteczki wirusa, zostają one rozpoznane przez odpowiednie limfocyty w powiązaniu z własnymi antygenami klasy I. Dzięki obecności tych antygenów na zdecydowanej większości komórek ustroju, praktycznie każda komórka zakażona

wirusem może być rozpoznana i zniszczona przez limfocyty T cytotoksyczne, co zapobiega rozszerzaniu się infekcji.

W wyniku kontaktu receptorów z odpowiednimi antygenami limfocyty zostają aktywowane a następnie proliferują (namnażają się) i różnicują się w komórki wykonawcze (komórki plazmatyczne i swoście uczulone limfocyty T) oraz w długo żyjące komórki pamięci immunologicznej. Na każdym etapie reakcji dochodzi do wytwarzania przez komórki licznych, biologicznie czynnych cytokin. Wśród rozpuszczalnych mediatorów ważną grupę stanowią interleukiny regulujące wzrost, dojrzewanie i funkcje wszystkich komórek uczestniczących w procesach odpornościowych. Do mechanizmów immunoregulacyjnych wewnątrz układu odpornościowego należy również zaliczyć wspomagające działanie limfocytów Th oraz hamujący wpływ czynnościowej subpopulacji limfocytów supresorowych Ts i uwalnianych przez nie mediatorów. Limfocyty Ts mogą hamować odpowiedź immunologiczną w sposób antygenowo swoisty lub nieswoisty. W przypadku supresji swoistej limfocyty Ts oddziałują najczęściej hamująco na funkcję limfocytów pomocniczych Th. Innym jeszcze rodzajem samokontroli układu odpornościowego jest oddziaływanie przeciwciał antyidiotypowych. Są to przeciwciała skierowane przeciwko tym częściom receptorów immunoglobulinowych, które swoście wiążą antygen (epitopy). Reakcje antyidiotypowe mogą też dotyczyć receptorów limfocytów T. Mechanizmy regulacyjne wbudowane w układ odpornościowy włączone są ponadto w ogólnoustrojową regulację neuroendokrynną.

CZY MÓZG JEST MIEJSCEM IMMUNOLOGICZNIE UPRIWILEJOWANYM ?

Poznanie wzajemnych dwukierunkowych powiązań między układem nerwowym a odpornościowym utrudniał dodatkowo fakt zaliczenia mózgu jeszcze z końcem lat czterdziestych do tak zwanych miejsc immunologicznie uprzywilejowanych (Medawar 1948). Są to bardzo nieliczne miejsca w organizmie (oprócz ośrodkowego układu nerwowego należą do nich: przednia komora oka, torba policzkowa chomików oraz przynajmniej częściowo łożysko), do których krążące limfocyty jako komórki immunologicznie kompetentne nie mają wolnego dostępu. Miejsca te są odizolowane od układu odpornościowego i tym samym pozbawione nadzoru immunologicznego zarówno ze strony swoście uczulonych limfocytów, jak i komórek NK obdarzonych naturalną cytotoksycznością w stosunku do komórek nowotworowych. W tkance mózgowej zdrowych osobników rzeczywistość nie ma, lub prawie nie ma limfocytów, komórek NK i przeciwciał. W związku z tym doświadczalne przeszczepy allogenicznym i ksenogenicznym tkanek prawidłowych i nowotworowych umieszczone w mózgu przeżywają zazwyczaj dłużej niż wszczepione tym samym biorcom na przykład podskórną czy domięśniowo. Brak naczyń chłonnych w parenchymie mózgu utrudnia występowanie fazy indukcyjnej (afarentnej), natomiast obecność bariery krew – mózg blokuje fazę wyko-

nawczą (eferentną) reakcji odpornościowej. Anatomiczną barierę krew – mózg tworzą: śródbłonek naczyń, błona podstawna i wypustki astrocystów.

Na komórkach mózgu praktycznie nie stwierdza się też normalnie ekspresji osobniczo-swoistych antygenów głównego układu zgodności tkankowej, zarówno I jak i II klasy. Ekspresja antygenów klasy I występuje na prawie wszystkich komórkach somatycznych ustroju z wyjątkiem komórek ośrodkowego układu nerwowego, w których do regulacji ekspresji dochodzi prawdopodobnie na poziomie transkrypcji. W związku z tym teoretycznie wszystkie komórki, oprócz właśnie komórek ośrodkowego układu nerwowego, mogą prezentować obce antygeny na tle własnych cząsteczek MHC klasy I. Według dawnych poglądów również brak w mózgu komórek prezentujących antygen był dodatkowym ważnym argumentem przemawiającym za jego immunologicznym uprzywilejowaniem.

Ostatnie lata przyniosły zasadniczą zmianę poglądów na możliwość występowania reakcji immunologicznych w miejscach, takich jak przednia komora oka, czy mózg (Streilein i in. 1992). Uprzywilejowanie immunologiczne tych miejsc jest jedynie względne i polega na fizjologicznej adaptacji procesów odpornościowych do specyficznego środowiska. Do ponownego zainteresowania się mózgiem w tym aspekcie przyczyniły się zarówno postępy badań w dziedzinie chorób neurologicznych o podłożu autoimmunizacyjnym, do których zaliczamy, na przykład stwardnienie rozsiane, jak również pierwsze kliniczne przeszczepy do ośrodkowego układu nerwowego u ludzi z rozpoznaniem choroby Parkinsona. W chorobie tej dochodzi do niszczenia neuronów dopaminergicznych istoty czarnej i ich połączeń z prążkowiem. W połowie lat osiemdziesiątych pojęto pierwsze — i chyba przedwczesne — próby transplantacji do mózgu tkanek zdolnych do syntezy i uwalniania dopaminy (Backlund i in. 1985, Madrazo i in. 1987). Przeszczepiano albo autologiczną tkankę rdzenia nadnerczy albo allogeniczną tkankę płodową pochodzącą z obszaru śródmózgowia w okolicę głowy jądra ogoniastego i skorupy uzyskując u części chorych okresową poprawę, ale niestety obserwując również przypadki pooperacyjnego głębokiego upośledzenia funkcji OUN.

Drastyczne zmiany pod względem immunologicznym zachodzą w mózgu w przypadkach miejscowych naturalnych lub doświadczalnych urazów, zakażeń i chorób o podłożu autoimmunologicznym. Urazy mechaniczne ośrodkowego układu nerwowego prowadzą do bezpośredniego zniszczenia bariery krew – mózg i tym samym umożliwiają elementom układu odpornościowego dostęp do mózgu. Ale nawet przy nienaruszonej barierze istnieje możliwość przechodzenia uczulonych limfocytów z krwi do tkanek mózgowych (Hickey i in. 1991). Ułatwiającą rolę w tym procesie odgrywają specjalne cząsteczki przylegające (adhezyjne) zaliczane ze względu na swą budowę i funkcje do nadrodziny immunoglobulin lub do rodzin integryn i selektyn (Springer 1990). Cząsteczki te ułatwiają wzajemne przyleganie różnych komórek, jak i przyleganie komórek do białek zewnątrzkomórkowych. Na pobudzonych antygenowo limfocytach wzrasta ekspresja cząste-

czek integryny LFA-1, która wiąże się z ligandem ICAM-1 na komórkach śródbłonna mikronaczyń w OUN. Wzrost ekspresji ICAM-1 w miejscach procesu zapalnego jest związany z wpływem cytokin, głównie interferonu gamma (IFN γ) i czynnika martwicy nowotworu (TNF) (Fabry i in. 1992). Przyleganie limfocytów do komórek śródbłonna za pomocą cząsteczek adhezyjnych umożliwia penetrację komórek układu odpornościowego do tkanek mózgu. Podkreślić należy, że barierę krew – mózg uważa się obecnie za barierę bardziej czynnościową niż anatomiczną.

Stwierdzono również, że reaktywny mikroglej może z powodzeniem pełnić rolę komórek prezentujących antygen. Komórki mikrogleju są pochodzenia mezodermalnego o potencjalnych właściwościach komórek należących do szeregu monocyt/makrofag. Pod wpływem cytokin pochodzenia zarówno obwodowego, jak i miejscowego dochodzi na komórkach mikrogleju do ekspresji antygenów MHC klasy II (Hayes i in. 1987, Thomas 1992). Po domózgowym podaniu na przykład IFN γ , antygeny klasy I pojawiają się przede wszystkim na komórkach nabłonkowych, natomiast antygeny klasy II na komórkach mikrogleju (Sethna i Lampson 1991). W badaniach *in vitro* wykazano, że i astrocysty, zwłaszcza pod wpływem IFN γ , wykazują ekspresję antygenów klasy II i uczestniczą w prezentacji antygenów (Fontana i in. 1984). W mózgu mogą więc występować wszystkie elementy niezbędne do zapoczątkowania i rozwinięcia reakcji immunologicznej.

Wyłania się następujący obraz przebiegu miejscowych reakcji odpornościowych w mózgu. W warunkach prawidłowych mózg jest pozornie miejscem immunologicznie uprzywilejowanym o znikomej obecności elementów układu odpornościowego. Brak naczyń chłonnych i obecność bariery krew – mózg zabezpiecza ośrodkowy układ nerwowy zarówno przed dostępem obcych antygenów z obwodu, jak i przed rozwojem odczynów immunologicznych, które nieustannie zachodzą w innych miejscach organizmu. Musimy pamiętać, że toczące się procesy zapalne i odpornościowe uszkadzają zwykle okoliczne komórki i tkanki prowadząc do zbliznowaceń. W przypadku mózgu proces ten musi być ograniczony do minimum, gdyż nawet niewielkie uszkodzenia mogą powodować poważne zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Przykładem są uszkodzenia występujące pod wpływem odczynów autoalergiczych w stwardnieniu rozsianym lub w zwierzęcym modelu tego schorzenia, czyli w doświadczalnym autoimmunizacyjnym zapaleniu mózgu i rdzenia. Fizjologiczna izolacja mózgu od układu odpornościowego jest więc ze wszech miar korzystna dla ustroju. W przypadku jednak zaistniałych zagrożeń, na przykład dotarcia do mózgu drobnoustrojów chorobotwórczych, komórki mikrogleju podejmują produkcję cytokin, zwłaszcza IL-1, IL-6 i TNF, inicjując miejscowo normalne procesy zapalne i odpornościowe. Co więcej, stwierdzono, że obce antygeny w środowisku mózgu są bardziej immunogenne niż w innych miejscach ustroju (Santos i Valdimarsson 1982). Podanie na przykład albuminy jaja kurzego do płynu mózgowo-rdzeniowego lub

do tkanek mózgu szczura powoduje większą produkcję swoistych przeciwciał w porównaniu z podaniem tego samego antygeny dożylnie lub podskórnym (Gordon i in. 1992). Być może prezentacja antygeny przez odpowiednie komórki (APC) w mózgu silniej stymuluje limfocyty B do produkcji przeciwciał. Mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze wyjaśniony.

W przypadkach poważnej niewydolności układu odpornościowego mogą również występować zmiany neurologiczne. Wrodzone niedobory odpornościowe lub nabyta systemowa immunosupresja związana z pewnymi infekcjami wirusowymi (np. HIV-1), rozrostami nowotworowymi (chłoniak), radioterapią czy stosowaniem leków (np. cyklosporyna podawana chorym po przeszczepach narządowych) prowadzą często do zwiększonej podatności mózgu na infekcje i nowotwory oraz do miejscowych zaburzeń naczyniowych i metabolicznych (Smith i in. 1992). Podobnie w warunkach doświadczalnych wywołanie u szczurów systemowej reakcji komórkowej typu „przeszczep przeciw biorcy”, która przypomina spontaniczne procesy autoimmunizacyjne, prowadzi do przepuszczalności bariery krew – mózg i do związanej z tym penetracji limfocytów oraz do zwiększonej ekspresji antygenów MHC na komórkach mózgu (Hickey i Kimura 1987).

DROGI WZAJEMNEGO ODDZIAŁYWANIA UKŁADÓW NEUROENDOKRYNNEGO I IMMUNOLOGICZNEGO

Liczne dowody wskazywały, że mechaniczne, chemiczne i elektryczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego — zwłaszcza w okolicach podwzgórza i hipokampa — wpływają na zmiany w pierwotnych i wtórnych narządach limfatycznych oraz na procesy odpornościowe, szczególnie związane z funkcją limfocytów T (Cross i in. 1980). Uszkodzenia podwzgórza prowadzące zwykle do zahamowania różnych przejawów immunoreaktywności sugerowały udział wegetatywnego układu nerwowego i układu wewnątrzwydzielniczego w zjawiskach immunoregulacji. Z drugiej strony w przebiegu reakcji odpornościowych stwierdzono wyraźne elektrofizjologiczne zmiany w mózgu.

UNERWIENIE NARZĄDÓW LIMFATYCZNYCH

Obecnie wiemy, że przekazywanie sygnałów między układami neuroendokrynnym i odpornościowym odbywa się przy udziale autonomicznego układu nerwowego i poprzez bogaty zestaw hormonów, neuromediatorów i immunomediatorów. Jedną z dróg bezpośredniego oddziaływania ośrodkowego układu nerwowego na układ odpornościowy jest obecność zakończeń nerwowych układu wegetatywnego w tkankach i narządach limfatycznych. Układ immunologiczny jest identyfikowany anatomicznie z układem chłonnym. Bogate unerwienie występuje zarówno w ośrodkowych (grasica, szpik kostny), jak i obwodowych (śledziona, węzły chłonne) narządach limfatycznych, stanowiąc morfologiczne

potwierdzenie funkcjonalnej integracji układów nerwowego i immunologicznego. Przeważa unerwienie pozazwojowymi włóknami adrenergicznymi, które wydają się być głównym pośrednikiem między mózgiem a układem odpornościowym (Felton i in. 1987). W obwodowych narządach limfatycznych szczególnie obficie są unerwione strefy bogate w limfocyty T, tak zwane strefy T-zależne, na przykład przykorowa część węzłów chłonnych (Ackerman i in. 1987). Za pomocą mikroskopu elektronowego wykazano, że zakończenia nerwowe pozostają często w bezpośrednim kontakcie z limfocytami i makrofagami. Obecność na tych komórkach receptorów β -adrenergicznych pozwala na regulacyjne oddziaływanie noradrenaliny — klasycznego neuroprzekaźnika układu współczulnego — na wiele parametrów odpowiedzi immunologicznej, takich jak aktywacja, proliferacja i migracja limfocytów oraz synteza i uwalnianie przez komórki układu odpornościowego różnych biologicznie aktywnych cytokin.

W narządach limfatycznych stwierdzono także obecność zakończeń nerwowych cholinergicznym i peptydergicznym oraz występowanie na limfocytach odpowiednich receptorów umożliwiających odbieranie bodźców z neuronów (Felton i in. 1985, Plaut 1987). Obecność różnych neuropeptydów o podobnej równoczesnej lokalizacji może w znacznym stopniu modulować oddziaływanie klasycznych neuroprzekaźników. Ogólnie przyjmuje się jednak, że stymulacja adrenergiczna powoduje supresję funkcji odpornościowych, natomiast stymulacja cholinergiczna może aktywować komórki immunologicznie kompetentne. Chirurgiczne lub chemiczne (za pomocą 6-hydroksydopaminy) uszkodzenie układu współczulnego działa najczęściej stymulująco na immunoreaktywność obwodowych limfocytów T, na przykład u myszy zwiększa syntezę przeciwciał oraz wzmacnia skórne odczyny opóźnionej nadwrażliwości (Alito i in. 1985). Unerwienie adrenergiczne sprawuje więc kontrolę nad układem odpornościowym nie dopuszczając do nadmiernych reakcji, często szkodliwych dla ustroju.

Szczególnie ważne jest unerwienie grasicy, która odgrywa istotną rolę w rozwoju prawidłowej immunoreaktywności zarówno typu komórkowego, jak i humoralnego na antygeny grasiczozależne. Niektórzy autorzy sugerują, że obie części układu wegetatywnego — adrenergiczny i cholinergiczny — wpływają regulująco na procesy różnicowania i dojrzewania tymocytów oraz na ich migrację do obwodowych tkanek limfatycznych (Bullock i Moore 1981, Maśliński i in. 1987). Ciekawe doświadczenia dotyczyły implantacji płodowych zawiązków grasicy myszy „nude” (gołych) do przedniej komory oka syngenicznych biorców po jednostronnej chirurgicznej sympatektomii. U myszy „nude” nie dochodzi w ontogenezie do zasiedlania grasicy i dojrzewania limfocytów T i zwierzęta takie uważane są za bezgrasicze. Natomiast w implantacjach zawiązków grasic tych myszy stwierdzono normalną proliferację i różnicowanie tymocytów ale wyłącznie po stronie odnerwionej (Singh 1985). Wyniki te bezpośrednio dowodzą przewagi hamującego wpływu unerwienia adrenergicznego na rozwój grasicy.

WPŁYW NEUROPEPTYDÓW NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

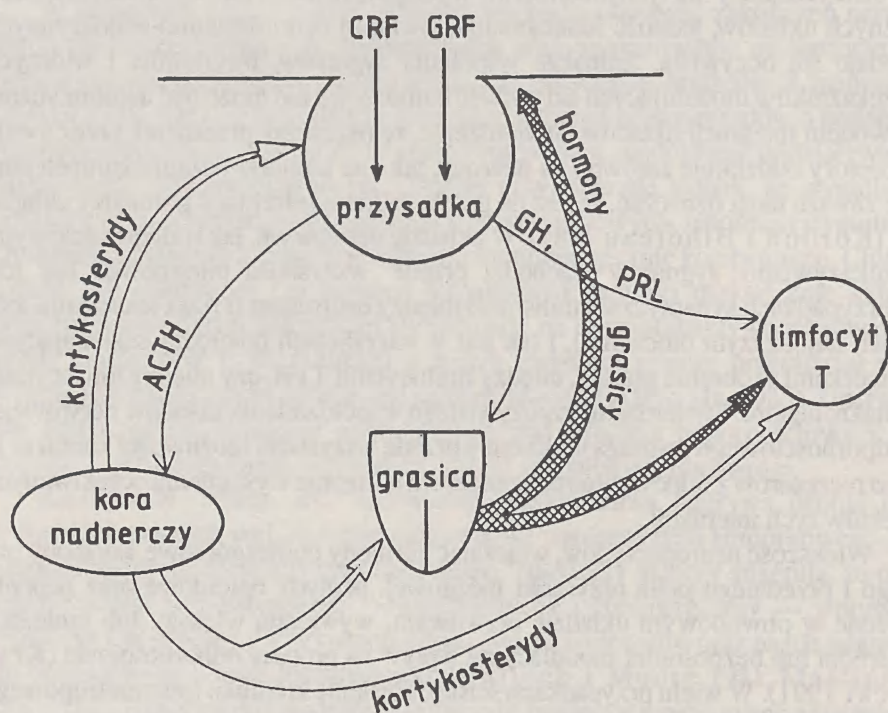
Oprócz unerwienia narządów limfatycznych drugą, ważniejszą nawet drogą wzajemnego oddziaływania obu układów, są bardzo liczne mediatory różnego pochodzenia. Zaliczamy do nich — oprócz omówionych wyżej katecholamin i acetylocholiny — także hormony, neuropeptydy i cytokiny. Najbardziej uderzającym faktem jest produkcja wielu tych samych mediatorów przez komórki należące do różnych układów. I tak liczne neuropeptydy, do których zaliczamy też hormony produkowane przez podwzgórze i przysadkę mózgową, są uwalniane przez aktywowane komórki układu odpornościowego, natomiast pewne cytokiny typowe dla komórek układu immunologicznego, na przykład interleukiny, są produkowane przez komórki układu nerwowego. W połączeniu z tym fakt, że swoiste receptory dla tych mediatorów występują również na większości komórek różnych układów, jedność funkcjonalna powiązań neuro-immuno-endokrynnych wydaje się oczywista. Jednakże wspólnota sygnałów, receptorów i wtórnych przekazywników modulujących aktywność komórkową nie może być automatycznie dowodem integracji układów. Stwierdzenie, że określony przekazywnik przez swoje receptory oddziałuje zarówno na neurony, jak i na komórki immunokompetentne nie zawsze musi oznaczać, że jest on przekazywnikiem informacji pomiędzy układami (Kordon i Bihoreau 1989). W układzie nerwowym, jak i odpornościowym, przekazywanie sygnałów zachodzi przede wszystkim miejscowo. Tak jest w przypadkach synaptycznej transmisji między neuronami (i poza neuronami lecz w ich najbliższym otoczeniu), i tak jest w interakcjach pomiędzy sąsiadującymi komórkami w obrębie grasicy, między limfocytami T i B, czy między limfocytami a makrofagami. Stwierdzenie rzeczywistego współdziałania układów nerwowego i odpornościowego wymaga wykazania przede wszystkim możliwości kontaktu *in vivo* receptorów z odpowiednimi ligandami a następnie wystąpienia oczekiwanych efektów tych interakcji.

Większość neuropeptydów, włączając hormony podwzgórzowe, hormony tylnego i przedniego płata przysadki mózgowej, peptydy opioidowe oraz peptydy obecne w obwodowym układzie nerwowym, wywierają większy lub mniejszy, pośredni lub bezpośredni modulacyjny wpływ na procesy odpornościowe (Krynicki 1991). W wielu przypadkach ściśle określenie kierunku immunotropowego oddziaływania neuropeptydów nie jest jeszcze możliwe ze względu na wzajemne nakładanie się różnych pętli sprzężeń. Ten sam neuropeptyd może też w zależności od stężenia pobudzać lub hamować pewne objawy reaktywności. Przypuszcza się, że usunięcie przysadki mózgowej u zwierząt prowadzi do zaniku grasicy i osłabienia komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej (Nagy i Berczi 1978). Występująca u myszy karłowatych *Snell-Bagg* niedoczynność przysadki, przede wszystkim brak hormonu wzrostu (GH) i prolaktyny (PRL), jest związana z atrofią zarówno grasicy, jak i wtórnie obwodowych tkanek limfatycznych oraz ogólną niewydolnością układu odpornościowego. Podawanie egzogennych hor-

monów GH i PRL przywraca — przynajmniej częściowo — immunokompetencję tych zwierząt lecz jedynie w obecności grasicy. Hormony te oddziałują więc na układ odpornościowy przede wszystkim poprzez stymulację grasicy, a zwłaszcza jej funkcji endokrynnej (Hadden 1992).

Hormony uwalniające podwzgórza wywierają wpływ na układ immunologiczny pośrednio, stymulując produkcję hormonów przedniego płata przysadki mózgowej. I tak, wpływ CRF polega na uwalnianiu hormonu ACTH z przysadki, działającego immunosupresyjnie poprzez sekrecję kortykosterydów z kory nadnerczy. Świadczy o tym fakt, że u zwierząt po adrenalektomii nie obserwuje się immunosupresyjnego działania ACTH. Powiązanie osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (HPA) z układem odpornościowym przedstawia rysunek 1.

podwzgórze



Rys. 1. Interakcje osi HPA z grasicą.

CRF — kortykoliberyna, GRF — somatoliberyna, ACTH — hormon adrenokortykotropowy, GH — hormon wzrostu (somatotropina), PRL — prolaktyna.

Grasica i obwodowe tkanki limfatyczne podlegają immunosupresyjnemu działaniu glikokortykosterydów. Natomiast neuroendokrynną stymulację grasicy zależy przede wszystkim od wpływu hormonu wzrostu a także prolaktyny i być może jeszcze innych neuropeptydów pochodzenia przysadkowego. Z kolei hormony grasicy (np. tymozyna, tymulina) oprócz stymulacji limfocytów oddziałują rów-

niez na podwzgórze i przysadkę. Stwierdzono na przykład, że usunięcie grasicy powoduje obniżenie poziomu ACTH w surowicy i efekt ten może być odwrócony podaniem hormonów grasicy (Gala 1991). Mniej poznany, lecz również udowodniony, jest wpływ hormonu tyreotropowego (TSH) i gonadotropin na układ immunologiczny (Berczi 1988, 1989, Michael i Chapman 1990). Na przykład u myszy karłowatych lepszą odnowę immunokompetencji uzyskuje się podając oprócz hormonów GH i PRL także tyroksynę. Podobnie podanie TSH hamuje objawy immunologicznego starzenia u myszy, działając stymulująco na grasicę (Fabris 1992).

Ważną grupę neuropeptydów oddziałujących na układ odpornościowy stanowią opioidy: endorfiny i enkefaliny, endogenne ligandy receptorów opiatowych (wiążących morfinę i jej pochodne). Przypisuje się im biologiczną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu, w stresie, w znoszeniu bólu oraz w procesach zarówno hormonalnej, jak i komórkowej regulacji układu immunologicznego. To ostatnie działanie jest bardzo złożone i stosunkowo mało poznane (Fischer 1988, Stefano 1989). Opioidy są pochodnymi trzech różnych prohormonów, z których w wyniku przemian potranslacyjnych wywodzi się 18 peptydów działających na ośrodkowy układ nerwowy przez co najmniej trzy rodzaje receptorów i ich podtypy. Jedną z pochodnych prohormonu proopiomelanokortyny (POMC), obok ACTH i innych neuropeptydów, jest β -endorfina. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że jej działanie w zależności od dawki może być albo immunostymulacyjne albo immunosupresyjne. W odpowiednio wysokich stężeniach β -endorfina wzmacnia aktywność komórek NK, proliferację stymulowanych mitogenami limfocytów i syntezę interleukiny 2 (IL-2). W zasadzie zaś niskie jej stężenia wyraźnie hamują wytwarzanie przeciwciał. Stymulujący wpływ β -endorfiny na proliferację limfocytów i produkcję IL-2 zachodzi prawdopodobnie nie poprzez klasyczne receptory opioidowe, gdyż nalokson — swoisty antagonist tych receptorów — nie hamuje obserwowanych efektów. β -endorfina i inne endogenne opioidy wywierają istotny modulujący wpływ na immunoreaktywność, szczególnie w warunkach stresu. Obecnie bada się ich korzystny wpływ u ludzi w przypadkach chorób nowotworowych lub w zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS) (Rabin i in. 1989).

Należy jeszcze przykładowo wymienić substancję P (SP), przedstawiciela innych neuropeptydów obecnych zarówno w ośrodkowym, jak i w obwodowym układzie nerwowym. Ośrodkowe działanie SP jest związane głównie z przenoszeniem bólu, na obwodzie zaś SP jest jednym z mediatorów reakcji zapalnych oraz działa stymulująco na wytwarzanie przeciwciał, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin (IL-1, IL-6, TNF).

WPŁYW CYTOKIN NA UKŁAD NEUROENDOKRYNNY

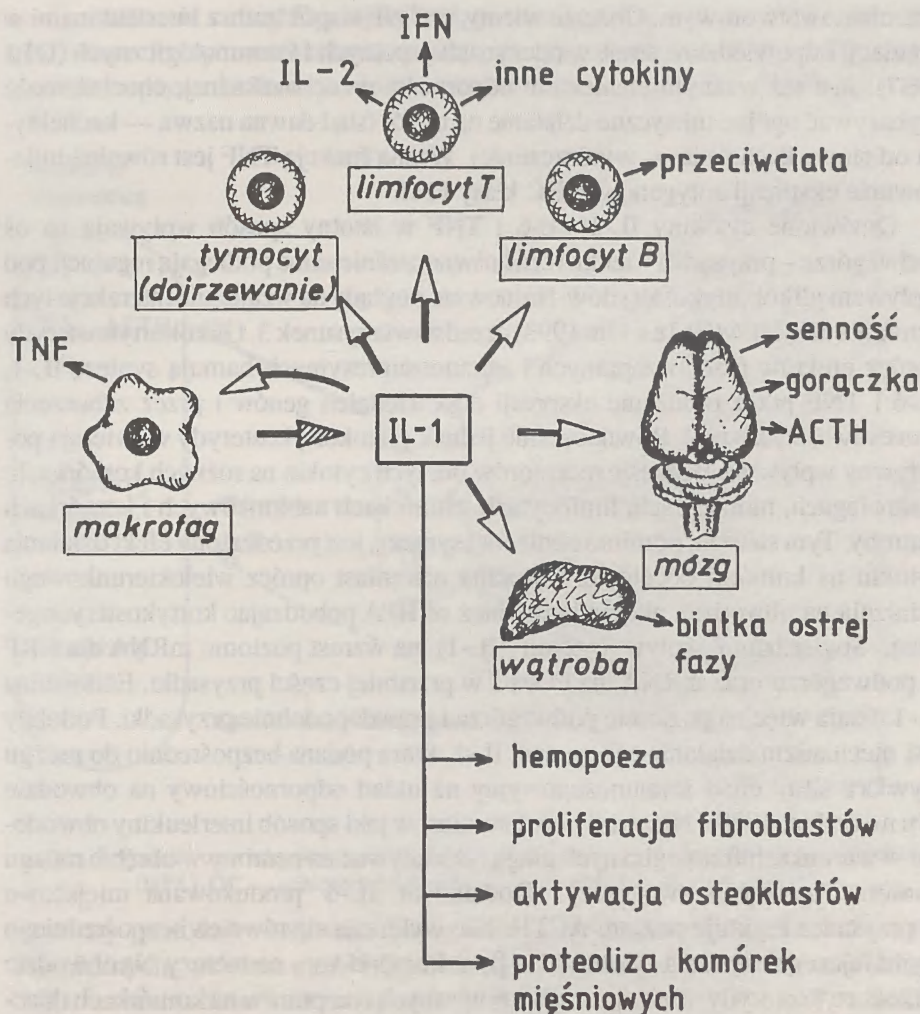
Stymulowane komórki immunokompetentne układu odpornościowego mają zdolność produkcji większości (jeśli nie wszystkich) omówionych powyżej neu-

ropeptydów. Stąd określenie „miniprzysadka” w stosunku do limfocytów, których zadaniem mogłoby być hipotetycznie zapewnienie miejscowej homeostazy w zakresie komplementarnym do osi podwzgórze – przysadka. Równocześnie obecność na tych komórkach swoistych receptorów pozwala na działanie neuro-peptydów w sposób autokryny (czyli na wytwarzające je komórki) i parakryny (czyli na inne komórki znajdujące się w pobliżu). Dla prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego limfocyty i komórki pomocnicze wytwarzają też liczne cytokiny regulujące procesy aktywacji, proliferacji i różnicowania. Wśród nich wyróżnia się interleukiny, które odgrywają szczególną rolę w interakcjach komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Oprócz miejscowych auto- i parakrynych efektów, interleukiny mogą przedostawać się do krążenia i oddziaływać na odległe narządy, w tym także na OUN. Opisano dotychczas ponad 10 interleukin i liczba ich nadal wzrasta.

Centralną rolę w układzie immunologicznym, przede wszystkim w zapoczątkowaniu procesów odpornościowych i zapalnych (indukcja białek ostrej fazy) odgrywa IL-1, która ponadto jest cytokiną o wielorakiej aktywności biologicznej (rys. 2). Nieimmunologiczne oddziaływanie IL-1, na przykład na OUN, wiąże się ze wzrostem ciepłoty ciała (endogenne czynnik gorączkotwórczy wpływający bezpośrednio na ośrodki termoregulacji w podwzgórzu), sennością i brakiem apetytu. Oprócz makrofagów i monocytów, które są głównym źródłem IL-1, również wiele innych komórek ma zdolność wytwarzania tej interleukiny; są to między innymi limfocyty B i aktywowane limfocyty T, komórki NK, mikroglej i astrocyty, komórki Langerhansa, keratynocyty, komórki śródbłonna. Do najefektywniejszych induktorów uwalniania IL-1 należą: endoksyny, wirusy, bakterie, IFN- γ , TNF, TGF- β (transformujący czynnik wzrostu), lektyny. Istnieją dwa rodzaje cząsteczek: IL-1 α i IL-1 β , które są produktami różnych genów, ale wiążą się z tym samym receptorem na powierzchni różnych komórek (Platanias i Vogelzang 1990). Liczne receptory dla IL-1 stwierdzono w wielu rejonach mózgu, w tym także w jądrach wzgórza i podwzgórza. IL-1 jest prawdopodobnie głównym immunomediatozem pośredniczącym w przekazywaniu informacji z układu odpornościowego do układu neuroendokrynnego.

W układzie immunologicznym IL-1 oddziałuje zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, wzbudzając kaskadę dalszych cytokin, zwłaszcza IL-2, IL-4, IL-6, TNF, IFN- γ . Dla procesów odpornościowych najistotniejszy efekt IL-1 polega na indukcji wytwarzania IL-2, zwłaszcza przez limfocyty Th, i równocześnie na indukcji ekspresji receptorów dla tej interleukiny. IL-2 jest czynnikiem wzrostu dla tymocytów, limfocytów T i B oraz indukuje wytwarzanie cytokin i pobudza aktywność cytotoksyczną komórek T i NK. Poziom IL-2 jest wykładnikiem nasilenia procesu odpornościowego.

W wielu przypadkach z IL-1 współdziała IL-6, która jest cytokiną o wielokierunkowym działaniu, regulującą procesy zapalne, immunologiczne i krwiotworzenia. Produkowana jest przez różne komórki, przede wszystkim makrofagi i mono-



Rys. 2. Niektóre właściwości biologiczne interleukiny-1.

cyty, a także limfocyty, komórki śródbłonna oraz mikroglej i astrocyty. W warunkach fizjologicznych IL-6 jest uwalniana także prawdopodobnie przez komórki przedniej części przysadki mózgowej, gdzie dzięki mechanizmom auto- i parakrynnym reguluje sekrecję neuropeptydów, na przykład GH, PRL (Spangelo i in. 1990).

Oprócz interleukin ważną cytokiną w interakcjach układu immunologicznego z układem neuroendokrynnym jest czynnik martwicy nowotworu (TNF), który występuje w dwóch odmianach: TNF- α i TNF- β , kodowanych przez dwa różne geny zlokalizowane w rejonie głównego układu zgodności tkankowej. TNF- α jest produkowany przede wszystkim przez makrofagi i monocyty pod wpływem endotoksyn i IFN- γ , natomiast źródłem TNF- β są limfocyty stymulowane antygenami, IL-2 lub mitogenami. Początkowo wiązano działanie TNF głównie z efektem

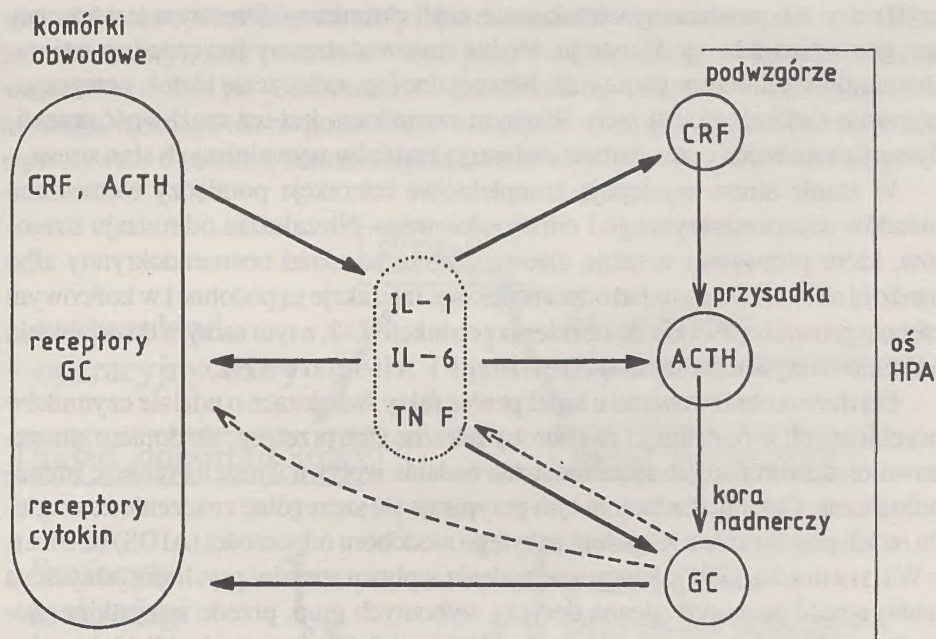
przeciwnowotworowym. Obecnie wiemy, że TNF współdziała z interleukinami w regulacji odpowiedzi na stres, w odczynach zapalnych i immunologicznych (Old 1987). Jest też ważnym elementem odporności przeciwwakaźnej, chociaż może wykazywać ogólne toksyczne działanie na ustrój (stąd dawna nazwa — kachektyka od słowa kacheksja — wyniszczenie). Ważną funkcją TNF jest również indukcja ekspresji antygenów MHC klasy I i II.

Omówione cytokiny IL-1, IL-6 i TNF w istotny sposób wpływają na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza i równocześnie same podlegają regulacji pod wpływem glikokortykosterydów. Najnowsze poglądy na wzajemne interakcje tych cytokin z osią HPA (Falus i in. 1993) przedstawia rysunek 3. Glikokortykosterydy oprócz efektów przeciwzapalnych i immunosupresyjnych hamują syntezę IL-1, IL-6 i TNF przez obniżenie ekspresji odpowiednich genów i przez zaburzenia procesów transkrypcji. Równocześnie jednak glikokortykosterydy wywierają pozytywny wpływ na ekspresję receptorów dla tych cytokin na różnych komórkach: makrofagach, monocytach, limfocytach, komórkach nabłonkowych i komórkach wątroby. Tym samym, pomimo obniżonej syntezy, jest przedłużony efekt działania cytokin na komórki docelowe. Cytokiny natomiast oprócz wielokierunkowego działania na obwodzie, aktywują również oś HPA pobudzając kortykosterydogenzę. Stwierdzono wpływ cytokin (IL-1) na wzrost poziomu mRNA dla CRF w podwzgórzu oraz mRNA dla POMC w przedniej części przysadki. Endogenna IL-1 działa więc na poziomie podwzgórza i prawdopodobnie przysadki. Podobny jest mechanizm działania egzogennej IL-1, która podana bezpośrednio do mózgu wywiera silny efekt immunosupresyjny na układ odpornościowy na obwodzie (Sundar i in. 1989). Nie wiadomo natomiast w jaki sposób interleukiny obwodowe w warunkach fizjologicznych mogą oddziaływać na neurony w obrębie mózgu pomimo bariery krew – mózg. Dodatkowo IL-6 produkowana miejscowo w przysadce reguluje poziom ACTH. Nie wyklucza się również bezpośredniego stymulującego działania cytokin (IL-1 β) na komórki kory nadnerczy. Na obwodzie glikokortykosterydy obniżają ekspresję własnych receptorów na komórkach docelowych, natomiast zwiększają ją cytokiny IL-1, IL-6 i TNF. To wzajemne oddziaływanie glikokortykosterydów, cytokin i swoistych receptorów tworzy sieć neuro-immuno-endokrynną regulującą na różnych poziomach procesy zapalne, infekcyjne i odpornościowe. Przypuszcza się, że i inne interleukiny, szczególnie IL-2 i IL-3, odgrywają pewną rolę w tej regulacji.

PSYCHONEUROIMMUNOLOGIA

Badania behawioralne odgrywają bardzo ważną rolę w poznawaniu fizjologicznych interakcji układów nerwowego i immunologicznego. Jedną z powszechnie stosowanych metod w doświadczalnym badaniu tych interakcji jest oddziaływanie na organizm zwierzęcy bodźców stresowych. W każdym przypadku stres stanowi przynajmniej potencjalne zagrożenie dla utrzymania homeostazy i w odpowiedzi

ustrój uruchamia szereg fizjologicznych procesów mających przeciwdziałać skutkom stresu. Jednym z efektów tych procesów jest modulacja immunoreaktywności. Stres wpływa na funkcje układu odpornościowego poprzez ośrodkowy układ



Rys. 3. Podstawowe interakcje cytokin z osią podwzgórze–przysadka mózgowa–nadnercza (HPA). GC — glikokortykosterydy, → — stymulacja, --> — hamowanie

nerwowy powodując najczęściej obniżenie różnych parametrów reakcji immunologicznych, głównie typu komórkowego. U myszy i szczurów poddanych działaniu stresu obserwowano spadek ogólnej liczby limfocytów i zmiany ilościowe ich subpopulacji, zaburzenia układu fagocytarnego, osłabienie proliferacji limfocytów stymulowanych mitogenami i alloantygenami, obniżenie reakcji cytotoksycznej, opóźnionej nadwrażliwości, aktywności komórek NK, sekrecji cytokin i w mniejszym stopniu produkcji przeciwciał (Monjan 1981, Dantzer i Kelley 1989). U zwierząt poddanych działaniu stresorów w wyniku ogólnej immunosupresji występuje też zwiększona podatność na choroby zakaźne i nowotworowe (Rabin i in. 1989).

Pomimo że immunosupresja jest typowym efektem działania stresu, obserwuje się również przypadki zwiększonej reaktywności immunologicznej zwierząt, na które działają czynniki stresujące. Wzrost ten dotyczyć może zarówno odpowiedzi humoralnej na antygeny T-zależne i T-niezależne, jak i odpowiedzi komórkowej (Monjan i Collector 1976, Weiss i in. 1989). Wpływ stresu na układ odpornościowy jest więc złożony i zależy w dużej mierze od rodzaju i natężenia bodźca stresowego, jego trwania, relacji czasowej w stosunku do przebiegu reakcji

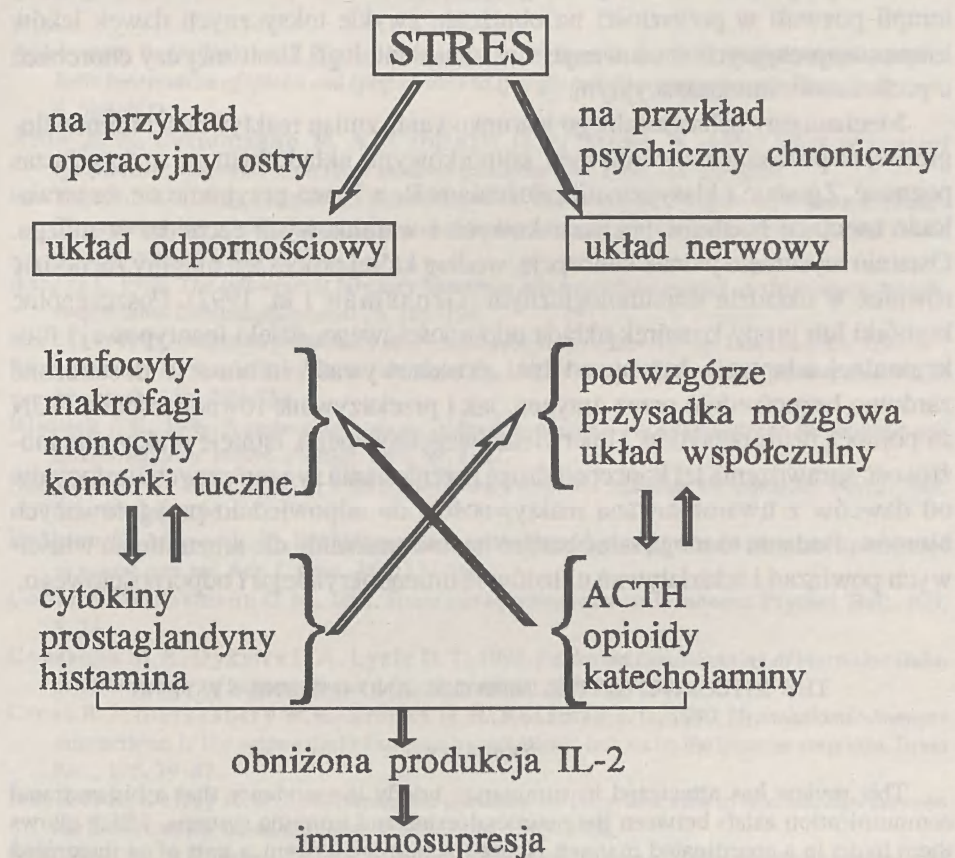
odpornościowej, a także od gatunku, szczepu, wieku i płci badanych zwierząt. Stosowane czynniki stresujące mogą być bardzo różnorodne, od łagodnych, jak na przykład samo wyjmowanie zwierząt z klatek i przetrzymywanie w ręku, do bardzo drastycznych, jak na przykład amputacja kończyny. Stres może być jednorazowy, czyli ostry, lub powtarzany wielokrotnie, czyli chroniczny. Stresorem jest też obcy antygen wprowadzony do ustroju. Można stosować stresory fizyczne (np. unieruchamianie, wymuszone ćwiczenia) lub socjalne (np. zatłoczenie klatek, przegrupowywanie zwierząt różnej płci). Ważnym czynnikiem jest też możliwość przewidywania i unikania przez badane zwierzęta bodźców wywołujących stan stresu.

W stanie stresu występują kompleksowe interakcje pomiędzy elementami układów neuroendokrynnego i odpornościowego. Niezależnie od rodzaju stresorów, które pierwotnie działają albo centralnie na układ neuroendokrynnny albo bardziej obwodowo na układ odpornościowy, interakcje są podobne i w końcowym efekcie prowadzą zwykle do obniżenia produkcji IL-2, a tym samym do osłabienia immunoreaktywności (rys. 4) (DeGiorgi i Altomare 1992).

Od dawna obserwowano u ludzi pewne fakty świadczące o udziale czynników psychicznych w podatności na choroby zakaźne i ich przebieg, ale dopiero stosunkowo niedawno podjęto systematyczne badania wpływu stresu na funkcje immunologiczne. Ostatnio badaniom tym przypisuje się szczególne znaczenie ze względu na ich powiązania z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) (Cohen i Williamson 1991). Klasyczne badania wpływu stresów psychosocjalnych na reaktywność immunologiczną dotyczą wybranych grup, przede wszystkim chorych psychicznie w stanie depresji, ludzi w żałobie po utracie bliskiej osoby, studentów w okresie sesji egzaminacyjnej, przymusowo bezrobotnych i kobiet rozwiedzionych (O'Leary 1990). U osób tych z reguły obserwuje się osłabioną proliferację limfocytów T pod wpływem stymulacji mitogenami oraz zahamowanie aktywności komórek NK. Wydaje się, że ujemny wpływ stresów psychicznych może być nasilony w przypadkach ogólnie mniej sprawnego układu odpornościowego, na przykład u osób w podeszłym wieku czy chorych na AIDS (Kennedy i in. 1989). Z dużą ostrożnością wysuwane są jednak sugestie dotyczące bezpośredniego związku immunosupresji wywołanej stresem z podatnością na choroby infekcyjne i nowotworowe. Ostrożność ta jest uzasadniona między innymi częstszym występowaniem w wymienionych wyżej grupach osób również i innych czynników ryzyka rozwoju choroby, a związanych ze złym odżywianiem, bezsennością, nadmiernym paleniem papierosów czy nadużywaniem alkoholu. Z drugiej strony nie można pomijać również faktów wskazujących, że w wielu przypadkach pozytywne nastawienie chorego jest czynnikiem pomagającym w zwalczaniu choroby.

Bardzo ciekawe obserwacje z dziedziny psychoneuroimmunologii dotyczą możliwości behawioralnego warunkowania procesów odpornościowych. Badania te rozpoczęte jeszcze w latach dwudziestych przez uczniów Pawłowa, doczekały się ponownego, żywego zainteresowania od końca lat siedemdziesiątych (Brittain

Wiener 1985). Podstawą tych doświadczeń jest klasyczna procedura Pawłowa łączenia dwóch bodźców: bezwarunkowego (wywołującego fizjologiczną reakcję ustroju na jego działanie) i warunkowego (pierwotnie neutralnego, powiązanego z bodźcem bezwarunkowym jedynie czasowo). Zwierzętom doświadczalnym wstrzykiwano cyklofosfamid, silny lek o działaniu immunosupresyjnym (bodziec bezwarunkowy), oraz podawano im do picia wodę osłodzoną sacharyną (bodziec warunkowy). Już po jednorazowym połączeniu obu bodźców dochodziło do trwałego, łącznego ich rozpoznawania i następnie samo podanie osłodzonej wody wywoływało u zwierząt immunosupresję ocenianą poziomem przeciwciał, stymu-



Rys. 4. Mechanizmy immunosupresji wywołanej stresem.

lacją limfocytów, reakcją GvH, aktywnością komórek NK i produkcją interleukiny 2. Rozszerzając te doświadczenia zastosowano też inne niż cyklofosfamid środki immunosupresyjne, na przykład surowice limfocytarne oraz używano jako bodźców warunkowych silne bodźce słuchowe i węchowe. Niekiedy wytworzenie asocjacji między bodźcami wymagało nie jednej lecz paru sesji treningowych

(Grossman i in. 1992). Ostatnio wykazano również możliwość osłabienia reaktywności immunologicznej pod wpływem bodźców warunkowych skojarzonych uprzednio z podaniem morfiny (Coussons i in. 1992).

Obecnie jest jeszcze za wcześnie, aby z całą pewnością stwierdzić, że metoda warunkowania reaktywności ustroju (zarówno immunosupresji jak i immunopotencjalizacji) znajdzie zastosowanie kliniczne. Bardzo obiecujące są jednak ostatnio uzyskane wyniki przedłużenia przeżycia przeszczepów serca u szczurów, u których bodziec warunkowy częściowo zastępował podawanie cyklosporyny A — najefektywniejszego obecnie leku immunosupresyjnego (Grochowiec i in. 1991). Wydaje się więc, że połączony efekt behawioralnej i farmakologicznej terapii pozwoli w przyszłości na obniżenie zwykle toksycznych dawek leków immunosupresyjnych stosowanych w transplantologii klinicznej czy chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym.

Mechanizmy behawioralnego warunkowania zmian reaktywności immunologicznej na poziomie molekularnym, komórkowym i układowym nie są dotychczas poznane. Zgodnie z klasycznymi założeniami Pawłowa przyjmuje się, że utrwalenie asocjacji bodźców bezwarunkowych i warunkowych zachodzi w mózgu. Ostatnio wysunięto jednak koncepcje, według której proces ten mógłby zachodzić również w układzie immunologicznym (Grossman i in. 1992). Poszczególne komórki lub grupy komórek układu odpornościowego, dzięki fenotypowej i funkcjonalnej adaptacji, byłyby zdolne „przechowywać” informacje dostarczone zarówno bezpośrednio przez antygen, jak i przekazywane równocześnie z OUN za pomocą neuropeptydów i unerwienia wegetatywnego. Istnieje praktyczna możliwość sprawdzenia tej koncepcji drogą przeniesienia syngenicznych limfocytów od dawców z uwarunkowaną reaktywnością do odpowiednio przygotowanych biorców. Badania te mogą mieć bardzo istotne znaczenie dla zrozumienia właściwych powiązań i oddziaływań układów neuroendokrynnego i odpornościowego.

THE INTEGRITY OF THE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS

Summary

This review has attempted to summarize briefly the evidence that a bidirectional communication exists between the neuroendocrine and immune systems, which allows them to act in a coordinated manner. Hence the immune system is part of an integrated network of regulatory mechanisms which perform homeostatic functions.

Traditionally, the brain has been considered an „immunologically privileged” site. However, CNS injury or certain pathological conditions (infections or autoimmune and neoplastic disorders) may alter the blood-brain barrier, thus making it possible for the activated T cells to gain access to the brain, and for microflora to assure the functions of antigen presenting cells.

A potential immunoregulatory pathway originates in the sympathetic innervation of lymphoid tissue, with a subsequent release of neurotransmitters. Biologically active neuropeptides can influence the immune system, whereas immunologically active cytokines are likely to affect neuroendocrine functions, either directly or by acting on the

hypothalamus. Following antigen stimulation, cells of the immune system can synthesize neuropeptides. Interleukin 1, a pleiotropic cytokine produced predominantly by activated macrophages is a potent inducer of the hypothalamic pituitary adrenal axis. The pituitary gland secretes both immunostimulatory (growth hormone, prolactin) and immunosuppressive (ACTH, endogenous opioids) neuropeptides, thus having the capacity to regulate immune responses.

Moreover, some behavioral factors, stress and classic Pavlovian conditioning can profoundly influence the immune reactivity; conversely, the immunological state of the organism may have some effect on behaviour.

LITERATURA

- Ackerman K. D., Felten S. Y., Bellinger D. L., Felten D. L., 1987. *Noradrenergic sympathetic innervation of spleen and lymph nodes to specific cellular compartments*. Prog. Immunol., 6, 588–600.
- Alito A. E., Carlomagno M. A., Cardinali D. P., Brown N., 1985. *Effect of regional sympathetic denervation on local immune reactions*. Fed. Proc., 44, 564–566.
- Backlund E. O., Granberg P. O., Hamberger B., Gedvall G., Seiger A., Olson L., 1985. *Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials*. J. Neurosurg., 62, 169–173.
- Berczi I., 1988. *The influence of pituitary hormones and neurotransmitters on the immune system*. J. Immunol. Immunopharmacol., 8, 186–194.
- Berczi I., 1989. *Immunoregulation by neuroendocrine factors*. Dev. Comp. Immunol. 13, 329–341.
- Besedovsky H. O., del Rey A. E., Sorkin E., 1985. *Immune-neuroendocrine interactions*. J. Immunol., 135, 750–754.
- Blalock J. E., 1989. *A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine system*. Physiol. Rev., 69, 1–27.
- Brittann R. W., Wiener N. I., 1985. *Neural and Pavlovian influence on immunity*. Pav. J. Biol. Sci., 20, 181–194.
- Bullock K., Moore R. Y., 1981. *Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat*. Am. J. Anat., 162, 157–166.
- Cohen S., Williamson G. M., 1991. *Stress and infectious disease in humans*. Psychol. Bull., 109, 5–24.
- Coussons M. E., Dykstra L. A., Lysle D. T., 1992. *Pavlovian conditioning of morphine-induced alterations of immune status*. J. Neuroimmunol., 39, 219–230.
- Cross R. J., Markesbery W. R., Brooks W. H., Roszman T. L., 1980. *Hypothalamic-immune interactions*. I. The acute effect of anterior hypothalamic lesions on the immune response. Brain Res., 196, 79–87.
- Dantzer R., Kelley K. W., 1989. *Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system*. Life Sci., 44, 1995–2008.
- DeGiorgi L., Altomare D., 1992. *Modification of the immune system following mental and physical stress*. Bull. Inst. Pasteur, 90, 99–107.
- Fabris N., 1992. *Immune system and aging: neuroimmunological implications*. Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 5, 93–102.
- Fabry Z., Waldschmidt M. M., Hendrickson D., Keiner J., Love-Homan L., Takei F., Hart M. N., 1992. *Adhesion molecules in murine brain microvascular endothelial cells: expression and regulation of ICAM-1 and Lgp 55*. J. Neuroimmunol., 36, 1–11.
- Falus A., Rakasz E., Biro J., 1993. *Neuroendocrine immunology — regulatory interactions of inflammatory cytokines and hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. The Immunologist, 1, 40–42.

- Felten D. L., Felten S. Y., Bellinger D. L., Carlson S. L., Ackerman K. D., Madden K. S., Olschowka J. A., Livnat S., 1987. *Noradrenergic neural interactions with the immune system: structure and function*. Immunol. Rev., 100, 225–260.
- Felten D. L., Felten S. Y., Carlson S. L., Olschowka J. A., Livnat S., 1985. *Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue*. J. Immunol., 135, 755–765.
- Fischer E. G., 1988. *Opioid peptides modulate immune functions. A review*. Immunopharmacol. Immunotoxicol., 10, 265–326.
- Fontana A., Fierz W., Wekerle H., 1984. *Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T-cell lines*. Nature (London), 307, 273–276.
- Gala R. R., 1991. *Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 198, 513–527.
- Gordon L. B., Knopf P. M., Cserr H. F., 1992. *Ovalbumin is more immunogenic when introduced into brain or cerebrospinal fluid than into extracerebral sites*. J. Neuroimmunol., 40, 81–88.
- Grochowicz P., Schedlowski M., Hausband A. J., King M. G., Hibberd A. D., Bowen K. M., 1991. *Heart allograft survival prolonged by behavioral conditioning*. Brain Behav. Immun., 5, 349–356.
- Grossman Z., Herberman R. B., Livnat S., 1992. *Neural modulation of immunity: conditioning phenomena and the adaptability of lymphoid cells*. Int. J. Neurosci., 64, 275–290.
- Hadden J. W., 1992. *Thymic endocrinology*. Int. J. Immunopharmacol., 14, 345–352.
- Hayes G. M., Woodroffe M. N., Cuzner M. L., 1987. *Microglia are the major cell type expressing MHC class II in human white matter*. J. Neurol. Sci., 80, 25–37.
- Hickey W. F., Hsu B. L., Kimura H., 1991. *T-lymphocyte entry into the central nervous system*. J. Neurosci. Res., 28, 254–260.
- Hickey W. F., Kimura H., 1987. *Graft-vs.-host disease elicits expression of class I and class II histocompatibility antigens and the presence of scattered T lymphocytes in rat central nervous system*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2082–2086.
- Janković B. D., 1987. *Neuroimmune interactions: experimental and clinical strategies*. Immunol. Lett., 16, 341–354.
- Kennedy S., Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R., 1989. *Neuroimmunology of normal human behavior*. [W:] E. J. Goetzl, N.H. Spector (red.), Neuroimmune networks: Physiology and Diseases, Alan R. Liss, New York, 215–218.
- Kordon C., Bihoreau C., 1989. *Integrated communication between the nervous, endocrine and immune system*. Hormone Res., 31, 100–104.
- Krynicky M., 1991. *Wpływ neuropeptydów centralnego i obwodowego układu nerwowego na czynność układu odpornościowego*. Immunol. Pol., 16, 213–228.
- Madrazo I., Drucker-Cokin R., Diaz V., Martinez-Mata J., Torres C., Becerrii J. J., 1987. *Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right cadual nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease*. N. Eng. J. Med., 316, 831–834.
- Maśliński W., Grąbczewska E., Laskowska-Bożek H., Ryżewski J., 1987. *Expression of muscarinic cholinergic receptors during T cell maturation in the thymus*. Eur. J. Immunol., 17, 1059–1063.
- Medawar P. B., 1948. *Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye*. Brit. J. Exptl. Pathol., 29, 58–69.
- Michael S. D., Chapman J. C., 1990. *The influence of the endocrine system on the immune system*. Reprod. Immunol. Immunol. Allergy N. Amer., 10, 215–233.
- Monjan A. A., 1981. *Stress and immunologic competence: studies in animals*. [W:] R. Ader (red.), Psychoneuroimmunology, Academic Press, New York, 185–228.
- Monjan A. A., Collector M. I., 1976. *Stress induced modulation of the immune response*. Science, 196, 307–308.
- Nagy E., Berczi I., 1978. *Immunodeficiency in hypophsectomized rats*. Acta Endocrinol., 89, 530–537.

- O'Leary A., 1990. *Stress, emotion, and human immune function*. Psychol. Bull. 108: 363-382.
- Old L. J., 1987. Tumor necrosis factor: polypeptide mediator network. Nature (London), 326, 330-331.
- Platanias L. C., Vogelzang N. J., 1990. *Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects*. Amer. J. Med., 89, 621-629.
- Plaut M., 1987. *Lymphocyte hormone receptors*. Ann. Rev. Immunol., 5, 261-269.
- Rabin B.S., Cohen S., Ganguli R., Lysle D. T., Cunnick J.E., 1989. *Bidirectional interaction between the central nervous system and the immune system*. CRC Crit. Rev. Immunol., 9, 279-310.
- Santos T. Q., Valdimarsson H., 1982. *T-dependent antigens are more immunogenic in the subarachnoid space than in other sites*. J. Neuroimmunol., 2, 215-222.
- Sethna M. P., Lampson L. A., 1991. *Immune modulation within the brain: recruitment of inflammatory cells and increased major histocompatibility antigen expression following intracerebral injection of interferon- γ* . J. Neuroimmunol., 34, 121-132.
- Singh U., 1985. *Lymphopoiesis in the nude fetal thymus following sympathectomy*. Cell. Immunol., 93, 222-228.
- Smith T. W., DeGirolami U., Hickey W. F., 1992. *Neuropathology of immunosuppression*. Brain Pathol., 2, 183-194.
- Spangelo B. L., MacLeod R. M., Isakson P. C., 1990. *Production of interleukin-6 by anterior pituitary cell in vitro*. Endocrinology, 126, 582-586.
- Springer T. A., 1990. *Adhesion receptors of the immune system*. Nature (London), 346, 425-434.
- Stefano G. B., 1989. *Role of opioid neuropeptides in immunoregulation*. Prog. Neurobiol., 33, 149-159.
- Streilein J. W., Wilbanks G. A., Cousins S. W., 1992. *Immunoregulatory mechanisms of the eye*. J. Neuroimmunol., 39, 185-200.
- Sundar S. K., Becker K. J., Cierpial M. A., Carpenter M. D., Rankin L. A., Fleener S. L., Ritchie J. C., Simson P. E., Weiss J. M., 1989. *Intracerebroventricular infusion of interleukin 1 rapidly decreases peripheral cellular immune responses*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 6398-6402.
- Thomas W. E., 1992. *Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions*. Brain Res. Rev., 17, 61-74.
- Weiss J. M., Sundar S. K., Becker K. J., 1989. *Stress-induced immunosuppression and immunoenhancement: cellular immune changes and mechanisms*. [W:] E. J. Goetzl, N. H. Spector (red.), Neuroimmune Networks: Physiology and Diseases. Alan R. Liss, New York, 193-206.

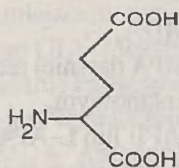
WALDEMAR TURSKI^{ab}, ZDZISŁAW KLEINROK^a^aKatedra Farmakologii i Toksykologii Akademii Medycznej,^bZakład Toksykologii Klinicznej Instytutu Medycyny Wsi

Lublin

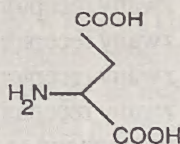
AMINOKWASY POBUDZAJĄCE W PRZEKĄŹNICTWIE
SYNAPTYCZNYM

WSTĘP

Początki badań nad aminokwasami jako substancjami pobudzającymi sięgają wczesnych lat pięćdziesiątych. W 1954 roku ukazała się praca wskazująca, że glutaminiany (GLU)¹ wywołują drgawki u zwierząt (Hayashi 1954). W 1957 roku opisano degenerację komórek siatkówki pod wpływem GLU (Lucas i Newhouse 1957). Dopiero pionierska praca Curtisa i Watkinsa zapoczątkowała badania nad znaczeniem aminokwasów pobudzających w neuroprzekąźnictwie (Curtis i Watkins 1960). Trzeba było jednak czekać do wczesnych lat osiemdziesiątych, aby powszechnie zaakceptowana została hipoteza zakładająca, że aminokwasy pobudzające są neuroprzekąźnikami w układzie nerwowym ssaków (Fagg i Foster 1984, Fonnum 1984). Lata badań i gromadzenia danych pozwoliły na uznanie GLU za substancje neuroprzekąźnikową. Poza GLU do substancji mogących pełnić funkcję neuroprzekąźników w mózgu są zaliczane również asparaginiany, homocysteiniany i sulfincysteiniany.



Kwas glutaminowy



Kwas asparaginowy

Właściwości farmakologiczne aminokwasów pobudzających posiadają także niektóre krótkie peptydy składające się z dwu lub trzech aminokwasów. Peptydom tym przypisuje się rolę koprzekąźnika (co-transmitter), gdyż stwierdzono, że występują one w zakończeniach synaptycznych razem z acetylocholiną, serotoniną i noradrenaliną.

¹ Wykaz skrótów na stronie 318.

SYNTEZA, MAGAZYNOWANIE I INAKTYWACJA GLUTAMINIANU

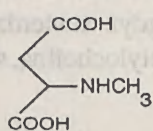
GLU powstaje z glutaminy, która ulega enzymatycznemu przekształceniu pod wpływem transaminazy glutaminowej. Powstały GLU jest przechowywany w pęcherzykach synaptycznych części presynaptycznej. Uwalnianie wymaga obecności jonów Ca^{2+} i następuje w wyniku depolaryzacji komórki nerwowej pod wpływem bodźca fizjologicznego, stymulacji elektrycznej, weratrydyny i dużego stężenia jonów K^+ . Po uwolnieniu do szczeliny synaptycznej GLU oddziałuje na specyficzne receptory postsynaptyczne oraz na receptory presynaptyczne pełniące prawdopodobnie rolę autoreceptorów. Zakończenie działania GLU na receptory synaptyczne następuje w wyniku usuwania GLU z przestrzeni synaptycznej. GLU jest wchłaniany do otaczających komórek glejowych i do części presynaptycznej dzięki wysokowydajnemu systemowi wchłaniania zwrotnego. Wchłonięty do części presynaptycznej GLU może być ponownie magazynowany w pęcherzykach synaptycznych i użyty przy kolejnej depolaryzacji. W komórkach glejowych GLU ulega przekształceniu w glutaminę pod wpływem syntetazy glutaminowej. Powstała glutamina jest transportowana z komórki glejowej do komórki nerwowej, gdzie staje się substratem do produkcji GLU uzupełniając zapasy neuroprzekaźnika.

RECEPTORY AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

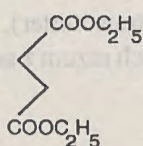
Aminokwasy pobudzające działają na receptory jonotropowe i receptory metabotropowe (Collingridge i Lester 1989, Young i Fagg 1990, Fagg i Massieu 1991, Schoepp i in. 1991). Receptory jonotropowe aminokwasów pobudzających podzielono na 4 typy:

- receptor AA1 zwany receptorem NMDA,
- receptor AA2 zwany receptorem AMPA dawniej receptorem QUIS,
- receptor AA3 zwany receptorem kainianowym,
- receptor AA4 zwany receptorem L-APB lub L-AP4.

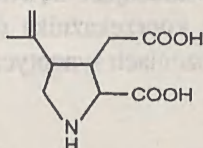
W piśmiennictwie naukowym są powszechnie używane nazwy wywodzące się od skrótów substancji, które wiążą się z tymi receptorami i powodują ich pobudzenie. Receptor metabotropowy oznaczono symbolem Qp. Badania nad tym receptorem są w stadium początkowym, ale już obecnie zgromadzone dane wskazują, że grupa ta nie jest homogenna (Schoepp i in. 1991).



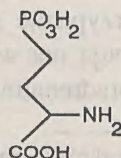
NMDA



AMPA



Kwas kainianowy

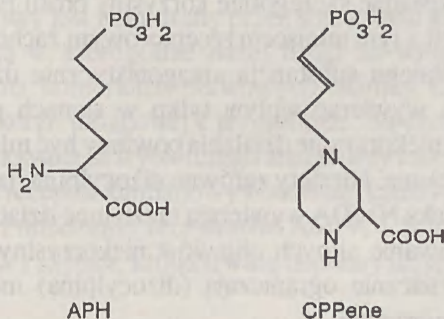


APB

RECEPTOR NMDA (AA1)

Receptor NMDA jest najlepiej poznany receptorem aminokwasów pobudzających. Ma on szczególne właściwości, które wyróżniają go spośród innych receptorów. Jest to receptor jonotropowy, zależny od napięcia. Na jego funkcje wpływać mogą liczne miejsca regulujące, co powoduje, że należałoby mówić raczej o kompleksie receptorowym a nie o pojedynczym receptorze. Kanał jonowy, który jest kontrolowany przez receptor NMDA, umożliwia przepływ jonów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} . Przepływ jonów przez ten kanał zależy od stopnia polaryzacji błony komórkowej (Mayer i Westbrook 1987).

Receptory NMDA są położone na błonie postsynaptycznej, a ich największa gęstość wykazano w korze mózgowej, hipokampie, prążkowiu, przegrodzie i jądrach migdałowatych. Wybiórczymi agonistami receptora NMDA są: NMDA i chinoliniany a najbardziej znanymi antagonistami są: APV i APH, CGS 19755, CGP 37849 i CPPene (Watkins i in. 1990).



Dla właściwego działania receptora NMDA jest konieczna glicyna (Kleckner i Dingledine 1988) i jony Mg^{2+} . Glicyna wiąże się z miejscem regulującym, zwanym GLY-2. Z miejscem tym nie wiąże się strychnina. To odróżnia je od receptora glicynowego GLY-1 występującego w rdzeniu kręgowym, poprzez który glicyna wywiera działanie hamujące. Fizjologiczne stężenie glicyny w przestrzeni międzykomórkowej jest wystarczające do pobudzenia miejsca glicynowego regulującego receptor NMDA. Antagonistami miejsca glicynowego GLY-2, używanymi w badaniach laboratoryjnych, są HA 966 i sole kwasu 7-chlorokynureninowego. Obecnie trwają intensywne poszukiwania silnego, specyficznego antagonisty miejsca glicynowego, który miałby zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Z miejscem glicynowym GLY-2 wiąże się duże nadzieje terapeutyczne. Uważa się, że substancje blokujące miejsce glicynowe powinny blokować efekty pobudzenia receptora NMDA wywierając minimalne działania uboczne, ponieważ pobudzenie miejsca glicynowego GLY-2 jest warunkiem koniecznym otwarcia kanału jonowego podczas pobudzenia receptora NMDA.

Przy określonym stopniu depolaryzacji błony komórkowej Mg^{2+} wnika do kanału jonowego i łącząc się z miejscem akceptorowym blokuje przepływ jonów

przez kanał. Depolaryzacja błony komórkowej powoduje zniesienie blokady spowodowanej obecnością jonów Mg^{2+} . Mechanizm ten jest odpowiedzialny za wystąpienie charakterystycznego, zależnego od napięcia przebiegu zmian przewodzenia jonowego (Mayer i Westbrook 1987). W stężeniach wyższych od fizjologicznego Mg^{2+} blokuje przewodzenie przez kanał jonowy stając się antagonistą NMDA. Również jony Zn^{2+} antagonizują działanie NMDA, wiążąc się ze swoim miejscem akceptorowym, które jest położone poza kanałem lub bardzo powierzchownie w kanale jonowym. Wydaje się, że funkcją fizjologiczną Zn^{2+} może być osłabianie nadmiernego pobudzenia komórek nerwowych przez substancje działające na receptory NMDA, ponieważ jon ten występuje we względnie dużym stężeniu w ośrodkowym układzie nerwowym, a ponadto może być uwalniany z części presynaptycznej do szczeliny synaptycznej.

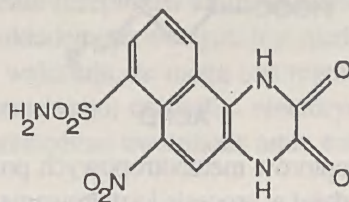
Płytko w kanale jonowym jest położone miejsce, z którym wiążą się dizocylpina (MK 801) i fencyklidyna (PCP) niekompetytywnie antagonizując działanie NMDA. Wydaje się, że substancje wybiórczo blokujące miejsce wiązania w kanale jonowym powinny posiadać szczególnie korzystny profil farmakologiczny, gdyż wiązanie się substancji z tym miejscem receptorowym zachodzi tylko po otwarciu kanału jonowego. Dlatego substancja antagonistycznie działająca poprzez ten mechanizm powinna wywierać wpływ tylko w stanach pobudzenia receptora NMDA. Dzięki temu niekorzystne działania powinny być minimalne i nie powinny być uciążliwe dla pacjenta. Niestety zarówno dizocylpina, jak i fencyklidyna poza działaniem na kompleks NMDA wywierają także inne działania farmakologiczne powodujące występowanie silnych objawów niekorzystnych, które wykluczają (fencyklidyna) lub znacznie ograniczają (dizocylpina) możliwość klinicznego wykorzystania tych substancji.

W obrębie szeroko rozumianego kompleksu NMDA wyróżnia się ponadto poliaminowe miejsce modulujące funkcje receptora NMDA. Niektórzy autorzy lokalizują miejsce poliaminowe w obrębie wewnątrzkomórkowej części kompleksu receptora NMDA. Agonistami tego miejsca są spermina i spermidyna a antagonistami putrescyna i ifenprodil (Carter i in. 1989). Obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne określenie znaczenia miejsca poliaminowego w działaniu receptora NMDA.

RECEPTOR AMPA (AA2)

Receptor AMPA jest pobudzany przez AMPA. Przez wiele lat receptor ten był nazywany receptorem quisqualinowym (QUIS). Dopiero zdefiniowanie receptora metabotropowego, z którym wiąże się QUIS, a nie wiąże się AMPA, spowodowało konieczność zmiany nazwy. Receptory AMPA są rozmieszczone względnie równomiernie w całym mózgu, a ich największe zagęszczenie stwierdzono w korze mózgowej, hipokampie i prążkowiu. Rozmieszczenie receptorów AMPA jest zbliżone do rozmieszczenia receptorów NMDA, co sugeruje, że pobudzające przekazywanie aminokwasowe zachodzi w wyniku pobudzenia obu typów recep-

torów. W ostatnich kilku latach opisano i scharakteryzowano substancje, które w określonym zakresie dawek wybiórczo blokują receptory AMPA: CNQX i NBQX (Honore i in. 1988). Niestety CNQX nie przenika bariery krew – mózg a NBQX wprowadzicie dociera do mózgu, ale działa bardzo krótko.



NBQX

RECEPTOR KAINIANOWY (AA3)

Receptor kainianowy jest pobudzany przez sole kwasu kainowego. Receptory kainianowe występują w szczególnie dużej ilości na włóknach aferentnych C rdzenia kręgowego, na komórkach nerwowych okolicy CA3 hipokampa oraz występują licznie w korze mózgowej i przegrodzie. Są prowadzone intensywne prace nad wyselekcjonowaniem wybiórczego antagonisty receptora kainianowego.

Receptor AMPA i receptor kainianowy kontrolują kanały jonowe przepuszczające jony Na^+ i K^+ . Pobudzenie receptorów AMPA i kainianowego powoduje otwarcie tych kanałów i szybką, krótkotrwałą depolaryzację błony komórkowej.

RECEPTOR L-APB (AA4)

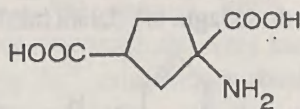
Receptor L-APB przyjął nazwę nie od agonisty lecz od antagonisty, jakim jest APB. Receptor ten jest położony prawdopodobnie presynaptycznie. Jego rola fizjologiczna i kontrolowane przez niego mechanizmy błonowe nie zostały zadowalająco wyjaśnione. Ponieważ APB hamuje przekazywanie neuronalne w niektórych synapsach ośrodkowego układu nerwowego sugeruje się, że receptor ten pełni funkcję autoreceptora.

Autoreceptorami są nazywane receptory położone presynaptycznie. Są one pobudzane przez neuroprzekaźnik uwalniany w tej synapsie i powodują hamowanie uwalniania tego przekaźnika do szczeliny synaptycznej.

RECEPTOR METABOTROPOWY (Qp)

Receptor metabotropowy Qp jest związany z systemem wtórnych przekaźników: z fosfolipazą C i układem cykazy adenylowej a nie z kanałem jonowym. Receptor ten różni się od receptorów jonotropowych także farmakologicznie. Z receptorem metabotropowym wiążą się GLU i QUIS, podczas gdy ani agoniści: NMDA, AMPA i sole kwasu kainianowego ani antagoniści: APV, APH i CNQX

nie wywierają nań wpływu. W 1989 roku zidentyfikowano substancję zwaną trans-ACPD, która silnie pobudza receptory metabotropowe, a nie działa na receptory jonotropowe aminokwasów pobudzających (Palmer i in. 1989).



ACPD

Fizjologiczna rola receptorów metabotropowych pozostaje w sferze hipotez. Wydaje się, że biorą one udział w procesie kształtowania połączeń synaptycznych we wczesnych okresach rozwojowych oraz mogą modulować przekazywanie synaptyczne.

ZNACZENIE RECEPTORÓW AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

Receptory aminokwasów pobudzających występują w strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Wydaje się, że każda komórka nerwowa ma na swej powierzchni receptory wrażliwe na aminokwasy pobudzające. Receptory aminokwasów pobudzających występują także na komórkach glejowych. Dowodzi to szczególnego znaczenia aminokwasów pobudzających w funkcjonowaniu mózgu. Podstawową funkcją receptorów aminokwasów pobudzających w mózgu jest szybkie przekazywanie międzyneuronale, odbywające się poprzez receptory AM-PA i kainianowe, oraz modulacja synaptyczna, o której decydują receptory NMDA.

Zjawisko określane jako długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long term potentiation, LTP) polega na występowaniu zwiększonej odpowiedzi synaptycznej. Może ono być wywołane eksperymentalnie w następstwie krótkotrwałej stymulacji elektrycznej włókien nerwowych z dużą częstotliwością (>100 Hz). Stan wzmoczonej odpowiedzi synaptycznej, wywołanej stymulacją elektryczną, może utrzymywać się od kilkunastu minut do kilkudziesięciu godzin. Powszechnie uważa się, że zjawisko wzmocnienia synaptycznego stanowi podstawę procesów uczenia się i zapamiętywania. W większości synaps ośrodkowego układu nerwowego długotrwałe wzmocnienie synaptyczne jest zależne od aktywacji receptorów NMDA (Collingridge i Bliss 1987).

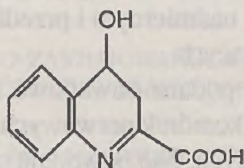
RECEPTORY AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH POZA OŚRODKOWYM UKŁADEM NERWOWYM

Receptory aminokwasów pobudzających występują nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym. Stwierdzono, że zdolnością wiązania GLU charakteryzują się nadnercza, szyszynka, przysadka mózgowa i gruczoły płciowe. Dane eksperymentalne wskazują również na występowanie receptorów aminokwasów pobudza-

jących na komórkach nerwowych układu współczulnego (głównie w zwojach nerwowych) oraz na błonach komórek efektorowych w narządach obwodowych unerwionych przez włókna pozazwojowe układu przywspółczulnego. Farmakologiczna charakterystyka wskazuje, że mogą to być receptory wiążące NMDA, AMPA i kainiany. Znaczenie receptorów aminokwasów pobudzających, położonych poza ośrodkowym układem nerwowym, jest niedostatecznie poznane. Dotychczasowe doniesienia wskazują, że mogą one regulować kurczliwość mięśni gładkich przewodu pokarmowego, oskrzeli i niektórych naczyń krwionośnych oraz mogą powodować wzmożone uwalnianie amin katecholowych z nadnerczy (Erdo 1991).

KWAS KYNURENINOWY — ENDOGENNY ANTAGONISTA AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

W mózgu człowieka, jak również w mózgach zwierząt doświadczalnych,



Kwas kynureninowy

stwierdzono występowanie kwasu kynureninowego (Turski i in. 1988).

Kwas kynureninowy jest pozbawionym wybiórczości antagonistą aminokwasów pobudzających. Najsilniej blokuje on receptor glicynowy antagonizując działanie NMDA. Kwas kynureninowy jest także antagonistą receptora AMPA i receptora kainianowego. Ponieważ kwas kynureninowy może powstawać w mózgu i być uwalniany do przestrzeni pozakomórkowej, wydaje się, że jest on endogenną substancją regulującą stopień pobudliwości receptorów aminokwasów pobudzających. Jedna z hipotez wiąże niektóre stany patologiczne, przebiegające ze wzmożoną pobudliwością struktur ośrodkowego układu nerwowego, jak padaczka i procesy degeneracyjne, z niedoborem kwasu kynureninowego w mózgu i względną przewagą układu aminokwasów pobudzających nad procesami hamowania.

AMINOKWASY POBUDZAJĄCE A PADACZKA

Zgromadzono wiele danych wskazujących na dominujące znaczenie aminokwasów pobudzających w padaczce i różnych stanach drgawkowych. Agoniści receptorów NMDA, AMPA i kainianowego mogą wywoływać drgawki kloniczne, kloniczno-toniczne lub limbiczne u zwierząt. Drgawkom wywoływanym przez

agonistów aminokwasów pobudzających zapobiegają niektóre leki przeciwpadaczkowe, spośród których najskuteczniejsze są: diazepam, walproinian i barbiturany (Turski i in. 1990). Antagoniści aminokwasów pobudzających blokujący receptory NMDA, AMPA i kainianowy wywierają silne działanie przeciwdrgawkowe w wielu modelach drgawek u zwierząt. Wykazano ponadto, że antagoniści aminokwasów pobudzających potęgują działanie przeciwdrgawkowe wielu leków przeciwpadaczkowych (Kleinrok i Turski 1992). Wydaje się, że substancje te znajdują w przyszłości zastosowanie w leczeniu niektórych typów padaczki lub będą stosowane jako leki wspomagające działanie leków przeciwpadaczkowych.

AMINOKWASY POBUDZAJĄCE A NEURODEGENERACJA

W latach 1969–1971 Olney i współpracownicy przedstawili doniesienia o cytotoksycznym działaniu GLU (Olney 1969, Olney i in. 1971). Prace te zapoczątkowały badania, które doprowadziły do powstania teorii wiążącej degenerację komórek nerwowych z nadmiernym i przedłużonym pobudzeniem receptorów aminokwasów pobudzających.

Aminokwasy pobudzające podane obwodowo lub bezpośrednio do struktur mózgu powodują uszkodzenie komórek nerwowych, na których występują receptory aminokwasów pobudzających. Nie powodują one uszkodzenia włókien nerwowych przechodzących przez te struktury ani elementów nieneuronalnych. Procesy neurodegeneracji, związane z aktywacją receptorów aminokwasów pobudzających, są wynikiem pobudzenia receptorów jonotropowych oraz prawdopodobnie aktywacji receptorów metabotropowych.

Badania histopatologiczne wskazują, że procesy neurodegeneracji wywołane aminokwasami pobudzającymi mogą przebiegać różnymi drogami (Choi 1991). Pod wpływem agonistów NMDA dochodzi do obrzmienia ciał komórek nerwowych, wakuolizacji cytoplazmy, zmian w mitochondriach i zagęszczenia chromaty. Agoniści AMPA wywołują natomiast zagęszczenie i nadbarwność cytoplazmy. W tym typie degeneracji następuje rozdzienie zakończeń dendrytycznych i mikrowakuolizacja ciał komórkowych. Oba procesy prowadzą ostatecznie do dezintegracji struktur wewnątrzkomórkowych i rozpadu komórek nerwowych.

Degeneracja wywoływana przez aminokwasy pobudzające przebiega w dwóch etapach. Etap wczesny zachodzi w ciągu kilkunastu minut od zadziałania bodźca toksycznego. Etap późny rozpoczyna się w kilka do kilkunastu godzin po zadziałaniu czynnika uszkadzającego i rozwija się z różnym nasileniem w ciągu kolejnych kilkunastu godzin. Zarówno wczesny, jak i późny etap neurodegeneracji może być zahamowany lub w różnym stopniu złagodzony przez antagonistów aminokwasów pobudzających, szczególnie antagonistów NMDA. Niezwykle ważna klinicznie wydaje się być możliwość hamowania przebiegu tych zjawisk przez antagonistów NMDA podanych nie tylko przed, ale także w okresie po zadziałaniu bodźca uszkadzającego.

Receptory aminokwasów pobudzających zarówno jonotropowe, jak i metabotropowe wydają się odgrywać istotną rolę we wczesnym okresie rozwojowym w procesie dojrzewania, tworzenia i eliminowania połączeń synaptycznych. W okresie dojrzałości mózgu odpowiadają one za proces przekazywania synaptycznego i wzmacnianie impulsów. W okresie starczym prawdopodobnie decydują one o nasileniu procesów inwolucji tkanki mózgowej.

Sugeruje się, że aminokwasy pobudzające odgrywają istotną rolę w powstawaniu i w przebiegu wielu ostrych i przewlekłych stanów patologicznych ośrodkowego układu nerwowego, w których dochodzi do degeneracji komórek nerwowych (Olney 1989, Meldrum i Garthwaite 1990). Należą do nich: zmiany degeneracyjne mózgu w przebiegu ischemii, hipoksji i hipoglikemii, choroba Huntingtona, choroba Parkinsona, choroba Alzheimer, zespół Downa, AIDS, latyryzm, cykadyzm. Uwzględnia się również możliwość udziału aminokwasów pobudzających w przebiegu niektórych zaburzeń psychiatrycznych, jak schizofrenia, depresja i stany lękowe.

PERSPEKTYWY LECZNICZEGO ZASTOSOWANIA ANTAGONISTÓW AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na korzystne działanie antagonistów aminokwasów pobudzających w niektórych stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego. Antagoniści aminokwasów pobudzających wywierają:

- działanie przeciwdrgawkowe, przeciwpadaczkowe;
- działanie neuroprotekcyjne chroniące przed degeneracją powstałą w następstwie stanów ostrych: ischemii, hipoksji, hipoglikemii, urazu;
- działanie zwiotczające mięśnie szkieletowe w spastyczności pochodzenia ośrodkowego (Turski i in. 1985);
- działanie przeciwlękowe (Stephens i in. 1986).

Są gromadzone dane wskazujące, że antagoniści aminokwasów pobudzających mogą wywierać korzystne klinicznie działanie w zapobieganiu i łagodzeniu objawów:

- migreny,
- depresji,
- schizofrenii,
- choroby Parkinsona,
- zaburzeń hormonalnych,
- stanów uzależnienia i abstynencji,
- w hamowaniu przebiegu przewlekłych stanów degeneracyjnych: choroby Parkinsona, choroby Alzheimer, choroby Huntingtona.

Wśród leków stosowanych obecnie w klinice właściwość antagonizowania działania aminokwasów pobudzających, głównie NMDA, wykazują:

- środki znieczulenia ogólnego — ketamina,
- leki przeciwschemiczne — ifenprodil,
- leki przeciwdepresyjne — imipramina, dezypramina,
- leki przeciwparkinsonowskie — procyklidyna, tryheksyfenidyl, memantina,
- leki przeciwhistaminowe — difenhidramina,
- leki przeciwpadaczkowe i nasenne — barbiturany.

Znaczenie zdolności antagonizowania aminokwasów pobudzających w mechanizmie leczniczego działania tych leków jest trudne do określenia, gdyż leki te wywierają liczne, silne działania farmakologiczne, które nie są związane z aminokwasami pobudzającymi.

Obecny stopień zaawansowania prac badawczych wskazuje, że w niedługim czasie typowi antagoniści aminokwasów pobudzających zostaną wprowadzeni do leczenia jako leki neuroprotektoryjne i przeciwdrgawkowe.

WYKAZ NAZW SUBSTANCJI W WERSJI ANGLOJĘZYCZNEJ*

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
APB	L-2-amino-4-phosphonobutyric acid
APH	D-2-amino-7-phosphonoheptanoic acid
APV	D-2-amino-5-phosphonopentanoic acid
CGP 37849	D,L-2-amino-4-methyl-5-phosphono-3-pentanoic acid
CGS 19755	cis-4-phosphonomethyl-2-piperidine carboxylic acid
CNQX	6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
CPPene	D-((4)-3-phosphono-prop-2-enyl)piperazin-2-carboxylic acid
GLU	glutamic acid
HA 966	3-amino-1-hydroxypyrrolidone-2
MK 801	(+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d) cycloheptan-5,10-imine; dizocilpine
NAAG	N-acetyl aspartyl glutamate
NBQX	2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzo(F)quinoxaline
NMDA	N-metyl-D-aspartic acid
PCP	1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine; phencyclidine
trans-ACPD	D,L-1-amino-1,3-cyclopentane-trans-dicarboxylic acid
QUIS	quisqualic acid

EXCITATORY AMINO ACIDS IN SYNAPTIC TRANSMISSION

Summary

The evidence accumulated in the past two decades indicates that excitatory amino acids are widely distributed neurotransmitters in the vertebrate central nervous system. They act

* Autorzy nie podają zwyczajowych nazw polskich z powodu braku odpowiednich określeń w języku polskim.

on at least three distinct ionotropic receptor subtypes named after the agonist NMDA, AMPA, kainate and the quisqualate metabotropic receptor.

The experimental studies on animals suggested that excitatory amino acids are involved in many neurological and psychiatric diseases such as: epilepsy, hypoxic/ischemic brain damage, stroke, trauma, chronic neurodegenerative disorders (Huntington's chorea, Parkinson's disease, Alzheimer's disease), AIDS, spasticity, anxiety and schizophrenia. The potential clinical use of certain excitatory amino acid antagonists was suggested.

This paper is intended to provide the reader with a short summary of the current knowledge and concepts in excitatory amino acid research.

LITERATURA

- Carter C., Rivy J. P., Scatton B., 1989. *Ifenprodil and SL 82.0715 are antagonists at the polyamine site of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor*. Eur. J. Pharmacol., 164, 611–612.
- Choi D. W., 1991. *Excitotoxicity*. [W:] B. S. Meldrum (red.) *Excitatory Amino Acid Antagonists*, Blackwell Scientific Publications, 216–236.
- Collingridge G. L., Bliss T. V. P., 1987. *NMDA receptors — their role in long-term potentiation*. Trends Neurosci., 10, 288–293.
- Collingridge G. L., Lester R. A. J., 1989. *Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system*. Pharmacol. Rev., 40, 143–210.
- Curtis D. R., Watkins J. C., 1960. *The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids*. J. Neurochem., 6, 117–141.
- Erdo S. L., 1991. *Excitatory amino acid receptors in the mammalian periphery*. Trends Pharmacol. Sci., 12, 426–429.
- Fagg G. E., Foster A. C., 1984. *Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system*. Neuroscience, 9, 701–719.
- Fagg G. E., Massieu L., 1991. *Excitatory amino acid receptor subtypes*. [W:] B. S. Meldrum (red.) *Excitatory Amino Acid Antagonists*, Blackwell Scientific Publications, 39–63.
- Fonnum F., 1984. *Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain*. J. Neurochem., 42, 1–11.
- Hayashi T., 1954. *Effects of sodium glutamate on the nervous system*. Keio J. Med., 3, 183–192.
- Honore T., Davies S., Drejer J., Fletcher E. J., Jacobsen P., Lodge D., Nielsen F. E., 1988. *Quinoxalinediones: potent competitive non-NMDA glutamate receptor antagonists*. Science, 241, 701–703.
- Kleckner N. W., Dingledine R., 1988. *Requirement for glycine in activation of NMDA receptors expressed in Xenopus oocytes*. Science, 214, 835–837.
- Kleinrok Z., Turski W. A., 1992. *Rola aminokwasów pobudzających w aktywności drgawkowej i mechanizmie działania leków przeciwdrgawkowych*. [W:] A. Pilc (red.) *Pobudzające Aminokwasy*. IX Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 1992, 75–80.
- Lucas D. R., Newhouse J. P., 1957. *The toxic effects of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina*. Am. Med. Ass. Arch. Ophthalmol., 58, 193–201.
- Mayer M. L., Miller R. J., 1990. *Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca^{2+} in mammalian neurons*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 254–260.
- Mayer M. L., Westbrook G. L., 1987. *The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system*. Prog. Neurobiol., 28, 197–276.
- Meldrum B. S., Garthwaite J., 1990. *Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 379–387.
- Olney J. W., 1969. *Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate*. Science, 164, 719–721.
- Olney J. W., 1989. *Excitotoxicity and N-methyl-D-aspartate receptors*. Drug Dev. Res., 17, 299–319.

- Olney J. W., Ho O. C., Rhee V., 1971. *Cytotoxic effects of acidic and sulphur-containing amino acids on the infant mouse central nervous system*. Exp. Brain Res., 14, 61–76.
- Palmer E., Monaghan D. T., Cotman C. W., 1989. *Trans-ACPD, a selective agonist of the phosphoinositide-coupled excitatory amino acid receptor*. Eur. J. Pharmacol., 166, 585–587.
- Schoepp D., Bockaert J., Sladeczek F., 1991. *Pharmacological and functional characteristics of metabotropic excitatory amino acid receptors*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 508–515.
- Schwarcz R., Speciale C., Gramsbergen J. B. P., Turski W. A., 1988. *Kynurenines in the mammalian brain*. [W:] E. A. Cavalheiro, J. Lehmann, L. Turski (red.) *Frontiers in Excitatory Amino Acid Research*, Alan R. Liss Inc., New York, 613–620.
- Stephens D. N., Meldrum B. S., Weidmanns R., Schneider C., Grutzner M., 1986. *Does the excitatory amino acid receptor antagonist 2-APH exhibit anxiolytic activity?* Psychopharmacology, 85, 143–147.
- Turski L., Niemann W., Stephens D. N., 1990. *Differential effects of antiepileptic drugs and β -carbolines on seizures induced by excitatory amino acids*. Neuroscience, 39, 799–807.
- Turski L., Schwarz M., Turski W. A., Klockgether T., Sontag K.-H., Collins J. F., 1985. *Muscle relaxant action of excitatory amino acid antagonists*. Neurosci. Lett., 53, 321–326.
- Turski W. A., Nakamura M., Todd W. P., Carpenter B. K., Whetsell W. O. Jr., Schwarcz R., 1988. *Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue*. Brain Res., 454, 164–169.
- Watkins J. C., Krosggaard-Larsen P., Honore T., 1990. *Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 25–33.
- Young A. B., Fagg G. E., 1990. *Excitatory amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 126–133.

JERZY MAJ

Instytut Farmakologii PAN,
KrakówNEUROPSYCHOFARMAKOLOGIA — OSIĄGNIĘCIA
I PERSPEKTYWY

WSTĘP

Neuropsychofarmakologia zrodziła się na początku lat tysiąc dziewięćset pięćdziesiątych. Początkiem jej było odkrycie w roku 1951 chloropromazyny, nazwanej wówczas „major tranquilizer”, a nieco później neuroleptykiem, która to nazwa obowiązuje do dzisiaj i obejmuje wielką grupę leków. Innym w swym mechanizmie działania neuroleptykiem okazała się być rezerpina, izolowana z *Rauwolfia serpentina* Benth (hinduskiej rośliny stosowanej od wieków w medycynie ludowej) i opisana w roku 1952 przez Müllera, Schlittlera i Beina. Meprobamat, odkryty w latach 1954–1955 przez Bergera, był pierwszym otwierającym grupę „minor tranquilizers”, środków uspokajających nazwanych najpierw ataraktami, później lekami anksjolitycznymi (przeciwłękowymi). W roku 1957 Kuhn wprowadził pierwszy w historii psychiatrii (dotąd dysponującej wstrząsem elektrycznym jako jedynym środkiem leczniczym) lek przeciwdepresyjny, imipraminę. W tym samym czasie wykryto działanie przeciwdepresyjne iproniazydu, mającego odmienny niż imipramina mechanizm działania. Dalsze lata przyniosły eksplozję nowych leków neuropsychotropowych, które poważnie wzbogaciły arsenał farmakoterapii. Wiele z nich spełniało jeszcze inną, niemniej istotną rolę — narzędzi badawczych. Badania ich działania farmakologicznego przynosiły nowe fakty o znaczeniu poznawczym — określenie organizacji ośrodkowego układu nerwowego oraz funkcji poszczególnych jego struktur w warunkach prawidłowych i zaburzonych, poznanie podstawowych procesów neuronalnych (biosynteza neuromediatora, jego uwalnianie, metabolizm enzymatyczny, wychwyt doneuronalny). Zostały określone takie pojęcia, jak „receptor pre- i postsynaptyczny”, „wiązanie z receptorami”, „wtórne przekazywniki” i tym podobne. Uzyskaniu tych wyników sprzyjał równoległy dynamiczny rozwój nowych metod. Te ściśle ze sobą sprzężone funkcje neuropsychofarmakologii: badania leku i za pomocą leku badania substratu ustrojowego spowodowały, że stała się

ona nierozłączną częścią neurobiologii (czy lepiej „neuroscience”), której dynamicznego rozwoju jesteśmy świadkami.

Zadaniem niniejszego przeglądu jest właśnie pokazanie tych dwóch funkcji neuropsychofarmakologii w codziennych badaniach zazwyczaj nierozłącznych. Jego ramy nie pozwalają na omówienie całokształtu problematyki. Stąd wynikała konieczność wyboru pewnych obszarów badawczych i pominięcia innych, a podstawowym kryterium były szczególnie istotne osiągnięcia w ostatnich kilku latach. Nie oznacza to bynajmniej, że w pominiętych tu obszarach nie ma wartościowego postępu. I tak na przykład w zakresie ośrodkowego układu noradrenergicznego trzeba podkreślić wykrycie i poznanie roli alfa₂ — adrenoceptorów presynaptycznych, kontrolujących uwalnianie neuromediatora (noradrenaliny, NA). Wielkie znaczenie miało też wykrycie zmian adaptacyjnych (wiążących się z działaniem terapeutycznym) po chronicznych podaniach leków przeciwdepresyjnych (beta₁ „down”-regulacja — obniżona reaktywność układu beta-adrenergicznego, alfa₁ „up”-regulacja — zwiększona reaktywność układu alfa₁-noradrenergicznego, a ponadto dopaminowa „up”-regulacja). Zwróciło ono uwagę na rolę zmian wtórnych powstających po wielokrotnym stosowaniu leków, a nie obserwowanych po podaniu jednorazowym. Ta zwiększona lub zmniejszona wrażliwość, której towarzyszyć może, choć nie zawsze, zwiększona lub zmniejszona gęstość receptorów, okazała się być ogólnym zjawiskiem, które pojawiać się może przy chronicznym stosowaniu różnych leków działających na różne układy neuro- przekaźnikowe (aczkolwiek podatność poszczególnych układów na te zmiany jest różnego stopnia).

Znaczny postęp zanotowano też w badaniach układu cholinergicznego. Acetylocholina (ACh) należy do najwcześniej wykrytych neuroprzekaźników (znaleziona w mózgu w roku 1933), jednakże nieznane są, jak dotąd, leki neuro- czy psychotropowe, które swe działanie zawdzięczałyby wpływowi na ośrodkowy układ cholinergiczny. Prawo obywatelstwa zdobyły sobie tylko środki tego typu działające na narządy obwodowe oraz w mniejszym stopniu środki przeciw chorobie Parkinsona. Istnienie dwóch receptorów cholinergiczych, muskarynowego i nikotynowego, było znane od dawna, ale dopiero ostatnie lata pozwoliły na wykrycie przynajmniej dwóch podtypów receptora muskarynowego — M₁ i M₂. Wiele danych eksperymentalnych wskazuje, że aktywacja układu cholinergicznego prowadzi do poprawy pamięci. Badania te nie doprowadziły, jak dotąd, do znalezienia związków rokujących nadzieje. Dotychczas znane związki są mało selektywne, słabo przechodzą przez barierę krew-mózg, dają rozległe niepożądane objawy uboczne (receptory ACh znajdują się przecież w narządach obwodowych unerwionych przez układ wegetatywny). Nie powiodły się także próby podawania prekursorów ACh (cholina, lecytyna). Być może, że znalezienie zmian degeneracyjnych w układzie cholinergicznym w chorobie Alzheimera stanowić będzie nowy impuls do dalszych, tym razem bardziej skutecznych poszukiwań środków cholinomimetycznych.

DOPAMINA

Dopamina (DA), długo uważana za prekursor NA i adrenaliny, została uznana za neuroprzekaźnik w latach 1957–1959. Jej historia wiąże się ściśle z historią psychofarmakologii. Odkrycie biosyntezy DA, jej wewnątrz- i pozaneuronalnych metabolitów, zjawiska magazynowania, uwalniania i zwrotnego wychwytu doneuronalnego stały się podstawą wiedzy o neuroprzekaźnikach w ogóle. Wprowadzenie pierwszej grupy leków psychotropowych, jakimi były neuroleptyki, wskazało na istotne funkcjonalne znaczenie DA, na istnienie sprzężenia zwrotnego pomiędzy częścią post- i presynaptyczną sąsiadujących ze sobą neuronów, a ponadto otworzyło nową erę w farmakoterapii chorób psychicznych. Literatura na temat DA jest olbrzymia, tutaj zostały podane tylko niektóre pozycje (Laduron 1989, Gerlach 1991, Vetulani 1991, Wachtel 1991, Sibley i Monsma 1992, Sokoloff i in. 1992).

Wieloletnie badania fluorescencyjne, autoradiograficzne, a później immunohistochemiczne, doprowadziły do poznania kilku układów DA wychodzących z komórek pól A8–A17 (głównie w pniu mózgu) — nigrostriatalny (pozapiramidowe funkcje ruchowe), mezolimbiczny (aktywność ruchowa), meзокortyczny (procesy emocjonalne), mezhypotalamiczny (ciepłota ciała), podwzgórzowo-przysadkowy (sekrecja prolaktyny). Ponadto znane są dwa inne układy DA — układ siatkówki oka oraz chemoreceptorowa strefa wyzwalająca w polu najdalszym (ośrodek wymiotny). Znalezione też zostały nie do końca funkcjonalnie poznane receptory DA w narządach obwodowych (na przykład presynaptyczne w sercu, naczyniach krwionośnych, powrózku nasiennym, a postsynaptyczne w mięśniach gładkich naczyń).

Przez szereg lat były znane dwa receptory DA: D1 i D2, choć sugerowano istnienie dalszych. Do dziś sklonowano już geny kodujące 5 receptorów: D1, D2, D3, D4 i D5, ale dobrze są poznane tylko dwa pierwsze, D3 zaś jedynie częściowo.

Receptor D1 składający się z 446 aminokwasów jest sprzężony z białkiem G i powoduje aktywację cykazy adenylanowej. Największą jego gęstość znaleziono w prążkowie, opuszce węchowej, jądrze półleżącym przegrody. Poznani zostali selektywni agoniści (na przykład SKF 38393) i antagoniści (na przykład SCH 23390) receptorów D1.

Receptor D2 (443–444 aminokwasów) jest sprzężony z białkiem G, a jego stymulacja hamuje cyklazę adenylanową. Ma on także zwiększać otwarcie kanałów potasowych i zamykać kanały wapniowe. Jego największą gęstość stwierdzono w tych samych regionach mózgu, co w przypadku D1. Względnie wybiórczym agonistą receptorów D2 jest kwinirol, antagonistami — pochodne benzamidu (na przykład sulpiryd). Klasyczne związki agonistyczne, jak apomorfina, stymulują receptory D1 i D2. Antagonistami receptorów D2 i D1 są typowe neuroleptyki.

Receptor D3 (446 aminokwasów) należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, a jego pobudzenie prawdopodobnie hamuje aktywność cykazy adenylanowej. Największą gęstość wykazuje w opuszcze węchowej, jądrze półleżącym, wysepkach Calleja, korze i podwzgórzu. Brak go jest między innymi w przysadce. Szereg typowych neuroleptyków działa antagonistycznie także na receptory D3. Wyraźne działanie agonistyczne posiadają kwinirol i bromokryptyna (oba też na receptory D2).

Receptor D1 jest zlokalizowany postsynaptycznie, receptory D2 i D3 — pre- i postsynaptycznie. Pobudzenie presynaptycznych autoreceptorów prowadzi do hamowania uwalniania i biosyntezy DA oraz do hamowania aktywności bioelektrycznej neuronów DA, a więc w konsekwencji do hamowania neurotransmisji DA (przekaznictwa w neuronach dopaminowych).

NEUROLEPTYKI

Jak wspomniano, pierwszą grupą leków psychotropowych były neuroleptyki (antagoniści receptorów DA) stosowane jako leki przeciwpsychotyczne. Do klasycznych neuroleptyków należą głównie dwie grupy: pochodne fenotiazyny (na przykład chloropromazyna, perfenazyna, flufenazyna) i pochodne butyrofenonu (na przykład haloperidol, spiperon). Obie grupy działają antagonistycznie na receptory D1 i D2. Ich głównymi efektami farmakologicznymi u zwierząt są: zahamowanie aktywności ruchowej, zmniejszenie reaktywności, katalepsja (utrzymywanie nienaturalnej pozycji nadanej przez eksperymentatora), hamowanie odruchów warunkowych, znoszenie odpowiedzi na agonistów DA. Przy stosowaniu w psychozach pojawiają się — obok działania terapeutycznego — objawy uboczne, jak parkinsonizm polekowy (bezruch, sztywność mięśni, drżenia), hiperprolaktynemia i dyskinezy późne. Te ostatnie wiążą się z rozwijającą się w miarę podawania nadwrażliwością receptorów postsynaptycznych D2 (wskutek zwiększenia ich gęstości), zjawiskiem często występującym przy chronicznym podawaniu antagonistów różnych układów.

Próby zróżnicowania udziału receptorów D1 i D2 w działaniu neuroleptycznym, jak też ich roli fizjologicznej, przyniosły wiele wyników niejednoznacznych, a nawet kontrowersyjnych. Przyjmuje się dzisiaj, że receptory D1 i D2 współdziałają ze sobą, a dla uzyskania pełnego efektu jest konieczny równoległy wpływ na oba ich typy. Od szeregu lat są znane neuroleptyki zwane nietypowymi, nie dające u chorych objawów pozapiramidowych (bezruch, sztywność mięśni, drżenia), a u zwierząt — katalepsji. Należą do nich pochodne benzamidowe, jak sulpiryd, działające głównie na receptory D2, oraz neuroleptyki z grupy klozapiny, dla której, oprócz działania na receptory D2, obserwuje się wpływ antagonistyczny na receptory 5-HT₂ (5-hydroksytryptaminowe₂) i alfa₁-adrenergiczne. Powyższe działanie anty-5-HT₂ stało się punktem wyjścia do lansowanej od niedawna hipotezy, że najkorzystniejszymi neuroleptykami są takie, które działają jednocześnie na receptory DA i 5-HT₂. Nie wywołują one ubocznych objawów pozapiramido-

wych, a ponadto działają terapeutycznie w schizofrenii na tak zwane objawy negatywne (ubytkowe, na przykład błądź afektywna, zubożenie myślenia), które są z reguły odporne na działanie klasycznych neuroleptyków. Kilka takich nowego typu neuroleptyków, na przykład risperidon i setipiron, jest obecnie w badaniach klinicznych. Dodać trzeba, że typowe neuroleptyki wykazują powinowactwo nie tylko do receptorów DA i 5-HT₂, ale też do wielu innych, jak receptor alfa₁-adrenergiczny, cholinergiczny, histaminergiczny. Nie jest jasne, jak ten profil receptorowy wpływa na działanie przeciwpyschotyczne (lecnicze w psychozach, na przykład w schizofrenii).

Wykrycie receptora D3 otworzyło nowe możliwości. Efekt przeciwpyschotyczny neuroleptyków przypisuje się ich działaniu na receptory D2 w układzie limbicznym i w korze, uboczne objawy pozapiramidowe — wpływowi na receptory D2 w układzie nigrostriatalnym. Lokalizacja receptorów D3 (układ limbiczny, kora) pozwala sądzić, że neuroleptyki o większym powinowactwie do receptorów D3 niż do D2 będą w znacznie mniejszym stopniu wywoływać niepożądane objawy pozapiramidowe. Weryfikacja typowych neuroleptyków pod kątem określenia ich wpływu na receptory D3 wskazuje na słuszność tego rodzaju założeń.

Typowe neuroleptyki wykazują 10–20 razy wyższe powinowactwo do receptorów D2 niż do receptorów D3, podczas gdy dla nietypowych neuroleptyków przewaga działania na receptory D2 jest tylko dwu- lub trzykrotna. Ta większa wybiórczość w stosunku do receptorów D3 (niż do D2) może także wyeliminować inny jeszcze niepożądany efekt typowych neuroleptyków: zwiększone wydzielanie prolaktyny. Laktotropowe komórki przysadki, od których to wydzielanie zależy, nie mają receptorów D3, stąd neuroleptyki o selektywnym działaniu na te receptory będą tego niepożądanego efektu pozbawione. Kłopot w tym, że, jak dotąd, takich selektywnych lub relatywnie selektywnych D3 neuroleptyków nie znamy. Stanowi to jednak tylko większy bodziec do poszukiwań dla chemików i farmakologów. Niedaleka przyszłość powinna spełnić te oczekiwania.

Działanie przeciwpyschotyczne jest wynikiem blokady receptorów DA, a więc zahamowania DA neurotransmisji. Teoretycznie, a wiele danych eksperymentalnych to potwierdza, zahamowanie to można osiągnąć przez pobudzenie presynaptycznych autoreceptorów DA, które prowadzi do zmniejszonego uwalniania DA, a tym samym do jej niedoboru w szczeliny synaptycznej. Od szeregu lat są prowadzone badania nad agonistami powyższych receptorów, a niektóre z nich były lub są w próbach klinicznych (na przykład 3-PPP, BHT 920). Jak dotąd, uzyskiwane efekty lecznicze nie są zadowalające, choć na ostateczne wnioski jeszcze za wcześnie.

LEKI STOSOWANE W CHOROBIE PARKINSONA

Poprzez receptory DA działają również leki stosowane w chorobie Parkinsona. Choroba ta wynika z niedoboru DA w układzie nigrostriatalnym. Stąd lekiem z wyboru jest L-DOPA, aminokwas, z którego w ustroju powstaje DA. Podobnie

działają agoniści receptorów DA (na przykład bromokryptyna), ale ich efekt leczniczy jest słabszy. Funkcje motoryczne zwojów podstawy, zaburzone w chorobie Parkinsona, są głównie pod kontrolą receptorów D2. Bromokryptyna wykazuje podobne powinowactwo do receptorów D2 i D3. Stąd wolno przypuszczać, że znalezienie selektywnych agonistów receptorów D2 przynieść może postęp w leczeniu choroby Parkinsona. Tacy selektywni D2 agoniści mogą być ponadto pozbawieni działania psychozomimetycznego, to jest wywołującego objawy psychotyczne, które ma być związane z receptorami D3 w układzie limbicznym i w korze, a obserwowane jest niekiedy u chorych leczonych L-DOPA lub nieselektywnymi agonistami DA.

Ostatnie doniesienia wskazują, że aktywację DA, potrzebną w chorobie Parkinsona, można uzyskać na innej drodze, pośrednio przez blokadę receptorów NMDA (patrz rozdz. *Receptor NMDA*). Otwiera to nowe możliwości lecznicze.

5-HYDROKSYTRYPTAMINA

W roku 1948 Rapport i współpracownicy wykryli serotoninę w surowicy krwi, a Erspamer — enteraminę w przewodzie pokarmowym królika. Obie substancje okazały się być chemicznie 5-hydroksytryptaminą (5-HT). W latach 1953–1955 znaleziono 5-HT w mózgu uznając ją za neuroprzekaźnik. Dalsze badania wykazały, że może ona odgrywać istotną rolę w regulacji snu, temperatury ciała, aktywności seksualnej, percepcji bólu, ciśnienia tętniczego, a także w niektórych stanach patologicznych, jak depresja i lęk. W badaniach nad 5-HT znajdowano wiele niespójności, utrudniających dalszy postęp. Dopiero stwierdzenie różnorodności populacji receptorów 5-HT w ośrodkowym układzie nerwowym otworzyło nowe drogi badań. Doprowadziły one do poznania szeregu rodzajów receptorów 5-HT, które niżej będą przedstawione (Hoyer 1990, Aapro 1991, Hoyer 1991, Peroutka 1991, Göthert 1992, Zifa i Fillion 1992). Niedawno odkryty i mało dotąd poznany receptor 5-HT₄ zostanie tu pominięty.

RECEPTOR 5-HT_{1A}

Receptor 5-HT_{1A} jest obecny głównie w hipokampie, w przegrodzie, jądrze migdałowatym, w jądrach szwu (autoreceptor na neuronach 5-HT, ale także na innych neuronach i komórkach gleju), w korze mózgu, w rdzeniu kręgowym, a także w ścianie jelita i w niektórych naczyniach tętniczych. Występuje on u wielu gatunków zwierząt, także u człowieka.

Receptor 5-HT_{1A}, gen którego został ostatnio sklonowany, zawiera 421 aminokwasów. Jest interesujące, że w swej strukturze wykazuje podobieństwo do receptora beta-adrenergicznego, co tłumaczy fakt, że wiele substancji beta-adrenolitycznych (blokujących receptor beta-adrenergiczny, jak propranolol, pindolol, cyjanopindolol) wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} i wywołuje szereg efektów funkcjonalnych podobnych, jakie wywołują antagoniści

5-HT_{1A}. Receptor 5-HT_{1A} należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G i aktywuje lub hamuje (zależnie od regionu mózgu) cyklazę adenylanową. Niektóre dane wskazują, że może być też powiązany z kanałami potasowymi. Do agonistów 5-HT_{1A} o wysokim powinowactwie należą między innymi 5-CT (5-karboksyamidotryptamina), 8-OH-DPAT (jedna z najbardziej selektywnych substancji), flezinoxan, buspiron, gepiron, ipsapiron. Trzy ostatnie są częściowymi agonistami i antagonistami. Antagonistami są między innymi NAN-190 (najbardziej selektywny), SDZ 21009, metiotepina, spiperon, cyjanopindolol.

Wiele dobrze udokumentowanych danych dowodzi istotnej roli receptorów 5-HT_{1A} dla różnych funkcji mózgu. Ich obecność w różnych regionach układu limbicznego sugerowała znaczenie dla procesów emocjonalnych. Rzeczywiście, w wielu odpowiednich modelach wykryto działanie przeciwłękowe, szczególnie szeroko opisane w przypadku buspironu, gepironu i ipsapironu, potwierdzone w próbach klinicznych. Pozycja tych trzech związków jako leków przeciwłękowych nie jest jednak ostatecznie ustalona, a niektóre dane są niejednoznaczne. Pozytywną ich stroną może być brak objawów ubocznych, tak często obserwowanych przy stosowaniu najbardziej znanych leków przeciwłękowych, jakimi są benzodiazepiny (BDZ) (patrz rozdz. *Kwas gamma-aminomasłowy*). Z drugiej strony pojawianie się u pacjentów działania związków 5-HT_{1A} dopiero po pewnym czasie (a nie bezpośrednio po podaniu), może być istotnym ograniczeniem ich szerszego stosowania.

Niektóre dane eksperymentalne, także w modelach depresji, mogą świadczyć o działaniu przeciwdepresyjnym agonistów receptorów 5-HT_{1A}. Jak dotąd, nie zostało ono klinicznie dostatecznie udokumentowane. Ponadto wykazano, że aktywacja receptorów 5-HT_{1A} hamuje aktywność bioelektryczną neuronów 5-HT i uwalnianie 5-HT, zmniejsza obrót 5-HT (syntezę i uwalnianie), daje zmiany czynności motorycznych (tzw. serotoninowy zespół zachowań poprzez stymulację receptorów postsynaptycznych — charakterystyczne ruchy głową, drżenia, odwieżdżenie kończyn tylnych), zwiększa aktywność seksualną, obniża ciepłotę ciała (receptory presynaptyczne), powoduje wzrost spożycia pokarmów, nasila uwalnianie adrenokortykotropiny i kortykosteronu. Poprzez receptory 5-HT_{1A} można też obniżyć ciśnienie tętnicze, stąd jest sugerowane stosowanie ich agonistów (zwłaszcza najlepiej w tym względzie zbadanego flezinoxanu) jako leków obniżających ciśnienie krwi (hipotensyjnych).

RECEPTOR 5-HT_{1B}

Receptor 5-HT_{1B} został wykryty w gałce bladej, substancji czarnej, hipokampie, korze mózgowej oraz w niektórych naczyniach żylnych szczurów i myszy. Jak dotąd, nie został znaleziony u człowieka, a jego odpowiednikiem u człowieka (a także świnek morskich, świń i cieląt) ma być receptor 5-HT_{1D}. Receptor 5-HT_{1B} ma charakter presynaptycznego autoreceptora homologicznego (zlokalizowanego na neuronach 5-HT; jego stymulacja hamuje uwalnianie 5-HT), ale i presynapty-

cznego receptora heterologicznego (obecnego na innych neuronach niż neurony 5-HT), a jego stymulacja hamuje uwalnianie ACh, NA i DA. Receptor 5-HT_{1B} u szczurów, gen którego został ostatnio sklonowany, składa się z 386 aminokwasów i wykazuje dużą homologię (93%) z receptorem 5-HT_{1D} człowieka. Jest on sprzężony głównie z białkiem G i hamuje cyklazę adenylanową. Jak dotąd nie znaleziono selektywnych agonistów i antagonistów 5-HT_{1B}. Względnie selektywnymi agonistami są między innymi 5-CT, *m*-chlorofenylopiperazyna (*m*-CPP), trójfuo-rometylofenylopiperazyna (TFMPP), antagonistami — cyjanopindolol, metiotepina, metergolina, eltoprazyna. Istnieją dane wskazujące, że stymulacja 5-HT_{1B} daje spadek ciepłoty ciała, zmniejsza pobieranie pokarmu, działa antystresowo w modelach interakcji socjalnej. Nieliczne spostrzeżenia przemawiają za udziałem receptorów 5-HT_{1B} w działaniu leków przeciwdepresyjnych, będących selektywnymi inhibitorami wychwyty 5-HT.

Wszystkich powyższych danych nie można uważać za jednoznacznie udowodnione, a dalszy postęp w badaniach nad rolą receptora 5-HT_{1B} będzie zależał od odkrycia bardziej selektywnych, niż dotychczasowe, jego agonistów i antagonistów.

RECEPTOR 5-HT_{1C}

Receptor 5-HT_{1C}, znaleziony w mózgu wielu ssaków, także człowieka, wykazuje największą gęstość w splocie naczyniówkowym, korze, gałce błędej, substancji czarnej, strukturach limbicznych, podwzgórzu, a także w dnie żołądka. Jest sprzężony z białkiem G, a jego stymulacja prowadzi do aktywacji fosfolipazy C i nagromadzania się fosfatydyloinozytoli. Chemicznie wykazuje duże powinowactwo do receptora 5-HT₂. Oba zbudowane są u szczurów ze 180 aminokwasów, z których 141 jest identycznych. We fragmencie V obu receptorów identyczne są 24 aminokwasy (na 25), we fragmencie III — 23 (na 26). Ta bliskość struktury chemicznej sprawia, że znalezieni dotąd agoniści (na przykład alfa-metylo-5-HT, *m*-CPP, TFMPP) oraz antagoniści (na przykład mesulergina, metergolina, mianseryna, ritanseryna) receptorów 5-HT_{1C} wykazują podobne powinowactwo do receptorów 5-HT₂. Podobieństwo to powoduje, że badanie roli receptorów 5-HT_{1C} nastręcza wiele trudności. Pewne dane wskazują na ich znaczenie dla aktywności ruchowej, pobierania pokarmu, lęku, a także dla wydzielania płynu mózgowo-rdzeniowego. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1C} kurczy mięśnie gładkie żołądka. Według ostatnich spostrzeżeń antagoniści receptorów 5-HT_{1C} mogą mieć działanie przeciwmigrenowe. Informacje o prolekowym działaniu agonistów 5-HT_{1C} (na przykład *m*-CPP) wskazują, że antagoniści 5-HT_{1C} mogą stać się lekami przeciwlękowymi.

RECEPTOR 5-HT_{1D}

Receptor 5-HT_{1D} wykazuje największą gęstość w istocie czarnej, jądrze ogoniastym, gałce błędej, korze, w naczyniach tętniczych wielu zwierząt (na

przykład świnka morska, świnia, cielę, małpa) i człowieka. Jego rozmieszczenie — jak wspomniano — odpowiada lokalizacji 5-HT_{1B} receptorów u szczurów. Większość receptorów 5-HT_{1D} zlokalizowanych jest presynaptycznie jako autoreceptory. Receptor 5-HT_{1D}, gen którego został ostatnio sklonowany, zawiera 377 aminokwasów i wykazuje wysokie chemiczne podobieństwo do receptora 5-HT_{1B} u gryzoni. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1D} hamuje aktywność cykazy adenylanowej stymulowanej przez forskolinę, a także zmniejsza uwalnianie 5-HT i innych neuroprzekaźników (na przykład NA i ACh). Znalezione wiele substancji wykazujących powinowactwo do tych receptorów (5-CT, metergolina, metiotepina, metysergid, dihydroergotamina), ale wszystkie one mają zbliżone powinowactwo do innych podtypów receptorów 5-HT. Ograniczoną selektywność posiada jedynie sumatriptan (agonista), który klinicznie wykazał działanie przeciwmigrenowe. Brak powinowactwa do innych receptorów neuroprzekaźnikowych pozwala sądzić, że nie będzie on dawał u chorych wielu objawów niepożądanych. Ostatnie dane wskazują, że sumatriptan może działać także na inne niż mózgowe naczynia tętnicze i żyłne. Można ponadto przypuszczać, że substancje obniżające wrażliwość autoreceptorów 5-HT_{1D} będą nasilać 5-HT-ergiczną neurotransmisję i tą drogą wywoływać działanie przeciwdepresyjne, stanowiąc nową klasę tego rodzaju leków. Niektóre spostrzeżenia sugerują rolę receptorów 5-HT_{1D} dla regulacji funkcji motorycznych i ciepłoty ciała. Bliższe poznanie roli receptora 5-HT_{1D} będzie uzależnione od odkrycia jego selektywnych ligandów.

RECEPTOR 5-HT₂

Liczne dane z przeszłości o receptorze 5-HT, jego lokalizacji, fizjologii i farmakologii wskazują, że faktycznie dotyczyły one receptora 5-HT₂, scharakteryzowanego bliżej dopiero w ostatnich latach. Receptor ten jest zlokalizowany głównie w korze mózgowej, hipokampie, zwojach podstawy, podwzgórz, a także w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i przewodu pokarmowego oraz płytkach krwi wielu zwierząt i człowieka. Jest identyczny z receptorem D opisanym przez Gadduma i Picarelli'ego w roku 1957.

Receptor 5-HT₂, gen którego został sklonowany w roku 1990, składa się z 471 aminokwasów i wykazuje wielkie podobieństwo do receptora 5-HT_{1C}. Sprzężony jest z białkiem G, jego aktywacja stymuluje obrót (syntezę i metabolizm) fosfoinozytolu. Do agonistów receptora 5-HT₂ należą α -metylo-5-HT, DOI, *m*-CPP, TFMPP, do antagonistów — ketanseryna, ritanseryna, spiperon, mesulergina, metergolina, mianseryna, cyproheptadyna. Większość z nich wykazuje — jak wspomniano — równie wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_{1C}, co oczywiście jest konsekwencją podobieństwa struktury obu receptorów.

Receptor 5-HT₂ jest zaangażowany w kontrolę różnych czynności ruchowych, a jego stymulacja daje charakterystyczny zespół zachowań (patrz wyżej), znoszony przez antagonistów 5-HT₂. Odgrywa on też rolę w regulacji ciepłoty ciała, pobierania pokarmu, zachowania seksualnego, snu, odczuwania bólu, wydzielania hor-

monów (np. kortykosteronu i prolaktyny). Wiele środków halucynogennych, na przykład LSD, działa poprzez stymulację receptorów 5-HT₂. Dla szeregu antagonistów 5-HT₂ wykazano działanie przeciwlękowe w różnych zwierzęcych modelach lęku. Choć działanie takie obserwowano także u chorych, antagoniści 5-HT₂ nie zostali, jak dotąd, zaakceptowani jako leki przeciwlękowe.

Inhibitory doneuronalnego wychwytu 5-HT są od dawna lekami przeciwdepresyjnymi, a za ich działanie odpowiedzialny ma być głównie wpływ na receptory 5-HT₂. Negatywne objawy w schizofrenii są najprawdopodobniej wynikiem zmian receptorów 5-HT₂. Według szeregu danych klinicznych objawy te są znoszone przez antagonistów 5-HT₂ (patrz rozdz. *Dopamina*). Niektóre związki 5-HT₂ antagonistyczne są stosowane jako środki zwiększające łaknienie. Nie można wykluczyć, że za takie działanie odpowiedzialne są, przynajmniej w części, inne receptory 5-HT, głównie receptory 5-HT_{1C}.

RECEPTOR 5-HT₃

Już w roku 1957 Gaddum i Picarelli opisali receptor nazwany receptorem M, obecny w jelicie świnki morskiej, wywołujący skurcz mięśni gładkich poprzez uwalnianie ACh, znoszony przez morfinę. Badania ostatnich lat wykazały, że receptor M jest identyczny z nowoopisanym receptorem 5-HT₃.

Receptor 5-HT₃ został wykryty w licznych regionach mózgu różnych gatunków zwierząt, a także człowieka (kora, hipokamp, ciało migdałowe, jądro półleżące przegrody, pole najdalsze, wzgórze, podwzgórze), w rdzeniu kręgowym, w zakończeniach nerwów współczulnych, czuciowych, w komórkach neuroblastoma, w zakończeniach nerwów w jelicie. Na szczególną uwagę zasługuje pole najdalsze, gdzie gęstość receptorów 5-HT₃ jest największa, a ich stymulacja powoduje wymioty. Związki 5-HT₃ antagonistyczne okazały się być silnymi środkami przeciwwymiotnymi.

Receptor 5-HT₃ zawiera w swym składzie 487 aminokwasów. Wysokie powinowactwo do niego wykazały 2-metylo-5-HT i fenylobiguanidyna jako agoniści, a tropisetron, ondansetron, granisetron, zakopryd jako antagoniści. Receptor ten jest sprzężony bezpośrednio z kanałami dla jonów potasu i sodu, niezależny zaś od białka G. Szereg danych z ośrodkowego układu nerwowego i narządów obwodowych wskazuje, że aktywacja tego receptora wywołuje szybką depolaryzację oraz wzrost uwalniania 5-HT, ACh, DA i substancji P(SP). Uwalnianie GABA ma być według jednych autorów hamowane, według innych — stymulowane.

W badaniach nad agonistami i antagonistami receptora 5-HT₃ u zwierząt opisano szereg efektów, które sugerują uzyskanie nowych leków działających poprzez te receptory. Jak wyżej wspomniano, antagoniści receptorów 5-HT₃ wykazują działanie przeciwwymiotne, szczególnie silne w wymiotach wywołanych przez leki przeciwnowotworowe i naświetlanie promieniami Rentgena. Niektóre z nich (ondansetron, tropisetron) są już w tym kierunku stosowane w klinice. Działanie antagonistyczne w stosunku do amfetaminy (stymulującej

układ DA) i DA, podawanych do jądra półleżącego, pozwala zakładać działanie antypsychotyczne, pozbawione niepożądanych objawów pozapiramidowych, charakterystycznych dla antypsychotycznych neuroleptyków.

W niektórych modelach zostało opisane działanie przeciwlękowe antagonistów receptorów 5-HT₃ (np. ondansetronu), występujące po niskich dawkach. Brak innych efektów po podaniu 5-HT₃ antagonistów, a więc stosunkowo wysoka ich selektywność, może oznaczać, że jako leki nie będą dawać efektów ubocznych, w przeciwieństwie do znanych i od dawna stosowanych innych leków przeciwlękowych, jak BDZ (patrz rozdz. *Kwas gamma-aminomasłowy*).

Antagoniści receptorów 5-HT₃ redukują objawy abstynencji, wynikające z przerwania chronicznego stosowania alkoholu etylowego i kokainy, a więc mogą być skuteczne w leczeniu uzależnień polekowych. Według ostatnich danych, antagoniści receptorów 5-HT₃ poprawiają funkcje poznawcze, co otwiera możliwość ich terapeutycznego zastosowania na przykład w chorobie Alzheimera. Te, jak też inne efekty (na przykład działanie przeciwmigrenowe), wymagają jednak dalszych badań.

Dodać trzeba, że badania nad receptorami 5-HT są szczególnie trudne wobec jeszcze innego (niż wymienione) czynnika — interakcji pomiędzy poszczególnymi podtypami receptorów i odpowiadającymi im układami.

KWAS GAMMA-AMINOMASŁOWY

Piśmiennictwo na temat kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) jest obszerne, stąd tu podać można tylko wybrane pozycje (Matsumoto 1989, Häfely 1990, Costa 1991, Paredes i Agmo 1992, Wójcik i Holopainen 1992). GABA, znany od dawna jako ogniwo pośrednie w cyklu metabolicznym, obecny w każdym regionie mózgu, jest uważany za główny neuroprzekaźnik hamujący. Ocenia się, że około 20%–40% synaps w ośrodkowym układzie nerwowym stanowią synapsy, w których neuroprzekaźnikiem jest GABA. Neurony GABA są głównie krótkimi interneuronami, zostały opisane jednak także neurony o długich aksonach. Powszechność występowania GABA, jego udział w procesach metabolicznych, utrudniają znacznie badania nad rolą funkcjonalną tego przekaźnika. Dopiero odkrycie istnienia dwóch podtypów receptora GABA otworzyło nowe możliwości.

Receptor GABA_A, gen którego został ostatnio sklonowany, jest wielocząsteczkowym kompleksem białkowym sprzężonym z kanałem dla jonów chlorkowych. Ma miejsce wiążące dla BDZ, barbituranów, różnych czynników wywołujących drgawki i sterydów. Receptory GABA_A są pre- i postsynaptyczne. W szczególności dużej gęstości występują w korze mózgowej, wzgórzu, mózdzku (miejsca o wysokim powinowactwie) oraz w hipokampie, ciele migdałowatym, podwzgórzu istocie czarnej i mózdzku (miejsca o niskim powinowactwie). Najbardziej znanymi agonistami receptora GABA_A są muscimol i THIP, antagonistami

— bikukulina i pikrotoksyna. GABA i jego agoniści otwierają kanały chlorkowe błony komórkowej. BDZ zwiększają częstość otwarcia kanałów chlorkowych, barbiturany — przedłużają czas ich otwarcia. Bikukulina, antagonistą o wysokiej selektywności, zmniejsza przepuszczalność dla jonów chlorkowych.

GABA_B receptor ma tylko jedno miejsce rozpoznania (wiążące GABA). Jest sprzężony z kanałami dla potasu i wapnia. Jego agonistą jest baklofen, antagonistami — faklofen, saklofen, 2-hidroksysaklofen, CGP 35348 (ten ostatni wydaje się mieć wysokie powinowactwo i wysoką selektywność). Receptory GABA_B rozmieszczone są pre- i postsynaptycznie. Największa ich gęstość została znaleziona w korze mózgowej, jądrze międzykonarowym, wzgórkę górnym, mózgdzku, korzonkach grzbietowych nerwów rdzeniowych.

Oba GABA receptory zostały znalezione także w narządach obwodowych, jak na przykład w przewodzie pokarmowym, trzustce, nerkach, jajnikach, jajowodzie, nasieniowodzie. Ostatnie dane wskazują, że mogą istnieć ponadto inne rodzaje receptorów GABA, na przykład GABA_C w hipokampie.

Rozległość występowania receptorów GABA oraz ich wpływ hamujący na wiele innych układów neuroprzekaźnikowych i hormonalnych (interakcje stwierdzono na przykład z ACh, DA, NA, 5-HT, adenozyną, angiotensyną II, glicyną, opioidami, cholecystokiną, somatostatyną, SP) sprawiają, że rola fizjologiczna GABA może być szeroka. Tutaj będzie mowa tylko o roli GABA w ośrodkowym układzie nerwowym w zakresie, w którym ta rola jest względnie dobrze udokumentowana.

Receptory GABA_A w podwzgórzu biorą udział w regulacji apetytu, a ich stymulacja zwiększa pobieranie pokarmów. W wielu układach doświadczalnych wykazano działanie przeciwbólowe po stymulacji receptorów GABA_B, przy czym prawdopodobnie ma tu miejsce współdziałanie z aminami katecholowymi i SP. System GABA odgrywa rolę w kontroli czynności motorycznych. W szczególności stymulacja receptorów GABA_B prowadzi do zmniejszenia aktywności ruchowej i do zaburzeń koordynacji ruchowej. Aktywacja transmisji GABA_A daje efekt przeciwdrgawkowy wykazany w wielu modelach doświadczalnych. Na temat roli GABA w stanach lęku i działania przeciwłękowego istnieją dane niejednoznaczne, podobnie jak dla zachowania agresywnego. W ostatnich latach jest sugerowana rola układu GABA_B w depresji, co wynika z niektórych danych eksperymentalnych. Ponadto progabid (agonista GABA_B) ma mieć kliniczne działanie przeciwdepresyjne, a po wielu klasycznych lekach przeciwdepresyjnych wykryto GABA_B-, up"-regulację. Niektóre wyniki wskazują też, że receptor GABA_B może regulować wydzielanie hormonów przysadki.

Leki działające poprzez receptory GABA nie zajmują w nowoczesnej farmakoterapii — poza jednym wyjątkiem (BDZ) — istotnej pozycji. Baklofen, agonista receptora GABA_B jest środkiem przeciwskurczowym, kwas walproinowy i progabid — przeciwpadaczkowymi. Barbiturany, wiążące się z własnym miejscem rozpoznania na receptorze GABA_A, są od dawna znanymi lekami uspokajającymi,

nasennymi i przeciwdrgawkowymi, dziś mniej używanymi. Wspomnianym wyjątkiem są BDZ stosowane jako środki uspokajające i nasenne, przeciwlękowe, zwioltczające mięśnie szkieletowe, przeciwdrgawkowe. Odkryte na początku lat sześćdziesiątych (choć pierwsza synteza dokonana została w roku 1933 przez Sternbacha w Katedrze Chemii Organicznej UJ), okazały się lekami o rozległym działaniu farmakologicznym, szerokim zastosowaniu w leczeniu (najczęściej zapisywanymi spośród leków psychotropowych), o większym bezpieczeństwie niż stosowane wcześniej barbiturany. BDZ różnią się siłą działania w poszczególnych kierunkach, stąd niektóre z nich są stosowane jako przeciwdrgawkowe (klonazepam), przeciwlękowe (diazepam), nasenne (nitrazepam). Rozległość działania stanowić może także cechą ujemną. Szczególnie działanie uspokajające, niekorzystny wpływ na funkcje psychomotoryczne upośledzać mogą czas reakcji (istotne przy prowadzeniu pojazdów mechanicznych). Inną niekorzystną cechą jest potęgowanie działania innych leków o pokrewnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (m.in. też alkoholu etylowego) oraz powstawanie uzależnień.

Rozległe badania nad BDZ doprowadziły do odkrycia szeregu ich podtypów wiążących się z receptorem GABA — pełni agoniści o wysokiej aktywności wewnętrznej (diazepam, pełne działanie wyżej opisane), częściowi agoniści (bretazenil, o słabszej aktywności wewnętrznej, o niepełnym działaniu w stosunku do działania pełnych agonistów), antagoniści (flumazenil, znoszący działanie agonistów), odwrotni agoniści (Ro 19-4603, wiążące się z receptorem, ale dające odwrotne efekty farmakologiczne), częściowi odwrotni agoniści (sarmazenil, podobne, ale niepełne działanie jak odwrotni agoniści). Wyniki te, oprócz znaczenia poznawczego, przyniosły korzyści praktyczne. Przykładem może być bretazenil, który działając przeciwlękowo nie daje silnego efektu depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy i nie powoduje wyraźnego uzależnienia.

Ujemne cechy BDZ były też bodźcem do poszukiwań nowych leków anksjolitycznych, działających poprzez inne, niż GABA mechanizmy. Należą tu związki chemiczne nie będące BDZ, działające na receptory omega (podjednostki alfa receptora GABA_A), na przykład zolipidem oraz związki działające na receptory 5-HT_{1A} (patrz rozdz. 5-*Hydroksytryptamina*). Mówiąc o receptorach BDZ trzeba jeszcze wspomnieć o obwodowym receptorze (miejscu rozpoznania) BDZ, niezależnym od receptorów GABA czy ośrodkowych receptorów BDZ, znalezionym w nerkach, wątrobie, płucach, o niejasnej, jak dotąd, funkcji fizjologicznej.

POBUDZAJĄCE AMINOKWASY

Poniższe dane zostały opracowane głównie na podstawie wybranych pozycji z obszernego piśmiennictwa (Headley i Grillner 1990, Lodge i Johnson 1990, Meldrum i Garthwaite 1990, Watkins i in. 1990, Moriyoshi i in. 1991, Maj 1992, Sommer i Seeburg 1992, Tanabe i in. 1992, Schoepp i Conn 1993).

W ustroju zwierząt i człowieka są stosunkowo dobrze opisane dwa aminokwasy pobudzające: kwas glutaminowy i kwas asparaginowy, uważane przez długie lata za związki uczestniczące w procesach metabolicznych. Dopiero prace z lat 1954–1959 nad drgawkotwórczym działaniem obu kwasów oraz nad depolaryzacyjnym wpływem kwasu glutaminowego na pojedyncze neurony zapoczątkowały lawinowo narastające badania, które doprowadziły między innymi do uznania obu kwasów za neuroprzekazniki, spełniające wszelkie obowiązujące w tym względzie kryteria.

Układ glutaminianergiczny nie tworzy zwartych szlaków, jak na przykład układ DA, ale jest rozproszony w całym mózgu. Dziś uważa się, że każdy neuron ma receptory dla aminokwasów pobudzających, co wskazuje na istotną ich rolę dla wielu funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Świadczyć też o tym może wysokie stężenie kwasu glutaminowego w mózgu, wynoszące około $14 \mu\text{mol/g}$ tkanki, a więc około 1000 razy wyższe niż klasycznych neuroprzekazników monoaminowych.

Poznanych zostało pięć rodzajów receptorów aminokwasów pobudzających zależnie od powinowactwa egzogennych agonistów. Kwas glutaminowy jest oczywiście agonistą wszystkich pięciu rodzajów.

RECEPTOR NMDA

Receptor NMDA (kwas *N*-metylo-D-asparaginowy), najlepiej poznany, sprzężony z kanałami jonowymi (potas, sód, wapń), stanowi kompleks, w którego skład wchodzi kilka miejsc wiążących: miejsce NMDA, glicynowe, fencyklidynowe, poliaminowe, magnezu i cynku. Miejsce glicynowe jest odmienne od innego znanego miejsca glicynowego, które jest wrażliwe na strychninę. Agonistami miejsca NMDA są między innymi kwas glutaminowy, kwas asparaginowy, NMDA; antagonistami — CPP i jego pochodna CPP-ene, CGP 37849 i jego ester, AP5 (kwas 2-amino-5-fosfonopentanowy). Agonistami miejsca glicynowego są między innymi glicyna, D-cykloseryna, ACC (1-amino-1-karboksycyklopropan); antagonistami — kwas kynureninowy, 7-chlorokynureninowy i 5,7-chlorokynureninowy, pochodne chinoksaliny. Agonistami miejsca fencyklidynowego są między innymi fencyklidyna (PCP), MK-801 (dizocilpina), dekstrorfan, ketamina. Dla miejsca poliaminowego agonistami są spermina i spermidyna; antagonistami — ifenprodil i SL 82.0715. Miejsca glicynowe i poliaminowe uważa się za modulujące receptor NMDA.

Obszerne badania kompleksu receptorowego NMDA wykazały, że ma on znaczenie dla wielu procesów fizjologicznych, jak długotrwałe przewodnictwo synaptyczne, zmiany plastyczne, pamięć i uczenie się, różne stany emocjonalne, percepcja bólowa, napięcie mięśni, a także prawdopodobnie regulacja ciśnienia tętniczego i oddychanie. Dodać trzeba, że receptor glutaminianowy został znaleziony także w niektórych narządach obwodowych, jak siatkówka, nerwy czucio-

we, zwoje autonomiczne, ale jego rola fizjologiczna w tych narządach nie została jeszcze dostatecznie poznana.

Opisanych zostało wiele efektów farmakologicznych wywoływanych przez agonistów i antagonistów receptorów NMDA. Dobrze jest udokumentowane działanie przeciwdrgawkowe kompetetywnych (konkurujących z endogennym agonistą o ten sam receptor) i niekompetetywnych antagonistów NMDA, zarówno w drgawkach wywoływanych przez aminokwasy pobudzające, jak i w innych stanach drgawkowych. Dane te wskazują, że antagoniści NMDA mogą się stać lekami przeciwpadaczkowymi. Dla wielu antagonistów NMDA znaleziono działanie neuroprotekcyjne (zapobiegające uszkodzeniu neuronu) obserwowane w różnych modelach niedotlenienia, a także w stanach neurodegeneracji, z czym wiąże się nadzieja ich zastosowania jako leków neuroprotekcyjnych, także w chorobie Alzheimer'a. Ostatnie badania sugerują możliwość podawania antagonistów NMDA w chorobie Parkinsona, wykazano bowiem ich pozytywne działanie w różnych jej modelach zwierzęcych, a także synergistyczny wpływ na działanie L-DOPA, podstawowego leku w chorobie Parkinsona. To pozytywne działanie jest głównie skutkiem pośredniej aktywacji DA, wynikającej z blokady receptorów NMDA (morfologiczne i biochemiczne dane o powiązaniach tych układów są znane). Istnieją spostrzeżenia, które pozwoliły na postawienie hipotezy zakładającej, że u podstaw schizofrenii leży zmniejszona aktywność układu glutaminianergicznego. Stąd postulowane jest poszukiwanie inhibitorów wychwytu lub agonistów kwasu glutaminowego jako leków przeciwpyschotycznych. Inne wyniki eksperymentalne wskazują na własne działanie przeciwdepresyjne antagonistów NMDA oraz synergizm w tym względzie z klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Doniesiono także o korzystnym działaniu antagonistów NMDA w modelach uzależnienia polekowego. Nie jest wykluczone, że antagoniści NMDA mogą mieć liczące się działanie przeciwbólne, na co wskazuje współwystępowanie kwasu glutaminowego i SP w rdzeniu kręgowym oraz przeciwbólowy efekt AP5, kompetetywnego antagonisty NMDA.

Lista tych potencjalnych możliwości terapeutycznych antagonistów NMDA jest długa i sprawia wrażenie, że stanowią one mogą panaceum. Te liczne możliwości są jednak, przynajmniej teoretycznie, uzasadnione. Wynika to z jednej strony z szerokiej obecności receptorów NMDA w tkankach, a z drugiej — z ich pośredniego wpływu na uwalnianie wielu neuroprzekaźników (m.in. DA, NA, ACh, GABA), a tym samym modyfikacji funkcji tych układów. Wprowadzenie nowych substancji jako leków może być zawsze ograniczone przez ich różne potencjalne niepożądane działania. Takie obawy w przypadku antagonistów NMDA są uzasadnione. Jedno z takich niepożądanych działań zostało już opisane przy pierwszej próbie podawania MK-801 u ludzi, kiedy to zaobserwowano halucynacje, wykluczające możliwość stosowania tej substancji jako leku. Istnieją jednak dane, by mniemać, że działania halucynogenne u ludzi mogą być pozbawione substancje, będące kompetetywnymi antagonistami NMDA, różniące się

swym profilem farmakologicznym od niekompetetywnego MK-801, bądź antagoniści glicyny. Poza tym wielka dynamika badań nad aminokwasami pobudzającymi pozwala sądzić, że zsyntetyzowane zostaną substancje doskonalsze, bardziej selektywne. Stosunkowo mała selektywność wielu znanych dotychczas związków bardzo utrudnia badania, a szczególnie interpretację wyników.

RECEPTORY METABOTROPOWE

Receptory metabotropowe znalezione zostały w różnych regionach mózgu, pre- i postsynaptycznie. Obecnie przyjmuje się, że istnieje szereg podtypów receptorów metabotropowych, wśród których wyróżnia się dwa: receptor mGluR1, sprzężony z fosfolipazą C i receptor mGluR2, sprzężony z cyklazą adenylnową. Według ostatnich danych istnieje 5, a zdaniem innych 7 podjednostek receptora metabotropowego. mGluR1, gen którego został niedawno sklonowany, składa się z 1199 aminokwasów. Sprzężona z nim fosfolipaza C jest enzymem tworzącym dwa wtórne przekaźniki sygnałów — trójfosforan inozytolu i dwuacyloglicerol. Kompetetywnymi agonistami — oprócz endogennego kwasu glutaminowego działającego relatywnie słabo — są kwas kwiskwalowy, kwas ibotenowy oraz (jak się wydaje) najbardziej selektywny trans-ACPD (kwas 1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy). Jak dotąd nieznani są selektywni antagoniści. Względna selektywność wykazują AP3 (kwas 2-amino-3-fosfonopropionowy) i AP4 (kwas 2-amino-3-fosfonomasłowy). Mają one być również częściowymi agonistami.

Receptory metabotropowe zostały znalezione między innymi w hipokampie, korze i prążkowie. Ich rola fizjologiczna oraz ich farmakologia są, jak dotąd, mało znane, stąd też trudno prognozować, czy w przyszłości można będzie uzyskać leki działające poprzez te receptory. Ten stan rzeczy wynika z braku dostatecznie selektywnych agonistów, a jeszcze bardziej antagonistów. Niektóre dane wskazują, że receptory metabotropowe mogą mieć znaczenie dla aktywności drgawkowej, stąd ich antagoniści mogą być środkami przeciwdrgawkowymi w leczeniu padaczki. Spostrzeżenia o zapobiegawczym działaniu ACPD przy lezji (uszkodzeniach) siatkówki mogą wskazywać na działanie neuroprotektcyjne w stosunku do zmian degeneracyjnych neuronów. Wzrost poziomu metabolitów DA, wywoływany przez ACPD, pozwala suponować rolę receptorów metabotropowych w patologii pozapiramidowych czynności ruchowych. Znalezienie selektywnych ligandów tych receptorów mogłoby prowadzić do nowych strategii w farmakoterapii choroby Parkinsona i płasawicy przewlekłej Huntingtona.

RECEPTOR KAINIANOWY

Receptor kainianowy jest receptorem jonotropowym sprzężonym z kanałami jonowymi dla potasu, sodu i wapnia. Jego agonistą jest kwas kainianowy, antagonistami — między innymi związki chinoksalinowe (CBQX), kynureniny. Selektywność wszystkich tych związków jest niewielka. Receptor kainianowy znaleziono tylko w niektórych strukturach mózgu. Jest interesujące, że występuje on

między innymi we włóknach korzonków grzbietowych (brak receptorów AMPA i NMDA), co może wskazywać na funkcje presynaptyczne.

Kwas kainianowy jest związkiem neurotoksycznym, stąd jego antagonistom przypisuje się działanie neuroprotekcyjne.

RECEPTOR AMPA

Receptor AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) jest receptorem jonowym sprzężonym z kanałami dla sodu i potasu. Jego agonistami są AMPA, kwas kainianowy i kwiskwalowy; jego antagonistami — chinoksaliny (NBQX, CNQX). NBQX ma być relatywnie najbardziej selektywny. Receptor AMPA został znaleziony w wielu regionach mózgu, nie zawsze równolegle z receptorem kainianowym. Jest od tego ostatniego trudny do odróżnienia wobec nieselektywności dotychczas znanych agonistów i antagonistów. Według niektórych autorów ma być identyczny z receptorem kainianowym. Receptor AMPA, podobnie jak i pozostałe jonotropowe nie-NMDA receptory, pośredniczy w przekazywaniu szybkiego pobudzającego potencjału synaptycznego.

RECEPTOR L-AP4

Receptor L-AP4 (kwas 2-amino-4-fosfonomasłowy) jest najmniej poznanym receptorem glutaminianergicznym. Niewiele też wiadomo o jego fizjologii. Agonistą ma być L-AP4, antagoniści nie są znani. Jest prawdopodobnie zlokalizowany presynaptycznie, stąd może być odpowiedzialny za hamowanie uwalniania kwasu glutaminowego.

ADENOZYNA

Adenozyina (AD), nukleozyd będący połączeniem adeniny z rybozą, jak i jej pochodne z kwasem fosforowym (np. AMP, ATP, c-AMP), są znane od dawna jako endogenne związki odgrywające istotną rolę w procesach metabolicznych. Znane jest też rozległe działanie AD na narządy obwodowe, na przykład na serce, mięśnie gładkie (nie omawiane tu, bo problematyka opracowania dotyczy mózgu) oraz ośrodkowy układ nerwowy. Dopiero jednak badania z lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych doprowadziły do uznania AD jako neuroprzekaźnika czy neuromodulatora, spełniającego wymagane do tego kryteria. Zostały także znalezione receptory AD, oba ostatnio sklonowane. Receptor A₁ współdziała z białkiem Gi i hamuje cyklazę adenylanową, a także prawdopodobnie działa na kanały potasowe i wapniowe. Receptor A₂ współdziała z białkiem G i aktywuje cyklazę adenylanową. Receptor A₁ jest wrażliwy na nanomolarne stężenia AD. Jego agonistami są fenyloizopropyloadenozyina i cykloheksyloadenozyina; agonistą receptora A₂, wrażliwego na mikromolarne stężenia AD, jest *N*-etylokarboksamidoadenozyina (NECA). Selektywność agonistów nie jest jednak pełna. Antagonistami recepto-

rów A_1 i A_2 okazały się być znane od dawna dwa leki o budowie metyloksantynowej, kofeina i teofilina. Za najbardziej selektywnego antagonistę receptora A_1 uchodzi dziś 1,3-dipropylo-8-cyklopentyloksantyna. Receptor A_1 jest zlokalizowany głównie w hipokampie i mózdzku, a także we wzgórzu i korze mózgowej, receptor A_2 — prawie wyłącznie w prążkowi i opuszcze węchowej.

AD hamuje aktywność bioelektryczną bezpośrednio przez wpływ na własne receptory postsynaptyczne i pośrednio poprzez hamowanie uwalniania neuroprzekaźników, jak ACh, NA, DA, 5-HT, kwas glutaminowy i asparaginowy. To hamowanie uwalniania doprowadziło do hipotezy, że receptory AD mają ogólnie hamujący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i tym samym funkcję protekcyjną w stanach zwiększonej aktywności neuronalnej. Hamowanie uwalniania neuroprzekaźników jest blokowane przez wspomniane metyloksantyny.

Rozległość występowania AD w ustroju, jej różnorodna rola oraz jej zdolność modulacji w stosunku do wielu układów neuroprzekaźnikowych pozwalają zakładać, że działanie tego związku oraz jego agonistycznych i antagonistycznych analogów może być rozległe. Dane eksperymentalne wskazują na przykład, że AD ma działanie uspokajające, hamowane przez jej antagonistę kofeinę (znany środek pobudzający), a nasilane przez inhibitory do neuronalnego wychwytu AD. Analogi AD, inhibitory jej wychwytu i dezaminacji, wywołują sen. AD oraz inhibitory jej wychwytu i metabolizmu działają przeciwdrgawkowo, podczas gdy jej antagonist, kofeina, ma działanie drgawkotwórcze. Kofeina wywołuje lęk, z drugiej strony opisano współdziałanie między AD i lekami przeciwlękowymi typu BDZ. Stąd istnieją nadzieje na wykorzystanie w praktyce potencjalnego działania przeciwlękowego agonistów AD. AD i jej analogi działają neuroprotekcyjnie w stanach niedotlenienia. Powiązania pomiędzy DA i AD, działanie podobne do neuroleptycznego agonistów receptora A_2 , przeciwneuroleptyczny efekt kofeiny kierują uwagę niektórych badaczy w stronę aktywności antypsychotycznej. Ostatnio znaleziono, że karbamazepina, stosowana między innymi jako lek profilaktyczny w chorobach afektywnych, blokuje selektywnie receptory A_1 , wywołując przy stosowaniu wielokrotnym ich nadwrażliwość na AD. Otwiera to dalsze możliwości poszukiwań leków profilaktycznych w psychiatrii.

Powyższa, niepełna zresztą lista potencjalnych zastosowań analogów AD, wydaje się zbyt długa, by te wszystkie supozycje mogły się sprawdzić. Nie ulega jednak wątpliwości, że w najbliższym czasie będą prowadzone intensywne poszukiwania, a największe szanse wydają się mieć agoniści AD, stabilni metabolicznie, będący inhibitorami jej wychwytu lub jej metabolizmu.

Szersze informacje znajdzie Czytelnik w wybranych pozycjach piśmiennictwa (Daval i in. 1991, Malec 1991, Schwabe i in. 1991, van Calker i Berger 1993).

NEUROPEPTYDY

Zainteresowanie neuropeptydami (NP) rozpoczęło się przed około dwudziestoma laty, kiedy to Guilemin, Schally i inni wykazali strukturę peptydową hormonów uwalniających i hamujących podwzgórza (tyreoliberyna, luliberyna, somatostatyna). Odtąd są prowadzone dynamiczne badania, które spowodowały, że nauka o NP stała się wręcz osobną dziedziną wiedzy. Do dziś opisanych zostało kilkadziesiąt NP, różniących się liczbą i sekwencją aminokwasów. I tak na przykład kiotorfina ma 2, tyreoliberyna — 3, oksytocyna i wazopresyna — 9, cholecystokinina — 8 lub 33, luliberyna — 10, galaina — 29, kalcitonina — 32 aminokwasów. Występują one w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (m.in. w dużej ilości w przewodzie pokarmowym), przy czym rozmieszczenie ich nie jest równomierne. W lokalizacji, a także w strukturze, zostały stwierdzone różnice pomiędzy poszczególnymi gatunkami zwierząt. NP są syntetyzowane w neuronach i uwalniane z nich. Ze względu na rozległość problematyki w niniejszym przeglądzie mogą być omówione tylko niektóre NP (Leeman i Carraway 1982, Watson i in. 1984, Garret i in. 1991, Hökfelt 1991, McKnight i Rees 1991, Michel 1991, Hökfelt i in. 1992).

OPIOIDY

Opioidy są jedyną grupą NP, których egzogenne analogi i ich farmakologia były znane przed odkryciem samych NP. Takim analogiem jest morfina (także szereg jej pochodnych), alkaloid fenantrenowy zawarty w opium, znanym od dwóch tysięcy lat jako środek przeciwbólowy i narkotyczny. Ponad stuletnie poszukiwania leku przeciwbólowego, pozbawionego objawów ubocznych morfiny, a przede wszystkim jej zdolności wywoływania tolerancji i uzależnienia, doprowadziły do znalezienia szeregu syntetycznych analogów, z których żaden jednak nie jest wolny od ujemnych efektów prototypu. Badania ostatnich lat przyniosły odkrycie trzech typów receptorów opioidowych: mi, delta i kappa. Receptor mi sprzężony jest z jonami potasu i cyklazą adenylationową. Jego endogennymi agonistami są beta-endorfina (31 aminokwasów) i [met]-enkefalina (met = metionina) (5 aminokwasów). Pierwszy powstaje w ustroju poprzez proteolizę z pro-opiomelanokortyny, drugi z proenkefaliny A. Agonistami receptora mi są ponadto między innymi morfina, DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol); antagonistami - nalokson i naloksonazyna. Receptor delta jest sprzężony z kanałami potasowymi oraz cyklazą adenylationową. Endogennym agonistą receptora delta jest [leu]-enkefalina (leu = leucyna), mająca 5 aminokwasów, dla której prekursorem jest proenkefalina A. Znani są też egzogeni agoniści (na przykład DADLE — analog [leu]-enkefaliny, i antagoniści (ICI 154129 — analog [leu]-enkefaliny, naltrindol). Receptor kappa jest sprzężony z kanałami wapniowymi. Jego endogennym agonistą jest dynorfina A₁₋₁₇ (17 aminokwasów) powstająca z prody-

norfiny (proenkefaliny B), egzogennymi agonistami są między innymi ketocyklazocyna, bremazocyna, U 50 488; antagonistą — nor-binaltorfimina.

Receptory opioidowe są obecne w wielu systemach neuronalnych mózgu, tworzących krótkie pętle lub drogi o długich aksonach. Znalezione też zostały między innymi w rdzeniu kręgowym, w nadnerczach, w jelicie, w powrózku nasiennym. Niekiedy występują wszystkie trzy typy receptorów obok siebie (np. powrózek nasienny myszy), niekiedy tylko dwa (np. powrózek nasienny królika i chomika — delta i kappa), niekiedy zaś tylko jeden (powrózek nasienny szczura — mi). Za najważniejsze efekty aktywacji receptorów opioidowych uznać można dla receptorów mi: depresję oddychania, euforię, uzależnienie, regulację ciśnienia tętniczego, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego; dla receptorów kappa: analgezję, zwiększone wydzielanie moczu, uspokojenie, działanie przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne; dla receptorów delta — analgezję (prawdopodobnie). Zostały opisane także inne efekty, zależne od receptorów opioidowych, między innymi zwiększenie uwalniania niektórych hormonów (np. ACTH, prolaktyna) i wpływ na procesy odpornościowe (zwiększona aktywność komórek NK [„natural killer”] i produkcja alfa-interferonu i interleukiny-2, zwiększenie chemotaksji, wpływ na limfocyty T, hamowanie produkcji przeciwciał).

Obszerne badania nad opioidami przed i po odkryciu NP nie dały, jak dotąd, wielu efektów praktycznych. Agoniści receptorów mi (morfina, fentanyl, buprenorfina, meperydyna i metadon) są stosowane od dawna jako leki przeciwbólowe, wszystkie obdarzone podobnymi — choć w różnym stopniu — cechami pozytywnymi i negatywnymi, jak morfina. Częściowi agoniści i antagoniści, jak na przykład pentazocyna, mają dawać słabsze przyzwyczajenia oraz depresję oddychania. Nieselektywni antagoniści (nalokson i naltrekson) są używani klinicznie dla odwracania efektów opioidów. Próby zahamowania metabolizmu endogennych opioidów przez użycie inhibitorów peptydaz nie przyniosły korzystnych wyników. Pewne nadzieje na przyszłość budzą agoniści receptorów opioidowych, nie będący chemicznie peptydami.

SUBSTANCJA P

Substancja P (SP, 11 aminokwasów), wyizolowana już w roku 1931, należy do rodziny bliskich sobie tachykinin (wspólna sekwencja aminokwasowa C-końca). Przypisuje się jej rolę neuroprzekaźnika lub neuromodulatora. Jest obecna w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego, między innymi w dużej gęstości w neuronach rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, pełni rolę neuroprzekaźnika w transmisji bodźców bólowych. Stymulacja bodźcami bólowymi powoduje uwalnianie SP z rdzenia kręgowego, a jej iniekcja do rdzenia wywołuje zachowanie bólowe. Ponadto SP powoduje szereg efektów biologicznych, jak skurcz mięśni gładkich, zwiększone wydzielanie z gruczołów egzokrynych i endokrynych, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększoną przepuszczalność naczyń (neurogenny stan zapalny), aktywację procesów odpornościo-

wych. W ostatnim okresie wykryto i sklonowano trzy typy receptorów SP — neurokininowe receptory 1, 2 i 3, przy czym SP wiąże się szczególnie silnie z receptorami typu 1. Należą one do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G.

NEUROTENSYNA

Neurotensyna (13 aminokwasów) została znaleziona w mózgu (głównie w podwzgórzu, wzgórzu, pniu mózgu i przysadce), rdzeniu kręgowym i w przewodzie pokarmowym. Powoduje ona rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększoną ich przepuszczalność, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie poziomu glukozy w krwi, zwiększone wydzielanie ACTH, luteotropiny, hormonu wzrostu, prolaktyny, hamuje funkcje motoryczne żołądka, zmniejsza wydzielanie soku żołądkowego i pepsyny, wywołuje uwalnianie histaminy z komórek tucznych.

NEUROPEPTYD Y

Neuropeptyd Y (NPY, 36 aminokwasów), jest szeroko rozpowszechniony w neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a jego zawartość w mózgu ssaków jest wyższa niż jakichkolwiek innych peptydów dotąd badanych. W szczególnie dużej ilości występuje w podwzgórzu, korze, jądrze ogoniastym, przegrodzie, jądrze półleżącym, jądrze migdałowatym, hipokampie, przy czym znaleziony został w ciałach neuronów i zakończeniach nerwowych. Opisane zostały ponadto drogi neuronalne o długich aksonach zawierające NPY. Wykryto go również w obwodowych zakończeniach noradrenergicznych, między innymi naczyń krwionośnych. Prawdopodobnie istnieją dwa podtypy receptorów NPY — NPY₁ i NPY₂, sprzężone negatywnie z cyklazą adenylanową (NPY₂ też z kanałami wapniowymi). NPY wywołuje skurcz naczyń krwionośnych, zwiększenie częstości i siły skurczów serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, hamowanie skurczu powrózka nasiennego. NPY zwiększa też spożycie pokarmów, wywołuje depresję oddychania, hipotermię, moduluje uwalnianie luteotropiny, a podany domózgowo daje szereg efektów behawioralnych. NPY współistnieje w niektórych neuronach z NA. Najlepiej udokumentowanym przykładem są naczynia krwionośne (obwodowe i w korze mózgu). NPY i NA są uwalniane równocześnie, oba związki kurczą naczynia krwionośne, a antagoniści receptorów NA znoszą tylko skurcz po NA, nie zaś skurcz po NPY, który trwa dłużej. NPY hamuje też uwalnianie NA poprzez wpływ na receptory presynaptyczne, a także może nasilać efekty substancji działających na naczynia (na przykład angiotensyna, histamina).

NIEKTÓRE FUNKCJONALNE EFEKTY NEUROPEPTYDÓW

Liczne dane wskazują, że NP mogą odgrywać rolę neuroprzekazników lub neuromodulatorów. W wielu neuronach stwierdzono współistnienie NP i klasycznego niskocząsteczkowego neuroprzekaznika. I tak na przykład DA współistnieje w niektórych neuronach z enkefaliną, cholecystokiną lub neurotensyną. NA

występuje wraz z enkefaliną, somatostatyną, neurotensyną lub NPY. Obok 5-HT jest obecna SP, tyreoliberyna lub enkefalina. ACh występuje wraz z naczynioaktywnym peptydem jelitowym (VIP), enkefaliną, neurotensyną, galaniną lub somatostatyną, zaś GABA — z SP, cholecystokininą, enkefaliną lub somatostatyną. W wielu neuronach wykazano nie tylko współistnienie, ale i współdziałanie NP (jako ko-neuroprzebieg lub neuromodulator) z klasycznym neuroprzebiegiem, przy czym ten ostatni daje szybką krótkotrwałą odpowiedź, a NP jest odpowiedzialny za efekt dłuższej trwający. Przyjmuje się, że klasyczny neuroprzebieg jest uwalniany przy aktywności bioelektrycznej o niskiej częstotliwości, NP — przy aktywności bioelektrycznej o wysokiej częstotliwości. Hipoteza o dwóch synaptycznych przebiegach mogłaby wyjaśnić, dlaczego blokada receptora neuroprzebiegowego wywoływana przez jego antagonistów znosi niekiedy tylko częściowo efekt stymulacji nerwowej. Trzeba dodać, że istnieją przykłady wskazujące na działanie synergistyczne, jak i antagonistyczne, omawianych dwóch typów przebiegów. Jest interesujące, że niektóre neurony mogą zawierać trzeci neuroprzebieg, kwas glutaminowy, decydujący o szybkiej neurotransmisji. Takie neurony mają uwalniać równocześnie trzy klasy neuroprzebiegów, przekazujących szybkie, umiarkowane i wolne sygnały. Wszystkie powyższe dane nakazują rewizję klasycznej zasady Dale'a „jeden neuron — jeden neuroprzebieg”.

Dla niektórych NP opisano działanie poprawiające pamięć i uczenie się (na przykład wazopresyna i angiotensyna). NP są zdolne wywołać zmiany plastyczne w mózgu. Rośnie liczba spostrzeżeń, które wskazują na rolę NP w procesach troficznych. I tak na przykład tachykininy stymulują wzrost neurytów, fibroblastów i mięśni gładkich oraz syntezę interleukin. VIP wpływa na mineralizację kości i przedłuża przeżycie neuronów w kulturach komórkowych. Również CGRP (peptyd spokrewniony z genem kalcitoniny), obecny w motoneuronach i mający receptory w mięśniach szkieletowych, wywołuje szereg efektów odżywczych. Niektóre NP (SP) hamują też neurotoksyczne działanie różnych substancji. Dla szeregu NP (na przykład VIP, SP, somatostatyna) opisano wpływ na różne procesy odpornościowe. Działanie takie mają między innymi, jak wyżej wspomniano, peptydy opioidowe.

Wiele danych wskazuje, że NP mogą odgrywać istotną rolę w patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego i narządów obwodowych, na przykład w nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej, chorobie Alzheimera. Istnieje jednak szereg czynników ograniczających możliwości badań poznawczych i zastosowań NP w medycynie. Ciągłe nie ma w pełni selektywnych agonistów i antagonistów NP. Wszystkie związki peptydowe, naturalne czy syntetyczne, agonistyczne i antagonistyczne, są szybko metabolizowane w ustroju przy udziale różnych peptydaz i działają krótkotrwale, a ponadto związki o większej molekuły są słabo transportowane przez barierę krew – mózg. Większe nadzieje roszą tu agoniści i antagoniści NP, które chemicznie nie są peptydami. Szereg takich związków jak antago-

niści cholecystokininy (m.in. o działaniu anksjolitycznym), SP (PR 67580 o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym) zostało ostatnio zsyntetyzowanych. Pierwsze badania ich działania są obiecujące, jednakże wiele dalszych jest potrzebnych, by przekonać się, czy pokładane nadzieje zostaną spełnione. Tak więc ostateczne ustalenie roli fizjologicznej i patofizjologicznej NP i uzyskanie racjonalnej bazy dla odkrycia nowych leków i nowych dróg w terapii wymaga dalszych równie intensywnych badań. Niemniej pierwsze dwudziestolecie badań NP przyniosło wiele istotnych odkryć poznawczych, przede wszystkim w zakresie neuromediacji i neuromodulacji.

WNIOSKI

Powyższy przegląd wskazuje na wielki postęp w neuropsychofarmakologii oraz w wiedzy o mózgu. Trzeba dodać, że nie wszystkie nowe wyniki badań zostały tu opisane. I tak na przykład nie było mowy o nowo odkrytych w mózgu receptorach sterydowych, o których roli niewiele jeszcze wiadomo. Pominięty został tajemniczy receptor sigma, o nieznanym endogennym agoniście, o niejasnej funkcji, powiązany z receptorem DA, mogący się stać podstawą do odkrycia nowej klasy leków przeciwpsychotycznych (będących już w próbach klinicznych). Nie wspomniano także o tlenku azotu (NO), całkowicie nowym i odmiennie niż inne funkcjonującym endogennym przekaźniku sygnałów (także w neuronach), wpływającym nie na typowe receptory błonowe, ale na struktury wewnątrzkomórkowe, działającym wielokierunkowo, stwarzającym zupełnie nowe drogi badawcze. Kandydatem na następny tego rodzaju przekaźnik wydaje się być tlenek węgla (CO).

Szerokie badania doprowadziły nie tylko do lepszego poznania morfologii i funkcji mózgu, ale także do odkrycia nowych wartościowych leków i nowych mechanizmów działania farmakologicznego, nowych strategii terapeutycznych. Najlepszym przykładem jest psychiatria, gdzie leki psychotropowe zmieniły system opieki nad chorym, a także poglądy o wyższych czynnościach nerwowych człowieka. Ten olbrzymi postęp był możliwy dzięki temu, że badania były prowadzone równolegle różnymi metodami: farmakologicznymi, biochemicznymi, morfologicznymi, elektrofizjologicznymi i innymi, w ostatnich latach bardzo unowocześnionymi, posługującymi się lekiem jako przedmiotem badań, a zarazem narzędziem badawczym, dającym często efekty czy stany na innej drodze nieosiągalne. Jest charakterystyczne, że wielokrotnie wykrycie nowego leku i badania jego farmakologii poprzedzały poznanie substratu, na który ten lek działa.

Neuropsychofarmakologia miała swój istotny udział w pojawieniu się nowych kierunków badań czy nowych dziedzin, jak na przykład NP czy neuropsych-immunologia. Jest oczywiste, że do obecnego stanu wiedzy o mózgu przyczyniły się w równym stopniu inne dziedziny nauk o układzie nerwowym („neuroscienze”), jak na przykład neurobiologia, czy neurochemia. Trzeba wyraźnie podkreślić,

że granice pomiędzy tymi „neuro-naukami” coraz bardziej się zacierają. Wiele wskazuje też na to, że najbliższe lata przyniosą dalszy postęp w dziedzinie badań poznawczych, który między innymi stworzy jeszcze większe szanse na uzyskanie nowych wartościowych leków neuro- czy psychotropowych.

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY - ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

Summary

Neuropsychopharmacology was born about 40 years ago, when first neuro-psychotropic drugs (neuroleptics, anxiolytics and antidepressants) were discovered. The following years brought successive drugs (with similar or different mechanisms of action) which enriched the resources of pharmacotherapy. At the same time, these drugs, as well as numerous compounds which did not become drugs, played the role of research tools, permitting a better understanding of organization and function of the central nervous system structures and basic neuronal processes. Many a time the development of a new drug and determination of its pharmacological properties preceded the knowledge of the systemic substrate on which this drug acted.

The present review reports on the neuronal systems and drugs acting on them, in the studies on which, the greatest advance has been achieved: the dopamine, 5-hydroxytryptamine, GABA, excitatory amino acids, adenosine systems. In each of those systems the appropriate receptors and their subtypes were described as well as their localization, function, and drugs acting on a particular receptor. The possibilities of search for new drugs — very often with hitherto unknown mechanisms of action were also reviewed. A separate chapter was devoted to neuropeptides — a new class of endogenous compounds: neurotransmitters and neuromodulators, which play an important role in relation to various brain functions.

Neuropsychopharmacology has remarkable achievements, of both cognitive and practical importance. A flood of information of a cognitive character, obtained in neuropsychopharmacological studies, offers a chance of introducing novel valuable neuro- and psychotropic drugs.

LITERATURA

- Aapro M. S., 1991. *5-HT₃ Receptor antagonists. An overview of their present status and future potential in cancer therapy-induced emesis.* Drugs, 42, 551–568.
- Costa E., 1991. *The allosteric modulation of GABA_A receptors. Seventeen years of research.* Neuropsychopharmacology, 4, 225–235.
- Daval J.-L., Nehlig A., Nicolas F., 1991. *Physiological and pharmacological properties of adenosine: therapeutic implications.* Life Sci., 49, 1435–1453.
- Garret C., Carruette A., Fardin V., Moussaoui S., Peyronel J.-F., Blanchard J.-C., Laduron P. M., 1991. *Pharmacological properties of a potent and selective nonpeptide substance P antagonist.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 10208–10212.
- Gerlach J., 1991. *New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects.* Schizophr. Bull., 17, 289–309.
- Göthert M., 1992. *5-Hydroxytryptamine receptors. An example for the complexity of chemical transmission of information in the brain.* Arzneimittel-Forsch., 42, 238–246.

- Haefely W., 1990. *Benzodiazepine receptor and ligands: structural and functional differences*. [W:] I. Hindmarch, G. Beaumont, S. Brandon, B. E. Leonard (red.), *Benzodiazepines: Current Concepts*. John Wiley and Sons. Chichester, New York, 1–18.
- Headley P. M., Grillner S., 1990. *Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function*. TIPS, 11, 205–211.
- Hökfelt T., 1991. *Neuropeptides in perspective: the last ten years*. Neuron, 7, 867–879.
- Hökfelt T., Bean A., Ceccatelli S., Dagerlind A., Elde R. P., Goldstein M., Meister B., Melander T., Nicholas A. P., Peltö-Huikko M., Pieribone V., Schalling M., Verde V., Zhang X., 1992. *Neuropeptides and classical transmitters. Localization and interaction*. Arzneimittel-Forsch., 42, 196–201.
- Hoyer D., 1990. *Serotonin 5-HT₃, 5-HT₄, and 5-HT-M receptors*. Neuropsychopharmacology, 3, 371–383.
- Hoyer D., 1991. *The 5-HT receptor family: ligands, distribution and receptor-effector coupling*. [W:] R. J. Rodgers, S. J. Cooper (red.), *5-HT_{1A} Agonists, 5-HT₃ Antagonists and Benzodiazepines: Their Comparative Behavioural Pharmacology*. John Wiley and Sons. Chichester, New York, 31–57.
- Laduron P. M., 1989. *Dopamine receptors and neuroleptic drugs*. [W:] A. A. Boulton, G. B. Baker, A. V. Juorio (red.), *Neuromethods vol. 12, Drugs as Tools in Neurotransmitter Research*. Humana Press. Clifton, N.J., 261–298.
- Leeman S. E., Carraway R. E., 1982. *Neurotensin: discovery isolation, characterization, synthesis and possible physiological roles*. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA, 400, 1–16.
- Lodge D., Johnson K. M., 1990. *Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists*. TIPS, 11, 81–86.
- Maj J., 1992. *Antagoniści receptorów NMDA a leki przeciwdepresyjne*. [W:] A. Pilc (red.), *Pobudzające Aminokwasy*, IX Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN. Mogilany, 55–64.
- Malec D., 1991. *Adenozyna i jej neuronalne receptory*. Postępy Hig. Med. Dośw., 45, 497–508.
- Matsumoto R. R., 1989. *GABA Receptors: are cellular differences reflected in function?* Brain Res. Rev., 14, 203–225.
- McKnight A. T., Rees D. C., 1991. *Opioid receptors and their ligands*. Neurotransmissions, 7, nr 2, 1–8.
- Meldrum B., Garthwaite J., 1990. *Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease*. TIPS, 11, 379–387.
- Michel M. C., 1991. *Receptors for neuropeptide Y: multiple subtypes and multiple second messengers*. TIPS, 12, 389–394.
- Moriyoshi K., Masu M., Ishii T., Shigemoto R., Mizuno N., Nakanishi S., 1991. *Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor*. Nature (London), 354, 31–37.
- Paredes R. G., Agmo A., 1992. *GABA and behavior: the role of receptor subtypes*. Neurosci. Biobehav. Rev., 16, 145–170.
- Peroutka S. J., 1991. *Serotonin receptor subtypes and neuropsychiatric diseases: focus of 5-HT_{1D} and 5-HT₃ receptor agents*. Pharmacol. Rev., 43, 579–585.
- Schoepp D. D., Conn P. J., 1993. *Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology*. TIPS, 14, 13–20.
- Schwabe U., Lorenzen A., Grün S., 1991. *Adenosine receptors in the central nervous system*. J. Neural Transm. Suppl., 34, 149–155.
- Sibley D. R., Monsma F. J. Jr., 1992. *Molecular biology of dopamine receptors*. TIPS, 13, 61–69.
- Sokoloff P., Giros B., Martres M. P., Andrieux M., Besancon R., Pilon C., Bouthenet M. L., Souil E., Schwartz J. C., 1992. *Localization and function of the D₃ dopamine receptor*. Arzneimittel-Forsch., 42, 224–230.
- Sommer B., Seeburg P. H., 1992. *Glutamate receptor channels: novel properties and new clones*. TIPS, 13, 291–296.

- Tanabe Y., Masu M., Ishii T., Shigemoto R., Nakanishi S., 1992. *A family of metabotropic glutamate receptors*. *Neuron*, 8, 169–179.
- van Calker D., Berger M., 1993. *Possible role of adenosine receptors in psychiatric diseases*. *Drug Dev. Res.*, 28, 354–358.
- Vetulani J., 1991. *Farmakologia neuroleptyków*. [W:] M. Marchut (red.), *Psychozy Schizofreniczne i Leki Antypsychotyczne*, VII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN. Mogilany, 1990, 61–121.
- Wachtel H., 1991. *Antiparkinsonian dopamine agonists: a review of the pharmacokinetics and neuropharmacology in animals and humans*. *J. Neural Transm. P-D. Sect.*, 3, 151–201.
- Watkins J. C., Krogsgaard-Larsen P., Honore T., 1990. *Structure activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists*. *TIPS*, 11, 25–33.
- Watson S. J., Akil H., Khachaturian H., Young E., Lewis M. E., 1984. *Opioid systems: anatomical, physiological and clinical perspectives*. [W:] H. O. J. Collier, J. Hughes, M. J. Rance, M. B. Tyers (red.), *Opioids: Past, Present and Future*. Taylor and Francis. London, 145–178.
- Wójcik W. J., Holopainen I., 1992. *Role of central GABA_B receptors in physiology and pathology*. *Neuropsychopharmacology*, 6, 201–214.
- Zifa E., Fillion G., 1992. *5-Hydroxytryptamine receptors*. *Pharmacol. Rev.*, 4, 401–458.

MICHAŁ CAPUTA

Zakład Fizjologii Zwierząt, Instytut Biologii Uniwersytetu M. Kopernika
Toruń

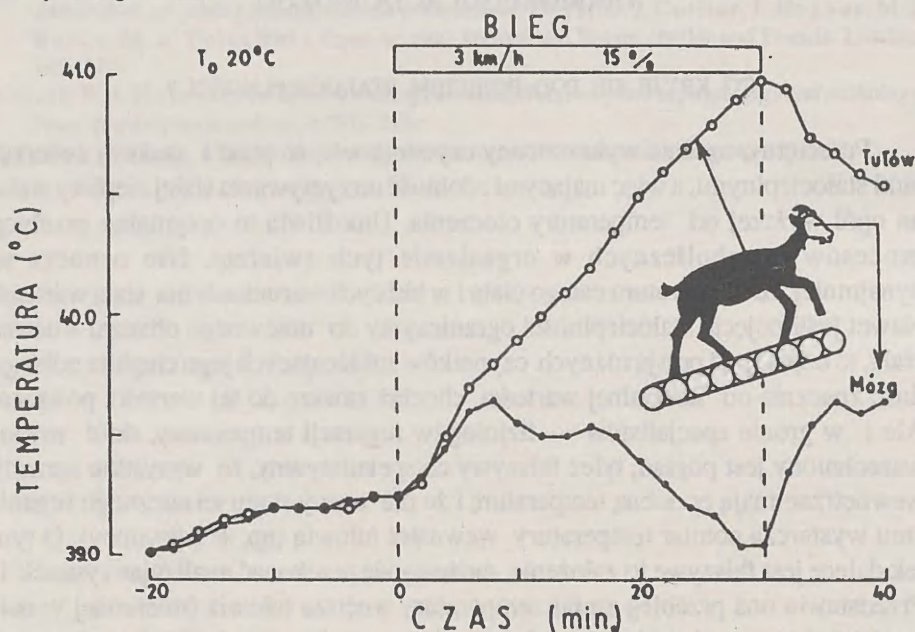
DLACZEGO SKÓRA TWARZY ZDRADZA NASZE EMOCJE ? TERMOREGULACJA MÓZGU

CO KRYJE SIĘ POD POJĘCIEM STAŁOCIEPLNOŚCI ?

Przeciętny, ogólnie wykształcony czytelnik wie, że ptaki i ssaki są zwierzętami stałocieplnymi, a więc mającymi zdolność utrzymywania stałej ciepłoty ciała, na ogół wyższej od temperatury otoczenia. Umożliwia to optymalny przebieg procesów metabolicznych w organizmie tych zwierząt. Nie oznacza to bynajmniej, że temperatura całego ciała i w każdych warunkach ma stałą wartość. Nawet jeśli pojęcie stałocieplności ograniczymy do umownego obszaru wnętrza ciała, to często pod presją różnych czynników zakłócających jego ciepłota odbiega dość znacznie od normalnej wartości, chociaż zawsze do tej wartości powraca. Ale i w gronie specjalistów — fizjologów regulacji temperatury, dość rozpowszechniony jest pogląd, tyleż fałszywy co spekulatywny, że wszystkie narządy wewnętrzne mają podobną temperaturę i że dla oceny stanu termicznego organizmu wystarcza pomiar temperatury wewnątrz tułowia (np. w odbytnicy). O tym jak dalece jest fałszywe to założenie, możemy się przekonać analizując rysunek 1. Przedstawia ona przebieg zmian temperatury wnętrza tułowia (mierzonej w najbardziej do tego odpowiednim miejscu, tj. w aorcie) oraz średniej temperatury mózgu u kozy w stanie spoczynku, podczas półgodzinnego biegu o niewielkiej intensywności i bezpośrednio po nim. Początkowy okres spoczynku oraz pierwsze minuty biegu wydają się przeczyć temu, co właśnie sugerowałem, bowiem w tym czasie zmiany temperatury mózgu i wnętrza tułowia miały dokładnie taki sam przebieg. Jednak od ósmej minuty biegu zmiany temperatury mózgu zaczęły podlegać zupełnie innym regułom niż ciepłota tułowia. Po niewielkim wzroście na początku biegu temperatura mózgu nagle zaczęła spadać, by pod koniec biegu osiągnąć wartość niższą nawet niż w momencie jego rozpoczęcia. Natomiast temperatura tułowia szybko i jednostajnie rosła przez cały okres biegu.

Gdybyśmy oceniali stan termiczny organizmu na podstawie zmian temperatury wnętrza tułowia, która pod koniec biegu osiągnęła wartość 41°C, to

musielibyśmy uznać, że zwierzęciu temu zaczęło grozić niebezpieczeństwo przegrzania. Natomiast zmiany temperatury mózgu świadczą o całkowitym braku zagrożenia hipertermią. Największa różnica temperatury między wnętrzem tułowia a mózgiem, wynosząca w tym doświadczeniu 2°C , nie jest bynajmniej rekordowym osiągnięciem w świecie zwierząt. U zwierząt należących do tego samego gatunku rejestrowano różnice ponad dwukrotnie większe (Caputa i in. 1986), a u gazel tomi już po siedmiu minutach biegu z szybkością 40 km/h różnica temperatury wnętrza tułowia i mózgu dochodziła do 4°C (Taylor i Lyman 1972). Czy różnice te są dziełem przypadku, czy też świadczą one o istnieniu niezależnych od siebie mechanizmów fizjologicznej regulacji temperatury mózgu i wnętrza tułowia?



Rys. 1. Przebieg zmian temperatury tułowia mierzonej w aorcji grzbietowej (kółka puste) oraz mózgu (średnia temperatura podwzgórza, robaka mózdzku oraz płata czołowego) (kółka pełne) u kozy podczas spoczynku przed biegiem na bieżni mechanicznej o nachyleniu 15%, podczas półgodzinne-go biegu z prędkością 3 km/h oraz bezpośrednio po jego ukończeniu. Temperatura otoczenia = 20°C (Caputa 1990, zmodyfikowane).

PODSTAWOWE MECHANIZMY REGULACJI TEMPERATURY MÓZGU

Zaledwie ćwierćwiecze dzieli nas od czasu, gdy Hayward i Baker (1969) opublikowali swą pionierską pracę porównawczą na temat mechanizmów regulacji temperatury mózgu u ssaków. Głównym postulatem tej pracy było stwierdzenie, że jedynym wyznacznikiem temperatury tego narządu jest temperatura mózgowej krwi tętniczej, ponieważ jej zmiany zawsze pociągają za sobą równoległe zmiany

temperatury tkanki mózgowej. Na skutek wysokiego tempa metabolizmu mózgowego temperatura w dowolnym punkcie mózgu jest o stałą wartość wyższa niż temperatura mózgowej krwi tętniczej. Sugeruje to, że wraz z produktami przemiany materii krew odbiera z mózgu ciepło metaboliczne, które powstaje w nim w dużym nadmiarze. Te dwie funkcje krwi są ze sobą nierozdzielnie związane. Głównym czynnikiem regulującym mózgowy przepływ krwi jest bowiem miejscowe stężenie dwutlenku węgla, który jest ostatecznym produktem procesów metabolicznych. Dlatego lokalne zmiany szybkości metabolizmu mózgowego nie wywołują zmian temperatury. Przykładowo wzrost szybkości metabolizmu w dowolnym miejscu mózgu wzmacnia dopływ zawsze chłodniejszej krwi, proporcjonalnie do szybkości produkcji dwutlenku węgla, a więc i produkcji ciepła.

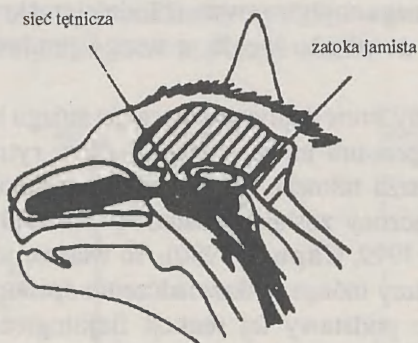
Gdy ciepłota ciała nie odbiega od normy, krew dopływa z serca do mózgu bez zmiany temperatury, a tym samym temperatura mózgu zmienia się w rytmie zgodnym ze zmianami temperatury wnętrza tułowia. Natomiast w warunkach zagrożenia organizmu przegrzaniem włączony zostaje dodatkowy mechanizm wybiórczego chłodzenia mózgu (Baker 1979, Caputa 1980). To właśnie jego działanie zapobiegło wzrostowi temperatury mózgu w doświadczeniu opisanym w poprzednim rozdziale. Anatomiczne podstawy tej reakcji fizjologicznej przedstawia rysunek w lewym górnym rogu rysunku 2. Tętnica szyjna doprowadzająca krew z serca do mózgu rozgałęzia się u jego podstawy na dużą liczbę drobnych naczyń tętniczych („sieć cudowna”), które przed wnikiem do tkanki mózgowej ponownie zwierają się w pojedyncze tętnice. Czaszkowa sieć cudowna jest zanurzona w obszernym rozlewisku żylnym (zatoka jamista lub splot skrzydłowy), przez które odpływa w przeciwnym kierunku chłodna krew z błony śluzowej nosa. Ta silnie pofałdowana błona (której powierzchnia u psa jest według Baker (1979) większa od całej powierzchni ciała) jest zawsze wilgotna, a przepływająca przez nią krew ulega szybkiemu ochładzaniu podczas parowania towarzyszącego przyspieszonemu oddychaniu (polipnoe termoregulacyjne czyli zianie). Przeciwny kierunek przepływu chłodnej krwi żyłnej w stosunku do tętniczej w miejscu kontaktu z siecią tętniczą umożliwia niezwykle skuteczne przeciwprądowe ochładzanie krwi tętniczej płynącej do mózgu. Taki przeciwprądowy wymiennik ciepła mają jednak tylko ssaki należące do rzędu parzystokopytnych i nieliczni przedstawiciele rzędu drapieżnych (Baker 1979). Biologiczne znaczenie tego mechanizmu chłodzenia mózgu jest oczywiste, zważywszy że mózg jest znacznie mniej odporny na przegrzanie niż pozostałe, istotne dla życia narządy (problem ten zostanie szerzej omówiony w dalszej części tego artykułu).

Czy u pozostałych ssaków nie wykształcił się ten ważny mechanizm obronny? Początkowo tak właśnie sądzono (Hayward i Baker 1969). Jednak moje późniejsze badania (Cabanac i Caputa 1979, Caputa 1980, Caputa i in. 1976, 1977, 1978, 1983, 1991) wykazały, że u ssaków istnieją także inne sposoby wybiórczego chłodzenia mózgu. Ich wspólną cechą jest bezpośrednio wykorzysta-

nie chłodnej krwi żyłnej wracającej z narządów rozpraszania ciepła leżących w obrębie głowy — nie tylko z jamy nosowej, lecz także ze skóry głowy.

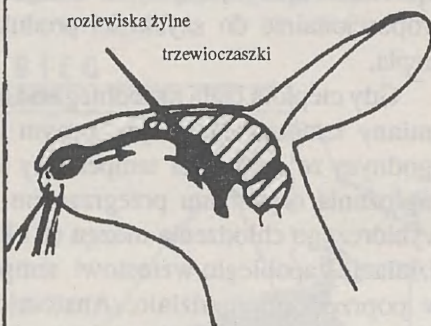
Można wyodrębnić dwa podtypy żylnego chłodzenia mózgu. Pierwszy z nich przedstawia rysunek w prawym górnym rogu rysunku 2. Chłodna krew żylna z

PARZYSTOKOPYTNE
i niektóre drapieżne



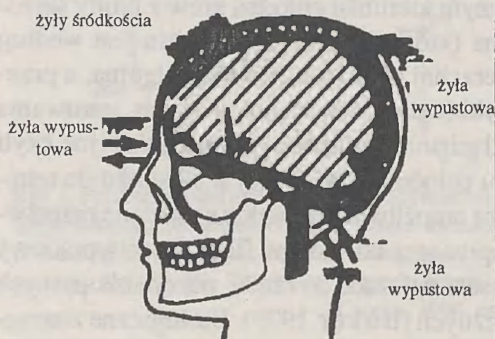
przeciwprądowa wymiana ciepła u
podstawy mózgu

KRÓLIK
i niektóre gryzonie



zewnątrzny okład żylny
mózgoczaszki

CZŁOWIEK



Perfuzja mózgoczaszki
kwią żylną

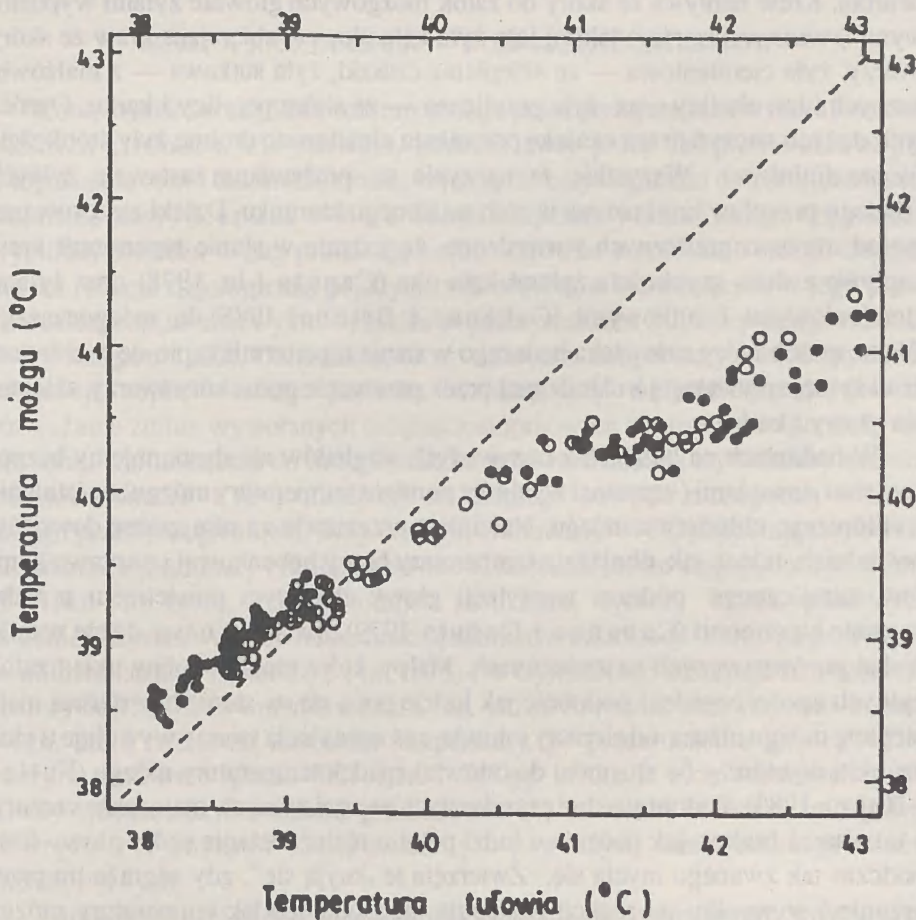
SZCZUR



Perfuzja mózgoczaszki
kwią żylną

Rys. 2. Schematy przebiegu czaszkowych naczyń krwionośnych wykorzystywanych do wybiórczego chłodzenia mózgu u ssaków. Naczynia żyłne zaznaczono kolorem czarnym, natomiast naczynia tętnicze współtworzące przeciwprądowy wymiennik ciepła u podstawy mózgu (tylko u ssaków parzystokopytnych i drapieżnych) zostały zaznaczone kropkowaniem. Kierunki ruchu krwi zaznaczono strzałkami.

nosa wnika do dwóch parzystych rozlewisk żylnych — zatoki ocznej (*sinus ophthalmicus*) i splotu skrzydłowego (*plexus pterygoideus*) — przylegających na znacznej powierzchni do dolnej i bocznych części mózgowiczaszki i w ten sposób wytworzony zostaje chłodny okład chroniący mózg przed przegrzaniem. Mechanizm ten jest stosunkowo mało skuteczny u królika, u którego został po raz pierwszy zbadany (Caputa i in. 1976) i u chomika syryjskiego (Gordon i in. 1981), natomiast jego skuteczność u świnki morskiej (Caputa i in. 1983) jest zadziwiająco wysoka i nie ustępuje przeciwpłądowej wymianie ciepła u bydła



Rys. 3. Zmiany temperatury mózgu w funkcji temperatury wnętrza tułowia u świnki morskiej (kółka wypełnione — dane z pracy Caputy i in. 1983) oraz u bydła domowego (kółka puste — dane z pracy Chęśnego i in. 1985).

Linia przerywana jest izotermą (łączy te same wartości temperatury na obu osiach wykresu). Punkty położone nad linią izotermiczną wskazują, że ciepłota mózgu jest wyższa od ciepłoty tułowia, natomiast punkty położone poniżej tej linii znamionują wybiórcze chłodzenie mózgu, którego intensywność jest proporcjonalna do odległości od tej izotermii.

domowego (rys. 3). Tę wyjątkową sprawność chłodzenia świnka morska zawdzięcza całkowitemu zanikowi kości mózgowcowej nad żylnymi splotami skrzydłowymi, które w ten sposób przylegają bezpośrednio do mózgu (jeśli nie liczyć cienkiej warstewki oponowej).

Drugi podtyp żylnego chłodzenia mózgu, zilustrowany dwoma dolnymi rysunkami na rysunku 2, zasługuje na dokładniejsze omówienie, ponieważ występuje u człowieka. Podstawę tego chłodzenia stanowi dopływ wieloma drogami krwi ze skóry głowy, a zwłaszcza twarzy, do rozległego układu zatok żylnych opony twardej. Krew napływa ze skóry do zatok mózgowych głównie żyłami wypustowymi (*venae emissariae*) takimi jak: żyła kąta oka — zbierająca krew ze skóry twarzy, żyła ciemieniowa — ze sklepienia czaszki, żyła sutkowa — z małżowin usznych i ich okolicy oraz żyła potyliczna — ze skóry potylicy i karku. Oprócz tych dużych naczyń przez czaszkę przenikają niezliczone drobne żyły śródkościa (*venae diploicae*). Wszystkie te naczynia są pozbawione zastawek żylnych i dlatego przepływ krwi nie ma w nich ustalonego kierunku. Dzięki zastosowaniu metod ultrasonograficznych stwierdzono, że jedynie w stanie hipertermii krew napływa z dużą szybkością żyłami kąta oka (Caputa i in. 1978) oraz żyłami ciemieniowymi i sutkowymi (Cabanac i Brinnel 1985) do mózgowcowej. W ten sposób mózg człowieka będącego w stanie hipertermii kąpie się w chłodnej krwi żyłnej spływającej z chłodzonej przez parowanie potu skóry twarzy, sklepienia głowy i karku.

W badaniach na ludziach z oczywistych względów nie dysponujemy bezpośrednimi dowodami (w postaci wyników pomiaru temperatury mózgu) na istnienie wybiórczego chłodzenia mózgu. Natomiast przemawia za nim szereg dowodów pośrednich, takich jak obniżenie temperatury błony bębenkowej i poprawa komfortu termicznego podczas wentylacji głowy chłodnym powietrzem u ludzi w stanie hipertermii (Cabanac i Caputa 1979). Świadczą o tym także wyniki badań porównawczych na zwierzętach. Małpy, które mają podobny układ zatok żylnych opony twardej i podobnie jak ludzie pocą się, w stanie hipertermii mają ciepłotę mózgu niższą od ciepłoty tułowia, zaś wentylacja twarzy wywołuje u nich szybki i wybiórczy (w stosunku do tułowia) spadek temperatury mózgu (Fuller i Baker 1983). Podobny układ czaszkowych naczyń żylnych mają także szczury, a taką samą funkcję jak pocenie u ludzi pełni u nich zwilżanie skóry głowy śliną podczas tak zwanego mycia się. Zwierzęta te „myją się”, gdy zagraża im przegrzanie i w wyniku tej reakcji następuje niewielki spadek temperatury mózgu poprzedzony znacznie silniejszym chłodzeniem krwi żyłnej w zatoce strzałkowej (Caputa i in. 1991), która jest główną zatoką żylną opony twardej u szczura. Schemat połączeń żylnych zatoki strzałkowej ze skórą głowy szczura został przedstawiony w prawym dolnym rogu rysunku 2.

Niektórzy badacze sceptycznie nastawieni do przytoczonych tu dowodów pośrednich sugerowali, że rozpraszanie ciepła z powierzchni głowy może być niewystarczające dla wyeliminowania całego ciepła wytwarzanego w ogromnym

mózgu człowieka. Z najnowszych pomiarów zużycia tlenu przez mózg (Roland i in. 1987) wynika bowiem, że wytwarza on aż 25% ciepła powstającego w organizmie człowieka w stanie spoczynku. Okazało się jednak, że sprawność termolityczna powierzchni głowy jest zdumiewająca. Skóra głowy — dzięki gęstemu unaczynieniu oraz wyjątkowo dużemu zagęszczeniu gruczołów potowych — u człowieka w stanie hipertermii może rozproszyć do otoczenia nie tylko całe ciepło wytwarzane w mózgu, lecz nawet dwu- i półkrotnie większą ilość niż ta, którą wytwarza w stanie spoczynku cały organizm (Rasch i in. 1991).

MÓZG A RESZTA CIAŁA — ROZBIEŻNOŚĆ INTERESÓW

Konieczność szczególnej ochrony mózgu przed przegrzaniem wynika z dwóch istotnych powodów. Po pierwsze, podczas swej pracy mózg wytwarza ciepło z szybkością około dziesięciokrotnie wyższą niż cały organizm (w przeliczeniu na jednostkę masy) (Caputa 1980), a wzrost temperatury tkanki mózgowej jeszcze wybitniej pobudza w niej produkcję ciepła. Zarówno metabolizm całego mózgu, jak też reakcje fizjologiczne pojedynczych neuronów wchodzących w jego skład charakteryzują się niezwykle wysokim współczynnikiem Q_{10} , który osiąga wartość 3–5 (Janssen 1992). Oznacza to, że ze wzrostem temperatury o 10°C szybkość produkcji ciepła w mózgu powinna wzrosnąć trzy- do pięciokrotnie. Jednak rozważanie zmian wywołanych dziesięciostopniowym wzrostem temperatury nie ma sensu w odniesieniu do mózgu ssaków, gdyż taka zmiana wywołałaby natychmiastową śmierć. I tu dochodzimy do drugiego powodu szczególnej ochrony mózgu przed przegrzaniem. Już przy temperaturze $40^{\circ}\text{--}41^{\circ}\text{C}$ pojawiają się poważne zaburzenia struktury i funkcji neuronów. Rozszczepieniu ulegają polirybosomy (Millan i in. 1979), co powoduje zaburzenia syntezy białek, pełniących w komórkach nerwowych także funkcję nośników informacji. Zanikają grzebienie w mitochondriach (Gwóździński i in. 1978) i w wyniku tego następuje rozprężenie fosforylacji oksydatywnej (Gwóździński i in. 1970). Szybkość przewodzenia nerwowego, która rośnie ze wzrostem temperatury, po przekroczeniu granicy 40°C zaczyna raptownie spadać (Ritchie i Stagg 1982). W tych warunkach gwałtowny spadek zużycia tlenu i gromadzenie się amoniaku w tkance mózgowej (Burger i Fuhrman 1964) świadczy o poważnych zaburzeniach procesów metabolicznych.

Zupełnie inaczej na wzrost temperatury reagują pozostałe narządy wewnętrzne i mięśnie szkieletowe. Wykazano, że podwyższenie ciepłoty tych narządów nie wywołuje istotnych zaburzeń ich struktury i funkcji, dopóki nie zostanie przekroczona granica 45°C (Storm i in. 1979).

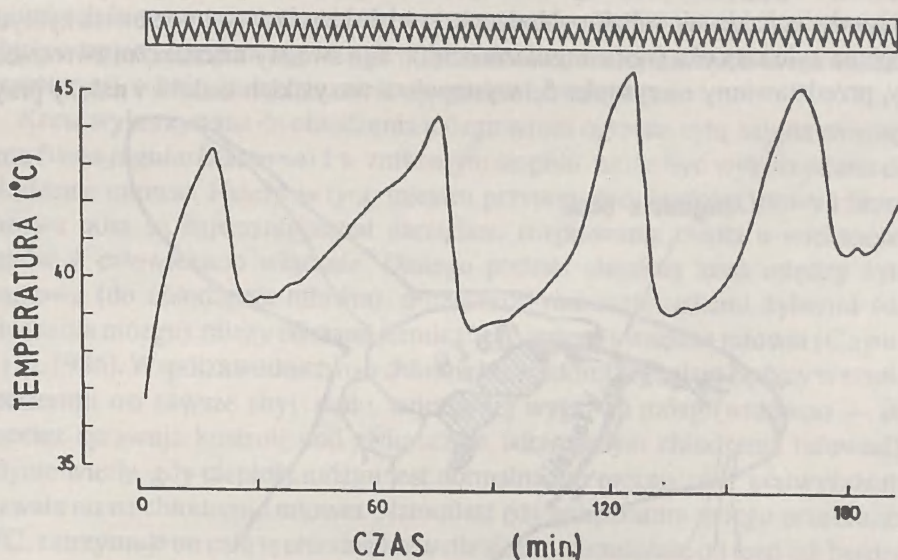
W kontekście tych różnic wrażliwości termicznej mózgu i reszty ciała interesująco przedstawia się zależność między natężeniem reakcji obrony przed przegrzaniem a temperaturą. Wyniki badań nad intensywnością wybiórczego chłodzenia mózgu w zależności od stopnia zagrożenia przegrzaniem u bydła domowego

(Chęsy i in. 1985) i u świnki morskiej (Caputa i in. 1983) są zadziwiająco zgodne, mimo iż zwierzęta te różnią się ogromnie pod względem masy ciała i pod względem mechanizmu wybiórczego chłodzenia mózgu. Zależności te ilustruje rysunek 3. W zakresie temperatury ciała typowej dla tych gatunków (38° – 39°C) ciepłota mózgu jest zawsze nieco wyższa od ciepłoty tułowia, co świadczy o braku aktywności mechanizmu wybiórczego chłodzenia mózgu. Ze wzrostem temperatury ta różnica zanika. Jednak przełomowe zmiany rozpoczynają się dopiero po przekroczeniu progu $40,5^{\circ}\text{C}$. Wzrostowi temperatury wnętrza tułowia powyżej tej wartości nie towarzyszy wzrost temperatury mózgu, która stabilizuje się na poziomie około $40,3^{\circ}$ – $40,5^{\circ}\text{C}$. Dopiero wzrost temperatury wnętrza tułowia powyżej 42°C pociąga za sobą równoległe podwyższenie ciepłoty mózgu. Oznacza to, że intensywność wybiórczego chłodzenia mózgu (mierzona różnicą temperatury między tułowiem a mózgiem) zaczyna szybko rosnąć, gdy ciepłota ciała zbliża się do $40,5^{\circ}\text{C}$, osiągając u obu gatunków maksymalną wartość około $1,5^{\circ}\text{C}$ (u niektórych osobników nawet 2°C) wtedy, gdy temperatura wnętrza tułowia przekracza 42°C . Wiemy już dlaczego mózg tak dramatycznie broni się przed przekroczeniem ciepłoty $40,5^{\circ}\text{C}$.

Przejawy lokalnej obrony przed przegrzaniem zauważyć można także w mięśniach szkieletowych. Wydaje się to zresztą uzasadnione, zważywszy że tempo metabolizmu pracującego mięśnia może być aż stokrotnie wyższe niż podczas spoczynku (Nadel 1985), zaś aż 80% energii jego przemian metabolicznych ulega zamianie na ciepło. Jednostajne, radiacyjne ogrzewanie mięśnia powoduje cykliczne zmiany jego temperatury. Typowy przykład tych oscylacji przedstawia rysunek 4. Ogrzewanie powoduje szybki wzrost temperatury mięśnia. Jednak ilekroć osiąga ona wartość 44° – 45°C , pojawia się reakcja obronna, której skutkiem jest zawsze szybki spadek temperatury. Reakcja ta jest wyłączana, gdy temperatura mięśnia spada do 40°C i wówczas rozpoczyna się następny cykl termiczny. Widzimy, że reakcja ta działa na zasadzie włączania–wyłączania (on–off) i jest bardzo mało precyzyjna w porównaniu do obrony mózgu przed przegrzaniem. Wysoki próg tej reakcji (44° – 45°C) pozostaje w ścisłym związku z przedstawionymi wyżej danymi na temat odporności tak zwanych narządów obwodowych na przegrzanie. Godny podkreślenia jest także fakt, że moc mięśni rośnie wraz z temperaturą, osiągając maksymalne wartości właśnie przy temperaturze 45°C (Bennett 1984). Nie ulega zatem wątpliwości, że podwyższona ciepłota mięśni podnosi wydolność wysiłkową, przynajmniej w odniesieniu do wysiłku typu sprinterskiego (Caputa 1990). Wyjaśnia to nam, dlaczego podczas pracy mięśniowej organizm nie przeciwdziała hipertermii tułowiowej (rys. 1). Jasne staje się także znaczenie rozgrzewki przedwysiłkowej w sportowym wyczerpaniu.

Podsumowując powyższy wywód można stwierdzić, że w niektórych sytuacjach hipertermia jest korzystna dla narządów obwodowych, podczas gdy dla

mózgu nawet niewielki wzrost temperatury jest zawsze jednoznacznie niekorzystny.

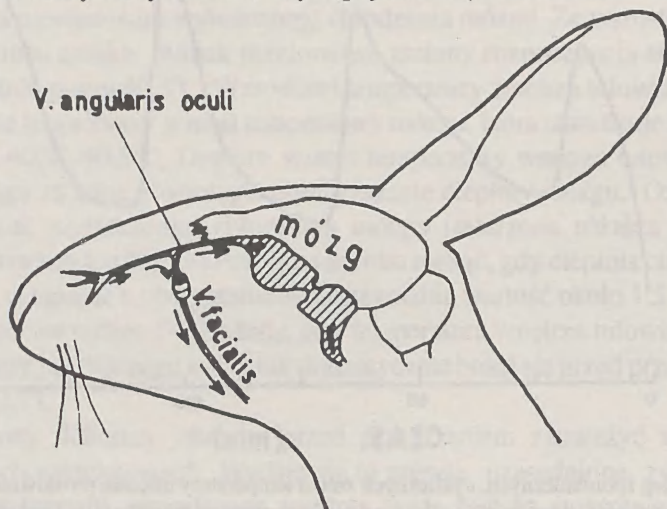


Rys. 4. Przebieg spontanicznych, cyklicznych zmian temperatury mięśnia prostownika uda u psa podczas jednostajnego ogrzewania radiacyjnego, zaznaczonego zygzakowatą linią nad wykresem (Roemer i in. 1985 — zmodyfikowane).

ŻYŁA TWARZOWA — CZYLI JAK PODZIELIĆ NIEDOSTATEK

Na początku badań nad wybiórczym chłodzeniem mózgu sądzono, że jedynym miejscem kontroli intensywności tego chłodzenia jest nosowy wymiennik ciepła. Wzrost intensywności chłodzenia miał być uzyskiwany poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych (tętniczek) w błonie śluzowej nosa oraz poprzez termoregulacyjny wzrost częstotliwości oddychania. Okazało się jednak, że w pewnych, dość szczególnych warunkach laboratoryjnych, można uzyskać silne wybiórcze chłodzenie mózgu przy stosunkowo słabym rozpraszaniu ciepła z nosa i odwrotnie — intensywne rozpraszanie ciepła może w ogóle nie wywołać wybiórczego chłodzenia mózgu (Caputa i in. 1986). Najważniejszym miejscem kontroli intensywności tego chłodzenia jest bowiem żyła twarzowa (*vena facialis*). Ściana początkowego odcinka tego naczynia ma budowę histologiczną odmienną niż typowe żyły, ponieważ występuje w niej gruba warstwa okrężnych i wzdłużnych mięśni gładkich (Johnsen i Folkow 1988, Winqvist i Bevan 1980). Już na podstawie tego szczegółu można było przypuszczać, że ten odcinek żyły twarzowej pełni funkcję zwieracza. Przypuszczenie to znalazło pełne potwierdzenie w badaniach fizjologicznych. Udowodniono bowiem, że światło mięśniowego odcinka tej żyły zostaje zamknięte u zwierząt w stanie hipertermii (Johnsen i

Folkow 1988, Winqvist i Bevan 1980). Zważywszy, że żyła twarzowa jest główną drogą powrotu żylnego z błony śluzowej nosa i ze skóry głowy do serca, jej zamknięcie kieruje całość ochłodzonej krwi do czaszkowych rozlewisk żylnych poprzez żyłę kąta oka (*vena angularis oculi*). Ten swoisty mechanizm zwrotnicowy, przedstawiony na rysunku 5, występuje u wszystkich ssaków i należy przy-



Rys. 5. Schemat dróg odpływu krwi z jamy nosowej i skóry głowy u ssaków (na przykładzie królika). Strzałkami zaznaczono dwie drogi odpływu. Zwróć uwagę na zwieracz mięśniowy zamykający światło żyły twarzowej (*vena facialis*).

puszczać, że jego podstawową funkcją jest rozdział chłodnej krwi z błony śluzowej nosa i ze skóry głowy. Odpływa ona żyłą twarzową do serca i chłodzi narządy tułowia, gdy jej zwieracz jest w pełni rozluźniony. Natomiast pełny skurcz zwieracza powoduje, że krew ta w całości zostaje wykorzystana do chłodzenia mózgu. Również u ludzi kierunek i szybkość przepływu krwi przez żyły wypustowe regulowane są prawdopodobnie w ten sam sposób. Dzięki temu u człowieka w stanie hipertermii krew napływa wszystkimi żyłami wypustowymi ze skóry do mózgowiczaszki (Cabanac i Brinnel 1985, Caputa i in. 1978). Natomiast w stanie normotermii i hipotermii przepływ jest wstrzymywany lub krew powoli sączy się w kierunku przeciwnym (Cabanac i Brinnel 1985, Caputa i in. 1978), czyli od mózgu do skóry i stąd jest odprowadzana żyłą twarzową do serca. Zwieracz żyły twarzowej samoistnie zaciska się pod wpływem podwyższonej temperatury, a więc jest kontrolowany miogennie (Winqvist i Bevan 1980), ale także podlega kontroli nerwowej (Johnsen i Folkow 1988) i w ten sposób mózg sam decyduje o intensywności swego chłodzenia. Zwieracz jest unerwiony współczulnie i zaopatrzony w receptory typu β (Johnsen i Folkow 1988). Łatwo więc przewidzieć, że jego przykurcz, powodujący skierowanie krwi żylniej do chłodnicy mózgowej, wystąpi przy niskim napięciu układu współczulnego, natomiast wzrost napięcia tego układu wywoła rozkurcz tego zwieracza i odpływ

chłodnej krwi bezpośrednio do serca. Tłumaczy to znakomicie dlaczego intensywność wybiórczego chłodzenia mózgu rośnie w stanie hipertermii — w tych warunkach bowiem napięcie układu współczulnego maleje. Wyjaśnia to także subtelne zmiany temperatury mózgu w rytmie zmian emocjonalnych w warunkach normotermii, o których będzie mowa w rozdziale następnym.

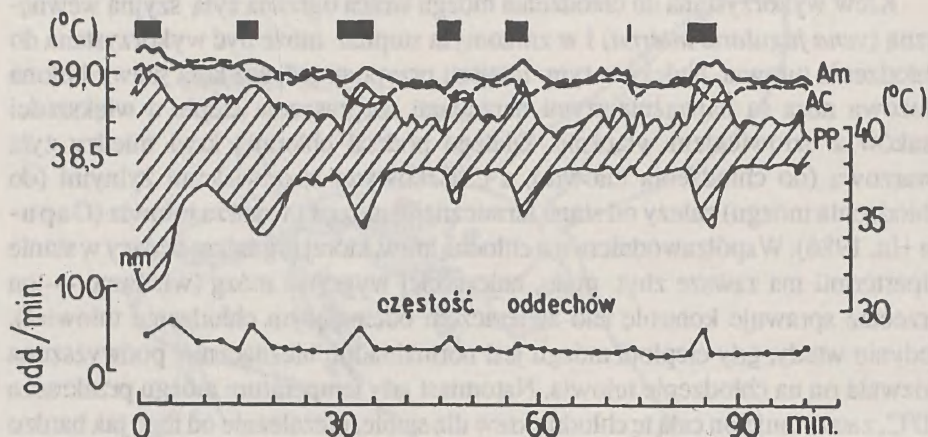
Krew wykorzystana do chłodzenia mózgu wraca ogrzana żyłą szyjną wewnętrzną (*vena jugularis interna*) i w znikomym stopniu może być wykorzystana do chłodzenia tułowia. Należy w tym miejscu przypomnieć, że skóra głowy i błona śluzowa nosa są najważniejszymi narządami rozpraszania ciepła u większości ssaków z człowiekiem włącznie. Dlatego podział chłodnej krwi między żyłą twarzową (do chłodzenia tułowia), a czaszkowymi rozlewiskami żylnymi (do chłodzenia mózgu) zależy od stanu termicznego mózgu i wnętrza tułowia (Caputa i in. 1986). Współzawodnictwo o chłodną krew, której organizm będący w stanie hipertermii ma zawsze zbyt mało, najczęściej wygrywa mózg (wiadomo — on przecież sprawuje kontrolę nad zwieraczem odcinającym chłodzenie tułowia!). Jedynie wtedy, gdy ciepłota mózgu jest normalna lub nieznacznie podwyższona pozwala on na chłodzenie tułowia. Natomiast gdy temperatura mózgu przekracza 40°C, zatrzymuje on całą tę chłodną krew dla siebie, niezależnie od tego jak bardzo potrzebuje jej tułów (Caputa i in. 1986). Zależności te, stwierdzone w badaniach na kozach, znakomicie wyjaśniają opisany w poprzednim rozdziale mechanizm hipertermicznej stabilizacji temperatury mózgu ssaków na poziomie 40,3°–40,5°C.

ABY DZIAŁAĆ ROZWAŻNIE, NALEŻY ZACHOWAĆ CHŁODNY UMYŚŁ

W dotychczasowych rozważaniach zajmowaliśmy się podstawową funkcją wybiórczego chłodzenia mózgu. Warto jednak zwrócić uwagę także na inne jego aspekty. Wykres przedstawiony na rycinie 6 ilustruje subtelne zmiany termoregulacyjne towarzyszące naprzemiennemu występowaniu okresów odprężonego czuwania i okresów wzbudzenia elektroencefalograficznego i behawioralnego u królika w stanie normotermii (królik należy do ssaków o najwyższej ciepłocie ciała).

W każdym z okresów odprężenia emocjonalnego rośnie temperatura błony śluzowej nosa, ponieważ na skutek rozszerzenia jej tętniczek przepływa przez nią więcej krwi, która jednocześnie ulega chłodzeniu (jest ono w tych warunkach stosunkowo słabe z powodu braku polipnoe termoregulacyjnego). Pomimo że zwierzę jest w stanie normotermii (zatem zwieracz żyły twarzowej powinien być rozluźniony) zanik napięcia emocjonalnego, równoznaczny z zanikiem napięcia układu współczulnego powoduje, że krew wraca ze śluzówki nosa poprzez czaszkowe rozlewiska żyłne. Świadczą o tym widoczne na wykresie spadki temperatury krwi spłotu skrzydłowego towarzyszące każdemu wzrostowi temperatury śluzówki nosa. Równolegle z chłodzeniem krwi spłotu spada temperatura mózgu i, wówczas struktury mózgowe leżące w pobliżu rozlewisk żylnych są chłodzone najsilniej, a ich ciepłota staje się nieznacznie niższa od ciepłoty wnętrza tułowia,

mierzonej w tętnicy szyjnej. Jedną z tych blisko położonych struktur jest ciało migdałowe, którego zmiany temperatury są widoczne na wykresie. Podobnie zachowuje się kora ruchowa (jej temperatura nie była rejestrowana w tym doświadczeniu) na skutek chłodzenia przez krew napływającą wtedy także do zatoki ocznej, przylegającej do tego obszaru kory mózgowej (Caputa i in. 1977).



Rys. 6. Cykliczne zmiany temperatury mózgu w obrębie ciała migdałowego (Am), tułowia — mierzone w tętnicy szyjnej (linia przerywana — AC), krwi żyłnej splotu skrzydłowego (PP) oraz błony śluzowej nosa (nm — skala z prawej strony wykresu), a także zmiany częstości oddychania u królika w temperaturze pokojowej.

Czarnymi prostokątami na wykresie zaznaczono okresy wzbudzenia elektroencefalograficznego i behawioralnego. Ukośne cieniowanie uwypukla ścisłą zależność między temperaturą błony śluzowej nosa a temperaturą krwi splotu skrzydłowego (Caputa — nieopublikowane).

Przeciwstawne zmiany następują w okresach wzbudzenia: spada temperatura błony śluzowej nosa (pod wpływem zwężenia jej tętniczek), rośnie temperatura krwi żyłnej splotu skrzydłowego (bo nie dociera do niego chłodna krew z nosa) i pogarsza się chłodzenie mózgu, czego skutkiem jest wzrost jego temperatury. Struktury przylegające do czaszkowych rozlewisk żylnych stają się wówczas wyraźnie cieplejsze od wnętrza tułowia. Widać to na przykładzie ciała migdałowego. O otwarciu zwieracza żyły twarzowej w momencie podwyższenia napięcia emocjonalnego świadczą także towarzyszące mu zawsze spadki temperatury wnętrza tułowia (linia przerywana na wykresie). Te obniżenia ciepłoty tułowia można tłumaczyć odpływem chłodnej krwi z nosa do serca żyłą twarzową. W każdym okresie wzbudzenia następowało ponadto niewielkie przyspieszenie oddychania.

W sumie, w doświadczeniu zarejestrowanym na rysunku 6 możemy zauważyć sześć wyraźnych, kilkuminutowych okresów wzbudzenia przedzielonych okresami odprężonego czuwania. Bardzo wysoka jest powtarzalność wyżej opisanych zjawisk w każdym cyklu wzbudzenia-odprężenia. Nasuwa się przeto pytanie o sens biologiczny tych zmian. Staje się on oczywisty jeśli uwzględnić fakt, że ciało

migdałowe — w którym te zmiany są szczególnie wyraźne — jest głównym ośrodkiem mózgowym reakcji emocjonalnych, odpowiedzialnych za umotywowane działanie organizmu. Reakcje te rozwijają się jako nerwowo-hormonalne dodatnie sprzężenie zwrotne. Charakteryzują się więc one zarówno szybkim narastaniem, jak też wygaszaniem. Jednym z elementów tego dodatniego sprzężenia zwrotnego mogą być zmiany aktywności komórek nerwowych ciała migdałowego, wywołane samym tylko wzrostem jego temperatury. Przypomnijmy, że współczynnik Q_{10} dla reakcji komórek nerwowych ssaków jest bardzo wysoki i w przypadku zjawisk synaptycznych osiąga on wartość 5 (Janssen 1992). Oznacza to, że nawet niewielkie, ale szybkie podwyższenie temperatury tkanki nerwowej znacznie ją uaktywni. Może ono służyć wzmocnieniu wszystkich reakcji sterowanych przez ciało migdałowe. Oczywiście reakcje te nie mogą trwać długo i gdyby nie ulegały szybkiemu wygaszaniu (przy aktywnym udziale mechanizmu wybiórczego chłodzenia mózgu), groziłyby samounicestwieniem organizmu. Podobną rolę wzmacniającą może odgrywać wzrost ciepłoty mózgowej kory ruchowej, ponieważ zwykle ukoronowaniem emocji są reakcje ruchowe.

Mamy podstawy do przypuszczeń, że podobny związek między stanami emocjonalnymi, a regulacją temperatury mózgu występuje także u człowieka. Świadczą o tym gwałtowne zmiany przepływu krwi przez skórę twarzy, które u człowieka ulegającego emocjom widoczne są gołym okiem. Tak burzliwe zmiany o rozpiętości od pełnego zahamowania do skrajnie obfitego przepływu zarówno przez skórę twarzy, jak też prawdopodobnie przez „zwrotnicę” żyły twarzowej, muszą rzutować na zmiany temperatury mózgu człowieka. Tak więc szybkie i nieprzemyślane działanie pod wpływem zacierzewnienia emocjonalnego odbywa się przy akompaniamencie wzrostu ciepłoty mózgu. Natomiast aby zdobyć się na „chłodną” refleksję musimy wytłumić reakcje emocjonalne, czemu towarzyszy ochłodzenie mózgu w dosłownym sensie. Zaskakująca jest duża zgodność naszej intuicji z faktami, które można było poznać dopiero niedawno za pomocą nowoczesnej aparatury pomiarowej. Okazuje się bowiem, że pojęcia takie jak „chłodny” lub „gorący” umysł mają znaczenie nie tylko metaforyczne.

CHŁODZENIE MÓZGU A ZMĘCZENIE WYSIŁKOWE

Wybiórcze chłodzenie mózgu jest szczególnie skuteczne podczas wysiłku fizycznego, o czym mogliśmy się przekonać analizując rycinę 1. Odgrywa też ono podwójną rolę podczas pracy mięśniowej. Z jednej strony, jak już wiemy, chroni mózg przed przegrzaniem, z drugiej natomiast umożliwia bezpieczne kontynuowanie wysiłku w dłuższym okresie czasu. Nad bezpieczeństwem organizmu wykonującego ciężką pracę czuwa psychofizjologiczny mechanizm zmęczenia, który zmusza nas do przerywania tej pracy, zanim jej skutki staną się groźne dla zdrowia (tę barierę można przełamać za pomocą farmakologicznych środków dopingujących, ale jakże często jest to okupione zrujnowanym zdrowiem).

Jedną z przyczyn zmęczenia w następstwie długotrwałego, intensywnego wysiłku fizycznego jest podwyższenie temperatury ciała spowodowane przez kumulację ciepła powstającego w dużym nadmiarze w pracujących mięśniach (o czym także już wiemy). Wiele wskazuje na to, że wydolność wysiłkową ogranicza nadmiernie wysoka temperatura mózgu, ponieważ jej zmiany (sztucznie wywołane) pociągają za sobą przeciwstawne zmiany wydolności biegowej u kóz (Caputa i in. 1986a). Jeśli zatem podczas przedłużonego biegu zwierzę nie będzie w stanie przeciwdziałać wzrostowi temperatury mózgu mimo pełnego zaangażowania mechanizmu wybiórczego chłodzenia mózgu, to rozwijające się wówczas zmęczenie zmusi je do zatrzymania się. Zwierzęta różnią się dość znacznie pod względem reakcji zmęczeniowych wywołanych podwyższoną temperaturą ciała. Jednak różnice te podlegają interesującym regułom (Caputa 1990). Okazuje się bowiem, że ssaki, które mają bezpieczną niszę ekologiczną, a więc drapieżniki oraz te zwierzęta niedrapieżne, które mogą łatwo znaleźć bezpieczne schronienie, reagują zmęczeniem już przy stosunkowo niewielkiej hipertermii. Z drugiej strony ssaki parzystokopytne, które w stanie dzikim przeważnie żyją na otwartej przestrzeni i często narażone są na ataki drapieżników, doznają zmęczenia wysiłkowego dopiero wówczas, kiedy grozi im śmierć z przegrzania. U zwierząt tych ewolucyjnie wykształciły się mechanizmy pozwalające im na długotrwałą i szybką ucieczkę, a więc nie tylko sprawny aparat ruchowy, lecz także najsprawniejszy mechanizm wybiórczego chłodzenia mózgu i zdolność do kontynuowania biegu nawet przy subletalnej temperaturze mózgu.

ZAMIAST ZAKOŃCZENIA

Jeśli nie zmęczyłem Cię, Szanowny Czytelniku, tym raportem z pracowni fizjologicznej, to zamiast zakończenia przedstawię jeszcze jedną własną hipotezę. Niech będzie ona próbą wybiegnięcia w przyszłość.

Szczególnie duży wpływ temperatury na tempo metabolizmu mózgowego sugeruje możliwość wykorzystania mechanizmu wybiórczego chłodzenia mózgu jeszcze w innych sytuacjach nie mających nic wspólnego z obroną przed przegrzaniem, na przykład w obronie przed niedotlenieniem mózgu. Jego przyczyny mogą być różne: brak lub niedobór tlenu w otoczeniu, znaczna utrata krwi, której towarzyszy głęboki spadek ciśnienia krwi, czy też ostra niewydolność mięśnia sercowego. W każdej z tych sytuacji następuje obniżenie poziomu nastawczego (set-point) regulacji temperatury ciała. W badaniach na szczurach, którym szybko pobierano znaczną ilość krwi, udowodniono, że obniżenie poziomu regulacji temperatury ciała jest skutkiem jednoczesnego zahamowania aktywności mózgowych termodetektorów chłodu i pobudzenia termodetektorów ciepła (Koga i in. 1987). W następstwie tych zmian uruchomione zostają fizjologiczne reakcje rozpraszania ciepła, przy jednoczesnym zahamowaniu reakcji produkcji ciepła i dlatego podczas niedotlenienia temperatura ciała spada. U chomika syryjskiego

w warunkach ostrego niedotlenienia temperatura ciała może ulec obniżeniu nawet o 8°C (Kuhnen i in. 1987).

Obniżenie temperatury ciała prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania organizmu na tlen zgodnie z regułą Van't Hoff'a. Jednak spadek temperatury nie jest jednakowo ważny dla całego ciała. Dla wszystkich narządów poza mózgiem, i to zarówno u ssaków jak też u ptaków, ma to niewielkie znaczenie, ponieważ okresowo mogą one funkcjonować korzystając z przemian beztlenowych. Przechodzą wtedy na metabolizm beztlenowy już przy niewielkim spadku prężności tlenu we krwi, ponieważ mózg zagrożony niedotlenieniem odcina dopływ krwi do wszystkich narządów z wyjątkiem siebie, serca (to zrozumiałe, bo ono musi pompować krew do mózgu) i płuc (póki jeszcze jest w nich tlen) (Jones i in. 1979). Natomiast obronne znaczenie obniżonej ciepłoty dla mózgu zagrożonego niedotlenieniem jest bezsporne. Wynika to ze skojarzenia powszechnie znanego braku zdolności mózgu do pracy w warunkach beztlenowych oraz z omawianego już wcześniej wysokiego współczynnika Q_{10} dla mózgu. Wyniki badania wpływu hipotermii na zużycie tlenu przez mózg u prosiąt jednoznacznie wykazują, jak bardzo może być ona korzystna przy ograniczonej podaży tego gazu (Busija i Leffer 1987). Obniżenie temperatury ciała o pięć stopni powodowało ponad dwukrotne zmniejszenie zużycia tlenu przez mózg. Znacznie głębszy spadek temperatury mózgu powinno zapewnić nałożenie maksymalnie sprawnego (w danych warunkach termicznych) wybiórczego chłodzenia mózgu na uogólnioną hipotermię. Niestety, do tej pory nie podejmowano prób badania wybiórczego chłodzenia mózgu w warunkach niedotlenienia. Najbardziej interesujące byłyby takie badania na ssakach żyjących w środowisku wodnym (płetwonogie i walenie), ponieważ są one najlepiej przystosowane do oszczędnego gospodarowania tlenem podczas przedłużonego (niekiedy ponad godzinę) nurkowania. Mają one niezwykle silnie rozbudowany układ czaszkowych rozlewisk żylnych, którym często towarzyszą tętnicze „sieci cudowne” (Folkow i in. 1988, McFarland i in. 1979). Chociaż anatomicznie uważają, że układ ten może być wykorzystywany do dotleniania mózgu podczas nurkowania, sądzę iż jednocześnie może on służyć szybkiemu oziębianiu mózgu. Mogłoby to wyjaśniać paradoks, że taki system potencjalnych wymienników ciepła mają arktyczne płetwonogie, mimo iż nie grozi im nigdy przegrzanie (Folkow i in. 1988).

WHY DOES OUR FACE SHOW SIGNS OF OUR FEELINGS? THERMOREGULATION OF THE BRAIN

Summary

There is a clear-cut dissociation of the cerebral and the trunk temperature in heat stressed mammals due to the selective brain cooling keeping the brain markedly cooler than the rest of the body. Various mechanisms are responsible for such a cooling: in some mammals arterial blood is cooled, on its way to the brain, with cool venous blood in a cranial counter-current heat exchangers; other mammals (including humans) are able to cool the

brain directly with cool venous blood returning from evaporative surfaces of the head, such as nasal mucosa and sweating skin. The selective brain cooling protects the cerebral tissue against thermal damage beginning even at 40–41°C. The intensity of selective brain cooling is precisely controlled by the sympathetic nervous system governing changes in tone of facial veins, and, as a consequence, the cool venous blood may be distributed for selective brain cooling or for general body cooling. Because under normothermic conditions this cooling system deeply influences the thermal state of the amygdala region, it may be involved in a positive feed-back-control of alertness, fear and aggression. Thus, hot amygdala reinforces emotional responses and cool amygdala promotes level-headed thinking.

In addition, the selective brain cooling system might be used in marine mammals to protect the cerebral tissue against hypoxic damage during prolonged diving.

LITERATURA

- Baker M. A., 1979. *A brain-cooling system in mammals*. Sci. Am., 240, 130–138.
- Bennett A. F., 1984. *Thermal dependence of muscle function*. Am. J. Physiol., 247, R217–R229.
- Burger F. J., Fuhrman F. A., 1964. *Evidence of injury by heat in mammalian tissues*. Am. J. Physiol., 206, 1057–1064.
- Busija D. W., Leffer C. W., 1987. *Hypothermia reduces cerebral metabolic rate and cerebral blood flow in newborn pigs*. Am. J. Physiol., 253, H869–H873.
- Cabanac M., Brinnet H., 1985. *Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia*. Eur. J. Appl. Physiol., 54, 172–176.
- Cabanac M., Caputa M., 1979. *Natural selective cooling of the human brain: evidence of its occurrence and magnitude*. J. Physiol. London, 286, 255–264.
- Caputa M., 1980. *Selective brain cooling: an important component of thermal physiology*. [W:] Szelenyi, Szekely (red.), Contributions to thermal physiology. Pergamon Press, Oxford, 183–192.
- Caputa M., 1990. *Heavy exercise temperature regulation and fatigue in mammals*. [W:] Upadhyay (red.), Draught animal: efficiency limiting factors. Sunil Publications, Mathura, 187–207.
- Caputa M., Feistkorn G., Jessen C., 1986. *Competition for cool nasal blood between trunk and brain in hyperthermic goats*. Comp. Biochem. Physiol., 85A, 423–427.
- Caputa M., Feistkorn G., Jessen C., 1986a. *Effects of brain and trunk temperatures on exercise performance in goats*. Pflugers Arch., 406, 184–189.
- Caputa M., Kamari A., Wachulec M., 1991. *Selective brain cooling in rats resting in heat and during exercise*. J. Therm. Biol., 16, 19–24.
- Caputa M., Kądziała W., Narębski J., 1976. *Significance of cranial circulation for the brain homeothermia in rabbits. II. The role of the cranial venous lakes in the defence against hyperthermia*. Acta Neurobiol. Exp., 36, 625–638.
- Caputa M., Kądziała W., Narębski J., 1983. *Cerebral temperature regulation in resting and running Guinea-pigs (Cavia porcellus)*. J. Therm. Biol., 8, 265–273.
- Caputa M., Kądziała W., Narębski J., Tyczyński M., 1977. *Brain-cranial venous blood heat exchanger and hyperthermia in rabbits*. Bull. Ac. Pol.: Biol., 25, 695–698.
- Caputa M., Perrin G., Cabanac M., 1978. *Ecoulement sanguin réversible dans la veine ophtalmique: mécanisme de refroidissement sélectif du cerveau humain*. C. R. Acad. Sci., 287D, 1011–1014.
- Chęsy G., Caputa M., Kądziała W., Kozak W., Lachowski A., 1985. *Selective brain cooling in the ox (Bos taurus) during heavy exercise*. J. Therm. Biol., 10, 57–61.
- Folkow L. P., Blix A. S., Eide T. J., 1988. *Anatomical and functional aspects of the nasal mucosal and ophthalmic retia of phocid seals*. J. Zool. Lond., 216, 417–436.

- Fuller C. A., Baker M. A., 1983. *Selective regulation of brain and body temperatures in the squirrel monkey*. Am. J. Physiol., 245, R293–R297.
- Gordon C. J., Rezvani A. H., Fruin M. E., Trautwein S., Heath J. E., 1981. *Rapid brain cooling in the free running hamster (Mesocricetus auratus)*. J. Appl. Physiol., 51, 1349–1354.
- Gwóźdź B., Dyduch A., Grzybek H., Panz B., 1978. *Structural changes in brain mitochondria of mice subjected to hyperthermia*. Exp. Path. Bd., 15, 124–126.
- Gwóźdź B., Krause M., Dyduch A., 1970. *Investigations on oxydative phosphorylation in the brain tissue of animals subjected to high temperature*. Acta Physiol. Pol., 21, 239–245.
- Hayward J. N., Baker M. A., 1969. *A comparative study of the role of the cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in five mammals*. Brain Res., 16, 417–440.
- Janssen R., 1992. *Thermal influences on nervous system function*. Neurosci. Biobehav. Rev., 16, 399–413.
- Johnsen H. K., Folkow L. P., 1988. *Vascular control of brain cooling in reindeer*. Am. J. Physiol., 254, R730–R739.
- Jones D. R., Bryan R. M., West N. H., Lord R. H., Clark B., 1979. *Regional distribution of blood flow during diving in the duck (Anas platyrhynchos)*. Can. J. Zool., 57, 995–1000.
- Koga H., Hori T., Kiyohara T., Nakashima T., 1987. *Responses of preoptic thermosensitive neurons to changes in blood pressure*. Brain Res. Bull., 18, 749–755.
- Kuhnen G., Wloch B., Wunnenberg W., 1987. *Effects of acute hypoxia and/or hypercapnia on body temperatures and cold induced thermogenesis in the golden hamster*. J. Therm. Biol., 12, 103–107.
- McFarland W. L., Jacobs M., Morgane P. J., 1979. *Blood supply to the brain of the dolphin, Tursiops truncatus, with comparative observations on special aspects of the cerebrovascular supply of other vertebrates*. Neurosci. Biobehav. Rev., 3, suppl.1, 1–93.
- Millan N., Murdock L. L., Bleier R., Siegel F. L., 1979. *Effects of acute hyperthermia on polyribosomes, in vivo protein synthesis and ornithine decarboxylase activity in the neonatal rat brain*. J. Neurochem., 32, 311–317.
- Nadel E. R., 1985. *Recent advances in temperature regulation during exercise in humans*. Fed. Proc., 44, 2286–2292.
- Rasch W., Samson P., Cote J., Cabanac M., 1991. *Heat loss from the human head during exercise*. J. Appl. Physiol., 71, 590–595.
- Ritchie J. M., Stagg D., 1982. *A note on the influence of potassium conductance (g_K) on conduction velocity in myelinated fibres*. J. Physiol. London, 328, 32–33.
- Roemer R. B., Oleson J. R., Cetas T. C., 1985. *Oscillatory temperature response to constant power applied to canine muscle*. Am. J. Physiol., 249, R153–R158.
- Roland P. E., Eriksson L., Stone-Elander S., Widen L., 1987. *Does mental activity change the oxydative metabolism of the brain?* J. Neurosci., 7, 2373–2389.
- Storm F. K., Harrison W. H., Elliot R. S., Morton D. L., 1979. *Normal tissue and solid tumor effects of hyperthermia in animal models and clinical trials*. Cancer Res., 39, 2245–2251.
- Taylor C. R., Lyman C. P., 1972. *Heat storage in running antelopes: independence of brain and body temperatures*. Am. J. Physiol., 222, 114–117.
- Winquist R. J., Bevan J. A., 1980. *Temperature sensitivity of tone in the rabbit facial vein: myogenic mechanism for cranial thermoregulation?* Science, 207, 1001–1002.

WERONIKA TROJNIAK

Katedra Fizjologii Zwierząt, UG
Gdańsk

FIZJOLOGICZNY MECHANIZM NAGRODY

WSTĘP

Jednym z podstawowych warunków utrzymania życia osobnika i podtrzymywania egzystencji gatunku jest aktywna działalność organizmu w jego środowisku. Aktywność ta z jednej strony jest skierowana na zdobycie źródeł materialnego podtrzymania procesów życiowych (pokarm, płyny) oraz możliwości kontaktu z osobnikami przeciwnej płci lub na utrzymanie odpowiedniego stanu funkcjonalnego ośrodkowego układu nerwowego (działalność typu poznawczego), z drugiej zaś na unikanie sytuacji niosących zagrożenie. Obecnie, głównie w wyniku badań na zwierzętach, pozostało już niewiele wątpliwości, że w swojej działalności organizm kieruje się bezpośrednio nie koniecznością zaspokojenia hipotetycznych „potrzeb biologicznych” lecz oceną emocjonalną bodźców, których źródłem jest środowisko. Wybierane są nie te bodźce, które są biologicznie najbardziej korzystne, lecz te, które niosą z sobą najwięcej pozytywnych wrażeń emocjonalnych. Niemniej jednak szereg bodźców cechujących się silną wrodzoną komponentą emocjonalną ma jednocześnie istotne znaczenie dla przetrwania. Na przykład proste cukry, których słodki smak wywołuje u niemowląt ludzkich już w kilka chwil po urodzeniu ekspresję ruchową (np. mimikę) charakterystyczną dla stanów przyjemności (Steiner 1977, 1979), stanowią najłatwiej przyswajalne źródło energii. Gorzki smak, wywołujący w podobnych warunkach reakcję awersji, cechuje wiele trucizn roślinnych. Również pierwotnie pozytywne zabarwienie emocjonalne mają bodźce termiczne zbliżone do optymalnych z punktu widzenia homeostazy czy bodźce seksualne. W naszych poprzednich pracach (Cytała i Trojan 1978, 1979) postulowaliśmy istnienie w ośrodkowym układzie nerwowym specyficznego procesu nerwowego, który byłby odpowiedzialny za ocenę emocjonalną bodźców. Ten hipotetyczny proces nazwaliśmy „hedonestezją”. W wyniku jego działania niektóre bodźce spośród całej gamy oddziałujących w każdej chwili na organizm byłyby oceniane jako przyjemne, inne jako przykre, a zdecydowana większość pozostawałaby neutralna. Jak to po raz pierwszy sformułował Cabanac (1971), te same bodźce w różnych okresach życia mogą być oceniane jako bardziej przyjemne, mniej przyjemne, obojętne lub wręcz awersyjne i ocena ta zależy od stanu wewnętrznego organizmu. Dla przykładu,

atrakcyjność tego samego bodźca smakowego jest inna w okresie głodu niż w stanie nasycenia pokarmem. Proces hedonestezji byłby odpowiedzialny również za to zjawisko.

Aktywność organizmu, która w naturalnym środowisku służy zdobywaniu jednych i unikaniu innych bodźców, w pracowniach doświadczalnych jest badana na modelu odruchów warunkowych, a zwłaszcza odruchów instrumentalnych, do poznania których w znacznym stopniu przyczyniły się badania polskich uczonych Jerzego Konorskiego i Stefana Millera (Konorski i Miller 1933, Konorski 1969), a na kontynencie amerykańskim — Burrhusa F. Skinnera (Skinner 1938). W apetytywnych odruchach instrumentalnych, do których ograniczymy się w tym artykule, zwierzę uczy się wykonywania określonej reakcji, zwykle ruchowej (nazywanej reakcją instrumentalną) i po jej wykonaniu otrzymuje bodziec (np. pokarm) nazywany wzmocnieniem. W przypadku nie wykonania żądanej reakcji zwierzę nie otrzymuje bodźca wzmacniającego. Wzmocnienie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się reakcji instrumentalnej, która bezpośrednio prowadzi do jego uzyskania. W przypadku odruchów apetytywnych mówimy o wzmocnieniu dodatnim, który to termin część badaczy woli zastąpić określeniem „nagroda”. Termin „nagroda” bardziej podkreśla emocjonalny aspekt wzmocnienia, jego subiektywną atrakcyjność dla zwierzęcia. Większość badaczy traktuje terminy „wzmocnienie dodatnie” i „nagroda” zamiennie, chociaż niektórzy (White 1989) wzmocnienie wiąże bardziej z procesem zapamiętywania związku między reakcją a następującym po niej bodźcem, natomiast termin nagroda rezerwują dla podkreślenia emocjonalnego charakteru bodźców wzmacniających w odruchach już dobrze utrwalonych.

Blizsza analiza procesów nerwowych będących podstawą tworzenia się odruchów instrumentalnych, a następnie ich wykorzystywania w codziennym życiu osobnika może uzasadniać rozróżnienie między „wzmocnieniem” a „nagrodą”. Warunkiem wykształcenia nowego odruchu jest powstanie trwałej asocjacji między ośrodkową reprezentacją bodźca i ośrodkową reprezentacją reakcji instrumentalnej (lub reprezentacją dwóch bodźców — warunkowego i bezwarunkowego). Powstanie takiej asocjacji odbywa się z udziałem procesów pamięciowych. Niektóre bodźce miałyby szczególną zdolność do utrwalania (wzmacniania) śladów pamięciowych i dla tych bodźców w okresie tworzenia się nowych odruchów byłby zarezerwowany termin „wzmocnienie”. Zdolność do utrwalania śladów pamięciowych może być niezależna od subiektywnej atrakcyjności bodźca. Pozytywne zabarwienie emocjonalne bodźców, które zwierzę zdobywa w wyniku wykonania reakcji instrumentalnej, byłoby natomiast niezbędne dla wywołania motywacji do powtarzania wyuczonej już reakcji w skojarzonych z nią warunkach środowiska. Termin „nagroda” ujmowałby więc motywacyjny charakter pewnych kategorii bodźców. Niektóre bodźce (np. glukoza w określonych stężeniach) łączą w sobie zarówno cechy wzmocnienia jak i nagrody, to znaczy wpływają zarówno na procesy pamięciowe, jak i motywują zwierzę do działania w celu ich zdobycia;

inne — mogą wykazywać tylko cechy wzmocnienia lub tylko cechy nagrody. Według koncepcji przedstawionej przez White'a (1989) „wzmacniające” cechy bodźców byłyby związane z aktywacją innych okolic mózgu niż ich właściwości „nagradzające”. Konsolidacja pamięci, a więc „wzmocnienie”, wiązałaby się z pobudzeniem grzbietowej części prądkowia i unerwiającej tę strukturę drogi czarnoprądkowiowej (łączy ona leżącą w śródmózgowiu istotę czarną z prądkowiem). Za motywacyjne właściwości bodźców, a więc „nagrodę”, odpowiedzialne byłoby pobudzenie struktur należących do układu mezolimbicznego (jądro półleżące wraz z unerwiającym je szlakiem nerwowym pochodzącym z brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia). W obu wymienionych szlakach nerwowych (czarnoprądkowiowym i mezolimbicznym) mediatorem synaptycznym jest dopamina.

Jak już wspomniano, zaproponowane przez White'a rozróżnienie między „wzmocnieniem dodatnim” a „nagrodą”, aczkolwiek nie spotkało się z większym sprzeciwem wśród specjalistów, nie zostało jednak na szerszą skalę wprowadzone do powszechnego użycia i oba terminy stosowane są na ogół zamiennie. W dalszej części tego tekstu również pozostaniemy przy tym konserwatywnym podejściu, chociaż treścią artykułu jest mechanizm ośrodkowy odpowiadający bardziej pojęciu „nagrody”.

POMIAR NAGRADZAJĄCYCH WŁAŚCIWOŚCI BODŹCÓW — MODELE DOŚWIADCZALNE

Pojęcia takie jak „przyjemność”, „nagroda”, „motywacja”, pochodzą bądź z języka potocznego bądź z terminologii psychologicznej i powstały dla określenia stanów psychicznych i subiektywnych doznań emocjonalnych. Jako takie sprawiają pewne trudności w przełożeniu na grunt badań eksperymentalnych, których istotą jest obserwacja i obiektywny opis zjawiska przyrodniczego oraz pomiar jego możliwych do wyróżnienia parametrów. Trudność ta dotyczy zwłaszcza badań na zwierzętach. Zdołano jednak opracować szereg modeli doświadczalnych pozwalających na obiektywną, w tym również ilościową, analizę procesów nerwowych opisywanych przez te subiektywne pojęcia.

Modele stosowane obecnie w badaniach mechanizmu nagrody opierają się najczęściej na metodach odruchowo-warunkowych, a zwłaszcza metodach warunkowania instrumentalnego. Zgodnie z preferencją prezentowaną przez poszczególnych badaczy, różnią się one rodzajem stosowanego wzmocnienia, którym mogą być bodźce naturalne, takie jak pokarm, płyny lub bodźce seksualne, elektryczna stymulacja niektórych struktur mózgowych oraz środki farmakologiczne, głównie z grupy substancji wywołujących uzależnienie.

SAMOSTYMULACJA MÓZGU

Najszerzej stosowany model opiera się na odkrytym w 1954 r. przez Olds'a i Milner'a zjawisku samostymulacji mózgu. Zwierzętom z elektrodami chro-

nicznie implantowanymi w niektórych punktach mózgu umożliwia się stymulację tych punktów słabym prądem elektrycznym poprzez wykonanie określonej reakcji, na przykład naciskania na dźwignię umieszczoną w klatce. Zwierzęta wykonują tę reakcję z dużą intensywnością, często aż do całkowitego wyczerpania fizycznego lub wywołania ataku padaczkowego, ignorując inne, normalnie atrakcyjne bodźce, takie jak pokarm. Intensywność samostymulacji, mierzona liczbą reakcji w jednostce czasu, zależy od lokalizacji elektrod, a przy danej lokalizacji — od natężenia prądu i częstotliwości stymulacji (liczby impulsów w jednostce czasu). Tempo reagowania jest uważane za miarę atrakcyjności (lub wzmacniającego działania) stymulacji. Stosowanie prądu silniejszego lub o wyższej częstotliwości ma większe właściwości nagradzające. Metoda samostymulacji pozwala więc na ilościowy pomiar wzmocnienia. Dla uzyskania tego samego tempa reakcji w jednych strukturach mózgowych wystarczy prąd o niskich parametrach, a w innych parametry prądu muszą być wyższe. Innymi słowy, stymulacja jednych struktur jest w większym stopniu wzmacniająca niż innych i możemy te różnice wyrazić ilościowo. Zasadniczym założeniem w badaniach przy użyciu metody samostymulacji jest przyjęcie, że struktury mózgowe, których stymulacja ma charakter nagrody, są identyczne z substratem nerwowym odpowiedzialnym za nagradzające właściwości bodźców naturalnych. Tak więc tworzenie mapy wszystkich możliwych punktów, z których uzyskać można samostymulację, jest traktowane jako poszukiwanie substratu anatomicznego dla mechanizmu nagrody.

SUBSTANCJE WYWOŁUJĄCE UZALEŻNIENIE

W ostatnim okresie znaczna część badań nad mechanizmem nagrody jest poświęcona poznaniu ośrodkowego działania substancji chemicznych o znanych właściwościach uzależniających. Większość z nich należy do dwóch dużych grup: środków psychostymulujących takich jak, amfetamina i kokaina, oraz środków narkotycznych, których najpopularniejszymi przedstawicielami są morfina i heroina. Wywołują one u zwierząt i ludzi trudne do opanowania reakcje zmierzające do ich zdobycia i są bodźcami o najsilniejszym ze znanych działaniu nagradzającym, znacznie przekraczającym atrakcyjność jakichkolwiek bodźców naturalnych. Badania te są prowadzone w przekonaniu, że poznanie mechanizmu, poprzez który wspomniane substancje wpływają na zachowanie się, może przyczynić się do zrozumienia, a w konsekwencji — do opracowania metod leczenia narkomanii, alkoholizmu, nikotynizmu i innych podobnych anomalii behawioralnych.

Często stosowane modele badania substancji uzależniających — to metoda bezpośredniego, dożylnego ich samopodawania przez zwierzęta doświadczalne oraz metoda wyboru miejsca skojarzonego ze wzmocnieniem farmakologicznym (B o z a r t h 1987). W metodzie samopodawania zwierzętom implantuje się chroniczny, dożylny kateter, zwykle w okolicy prawego przedsionka serca, którego wyjście zewnętrzne jest połączone poprzez pompę infuzyjną ze zbiornikiem zawierającym roztwór badanej substancji. Gdy zwierzę naciska na dźwignię uru-

chamiana jest pompa, co powoduje wstrzyknięcie niewielkiej objętości płynu bezpośrednio do krwioobiegu. W modelu tym zwierzę samo decyduje o dostarczeniu sobie badanego środka, reguluje jego dawkę i rozkład wzmocnień w czasie. Odmianą tej metody, rzadziej stosowaną ze względu na znaczne trudności techniczne, jest samopodawanie domózgowe. W metodzie tej mikroobjętości płynu mogą być wstrzykiwane bezpośrednio do określonych struktur mózgowych przez implantowane tam kaniule.

Druga metoda — warunkowanie wyboru miejsca (conditioned place preference) jest oparta na klasycznym warunkowaniu pawłowowskim. Zasadnicza różnica między tym typem warunkowania a odruchami instrumentalnymi (których przykładem jest zarówno samostymulacja jak i samopodawanie leków) jest brak związku przyczynowego między zachowaniem się zwierzęcia a pojawieniem się wzmocnienia.

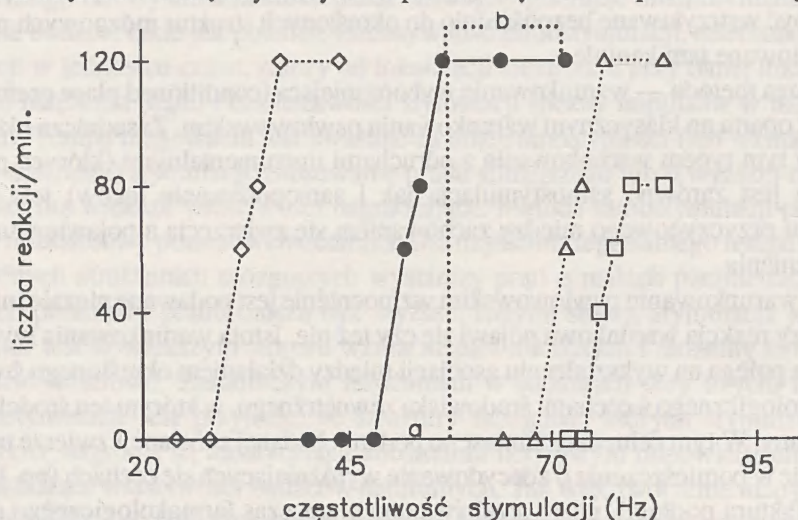
W warunkowaniu pawłowowskim wzmocnienie jest podawane niezależnie od tego, czy reakcja warunkowa pojawi się czy też nie. Istota warunkowania wyboru miejsca polega na wykształceniu asocjacji między działaniem określonego środka farmakologicznego a cechami środowiska zewnętrznego, w którym ten środek jest podawany. W tym celu, natychmiast po podaniu badanej substancji zwierzę umieszcza się w pomieszczeniu o zdecydowanie wyróżniających się cechach (np. kolor ścian, faktura podłogi), gdzie przebywa ono przez czas farmakologicznego działania tej substancji. Innego dnia, po podaniu placebo zwierzę umieszcza się w pomieszczeniu o odmiennych cechach. Po kilku powtórzeniach takiej procedury zwierzęciu nie będącemu pod działaniem żadnej substancji umożliwia się swobodny dostęp do obu pomieszczeń i mierzy czas, który zwierzę spędza w każdym z nich. Jeśli czas spędzony w pomieszczeniu skojarzonym z działaniem leku jest dłuższy — mówimy o warunkowej preferencji miejsca. Udowodniono, że wszystkie substancje silnie uzależniające (amfetamina, kokaina, morfina, heroina) są skutecznym wzmocnieniem w tym warunkowaniu.

WPLYW SUBSTANCJI UZALEŻNIAJĄCYCH NA REAKCJE SAMOSTYMULACJI

Uważa się, że zarówno stymulacja elektryczna mózgu, jak i środki o działaniu uzależniającym zawdzięczają swoje właściwości aktywacji tego samego systemu neuronalnego, który umownie został nazwany „mózgowym systemem nagrody”. Okazało się, że wiele substancji silnie uzależniających nie tylko wywołuje u ludzi i zwierząt reakcje dożylnego samopodawania, ale również nasila (toruje) u zwierząt eksperymentalnych samostymulację mózgu. Ponieważ doświadczenia nad dożylnym samopodawaniem substancji chemicznych są trudne technicznie, natomiast badania samostymulacji nie nastęrczają większych trudności, dlatego też w wielu pracowniach torowanie samostymulacji jest stosowane jako prosty model analizy wpływu środków farmakologicznych na mechanizm nagrody. Procedura doświadczalna polega zwykle na wstępnym uzyskaniu stabilnej reakcji samosty-

mulacji, a następnie badaniu zmian tej reakcji pod wpływem środka farmakologicznego.

W nowszych pracach reakcję samostymulacji charakteryzuje się w postaci funkcji określającej zależność między liczbą wykonanych reakcji w jednostce czasu a częstotliwością uzyskanych impulsów. Rysunek 1 przedstawia typowy



Rys. 1. Zależność między liczbą reakcji a częstotliwością stymulacji mózgu.

Objaśnienia: a — dynamiczny zakres częstotliwości; b — statyczny zakres częstotliwości; punkty wypełnione — funkcja wyjściowa; puste romby — przesunięcie funkcji w lewo czyli torowanie samostymulacji (taki efekt wywierają między innymi morfina, amfetamina, kokaina i inne substancje uzależniające); puste trójkąty — przesunięcie funkcji w prawo czyli upośledzenie samostymulacji (taki efekt wywierają środki blokujące transmisję dopaminergiczną, np. neuroleptyki); puste kwadraty — przesunięcie funkcji w dół (taki efekt wywierają czynniki upośledzające funkcje ruchowe).

przebieg takiej zależności. Wynika z niej, że liczba reakcji zmienia się gwałtownie w „dynamicznym zakresie” częstotliwości, a następnie osiąga plateau w „statycznym zakresie” wartości częstotliwości (asymptota). W modelu tym opracowanym oryginalnie przez Edmonda i Gallistel’a (1974) zakłada się, że parametry reakcji w „zakresie dynamicznym” są kontrolowane przez inne czynniki aniżeli w „zakresie statycznym”. Liczba reakcji przyjmuje wartości asymptotyczne wtedy, gdy osiągnięte zostają, w danych warunkach, granice wydolności układu wykonawczego (ruchowego) i dalsze zwiększanie częstotliwości stymulacji nie wpływa na liczbę reakcji. Wszystkie czynniki upośledzające funkcje ruchowe, jak znużenie, odpowiednie środki farmakologiczne, będą wpływać na reakcję samostymulacji w statycznym zakresie funkcji (przesunięcie w dół), natomiast czynniki wpływające na element motywujący samostymulacji, na przykład środki farmakologiczne podnoszące lub obniżające nastrój, będą wpływać na dynamiczny zakres funkcji powodując jej przesunięcie odpowiednio w lewo (w stronę niższych częstotliwości) lub w prawo (w stronę wyższych częstotliwości). Takie boczne przesunięcie funkcji jest spowodowane zmianą liczby impulsów potrzeb-

nej do utrzymania reagowania na określonym poziomie. Można z tego wnioskować o zmianie ilościowej w nagradzającym działaniu stymulacji. I tak, jeśli po podaniu środka farmakologicznego potrzebna jest podwójna liczba impulsów (częstotliwość stymulacji) by utrzymać liczbę reakcji na określonym poziomie, to możemy powiedzieć, że „nagradzający” efekt stymulacji zmniejszył się o połowę. Analogicznie, zmniejszenie się o połowę częstotliwości prądu potrzebnej dla uzyskania tego samego tempa reagowania wskazuje, że nagradzający efekt stymulacji uległ podwojeniu.

Wykazano, że zdecydowana większość środków o działaniu uzależniającym toruje samostymulację powodując przesunięcie omawianej funkcji w lewo. Torowanie to interpretuje się w ten sposób, że emocjonalnie pozytywne (euforyzujące) działanie stymulacji elektrycznej i środka farmakologicznego „sumuje się” i sumowanie to odbywa się poprzez oddziaływanie na ten sam system neuronalny. Jak się okazało, torowanie samostymulacji jest dobrym wskaźnikiem pozwalającym przewidywać ewentualne właściwości uzależniające nowych leków psychotropowych.

BODŹCE NATURALNE

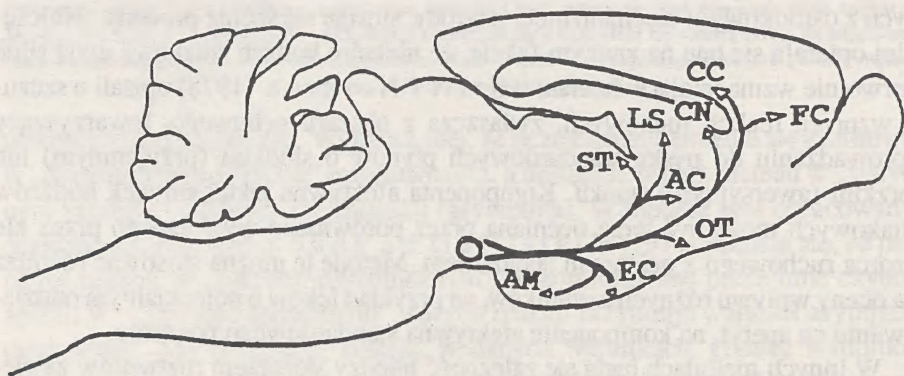
Spośród bodźców naturalnych najczęściej stosowanym w badaniach mechanizmu nagrody jest pokarm. Pokarm wywiera wieloraki wpływ na organizm zarówno na poziomie obwodowym, jak i ośrodkowym. Celem możliwie maksymalnego wyizolowania komponenty motywacyjnej pokarmu, co pozwoliłoby na relatywnie niezależne od innych efektów badanie interakcji bodźców pokarmowych z ośrodkowym mechanizmem nagrody, stosuje się szereg procedur. Najczęściej opierają się one na znanym fakcie, że niektóre bodźce smakowe mają silne pierwotnie wzmacniające działanie. Grill i Norgren (1978) opisali u szczura wzorzec reakcji ruchowych, zwłaszcza z obszaru gębowego, towarzyszący wprowadzaniu do pyska standardowych płynów o słodkim (przyjemnym) lub gorzkim (awersyjnym) smaku. Komponenta afektywna jakichkolwiek bodźców smakowych może być teraz oceniana przez porównanie wywołanego przez nie wzorca ruchowego z opisanym standardem. Metodę tę można stosować również dla oceny wpływu różnych czynników, na przykład leków o potencjalnym oddziaływaniu na apetyt, na komponentę afektywną standardowego pokarmu.

W innych metodach bada się zależność między stężeniem roztworów zawierających standardowe substancje czynne smakowo (cukier, sacharyna, chinina i inne) a wielkością pobierania tych roztworów w testach wyboru. Na tej podstawie wykreśla się krzywe preferencji-awersji w stosunku do badanej substancji (Xenakis i Scalfani 1981, 1982, Bailey i in. 1986). Można analizować przesunięcie takich krzywych na skali stężenia pod wpływem różnych czynników doświadczalnych analogicznie do procedury stosowanej w badaniach nad samostymulacją.

Często stosowanym modelem jest jedzenie wywołane elektryczną stymulacją mózgu (H o e b e l 1969). Jedzenie takie można wywołać z szeregu struktur, z których najbardziej efektywne są boczne podwzgórze i brzuszne pole nakrywkowe śródmózgowia. Reakcję jedzenia scharakteryzowaną bądź jako tempo jedzenia (ilość pokarmu zjedzona w jednostce czasu), bądź jako latencja reakcji (opóźnienie między początkiem stymulacji a początkiem jedzenia), można odnieść do częstotliwości prądu, podobnie jak w przypadku samostymulacji. Czynniki (np. środki farmakologiczne) wzmagające apetyt powodują, że prąd o niższej niż normalnie częstotliwości jest w stanie wywołać jedzenie z określoną latencją, natomiast czynniki osłabiające apetyt powodują, że do wywołania reakcji jedzenia z daną latencją potrzebny jest prąd o wyższej niż w normie częstotliwości.

POSZUKIWANIA PODŁOŻA NEUROANATOMICZNEGO MECHANIZMU NAGRODY

Jednym z głównych celów omawianych tu badań jest odpowiedź na pytanie o lokalizację hipotetycznego „mózgowego systemu nagrody”. Tworzenie mapy punktów, z których uzyskać można samostymulację, jest uważane za dobre podejście metodyczne do tego zagadnienia. Pierwsze takie doświadczenia zostały wykonane przez O l d s ' a i współpracowników (1960), którzy przebadali całe międzymózgowie od przedniego podwzgórza do śródmózgowia i wyróżnili dwa układy punktów samostymulacji, z których pierwszy odpowiada anatomicznie grzbietowemu pęczkowi międzymózgowemu, a drugi pęczkowi przyśrodkowemu przodomózgowia. Pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, będący dużym syste-

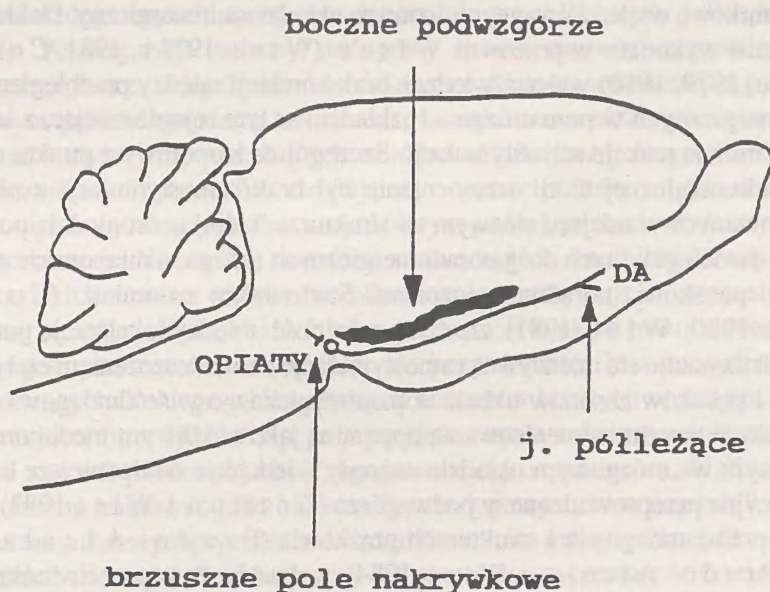


Rys. 2. Schemat układu mezolimbicznego.

Objaśnienia: O — ciała komórek dopaminergicznych w brzusznej części podwzgórza; AC — jądro półleżące; AM — ciało migdałowe; CC — kora obręczy; CN — jądro ogoniaste; EC — kora śródwęchowa; FC — kora przedczołowa; LS — boczne septum; OT — guzek węchowy; ST — prążek krawcowy.

mem włókien wstępujących i zstępujących łączących przednio-brzuszną okolicę śródmózgowia i różne struktury między- i przodomózgowia (przebieg tego pęczka w przybliżeniu odpowiada lokalizacji bocznego podwzgórza na rys. 3) jest miej-

scem, skąd najłatwiej uzyskać można samostymulację. Reakcje wywołane z tego pęczka w miejscu jego przejścia przez boczne podwzgórze traktowane są jako standard, wobec którego tradycyjnie ocenia się właściwości wzmacniające stymulacji innych okolic mózgu.



Rys. 3. Transmisja impulsów w „mózgowym układzie nagrody” wg koncepcji Wise’a i Bozarth’a (1984). Ciała komórek układu mezolimbicznego znajdujące się w brzusznej połaci śródmostka są aktywowane przez niezidentyfikowane jeszcze, zmielinizowane włókna zstępujące do śródmostka przez boczne podwzgórze. Komórki te mogą być również pobudzane przez endo- i egzogenne opiaty (patrz rys. 4). Ramię wstępujące tego obwodu neuronalnego stanowią aksony mezolimbiczne kończące się synapsami uwalniającymi dopaminę m.in. w jądrze pólleżącym.

Do tej pory zidentyfikowano dziesiątki miejsc rozsianych w całym mózgu, których stymulacja ma charakter nagrody. Znajdują się one w przodomózgowiu (opuszki węchowe, hipokamp, ciało migdałowate, prążkowie, kora mózgowa), międzymózgowiu (wzgórze, podwzgórze), śródmostku (struktury brzusznej nakrywki śródmostka), a nawet jądrach mózdzku i niektórych strukturach mostu i rdzenia przedłużonego (np. jądra szwu, jądro pasma samotnego, jądro ruchowe nerwu trójdzielnego). Prawie od początku badań nad samostymulacją próbowano znaleźć wspólny mianownik, który pozwoliłby połączyć wszystkie te miejsca w jakiś możliwy do zrozumienia system funkcjonalny. Według wczesnej hipotezy Olds’a (1962) powiązane ze sobą czynnościowo i anatomicznie obwody neuronalne podwzgórza i układu limbicznego miałyby stanowić właściwy poziom integracyjny dla sygnałów motywacyjnych pochodzących z różnych struktur. Później pojawiły się różne wersje hipotezy wiążącej samostymulację z układami, w których mediatorami synaptycznymi są aminy katecholowe, a zwłaszcza noradrenalina i dopamina (Stein 1971, Crow 1973, German

i B o w d e n 1974). Koncepcje te były o tyle atrakcyjne, że dyfuzyjny charakter przebiegu dróg katecholaminergicznych (są one rozproszone w wielu strukturach mózgowych) znacznie zwiększał szansę na połączenie w jeden system niekiedy znacznie odległych od siebie miejsc wywołujących samostymulację.

Początkowo większą uwagę zwrócono na układ noradrenergiczny. Dokładniejsze badania wykonane w pracowni W i s e'a (W i s e 1978 b, 1981, C o r b e t i W i s e 1979, 1980) wykazały jednak brak korelacji między przebiegiem dróg noradrenergicznych w pniu mózgu a rozkładem w tym rejonie miejsc, z których uzyskać można reakcje samostymulacji. Szczególnie kłopotliwy z punktu widzenia noradrenergicznej teorii wzmocnienia był brak samostymulacji z elektrod implantowanych w miejscu sinawym — strukturze, której neurony dają początek jednej z dwóch głównych dróg noradrenergicznych mózgu, a mianowicie grzbietowemu pęczkowi noradrenergicznemu. Stwierdzono natomiast (C o r b e t i W i s e 1980, W i s e 1981) znaczną zależność między lokalizacją punktów, z których uzyskuje się intensywną samostymulację a rozmieszczeniem ciał neuronalnych i pęczków aksonów układu dopaminergicznego w śródmózgowiu. Spowodowało to wzrost zainteresowania dopaminą jako możliwym mediatorem synaptycznym w „mózgowym układzie nagrody”. Jednakże dokładniejsze badania lokalizacyjne przeprowadzone w podwzgórzu (G r a t t o n i W i s e 1983), przegrodzie przodomózgowia i strukturach prążkowania (P r a d o - A l c a l a i in. 1984, P r a d o - A l c a l a i W i s e 1984) wykazały, że w przeciwieństwie do śródmózgowia rozmieszczenie punktów, z których uzyskuje się reakcje samostymulacji w przodo- i międzymózgowiu nie pokrywa się zbyt dokładnie z przebiegiem dróg dopaminergicznymi. Punkty te są znacznie bardziej rozproszone niż pęczki włókien układów dopaminowych w tych częściach mózgu. Ta z kolei rozbieżność stanowiła pewną trudność dla dopaminergicznej teorii nagrody. Ponadto w badaniach elektrofizjologicznych (Y e o m a n s 1979, S h i z g a l i i in. 1980, B i e l a j e w i S h i z g a l 1982, 1986) wykazano, że włókna bezpośrednio pobudzane przez elektrodę stymulującą mają inną charakterystykę niż neurony dopaminergiczne. Mają one niższy próg pobudliwości, krótszy okres refrakcji, większą szybkość przewodzenia, a kierunek przenoszenia się pobudzenia w tych neuronach jest zstępujący, czyli przeciwny do przebiegu włókien dopaminergicznych, które wstępują ze śród- do przodomózgowia. Niektóre z tych neuronów zdołano poznać bliżej. Ich ciała komórkowe znajdują się w przedniej części bocznego podwzgórza, a cienkie zmielinizowane włókna zstępują do brzuszno-pole nakrywkowego śródmózgowia i nie wychodzą poza obręb tej struktury (G a l l i s t e l i i in. 1981, S h i z g a l i i in. 1982, M u r r a y i S h i z g a l 1991). Mediator synaptyczny tych neuronów nie jest znany.

Obecnie możliwość połączenia wszystkich miejsc dających samostymulację w jeden system anatomiczny wydaje się mało prawdopodobna. Jest już całkiem jasne, że drogi katecholaminergiczne nie są bezpośrednio aktywowane przez elektrodę podczas samostymulacji. Z drugiej strony zgromadzono jednak wiele

faktów, głównie w oparciu o doświadczenia z zastosowaniem środków farmakologicznych, wskazujących na krytyczny udział synaptycznego przekazywania dopaminergicznego w mechanizmie nagrody.

Możliwe rozstrzygnięcie rozbieżności między danymi anatomicznymi i farmakologicznymi zaproponowane zostało przez W i s e' a i B o z a r t h' a (1984). Według tych badaczy „mózgowy system nagrody” stanowią neurony dopaminergiczne, których ciała komórkowe znajdują się w brzusznej połaci nakrywki śródmózgowia, a ich cienkie, bezmielinowe aksony biegną do wielu struktur nerwowych wchodzących w skład układu limbicznego. Najliczniejsze zakończenia tych neuronów znajdują się w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*), ciele migdałowatym, bocznej okolicy septalnej, guzkach węchowych i korze przedczołowej. Noszą one wspólną nazwę układu mezolimbicznego (rys. 2). Z wszystkich struktur układu mezolimbicznego otrzymuje się samostymulację. Według koncepcji W i s e' a i B o z a r t h' a (1984) układ mezolimbiczny pobudzany jest podczas samostymulacji nie bezpośrednio, lecz za pośrednictwem dochodzących do niego włókien innych neuronów leżących w zasięgu elektrody stymulującej (rys. 3). Koncepcja ta przyjęta została z dużym zainteresowaniem. Nadal otwarte pozostaje jednak zagadnienie, czy dopaminowy układ mezolimbiczny można traktować jako uniwersalny „mózgowy system nagrody”, który jest pobudzany transsynaptycznie z dziesiątków okolic mózgu zidentyfikowanych w badaniach nad samostymulacją, czy też mamy do czynienia z wieloma niezależnymi systemami nagrody, z których każdy odpowiedzialny byłby za jakieś elementy złożonego procesu, który obejmujemy terminem „nagroda”. Problem ten jest obecnie źródłem znacznych kontrowersji wśród specjalistów.

Jak wykazały badania wykonane głównie w pracowni H o e b l' a (1969), z okolic, z których uzyskuje się samostymulację, zwłaszcza w obrębie bocznego podwzgórza, wywołać można również specyficzne formy zachowania motywacyjnego, jak pobieranie pokarmu. Ta zbieżność anatomiczna między całkowicie różnymi efektorycznie reakcjami interpretowana jest w ten sposób, że stymulacja podwzgórza pobudza elementy „układu nagrody” związane zarówno ze wzmacniającym aspektem bodźców specyficznych, na przykład pokarmowych, jak i samej stymulacji. Charakterystyka elektrofizjologiczna włókien zstępujących z bocznego podwzgórza do brzusznej połaci nakrywki śródmózgowia pobudzanych podczas indukowanego elektrycznie jedzenia i podczas samostymulacji jest tak zbliżona (G r a t t o n i W i s e 1988a, b), że prawdopodobnie, są to te same włókna.

NEUROTRANSMISJA W „MÓZGOWYM UKŁADZIE NAGRODY”

DOPAMINA

Jak wynika z omówionych w poprzednim rozdziale badań anatomicznych, w niektórych częściach mózgu (np. w śródmózgowiu) istnieje duża zbieżność

między rozmieszczeniem punktów, z których otrzymuje się samostymulację a lokalizacją neuronów dopaminergicznych, natomiast w innych (np. w przodoku międzymózgowiu) korelacja taka nie występuje. Ponadto nie udało się dotychczas wykazać, że uszkodzenie dróg dopaminergicznych w krytyczny sposób upośledza reakcje samostymulacji, nawet gdy zniszczeniu ulegnie znaczna część włókien układu mezolimbicznego (Wise i Rompre 1989).

Większość dowodów, na których opiera się pogląd o istotnej roli wstępujących układów dopaminergicznych w mechanizmie nagrody, oparta jest o wyniki badań z zastosowaniem środków farmakologicznych. W wielu doświadczeniach wykonanych na zwierzętach wykazano, że neuroleptyki — leki psychotropowe blokujące transmisję dopaminergiczną — zmniejszają zdolność większości bodźców o znanych, silnych właściwościach nagradzających do wzmacniania odruchów instrumentalnych. Dotyczy to zarówno bodźców naturalnych, takich jak pokarm i woda (Wise i in. 1978a, b, Gerber i in. 1981, Wise i Colle 1984), elektrycznej stymulacji podwzgórza (Fouriezosi Wise 1976, Fouriezosi in. 1978, Wise 1978a), jak i środków uzależniających na przykład amfetaminy i kokainy (Yokeli Wise 1975, 1976, De Wit i Wise 1977). W oparciu o te dane Wise (Wise i in. 1978b, Wise 1982, 1985, 1991) sformułował hipotezę, według której blokada postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych w mózgu powoduje u ludzi i zwierząt utratę zdolności do odczuwania przyjemności związanej normalnie z niektórymi kategoriami bodźców.

Hipoteza ta, zwana teorią „anhedonii neuroleptycznej” (indukowanej neuroleptykami), zyskała sobie duży rozgłos zarówno wśród jej zwolenników, jak i przeciwników. Punktem uchwytu, poprzez który środki blokujące przekąźnictwo dopaminergiczne oddziałują na mechanizm nagrody, miałby być układ mezolimbiczny. Pogląd ten znajduje znaczne poparcie w danych eksperymentalnych.

Samostymulację uzyskuje się ze wszystkich struktur należących do tego układu i w rejonie unerwienia mezolimbicznego jest ona najintensywniejsza. Obwodowe podanie neuroleptyków (haloperidol, pimozyd) upośledza samostymulację w tych okolicach, natomiast podanie substancji, które zwiększają ilość dopaminy w przestrzeni synaptycznej (np. amfetaminy lub kokainy), powoduje torowanie samostymulacji (rys. 1) (Gallistel i Karras 1984, Gallistel i Freyd 1987). Taki sam efekt uzyskuje się po wstrzyknięciu tych środków bezpośrednio do mózgu, do jądra półleżącego — jednej z głównych struktur układu mezolimbicznego (Wise i Rompre 1989). Zwierzęta bardzo łatwo uczą się podawać sobie amfetaminę i kokainę domózgowo, jeśli kaniule zlokalizowane są, odpowiednio, w jądrze półleżącym i korze przedczołowej (Philipsi in. 1981, Goeders i Smith 1983, Hoebeli in. 1983). Natomiast zniszczenie jądra półleżącego (lecz nie innych struktur mózgowych) powoduje zanik reakcji dożylnego samopodawania tych substancji (Roberts i Zito 1987). Stwierdzono, że również morfina wykazuje powinowactwo do struktur układu mezolimbiczne-

go. Uzyskano reakcje samopodawania morfiny i innych opiatów do brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia (B o z a r t h i W i s e 1981) i jądra półleżącego (G o e d e r s i in. 1984). Morfina podana bezpośrednio do brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia nasila reakcje samostymulacji oraz niweluje hamujący wpływ neuroleptyków na te reakcje (W i s e i R o m p r e 1989). Badania z zastosowaniem warunkowania wyboru miejsca generalnie potwierdzają wyniki uzyskane metodą samopodawania leków (np. C a r r i W h i t e 1983, P h i l i p s i L e P i a n e 1980).

Cytowane tu dane na temat możliwości powiązania nagradzającego działania amfetaminy, kokainy i morfiny z określonymi strukturami mózgowymi są nadzwyczaj obiecujące z punktu widzenia ich potencjalnego znaczenia dla zrozumienia podłoża narkomanii i innych typów uzależnień. Mógłby to być pierwszy krok w kierunku znalezienia skutecznych metod leczenia tych zaburzeń.

W ostatnich latach bliższy wgląd w procesy synaptyczne związane z mechanizmem nagrody umożliwia technika mikrodializy mózgowej u czuwających zwierząt połączona z chromatograficznym oznaczaniem stężenia transmiterów i ich metabolitów podczas różnych form zachowania motywacyjnego. Metoda ta opiera się na zasadach zbliżonych do dializy nerkowej. W przypadku mikrodializy do mózgu wprowadza się dwie rurki (kaniule) włożone jedna w drugą, zakończone błoną półprzepuszczalną. Przez kaniulę wewnętrzną tłoczony jest płyn o składzie zbliżonym do płynu mózgowo-rdzeniowego, który wypływa na powierzchnię rurki zewnętrznej. Przez błonę przepuszczalną do płynu tego mogą przenikać różne substancje, których stężenie jest wyższe w mózgu niż w kaniuli. Tymi substancjami są na przykład mediatory synaptyczne i ich metabolity. Ich stężenie jest oznaczane następnie za pomocą specjalistycznych metod chromatograficznych. Kaniulę dializacyjną można implantować do wybranych struktur mózgowych, a metoda pozwala na monitorowanie zmian aktywności układów transmiterowych jednocześnie z obserwacją zachowania się zwierzęcia. Wykazano (H o e b e l i in. 1992), że wiele substancji wywołujących uzależnienie (jak amfetamina, kokaina, nikotyna) podanych biernie lub w modelu samopodawania przez samo zwierzę bezpośrednio do jądra półleżącego, zwiększa poziom i metabolizm dopaminy w strukturach mezolimbicznych. Podobny wzrost transmisji dopaminergicznej stwierdzono w jądrze półleżącym podczas stymulacji podwzgórze wywołującej jedzenie i podczas samostymulacji. Również naturalne pobieranie pokarmu wiąże się ze wzrostem poziomu dopaminy w jądrze półleżącym.

Udział dopaminergicznego układu mezolimbicznego w zachowaniu motywacyjnym został już udowodniony ponad wszelką wątpliwość. Nie ma jednak zgodności na czym ten udział polega. Według teorii „anhedonii” W i s e’a (W i s e i in. 1978b, W i s e 1982, 1985, 1991) pobudzenie układu mezolimbicznego jest odpowiedzialne za przyjemnościowy charakter bodźców. G a l l i s t e l (1986) jak również wielu innych autorów uważają, że systemy dopaminowe, jakkolwiek ważne, wywierają jedynie niespecyficzny wpływ modulujący na właściwe „obwo-

dy wzmocnienia dodatniego” zlokalizowane gdzie indziej w układzie nerwowym. Z kolei S a l a m o n e (1987) wiąże dopaminę ze wzbudzeniem ruchowym nieodłącznie towarzyszącym reakcjom motywacyjnym.

OPIATY

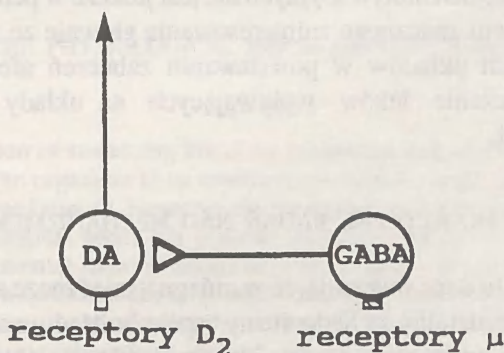
Inne kontrowersje dotyczą zagadnienia, czy układ mezolimbiczny jest jedynym, wspólnym dla różnych kategorii bodźców, czy też tylko jednym z wielu systemów stanowiących fizjologiczne podłoże nagrody. Spór koncentruje się głównie wokół substratu neuronalnego, poprzez który środki narkotyczne z grupy opiatów wywierają swoje działanie euforyzujące.

Jak wiadomo, w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono obecność endogennych substancji o działaniu morfinopodobnym, a więc przypominającym opiaty. Posiadają one specyficzny system receptorowy, poprzez który zarówno opiaty endogenne, jak i narkotyki egzogenne wpływają na komórki nerwowe. W ostatnich kilku latach przedmiotem szczególnego zainteresowania jest zagadnienie ewentualnej interakcji między układem mezolimbicznym a opiatami (K o o b i n. 1989, W i s e 1989, D i C h i a r a i N o r t h 1992). Poszukuje się odpowiedzi na pytanie, czy dopamina jest niezbędna dla ujawnienia się nagradzającego działania opiatów, czy też system opiatowy działa w tym względzie niezależnie. Jak już wspomniano, opiaty (np. morfina i heroina) są dobrym wzmocnieniem w reakcjach samopodawania do struktur mezolimbicznych. W badaniach z zastosowaniem mikrodializy mózgowej (D i C h i a r a i I m p e r a t o 1988) wykazano ponadto, że morfina zwiększa poziom dopaminy uwolnionej do przestrzeni synaptycznej. Dane te sugerowały dopaminergiczne podłoże wzmocnienia opiatowego.

Z drugiej jednak strony wpływ uszkodzenia układu mezolimbicznego lub okresowego zablokowania transmisji dopaminergicznej na wzmocnienie opiatowe nie jest jednoznaczny. I tak, zniszczenie unerwienia dopaminergicznego jądra półleżącego lub blokada postsynaptycznych receptorów dopaminowych za pomocą neuroleptyków nie upośledzają w większym stopniu dożylnego samopodawania morfiny i heroiny, chociaż całkowicie eliminują reakcje nagradzane kokainą i amfetaminą (K o o b i n. 1989). Te dane wskazywałyby na częściową przynajmniej niezależność wzmacniającego działania opiatów od unerwienia dopaminergicznego, a więc podważałyby hipotezę jednego „mózgowego systemu nagrody”. Według poglądu jaki zaprezentowali ostatnio D i C h i a r a i N o r t h (1992), istotna część wzmacniającego działania opiatów zależy od interakcji między neuronami dopaminergicznymi, GABA-ergicznymi (w których mediatorem synaptycznym jest kwas gamma-aminomasłowy) i receptorami opiatowymi na poziomie brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia (rys. 4). Zgodnie z tą koncepcją komórki dopaminergiczne brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia znajdują się pod trwałym (tonicznym) wpływem hamującym innych neuronów tej struktury, a mianowicie GABA-ergicznym interneuronów hamujących.

Neurony GABA-ergiczne mają na swojej powierzchni receptor opiatowy (receptor μ), który pozwala na przyłączenie się do komórki endogennych substancji opiatowych, a także morfiny. Związanie receptora μ powoduje hiperpolaryzację komórek GABA-ergicznych, co jest równoznaczne z ich zahamowaniem. To z kolei wyzwala neurony dopaminergiczne spod wpływu hamującego (hamowanie hamowania) i umożliwia uwolnienie większej ilości dopaminy w synapsach jądra

j. półleżące



Rys. 4. Przypuszczalny mechanizm pobudzającego działania opiatów na komórki dopaminergiczne brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia (zmodyfikowane, wg Di Chiara i North 1992).

Neurony dopaminergiczne (DA) brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia znajdują się pod tonicznym wpływem hamujących interneuronów GABA-ergicznych tej okolicy. Opiaty, działając poprzez receptory μ w błonie komórek GABA-ergicznych, powodują ich hiperpolaryzację (hamowanie) co w rezultacie prowadzi do odhamowania neuronów DA. W błonie komórek DA znajdują się receptory dopaminergiczne D_2 , poprzez które dopamina hamuje komórki, które ją wytwarzają.

półleżącego i innych struktur mezolimbicznych.

W wielu doświadczeniach wykazano, że można zmniejszyć nagradzający efekt różnych bodźców (np. pokarmu i stymulacji elektrycznej) manipulując jedynie układami opiatowymi mózgu, (np. przez podanie substancji blokujących receptory opiatowe). Wskazywałoby to, że układy te mogą część swego działania na mechanizm nagrody wywierać niezależnie od innych systemów transmitterowych. Wydaje się, że stan afektywny organizmu może być w pewnym stopniu zdeterminowany przez toniczną aktywność układów opiatowych nie związanych z pobudzeniem dopaminergicznym.

SEROTONINA

Spośród innych układów mediatorowych mózgu na uwagę zasługuje możliwy udział przekąźnictwa serotoninergicznego w mechanizmie nagrody. W badaniach z zastosowaniem mikrodializy mózgowej stwierdzono, że środki z grupy psychostymulantów (amfetamina, kokaina) zwiększają poziom serotoniny w jądrze półleżącym (Hoebelein 1992). Stymulacja receptorów serotoninowych, głównie

z grupy 5-HT₃, zwiększa aktywność dopaminergiczną w układzie mezolimbicznym (Costall i in. 1988). Wzmocnienie opiatowe jest eliminowane przez zniszczenie unerwienia serotonergicznego w jądrze półleżącym (Dworkin i in. 1988) lub też przez obwodowe podanie blokerów receptorów 5-HT₃ (Di Chiara i in. 1988). Środki farmakologiczne wpływające na przekąźnictwo w tym systemie transmitterowym (fenfluramina) są stosowane również w zaburzeniach pobierania pokarmu (Hernandez i in. 1992). Rola układów serotoninergicznych w reakcjach motywacyjnych nie jest jeszcze w pełni wyjaśniona i jest obecnie przedmiotem znacznego zainteresowania głównie ze względu na możliwość udziału tych układów w powstawaniu zaburzeń afektywnych u ludzi i potencjalne znaczenie leków wpływających na układy serotoninergiczne w leczeniu otyłości.

IMPLIKACJE PRAKTYCZNE BADAŃ NAD MECHANIZMEM NAGRODY

Przedstawione tu dane wskazują, że w mózgu istnieć może specyficzny obwód neuronalny odpowiedzialny za hedoniczny aspekt bodźców naturalnych. Jednym z istotnych ogniw tego obwodu jest dopaminergiczny układ mezolimbiczny. Z biologicznego punktu widzenia taki mechanizm ośrodkowy może mieć podstawowe znaczenie dla przeżycia osobnika i utrzymania gatunku, gdyż za jego pośrednictwem organizm byłby zdolny do wyboru niektórych bodźców, unikania innych i ignorowania większości z nich. Kryterium wyboru bodźca byłaby jego zdolność do indukowania pozytywnych stanów emocjonalnych. Pobudzenie emocjonalne byłoby ponadto silnym czynnikiem motywującym osobnika do aktywnego zachowania się w środowisku. Biorąc pod uwagę, że wiele bodźców istotnych dla przeżycia i rozmnażania ma pierwotnie przyjemnościowy charakter, byłby to więc behawioralny mechanizm utrzymania homeostazy osobnika i podtrzymania egzystencji populacji.

Można się spodziewać, że zaburzenia w funkcjonowaniu tego mechanizmu będą miały poważne konsekwencje. Tak jest istotnie. Obniżenie aktywności dopaminergicznej mózgu, bądź to jako skutek uboczny leczenia środkami dopaminolitycznymi, bądź jako wynik degeneracji komórek brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia prowadzi do apatii, braku zainteresowania otoczeniem, w tym również pokarmem, często do depresji. Znacznie częściej są spotykane jednak patologiczne formy zachowania się związane ze wzmoczoną czynnością „mózgowego układu nagrody”. Należy tu między innymi bulimia, czyli trudna do opanowania żarłoczność prowadząca do znacznej niekiedy otyłości. Jednakże najdrażniejsze z nich to narkomania, alkoholizm, nikotynizm i inne formy zależności od substancji chemicznych. Jak się okazuje, większość znanych środków uzależniających ma bezpośrednie lub pośrednie działanie stymulujące transmisję dopaminergiczną w mózgu będąc jednocześnie bodźcami o najsilniejszym ze znanych działaniu wzmacniającym. Według jednej z prezentowanych tu hipotez (Wiśe

i in. 1978b, Wise 1982, 1985, 1991) działanie wzmacniające, efekt przyjemnościowy bodźca i aktywacja dopaminergiczna są procesami homologicznymi. Czy tak jest istotnie wykazać mogą tylko dalsze badania. Problem społeczny i dramaty osobiste związane z uzależnieniem i innymi formami zachowań kompulsywnych uzasadniają konieczność takich badań. Zrozumienie mechanizmu, który w tej pracy staraliśmy się przedstawić, może w perspektywie przynieść realną pomoc osobom nie będącym w stanie w pełni kontrolować swego zachowania.

THE PHYSIOLOGICAL MECHANISM OF REWARD

Summary

A basic condition of sustaining life of an individual and existence of a species is an active approach of an organism to its environment, which would give it a chance to gain biologically significant stimuli. However, the direct motive for the activity is not fulfilment of hypothetical biological needs but positive emotional states which these stimuli may induce. The experimental data reviewed here point to the presence, within the central nervous system, of a specific neuronal circuitry which would be responsible for the hedonic aspect of natural stimuli and also for the euphoric action of drugs of abuse. The "brain reward system" is experimentally studied using conditioned reflex methods in such paradigms as electrical self-stimulation, intravenous or intracerebral drug self-administration and conditioned place preference. Hedonic reactions toward natural stimuli (e.g. food) are investigated in the choice tests of sapid substances, analysis of mimic expression evoked by taste stimuli or on the model of brain stimulation-induced feeding. Anatomy of the "brain reward system" is not well known yet but experimental data indicate that the mesolimbic dopaminergic system constitutes its important component. This system may be activated transsynaptically by input fibers deriving from other areas of the brain. Reinforcing properties of various classes of stimuli (natural, electrical, chemical) are highly correlated with an enhancement of the brain dopaminergic transmission, and its blockade leads to "anhedonia" and loss of interest in normally attractive stimuli. Better understanding of the central mechanism which we call the "brain reward system" may significantly contribute to elaboration of a therapy for certain behavioral abnormalities such as bulimia, drug abuse etc.

LITERATURA

- Bailey C. S., Hsiao S., King J. E., 1986. *Hedonic reactivity to sucrose in rats: modification by pimozide*. *Physiol. Behav.*, 18, 342–346.
- Bielajew C., Shizgal P., 1982. *Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation*. *Brain Res.*, 237, 107–119.
- Bielajew C., Shizgal P., 1986. *Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle*. *J. Neurosci.*, 6, 919–929.
- Bozarth M. A., 1987. *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*, Springer-Verlag, New York.
- Bozarth M. A., Wise R. A., 1981. *Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area of rats*. *Life Sci.*, 28, 551–555.
- Cabanac M., 1971. *Physiological role of pleasure*. *Science*, 173, 1103–1107.
- Carr G. D., White N. M., 1983. *Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections*. *Life Sci.*, 33, 2551–2557.

- Corbett D., Wise R. A., 1979. *Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: A moveable electrode mapping study.* Brain Res., 177, 423–436.
- Corbett D., Wise R. A., 1980. *Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: A moveable electrode mapping study.* Brain Res., 185, 1–15.
- Costall B., Naylor J., Tyers M. B., 1988. *Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists.* Rev. Neurosci., 2, 41–65.
- Crow T. J., 1973. *Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation: 2. Theoretical interpretation and some psychiatric interpretations.* Psychol. Med., 3, 66–73.
- Cytawa J., Trojnar W., 1978. *Hedonesthesia: the nervous process determining motivated ingestive behavior.* Acta Neurobiol. Exp., 38, 139–151.
- Cytawa J., Trojnar W., 1979. *Hedonestezja — koncepcja i znaczenie biologiczne.* Kosmos, 637–651.
- De Wit H., Wise R. A., 1977. *Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine.* Can. J. Psychol., 31, 195–203.
- Di Chiara G., Acquas E., Leone P., Carboni E., 1988. *5HT₃ antagonist specifically block morphine and nicotine-reward.* Soc. Neurosci. Abstr., 765.
- Di Chiara G., Imperato A., 1988. *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 5274–5278.
- Di Chiara G., North R. A., 1992. *Neurobiology of opiate abuse.* Trends Pharmacol. Sci., 13, 185–193.
- Dworkin S. I., Guerin G., Co C., Smith J. M., Goeders N. E., 1988. *Effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the nucleus accumbens in rats responding on a concurrent schedule of food, water and intravenous morphine self-administration.* National Institute on Drug Abuse Research Monograph, 81, 149–155.
- Edmonds D. E., Gallistel C. R., 1974. *Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function.* J. Comp. Physiol. Psychol., 87, 876–883.
- Fouriez G., Hansson P., Wise R. A., 1978. *Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats.* J. Comp. Physiol. Psychol., 92, 661–671.
- Fouriez G., Wise R. A., 1976. *Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits.* Brain Res., 103, 377–380.
- Gallistel C. R., 1986. *The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation.* Behav. Brain Res., 20, 313–321.
- Gallistel C. R., Shizgal P., Yeomans J., 1981. *A portrait of the substrate for self-stimulation.* Psychol. Rev., 88, 228–273.
- Gallistel C. R., Freyd G., 1987. *Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation.* Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 731–742.
- Gallistel C. R., Karras D., 1984. *Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function.* Pharmacol. Biochem. Behav., 20, 73–77.
- Gerber G. J., Sing J., Wise R. A., 1981. *Pimozide attenuates lever pressing for water reinforcement in rats.* Pharmacol. Biochem. Behav., 14, 201–205.
- German D. C., Bowden D. M., 1974. *Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: a hypothesis.* Brain Res., 73, 381–419.
- Goeders N. E., Lane J. D., Smith J. E., 1984. *Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens.* Pharmacol. Biochem. Behav., 20, 451–455.
- Goeders N. E., Smith J. E., 1983. *Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement.* Science, 221, 773–775.

- Gratton A., Wise R. A., 1983. *Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity*. Brain Res., 274, 25–30.
- Gratton A., Wise R. A., 1988 a. *Comparisons of refractory periods for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward: a psychophysical study*. Brain Res., 438, 256–263.
- Gratton A., Wise R. A., 1988 b. *Comparisons of connectivity and conduction velocities for medial forebrain bundle fibers subserving stimulation-induced feeding and brain stimulation reward*. Brain Res., 438, 264–270.
- Grill H. J., Norgren R., 1978. *The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats*. Brain Res., 143, 263–279.
- Hernandez L., Murzi E., Schwartz D. H., Hoebel B. G., 1992. *Electrophysiological and neurochemical approach to a hierarchical feeding organization*. [W:] P. Bjorn torp, B. N. Broff (red.), Obesity, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, 171–183.
- Hoebel B. G., 1969. *Feeding and self-stimulation*. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA, 157, 758–778.
- Hoebel B. G., Hernandez L., Mark G. P., Poehs E., 1992. *Microdialysis in the study of psychostimulants and the neural substrate for reinforcement: focus on dopamine and serotonin*. [W:] J. Frascella, R. M. Brown (red.), Neurobiological Approaches to Brain-Behavior Interaction, National Institute on Drug Abuse Research Monograph, 124, 1–34.
- Hoebel B. G., Monaco A. P., Hernandez L., Aulisi E. F., Stanley B. G., Leonard L., 1983. *Self-injection of amphetamine directly into the brain*. Psychopharmacology, 81, 158–163.
- Konorski J., 1969. *Integracyjna działalność mózgu*. PWN, Warszawa.
- Konorski J., Miller S., 1933. *Podstawy fizjologicznej teorii ruchów nabytych. Ruchowe odruchy warunkowe*. Warszawa-Lwów, Książnica Atlas TNSW.
- Koob G. F., Stinus L., Le Moal M., Bloom F. E., 1989. *Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence*. Neurosci. Biobehav. Rev., 13, 135–140.
- Murray B., Shizgal P., 1991. *Anterolateral lesions of the medial forebrain bundle increase the frequency threshold for self-stimulation of the lateral hypothalamus and ventral tegmental area in the rat*. Psychobiology, 19, 135–146.
- Olds J., 1962. *Hypothalamic substrates of reward*. Physiol. Rev., 42, 554–604.
- Olds J., Milner P., 1954. *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the brain*. J. Comp. Physiol. Psychol., 47, 419–427.
- Olds J., Travis R. P., Schwing R. C., 1960. *Topographic organization of hypothalamic self-stimulation functions*. J. Comp. Physiol. Psychol., 53, 23–32.
- Philips A. G., LePiane F. G., 1980. *Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area*. Pharmacol. Biochem. Behav., 12, 965–968.
- Philips A. G., Mora F., Rolls E. T., 1981. *Intracerebral self-administration of amphetamine by rhesus monkeys*. Neurosci. Lett., 24, 81–86.
- Prado-Alcala R., Wise R. A., 1984. *Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala*. Brain Res., 297, 265–273.
- Prado-Alcala R., Streather A., Wise R. A., 1984. *Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projections*. Brain Res., 301, 209–219.
- Roberts D. C. S., Zito K. A., 1987. *Interpretation of lesion effects on stimulant self-administration*. [W:] M. A. Bozarth (red.), Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs, Springer-Verlag, New York, 658.
- Salamone J. D., 1987. *The actions of neuroleptic drugs on appetitive instrumental behaviors*. [W:] L. L. Iversen, S. D. Iversen, S. H. Snyder (red.), Handbook of Psychopharmacology, Plenum Publ. Co., 19, 575–608.
- Shizgal P., Bielajew C., Corbett D., Skelton R., Yeomans J., 1980. *Behavioral methods for inferring conduction velocity and anatomical linkage: I. Pathways connecting rewarding brain stimulation sites*. J. Comp. Physiol. Psychol., 94, 227–237.

- Shizgal P., Kiss I., Bielajew C., 1982. *Psychophysical and electrophysical studies of the substrate for brain stimulation reward*. [W:] B. G. Hoebel, D. Novin (red.), *The Neural Basis of Feeding and Reward*, Brunswick, ME: Hear Institute, 419–429.
- Skinner B. F., 1938. *The behavior of organisms*. Appleton-Century-Crofts, New York.
- Stein L., 1971. *Neurochemistry of reward and punishment: some implications for the etiology of schizophrenia*. *J. Psychiat. Res.*, 8, 345–361.
- Steiner J. E., 1977. *Facial expressions of the neonate infant indicating the hedonics of food-related chemical stimuli*. [W:] J. M. Weiffenbach (red.), *Taste and Development: The Genesis of Sweet Preference*, Bethesda, Md.: NIH-DHEW, 173–188.
- Steiner J. E., 1979. *Human facial expressions in response to taste and smell stimulation*. *Adv. Child Develop. Behav.*, 13, 257–295.
- White N. M., 1989. *Reward or reinforcement: What's the difference?* *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13, 181–186.
- Wise R. A., 1978a. *Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits?* *Life Sci.*, 22, 535–542.
- Wise R. A., 1978b. *Catecholamine theories of reward: A critical review*. *Brain Res.*, 152, 215–247.
- Wise R. A., 1981. *Intracranial self-stimulation: Mapping against the lateral boundaries of the dopaminergic cells of the substantia nigra*. *Brain Res.*, 213, 190–194.
- Wise R. A., 1982. *Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis*. *Behav. Brain Sci.*, 5, 39–87.
- Wise R. A., 1985. *The anhedonia hypothesis: mark III*. *Behav. Brain Sci.*, 8, 178–186.
- Wise R. A., 1989. *Opiate reward: sites and substrates*. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13, 129–133.
- Wise R. A., 1991. *Neuroleptic-induced anhedonia. Recent studies*. [W:] C. A. Tamminga, S. C. Schulz (red.), *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, vol. 1: Schizophrenia Research, Raven Press, Ltd, New York, 323–331.
- Wise R. A., Bozarth M. A., 1984. *Brain reward circuitry: four circuit elements "wired" in apparent series*. *Brain Res. Bull.*, 12, 203–208.
- Wise R. A., Colle L., 1984. *Pimozide attenuates free feeding: Best scores analysis reveals a motivational deficit*. *Psychopharmacology*, 84, 446–451.
- Wise R. A., Rompre P. P., 1989. *Brain dopamine and reward*. *Ann. Rev. Psychol.*, 40, 191–225.
- Wise R. A., Spindler J., Legault L., 1978a. *Major attenuation of food reward with performance sparing doses of pimozide in the rat*. *Can. J. Psychol.*, 32, 77–85.
- Wise R. A., Spindler J., de Wit H., Gerber G. J., 1978b. *Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks the reward quality of food*. *Science*, 201, 262–264.
- Xenakis S., Sclafani A., 1981. *The effects of pimozide on the consumption of a palatable saccharin-glucose solution in the rat*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15, 435–442.
- Xenakis S., Sclafani A., 1982. *The dopaminergic mediation of a sweet reward in normal and VMH hyperphagic rats*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 16, 293–302.
- Yeomans J. S., 1979. *Absolute refractory periods of self-stimulation neurons*. *Physiol. Behav.*, 22, 911–919.
- Yokel R. A., Wise R. A., 1975. *Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward*. *Science*, 187, 547–549.
- Yokel R. A., Wise R. A., 1976. *Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats*. *Psychopharmacology*, 48, 311–318.

*TOMASZ WERKA*Zakład Neurofizjologii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa

CIAŁO MIGDAŁOWATE — INTEGRATOR INFORMACJI CZUCIOWYCH I STANÓW MOTYWACYJNYCH

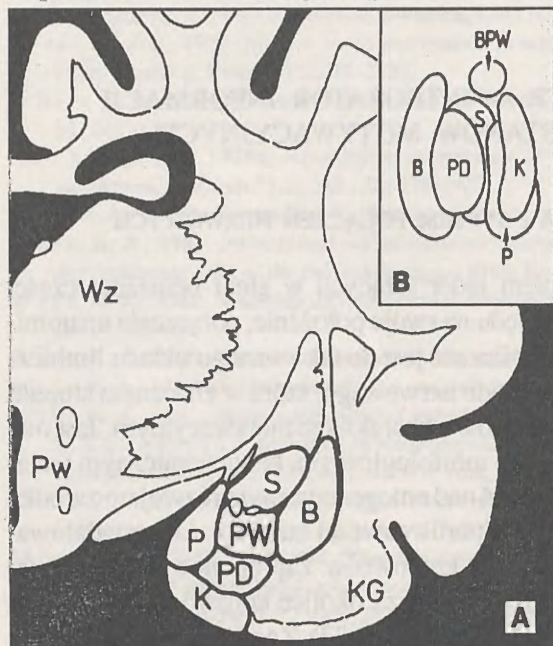
BUDOWA WEWNĘTRZNA I SYSTEM POŁĄCZEŃ NERWOWYCH

Ciało migdałowe jest zespołem jąder leżących w głębi brzusznej części płatów skroniowych mózgu. Ze względu na swoje położenie, połączenia anatomiczne oraz znaczenie czynnościowe zaliczane jest do tak zwanego układu limbicznego, a więc tej części centralnego układu nerwowego, która w znacznym stopniu jest odpowiedzialna za regulację procesów o charakterze motywacyjnym. Jest ono strukturą niejednorodną pod względem morfologicznym, histochemicznym i anatomicznym. John ston w wyniku badań nad ontogenetycznym rozwojem zarodka ludzkiego a także na podstawie analizy porównawczej budowy ciała migdałowego u przedstawicieli różnych gromad kręgowców zaproponował podział tej struktury na dwie części: filogenetycznie starszą okolicę korowo-przyśrodkową oraz młodszą — podstawno-boczną (John ston 1923). Zgodnie z tym podziałem część korowo-przyśrodkowa jest złożona z jąder: środkowego, przyśrodkowego, korowego oraz jądra bocznego pasma węchowego. Natomiast w skład okolicy podstawno-bocznej wchodzi jądra podstawne (wielko- i drobnokomórkowe) oraz jądro boczne (rys. 1).

Z podziałem tym są zgodne rezultaty badań morfologicznych wskazujących, iż w podstawno-bocznej części ciała migdałowego przeważają komórki o budowie podobnej do obserwowanych w korze mózgowej, zaś w okolicy przyśrodkowej o budowie wyraźnie odmiennej (McDona l d 1992). Obie części są także istotnie zróżnicowane histochemicznie. Neurony leżące w jądrach grupy podstawno-bocznej pod względem koncentracji takich neuropeptydów, jak somatostatyna, neuropeptydyna, cholecystokinina czy GABA (kwas gamma-aminomasłowy) wykazują znacznie większe podobieństwo do komórek korowych, niż neurony leżące w części korowo-przyśrodkowej (Roberts 1992).

Oczywiście, struktura o tak złożonej i zróżnicowanej budowie wewnętrznej ma także bogatą i zróżnicowaną sieć wewnętrznych i zewnętrznych połączeń

neuronalnych. Ich dokładne opisanie wymagało by odrębnego opracowania tym bardziej, że system owych połączeń jest nieco odmienny u różnych gatunków zwierząt. Nie wnikając jednak w szczegóły należy podkreślić, że w obrębie każdej z obu części ciała migdałowatego istnieje sieć obustronnych międzyjądrowych połączeń nerwowych. Jądra grupy podstawno-bocznej wysyłają liczne włókna do jąder okolicy przyśrodkowej, natomiast ta ostatnia grupa w znacznie mniejszym stopniu unerwia komórki jąder podstawno-bocznych.



Rys. 1. Schemat rozmieszczenia jąder ciała migdałowatego. Na rycinie A zaprezentowano przekrój czółowy półkuli mózgu kota. Nie jest tu przedstawione jądro bocznego pasma węchowego, ponieważ leży ono w przednim położeniu w stosunku do zademonstrowanego przekroju. Rycina B przedstawia jądra ciała migdałowatego od strony brzusznej.

Oznaczenia: B — jądro boczne, BPW — jądro bocznego pasma węchowego, K — jądro korowe, KG — kora gruszkowata, P — jądro przyśrodkowe, PD — jądro podstawne drobno-komórkowe, PW — jądro podstawne wielkokomórkowe, Pw — podwzgórze, S — jądro środkowe, Wz — wzgórze.

Nieco odmienny dla obu grup jest także system połączeń zewnętrznych. Filogenetycznie starsza część ciała migdałowatego, a zwłaszcza jądro środkowe, ujawnia silne powiązania anatomiczne z wielkimi systemami włókien wychodzących z różnych okolic śródmózgowia, a więc systemem dopaminergicznym, serotonergicznym i noradrenergicznym pęczka przyśrodkowego przodomózgowia. Szczególnie silne są obustronne połączenia tej części ciała migdałowatego z przyśrodkowym podwzgórzem, rejonem przedwzrokowym, przegrodą, opuszkami węchowymi i wieloma różnymi ośrodkami podstawy mózgu, czyli strukturami o podstawowym znaczeniu w regulacji nerwowych i humoralnych procesów autonomicznych, zachodzących wewnątrz organizmu i towarzyszących często reakcjom o podłożu emocyjnym. Część podstawno-boczna w nieporównanie większym stopniu niż przyśrodkowa jest powiązana z licznymi czuciowymi i kojarzeniowymi ośrodkami leżącymi w wyższych piętrach układu nerwowego, a zwłaszcza w korze mózgowej. Na przykład, do regionu tego dochodzą włókna z jednodalnych, wzrokowych i słuchowych ośrodków kory skroniowej oraz czucia somatycznego — z okolic kory wyspowej i ciemieniowej. Są znane także

systemy włókien nerwowych podążających z wielomodalnych, kojarzeniowych ośrodków kory przedczołowej, skroniowej i zakrętu obręczy. Część podstawno-boczna jest także połączona z wieloma rejonami niższych pięter, zwłaszcza z przyśrodkowym wzgórzem i ciałem kolankowatym przyśrodkowym, brzusznyimi okolicami hipokampu, korą śródwęchową i gruszkowatą oraz bocznym podwzgórzem.

WCZEŚNIEJSZE POGLĄDY NA FUNKCJE CIAŁA MIGDAŁOWATEGO

Znaczna część tych danych jest rezultatem badań przeprowadzonych w ostatnich dziesięciu latach. W większości starszych opracowań zwracano uwagę na anatomiczne powiązanie ciała migdałowego z sąsiednimi ośrodkami układu limbicznego i podstawy mózgu. Harmonizował z tym dorobek badań fizjologicznych, w których uzyskiwano przekonywujące dowody znaczenia tej struktury w emocyjnym zachowaniu się zwierząt.

Ponad sto lat temu po raz pierwszy odnotowano wyraźne i wręcz nienaturalne zmniejszenie reaktywności lękowej u małp poddanych obustronnemu usunięciu skroniowej okolicy mózgu (Brown i Schaffer 1888). Pięćdziesiąt lat później identyczne efekty uzyskano po mniejszych uszkodzeniach, ściślej powiązanych z ciałem migdałowatym (Klüver i Bucy 1939). U operowanych małp oprócz zaburzeń w zachowaniu obronnym ujawniono także wzrost napędu płciowego i zadziwiające zmiany preferencji pokarmowych, przejawiające się w wyborze diety wyłącznie mięsnej lub skłonnościach do zjadania własnych odchodów. Takie efekty operacji próbowano wyjaśnić zakładając, iż jądra ciała migdałowego są odpowiedzialne przede wszystkim za przetwarzanie informacji węchowych (Pribram i Krüger 1954). Późniejsze prace wykazały jednak zaangażowanie tej struktury w rozmaitych reakcjach o charakterze emocyjnym i motywacyjnym. Uzyskano liczne dane o udziale ciała migdałowego w regulowaniu większości reakcji autonomicznych. Stosując metody drażnienia prądem elektrycznym poszczególnych okolic ciała migdałowego obserwowano zmiany ruchów oddechowych, akcji serca, ciśnienia krwi, a także rozszerzanie się źrenic i piloerekcję. Reakcje te nie były wprawdzie tak gwałtowne i niezmiennie, jak wywoływane przez drażnienie podwzgórza lub przegrody, jednak dostatecznie silne aby uznać ciało migdałowe za jeden z regulatorów odpowiedzi emocyjnych. Świadczył o tym fakt hamowania wywoływanych przez drażnienie podwzgórza reakcji agresji u kotów przez równoczesne stosowanie drażnienia ciała migdałowego. Stymulacja rozmaitych okolic tej struktury wywoływała także odpowiedzi obronne, przejawiające się w postaci ucieczki lub atakowania wyimaginowanego obiektu. Progi intensywności drażnienia i wielkości czasów utajenia reakcji obserwowane przy badaniu ciała migdałowego były jednak zawsze wyższe niż te, które obserwowano w doświadczeniach nad podwzgórzem lub przegrodą.

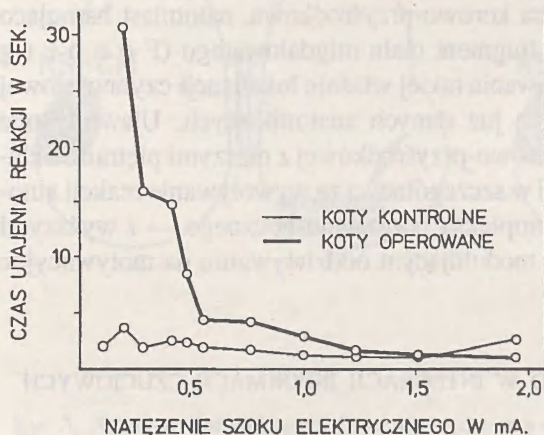
Ujawniono także wpływ operacyjnych uszkodzeń na formowanie się i utrzymywanie bardziej złożonych, warunkowych form zachowania się zwierząt. I tak, u psów uszkodzenie ciała migdałowatego powodowało istotne zaburzenia w wykonaniu wyuczonych przed operacją klasycznych reakcji obronnych polegających na zgięciu kończyny w odpowiedzi na bodziec warunkowy sygnalizujący drażnienie tej łapy przez prąd elektryczny (F o n b e r g i in. 1962). U szczurów obserwowano podobne pooperacyjne zaburzenia w nabywaniu klasycznych reakcji emocyjnych przejawiających się zahamowaniem wykonania pokarmowych reakcji instrumentalnych przez bodziec sygnalizujący bodziec bólowy (Goddard 1964).

Znaczące były także wyniki badań poświęconych wpływowi uszkodzeń ciała migdałowatego na instrumentalne reakcje unikania. Ogólnie mówiąc, reakcje instrumentalne zmieniają prawdopodobieństwo zastosowania nagrody lub kary. Metodą prób i błędów zwierzęta uczą się reagować na określony bodziec warunkowy sygnalizujący możliwość pojawienia się bodźca bezwarunkowego. Na przykład reakcja czynnego unikania polega na wykonaniu określonego aktu ruchowego podczas działania bodźca warunkowego i dzięki temu uniknięcia zastosowania bodźca awersyjnego. W powszechnym przekonaniu tempo wytwarzania i poziom wykonania takich reakcji oraz wielkość ich czasów utajenia są dobrymi miernikami poziomu motywacji lękowej u badanych zwierząt.

Po operacyjnym usunięciu całego ciała migdałowatego wielu autorów obserwowało zaburzenia w wytwarzaniu reakcji unikania i znaczne wydłużenie ich czasów utajenia. Kontrowersje budziły jednak rezultaty uzyskane po uszkodzeniach różnych części lub nawet pojedynczych jąder tej struktury. Niektórzy badacze obserwowali pogorszone nabywanie reakcji po uszkodzeniach jąder podstawno-bocznych (H o r v a t h 1963), inni zaś podobny wynik uzyskiwali u zwierząt poddanych lezjom w korowo-przyśrodkowej części ciała migdałowatego (W e r k a i Z i e l i ŋ s k i 1978). Sprzeczne były także doniesienia dotyczące znaczenia poszczególnych grup jąder w nabywaniu i utrzymaniu reakcji biernego unikania, polegającej na powstrzymaniu się od wykonania określonego aktu ruchowego w celu uniknięcia bodźca bólowego. Większość badaczy tłumaczyło pooperacyjne efekty behawioralne zmianami motywacyjnymi lub różnymi zaburzeniami wrażliwości bólowej, sprzeczności zaś — skutkami zróżnicowanych pod względem wielkości i lokalizacji operacyjnych uszkodzeń lub odmiennościami zastosowanych procedur doświadczalnych.

Zwracano także uwagę na szersze konsekwencje fizjologiczne, jakie wnosi procedura treningu instrumentalnych reakcji obronnych. Szybkość i poziom wytwarzania tych reakcji, ich czasy utajenia i szereg innych wskaźników behawioralnych w znacznym stopniu zależy od modalności bodźców warunkowych stosowanych w badaniach (Z i e l i ŋ s k i i in. 1991). Istotną rolę odgrywa także intensywność i czas trwania awersyjnych lub bólowych bodźców bezwarunkowych. W naszym laboratorium badano wpływ uszkodzenia jądra środkowego ciała

migdałowego na nabywanie i utrzymanie instrumentalnej reakcji ucieczki wywołanej przez podawany w łapy szok elektryczny (W e r k a 1980). Reakcja ucieczki tym różni się od reakcji unikania, iż wykonanie przez zwierzę określonego aktu ruchowego przerywa jedynie działanie bodźca bólowego, natomiast nie umożliwia jego uniknięcia. Operowane zwierzęta sprawnie wykonywały reakcje ucieczki, zaobserwowano jedynie pewne wydłużenie czasów utajenia reakcji. Najciekawsze były wyniki pomiaru wartości progu reaktywności na różne intensywności bodźca bólowego. Wśród sesji treningowych prowadzono specjalne sesje testowe, podczas których w kolejnych próbach stosowano coraz to wyższą intensywność szoku przerywanego natychmiast po wykonaniu wyuczonych reakcji lub też po upływie jednej minuty, o ile odpowiedź nie wystąpiła. Próg reaktywności był niemal identyczny u operowanych i nieoperowanych zwierząt co wskazywało, iż operacja nie zmieniła w sposób zasadniczy wrażliwości na bodziec bólowy. Natomiast czasy utajenia reakcji instrumentalnych, wykonywanych przy niskich natężeniach szoku elektrycznego, były znacznie dłuższe u operowanych kotów (rys. 2). Różnice pomiędzy operowanymi i kontrolnymi osobnikami zanikały dopiero w próbach, w których stosowano silniejsze bodźce bezwarunkowe.



Rys. 2. Czasy utajenia reakcji ucieczki przy różnych intensywnościach bodźca bólowego u kotów z grupy kontrolnej i poddanej uszkodzeniu jądra środkowego ciała migdałowego.

Należy podkreślić, iż reakcje instrumentalne wywoływane bodźcami bólowymi nie są zdeterminowane wyłącznie czuciową wrażliwością zwierząt na ból. Równie istotnym czynnikiem jest pamięć doświadczeń nabytych w przeszłości oraz odpowiednio wysoki poziom motywacji lękowej. Zarówno u zwierząt jak i u ludzi są znane bowiem przypadki, gdy ta sama intensywność bodźca awersyjnego powoduje różną reaktywność zależnie od okoliczności i uprzednich doświadczeń. Nie należy także zapominać, iż bodziec bólowy posiada dwoiste znaczenie biologiczne. Po pierwsze, jest czynnikiem wywołującym bezwarunkową reakcję ruchową oraz emocyjną, po drugie, w procedurach wytwarzania obronnych reakcji instrumentalnych jest sygnałem informującym o tym, że ból i strach będzie trwał tak długo, dopóki nie zostanie wykonana instrumentalna reakcja ucieczki. Reakcja jest więc skutkiem zintegrowania informacji czuciowej z odpowiednim poziomem

motywacji lękowej. Zaburzenia w wykonaniu instrumentalnych reakcji obronnych mogą wynikać nie tylko ze zmian w odbiorze sygnałów pochodzących z otoczenia lub też zmian o charakterze motywacyjno-emocyjnym, ale także z upośledzenia procesów integracyjnych. Należy sądzić, iż takie właśnie zaburzenia ujawniono u kotów z uszkodzeniem jądra środkowego.

Jeszcze do końca lat siedemdziesiątych rzadko prezentowano opinię, że ciało migdałowate jest jedną ze struktur mózgowych o funkcjach kojarzeniowych, przypominających działanie ośrodków kory mózgowej. Przeważał pogląd, iż podstawową rolą tej struktury jest oddziaływanie na poziom określonego napędu. W tym oddziaływaniu niektórzy badacze nie dostrzegali wyraźnego funkcjonalnego zróżnicowania poszczególnych jąder lub filogenetycznie odmiennych części ciała migdałowatego (Zbrożyna 1960) a nawet sugerowali, że główną przyczyną zmian w motywacyjnym zachowaniu się zwierząt jest wyłącznie drażnienie lub uszkodzanie przebiegających przez tę strukturę włókien nerwowych, podążających zwłaszcza z sąsiedniej kory gruszkowatej (Grossman i in. 1975). Mimo pojawiania się kontrowersyjnych danych, większość autorów wykazywała jednak istnienie funkcjonalnego zróżnicowania, niektórzy zaś uważali, że pobudzająco na poziom motywacji wpływa okolica korowo-przyśrodkowa, natomiast hamująco oddziałuje podstawno-boczny fragment ciała migdałowatego (Fonberg 1968). Jednym z powodów sugerowania takiej właśnie lokalizacji czynnościowej była interpretacja szeregu znanych już danych anatomicznych. Ujawniły one silniejsze powiązania części grzbietowo-przyśrodkowej z niższymi piętrami układu nerwowego, odpowiedzialnymi w szczególności za wywoływanie reakcji autonomicznych i emocyjnych, zaś kompleksu podstawno-bocznego — z wyższymi piętrami o raczej hamującym lub modulującym oddziaływaniu na motywacyjne zachowanie się zwierząt.

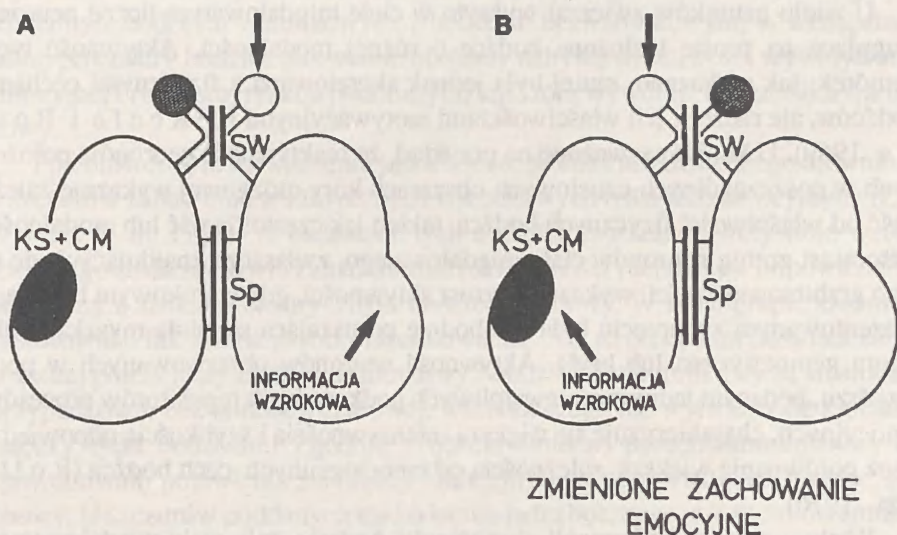
UDZIAŁ CIAŁA MIGDAŁOWATEGO W INTEGRACJI INFORMACJI CZUCIOWYCH

Nawet pobieżna analiza obecnie znanych faktów dotyczących systemu połączeń ciała migdałowatego z innymi rejonami mózgu, a zwłaszcza z jego wyższymi piętrami skłania do przekonania, że struktura ta, niezależnie od zaangażowania w regulacji procesów motywacyjnych, jest częścią systemu analizy i przetwarzania informacji pochodzących ze środowiska zewnętrznego. Inaczej mówiąc, do wspólnego integrującego ośrodka, jakim jest ciało migdałowate, drogą konwergencji są przekazywane informacje pochodzące z różnych systemów czuciowych. Następnie informacje te są opracowywane pod względem motywacyjnym.

Już w latach pięćdziesiątych pojawiły się pierwsze badania wskazujące na słuszność takiego poglądu. Wykazano, iż elektryczne drażnienie różnych okolic ciała migdałowatego wywołuje reakcje orientacyjne. Ten typowy dla kręgowców zespół reakcji bezwarunkowych polega na przerwaniu aktualnie wykonywanych czynności, zwrocie głowy i wyraźnym zainteresowaniu się zwierzęcia nowym, nie

rozpoznanym jeszcze bodźcem. Występowanie reakcji orientacyjnej jest, jak się powszechnie sądzi, wstępnym ale niezmiennie istotnym elementem całego zespołu procesów przystosowujących organizm do odbioru i przetwarzania informacji pochodzących z otoczenia i warunkujących adekwatność jego reagowania. Ciało migdałowe jest jedną ze struktur ośrodkowego układu nerwowego, która w pewnym stopniu współuczestniczy w odbiorze tych informacji, a zwłaszcza decyduje o emocyjno-motywacyjnej formie odpowiedzi.

Pogląd ten wyśmienicie potwierdzały wyniki badań przeprowadzonych przez Downera na małpach (Downer 1961). U zwierząt przeprowadzono kombinację trzech typów operacji (rys. 3). Po pierwsze, przecięto skrzyżowanie wzrokowe, aby możliwe było dokorowe przewodzenie informacji wzrokowych jedynie z oka



Rys. 3. Schemat doświadczenia Downera (Downer 1961) przeprowadzonego na małpach z przeciętym skrzyżowaniem wzrokowym (SW), spoidłowym systemem włókien (Sp) oraz jednostronnie uszkodzonym fragmentem kory skroniowej i ciałem migdałowym (KS + CM). Na rycinie A przedstawiono przekazywanie informacji wzrokowej do nieuszkodzonej półkuli mózgowej za pośrednictwem nieprzesłoniętego oka, natomiast na rycinie B — do półkuli, w której dokonano uszkodzenia (Aggleton i Mishkin 1986).

położonego po tej samej stronie co odpowiednie wzrokowe ośrodki korowe. Po drugie, przecięto spoidłowe systemy włókien łączących ośrodki leżące w obu półkulach mózgowych, aby uniemożliwić przekazywanie przetworzonych informacji wzrokowych z jednej do drugiej półkuli. Trzecia operacja polegała na uszkodzeniu ciała migdałowego i fragmentu sąsiedniej kory skroniowej, ale tylko w jednej półkuli. Po okresie rekonwalescencji badano reaktywność zwierząt na bodźce wzrokowe przesłaniając raz jedno, raz drugie oko. Stwierdzono, że reakcje emocyjne małp były wyraźnie zmienione i z reguły słabsze tylko wtedy,

gdy zwierzętom pozwalano spoglądać na bodźce okiem leżącym po stronie uszkodzonego ciała migdałowatego. Warto podkreślić, że wszystkie zwierzęta przed operacjami, jak i wtedy gdy pozwalano im spoglądać okiem leżącym po stronie nieuszkodzonych struktur, przejawiały zachowanie agresywne w stosunku do eksperymentatora.

Bardzo zbliżone wyniki uzyskiwali później i inni autorzy, prowadzący badania na różnych gatunkach zwierząt i stosujący bodźce odmienne od wzrokowych. Zawsze jednak obserwowano zmiany w zachowaniu emocyjnym wtedy, gdy uszkodzenie dotyczyło ciała migdałowatego lub włókien łączących tę strukturę z czuciowymi ośrodkami kory potylicznej lub skroniowej. Uszkodzenia zlokalizowane jedynie w korowych okolicach czuciowych nie wywoływały podobnych efektów.

U wielu gatunków zwierząt wykryto w ciele migdałowatym liczne neurony reagujące na proste i złożone bodźce o różnej modalności. Aktywność tych komórek, jak wykazano, mniej była jednak skorelowana z fizycznymi cechami bodźców, ale raczej z ich właściwościami motywacyjnymi (O'Keeffe i Boma 1969). U kotów zauważono na przykład, że reaktywność neuronów położonych w poszczególnych czuciowych obszarach kory mózgowej wykazuje zależność od właściwości fizycznych bodźca, takich jak częstotliwość lub modalność. Natomiast szereg neuronów ciała migdałowatego, zwłaszcza znajdujących się w jego grzbietowej części, wykazuje wzrost aktywności, gdy wzrokowym bodźcem prezentowanym zwierzęciu była swobodnie poruszająca się biała myszka, a nie figura geometryczna lub bryła. Aktywność neuronów obserwowanych w podwzgórzu, będącym jednym z niewątpliwych podkorowych regulatorów procesów emocyjnych, charakteryzuje się większą intensywnością i szybkością odpowiedzi i bez porównania większą zależnością od emocjogennych cech bodźca (Rolls i in. 1976).

Wielu ważnych informacji dostarczyły badania roli ciała migdałowatego w zachowaniach typowych dla danego gatunku. Uszkodzenie struktury zasadniczo zmienia zachowanie pokarmowe, obronne i płciowe (Cormier 1981). Zmian tych nie można tłumaczyć jedynie zmniejszeniem lub zwiększeniem poziomu określonego napędu. Wykazano na przykład, iż małpy poddane rozległym uszkodzeniom ciała migdałowatego wykazywały małą wybiórczość pokarmową połączoną z ogromną łapczywością jedzenia. Mogło to sugerować znaczny wzrost napędu. Te same zwierzęta ujawniły jednak dużą behawioralną odporność na długotrwałe głodzenie, słabo reagując na widok lub zapach pokarmu, który im pokazywano, ale nie podawano (Schwartzbaum 1961). Nie należy sądzić, iż te anomalie behawioralne wynikały z niezdolności odbierania bodźców wzrokowych lub węchowych. W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów z uszkodzeniami lub ogniskami padaczkowymi zlokalizowanymi w ciele migdałowatym, obserwowano zaburzenia w rozpoznawaniu zapachów. Zaburzenia te nie polegały jednak na obniżonej zdolności wykrywania woni, ale na niemożności

określenia, czy są one przyjemne, czy też odrażające. Z kolei, u chomików syryjskich po uszkodzeniach ciała migdałowego obserwowano zanik szeregu zachowań społecznych, typowych dla zwierząt żyjących w stadzie. Nie były to jednak zmiany wynikające po prostu ze wzrostu lub spadku lękliwości czy też agresywności, ale raczej z nieumiejętności adekwatnego zachowania się w konkretnej sytuacji.

Istotnym czynnikiem wpływającym na reaktywność behawioralną jest działanie bodźców bezwarunkowych. Ich rola przejawia się nie tylko w wywołaniu konkretnych reakcji bezwarunkowych i gatunkowo specyficznych form zachowania się, ale także w procesach formowania się różnych reakcji warunkowych, a wśród nich reakcji klasycznych. Reakcje te są wytwarzane przez wielokrotne kojarzenie określonego bodźca biologicznie obojętnego, często nazywanego potencjalnym bodźcem warunkowym, z bodźcem bezwarunkowym. W następstwie takiej procedury bodziec pierwotnie obojętny nabywa właściwości wywoływania emocyjnej i ruchowej reakcji podobnej do tej, którą wywołuje bodziec bezwarunkowy.

Po obustronnym uszkodzeniu jądra bocznego ciała migdałowego ujawniono u szczurów zaburzenia w klasycznych warunkowych reakcjach emocyjnych (L e d o u x i in. 1990). W badaniach tych u części zwierząt wywoływano wzrost tętniczego ciśnienia krwi i zahamowanie reaktywności ruchowej w odpowiedzi na kojarzony z szokiem elektrycznym bodziec słuchowy. W innej grupie szczurów zastosowano tak zwane pseudowarunkowanie. Jest to procedura doświadczalna, w której potencjalny bodziec warunkowy i bodziec bezwarunkowy są stosowane przypadkowo, bez korelacji czasowej, wskutek czego nie wytwarza się asocjacja między tymi bodźcami. Zgodnie z oczekiwaniami, pseudowarunkowanie nie spowodowało pojawienia się reakcji emocyjnych w odpowiedzi na bodziec słuchowy. U szczurów poddanych uszkodzeniu jądra bocznego, ani pseudowarunkowanie, ani nawet procedura warunkowania klasycznego nie spowodowała pojawienia się tych reakcji, mimo że nie były upośledzone reakcje orientacyjne na bodziec słuchowy i reakcje bezwarunkowe wywoływane szokiem elektrycznym. Należy więc sądzić, iż zmiany w klasycznych reakcjach warunkowych po uszkodzeniu jądra bocznego nie wynikały z pogorszonej zdolności do wykrywania bodźca bólowego, ani też z zaburzenia podstawowych mechanizmów percepcyjnych. Pogorszone były natomiast zdolności integrowania informacji przekazywanych przez oba bodźce.

Uszkodzenia jąder ciała migdałowego powodują nie tylko zaburzenia w formowaniu się powiązań między bodźcem warunkowym i bezwarunkowym, ale także w ich przetwarzaniu. Świadczą o tym wyniki prac J o n e s a i M i s h k i n a, w których wykazano pooperacyjne upośledzenie transferu instrumentalnej reakcji pokarmowej, a więc zdolności do wykonania reakcji pierwotnie wytworzonej na określony warunkowy bodziec wzrokowy, w odpowiedzi na inny bodziec tej samej modalności (J o n e s i M i s h k i n 1972). Podobne zaburzenia obserwowano

także przy próbie transferu obronnej reakcji instrumentalnej na bodźce o odmiennej modalności. Były one szczególnie głębokie i trwałe po uszkodzeniu jądra środkowego ciała migdałowego (Werka i Zieliński 1992).

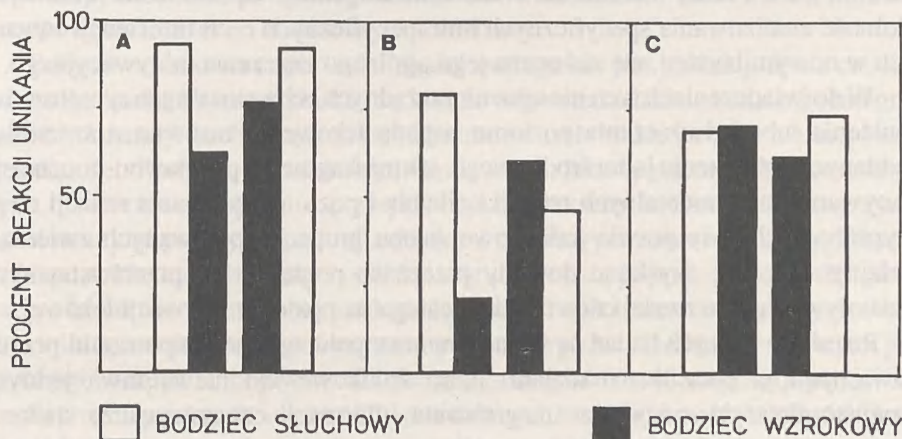
FUNKCJONALNA ORGANIZACJA CIAŁA MIGDAŁOWATEGO

Badacze próbujący określić funkcjonalną organizację ciała migdałowego często podkreślali, że behawioralne efekty drażnienia prądem elektrycznym lub operacyjnych uszkodzeń lokalizowanych w jej części korowo-przyśrodkowej są w znacznym stopniu pośrednie pomiędzy obserwowanymi w badaniach czuciowych okolic korowych i wywoływanymi z takich podkorowych struktur limbicznych, jak przegroda lub podwzgórze. Wciąż jednak niewystarczająca jest liczba prac, w których przeprowadzono uszkodzenia cząstkowe, a więc ograniczone ściśle do określonego jądra lub niewielkiej ich grupy w ciele migdałowym. Mimo to niektórzy badacze postawili tezę, że korowo-przyśrodkowa część ciała migdałowego, zwłaszcza jej jądro środkowe, jest podstawowym ośrodkiem opracowywującym pod względem motywacyjnym informacje pochodzące z otoczenia (Kapp i in. 1992). Odminną natomiast rolę przypisywano podstawno-bocznej grupie jąder. Niektórzy autorzy nazwali ją czuciową stacją przekątnikową (Le Douarin i in. 1990) lub sensoryczną bramką ciała migdałowego (Aggleton i Mishkin 1986). Funkcją jej neuronów jest przekazywanie informacji czuciowych z wyższych pięter układu nerwowego do jądra środkowego i innych ośrodków kojarzeniowych położonych w części korowo-przyśrodkowej ciała migdałowego.

W cyklu doświadczeń, w których przeprowadzono cząstkowe uszkodzenia ciała migdałowego, uzyskaliśmy nie tylko przekonujące dowody słuszności tej hipotezy, ale także dane pozwalające na jej uzupełnienie lub modyfikację. W trzech grupach szczurów, a więc nieoperowanych, poddanych uszkodzeniu jądra środkowego lub też w trzeciej grupie fragmentu jądra bocznego i podstawnego wielkokomórkowego, prowadzono trening instrumentalnych reakcji czynnego unikania w odpowiedzi na bodźce warunkowe dwu różnych modalności o odmiennej sile refleksogennej: słuchowe i wzrokowe (Werka i Zieliński 1992). W treningu instrumentalnych reakcji obronnych bodźce słuchowe są z reguły silniejsze od wzrokowych. W pierwszym doświadczeniu badano transfer reakcji unikania w następstwie zmiany bodźca słuchowego na wzrokowy, natomiast w drugim — wzrokowego na słuchowy. Wśród pomiarów różnych wskaźników behawioralnych rejestrowano liczbę tak zwanych reakcji międzypróbowych. Polegają one na wykonaniu przez zwierzę aktów ruchowych podobnych do reakcji unikania, jednak nie w odpowiedzi na bodziec warunkowy, ale pojawiających się w przerwach między kolejnymi jego ekspozycjami. Zwiększenie liczby reakcji międzypróbowych w czasie treningu instrumentalnych reakcji obronnych świadczy o wzroście motywacji lękowej na całą sytuację doświadczalną.

Zgodnie z przewidywaniami, zastosowanie silniejszego warunkowego bodźca słuchowego u nieoperowanych szczurów spowodowało szybkie nabywanie reakcji unikania i niską częstotliwość reakcji międzypróbowych. Sprawny był także transfer reakcji na słabszy bodziec wzrokowy, mimo iż towarzyszył temu czasowy spadek poziomu wykonania reakcji unikania. Zwiększyła się też liczba reakcji międzypróbowych, świadcząc o pewnym wzroście pobudzenia lękowego. U nieoperowanych zwierząt, u których reakcji unikania wytwarzano pierwotnie na bodziec wzrokowy, obserwowano wolniejsze tempo nabywania reakcji instrumentalnej oraz wysoką częstotliwość reakcji międzypróbowych. Wprowadzenie silniejszego bodźca słuchowego spowodowało szybkie zwiększenie poziomu wykonania reakcji unikania i spadek liczby reakcji wykonywanych w przerwach między próbami.

Z tym bardzo stabilnym wzorcem zachowania nieoperowanych szczurów, obserwowanym uprzednio przy zastosowaniu podobnej procedury doświadczalnej (Zieliński i in. 1991), kontrastowały wyniki u operowanych zwierząt (rys. 4). U szczurów z uszkodzeniem jądra środkowego zanotowano początkowo sto-



Rys. 4. Średni poziom wykonania reakcji unikania u kontrolnych i operowanych szczurów w dwu sesjach treningu, w których stosowano bodźce warunkowe odmienne pod względem modalności i siły refleksogennej. We wszystkich grupach, u części zwierząt reakcje unikania wytwarzano najpierw na bodziec słuchowy po czym zamieniano go bodźcem wzrokowym. U innej części zastosowano odwrotną kolejność bodźców. Rezultaty są zestawione w postaci par słupków, spośród których lewy dotyczy sesji treningowej bezpośrednio poprzedzającej wprowadzenie nowego bodźca, natomiast prawy — pierwszej sesji z nowym bodźcem warunkowym. Wykres A przedstawia wyniki uzyskane w grupie kontrolnej, B — w grupie z uszkodzonym jądrem środkowym, C — w grupie z uszkodzonym fragmentem jądra bocznego i podstawnego wielkokomórkowego.

sunkowo wysoki poziom wykonania instrumentalnych reakcji unikania. Po wprowadzeniu nowego bodźca poziom ten wyraźnie i długotrwale obniżył się, niezależnie od tego czy nowy bodziec był silniejszy czy też słabszy od uprzednio stosowanego. Wprawdzie w grupie nieoperowanych zwierząt także obserwowano

podobne zjawisko, ale zaistniało ono tylko po wprowadzeniu słabszego bodźca wzrokowego i nigdy nie miało tak dramatycznego charakteru. Obserwując operowane szczury można było odnieść wrażenie, że zwierzęta uczyły się reakcji unikania od początku. To, że powodem zaburzenia nie mogło być upośledzenie zdolności ruchowych ani pamięci, wynika z obserwacji poczynionych w początkowym okresie treningu. Zwierzęta z takimi upośledzeniami nie mogłyby osiągnąć tak wysokiego, jak zarejestrowano, poziomu reakcji instrumentalnych. Pogorszony transfer reakcji był najprawdopodobniej następstwem zaburzeń zarówno w tworzeniu się dostatecznie silnych asocjacji pomiędzy bodźcem warunkowym i odpowiednim poziomem motywacji lękowej, ale także zdolności do wykorzystywania i modyfikowania tych asocjacji.

Zupełnie odmienne rezultaty uzyskano u szczurów poddanych uszkodzeniu fragmentu jądra bocznego i podstawnego wielkokomórkowego. Zwierzęta te zachowywały się tak, jakby nie nastąpiła zmiana jakości bodźca warunkowego. Świadczyło o tym stosunkowo wolne, acz systematyczne doskonalenie reakcji unikania, niezależnie od tego w jakiej kolejności w treningu wystąpiły bodźce warunkowe o różnej modalności i sile refleksogennej. Upośledzona więc była zdolność analizowania specyficznych i niespecyficznych cech informacji zawartych w nowym bodźcu, nie zaś ocena jego ogólnego znaczenia motywacyjnego.

W doświadczeniach tych nie ujawniono żadnych behawioralnych symptomów obniżenia lub podwyższenia poziomu napędu lękowego, zarówno u szczurów poddanych uszkodzeniu jądra środkowego, jak też fragmentu podstawno-bocznego. Nabywanie instrumentalnych reakcji unikania i poziom wykonania reakcji międzypróbowych były prawie jednakowe w obu grupach operowanych zwierząt. Kolejny więc raz uzyskano dowody przeczące pogładowi o przeciwnym oddziaływaniu obu części ciała migdałowatego na poziom motywacji lękowej.

Rezultaty naszych badań są w znacznym stopniu zgodne z hipotezami przedstawionymi na początku rozdziału. Jądro środkowe jest niewątpliwie jednym z najistotniejszych ośrodków integrowania informacji czuciowych ze stanami motywacyjnymi. Sądzymy, iż szczególne znaczenie tego jądra przejawia się w regulacji ośrodkowych mechanizmów wywoływanych bodźcami bezwarunkowymi zwłaszcza bólowymi (Werka 1980). Ponadto, jądro środkowe opracowuje pod względem motywacyjnym wszelkie informacje dostarczane przez sygnały zbieżne w czasie z bodźcami bezwarunkowymi, potęgując wywoływane przez nie reakcje układu nerwowego i układu wewnątrzwydzielniczego. Potwierdziły to, między innymi, wyniki naszych prac ujawniających istotny wpływ uszkodzenia tego jądra na analgezję postresową (Werka i Marek 1990), a więc na zespół mechanizmów nerwowych i humoralnych powodujących obniżenie reaktywności bólowej w odpowiedzi na działanie awersyjnych i bólowych czynników zewnętrznych. Analgezja postresowa nie jest zjawiskiem jednorodnym. Nawet ten sam rodzaj bodźca stresowego, zależnie od czasu jego trwania, częstości występowania, intensywności, charakteru innych towarzyszących mu warunków środowiska,

a nawet tego czy oddziałuje na cały organizm czy też na określone jego okolice, może wywoływać różne reakcje stresu i odmienne formy analgezji. Nie wnikając w całokształt bardzo złożonych i wciąż mało poznanych mechanizmów i ich podłoża anatomicznego należy stwierdzić, iż niektóre spośród owych form zależą od oddziaływań humoralnych, zwłaszcza przysadkowo-nadnerczowego systemu endokrylnego. Jądro środkowe, za pośrednictwem wielu struktur podstawy mózgu, jest zaangażowane w regulacji tego systemu wewnątrzwydzielniczego i za jego pośrednictwem — w wywoływaniu rozmaitych reakcji przystosowawczych.

Można więc sądzić, że neurony położone w jądrach podstawno-bocznej części ciała migdałowego są częścią systemu przekazującego czuciowe informacje pochodzące ze środowiska zewnętrznego do ośrodków integrujących w korowo-przyśrodkowej części ciała migdałowego. Przypuszczamy, iż podstawową rolą tej części jest przekazywanie informacji pochodzących przede wszystkim od sygnałów, które w treningu nabierają własności bodźców warunkowych. Wstępne dane uzyskane w nieukończonych jeszcze badaniach znaczenia jądra bocznego i podstawnego wielkokomórkowego w analgezji postresowej ujawniają brak udziału tych struktur w regulacji mechanizmów obniżenia reaktywności bólowej w odpowiedzi na różne bodźce bezwarunkowe.

Podstawno-boczna część ciała migdałowego nie jest jednak jedynie czuciową stacją przekątnikową. Należy sądzić, że odpowiada także za analizę i integrowanie informacji pochodzących od różnomodalnych bodźców o odmiennej emocjogenności. Zarówno w naturalnym środowisku, jak i w warunkach laboratoryjnych, zwierzęta stykają się zwykle z kompleksem bodźców a nie jedynie z izolowanymi pojedynczymi informacjami czuciowymi. Nawet sygnały, które w treningu nabierają własności bodźców warunkowych, pojawiają się w otoczeniu innych bodźców o odmiennej modalności i właściwościach emocjogennych. Analiza i integrowanie tych informacji w ośrodkowym układzie nerwowym jest istotnym warunkiem pojawienia się behawioralnych reakcji adaptacyjnych.

Szereg uzyskanych w ostatnich latach danych wskazuje, że ciało migdałowe jest jedną z najważniejszych struktur mózgowych odpowiedzialnych za procesy analizowania i integrowania bodźców różniących się modalnością i niespecyficznymi właściwościami emocjogennymi (B a y l i s i G a f f a n 1991, M u r r a y 1992, M u r r a y i M i s h k i n 1985). Wykazano ponadto, że rola ciała migdałowego polega na podtrzymywaniu w pamięci krótkotrwałej zależności istniejących pomiędzy potencjalnym bodźcem warunkowym i innymi towarzyszącymi mu sygnałami z otoczenia w celu ich powiązania ze zbieżnym w czasie bodźcem bezwarunkowym (C o r m i e r 1981). W badaniach nie uzyskano jednak dostatecznych danych o funkcjonalnej lokalizacji tych procesów. Rezultaty naszych prac pozwalają sądzić, iż zachodzą one głównie w podstawno-bocznej części ciała migdałowego. Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia w specjalnych badaniach.

THE AMYGDALA — A SENSORY AND MOTIVATIONAL INTEGRATOR

Summary

The amygdala is a group of nuclei located in the anterior portion of the temporal lobe, and composed of two parts: the corticomedial and the basolateral groupings. They differ in regard to cellular and histochemical structure, as well as in their intrinsic connections and interconnections with other brain regions. The amygdala participates in the mediation of several autonomic and emotional reactions. Its contribution to the learning mechanisms is also unquestionable. Several authors hypothesized earlier that its corticomedial complex was involved in excitation, and the basolateral group of nuclei, in inhibition of emotion and motivational processes. However, in the last decade the amygdala was shown a main stimulus-analyzing system integrating external cues of all sensory modalities with emotional and motivational states. Post-lesion transfer of avoidance responses to conditioned stimuli of another modality was studied in our laboratory. The results showed that corticomedial part of the amygdala processed unconditioned reinforcers, and the primary cues that occurred in temporal proximity to the reinforcers, by augmenting neural and endocrine responses to their occurrence. The basolateral complex is significant mostly in analysis of stimuli that acquire conditioned reinforcing properties. It elaborates and processes all of the salient details of external cues and prevents the loss of information from short-term memory.

LITERATURA

- Aggleton J. P., Mishkin M., 1986. *The amygdala: Sensory gateway to the emotions*. [W:] R. Plutchik, H. Kellerman (red.), *Emotion. Theory, Research, and Experience*. Biological Foundations of Emotion. Vol 3. Academic Press, Inc. Orlando, 281–299.
- Baylis L. L., Gaffan D., 1991. *Amygdalectomy and ventromedial prefrontal ablation produce similar deficits in food choice and in simple object discrimination learning for an unseen reward*. *Exp. Brain Res.*, 86, 617–622.
- Brown S., Schafer E. A., 1888. *An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain*. *Philosoph. Trans. Royal Soc. London*, 179B, 303–327.
- Cormier M. S., 1981. *A match-mismatch theory of limbic system function*. *Physiol. Psychol.*, 1, 3–36.
- Downer J. L. de C., 1961. *Changes in visual gnostic functions and emotional behaviour following unilateral temporal pole damage in the „split-brain“ monkey*. *Nature (London)*, 191, 50–51.
- Fonberg E., 1968. *The role of the amygdaloid nucleus in animal behaviour*. *Prog. Brain Res.*, 22, 273–281.
- Fonberg E., Brutkowski S., Mempel E., 1962. *Defensive conditioned reflexes and neurotic motor reactions following amygdalectomy in dogs*. *Acta Biol. Exp.*, 22, 51–57.
- Goddard G. V., 1964. *Amygdaloid stimulation and learning in the rat*. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 58, 23–30.
- Grossman S. P., Grossman L., Walsh L., 1975. *Functional organization of the rat amygdala with respect to avoidance behavior*. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 88, 829–850.
- Horvath F. E., 1963. *Effects of basolateral amygdalectomy on three types of avoidance behavior in cats*. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 56, 380–389.
- Johnston J. B., 1923. *Further contributions to the study of evolution of the forebrain*. *J. Comp. Neurol.*, 35, 337–481.

- Jones B., Mishkin M., 1972. *Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations*. Exp. Neurol., 36, 362–377.
- Kapp B. S., Whalen P. J., Supple W. F., Pascoe J. P., 1992. *Amygdaloid contributions to conditioned arousal and sensory information processing*. [W:] J. P. Aggleton (red.), *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental disfunction*. Wiley-Liss, Inc. New York, 229–254.
- Klüver H., Bucy P. C., 1939. *Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys*. Arch. Neurol. Psychiatr., 42, 979–1000.
- LeDoux J. E., Cicchetti P., Xagoraris A., Romanski L. M., 1990. *The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning*. J. Neurosci., 10, 1062–1069.
- McDonald A. J., 1992. *Cell types and intrinsic connections of the amygdala*. [W:] J. P. Aggleton (red.), *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental disfunction*. Wiley-Liss, Inc. New York, 67–96.
- Murray E. A., 1992. *Medial temporal lobe structures contributing to recognition memory: the amygdaloid complex versus the rhinal cortex*. [W:] J. P. Aggleton (red.), *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental disfunction*. Wiley-Liss, Inc. New York, 453–470.
- Murray E. A., Mishkin M., 1985. *Amygdectomy impairs crossmodal association in monkeys*. Science, 228, 604–606.
- O'Keefe J., Bouma H., 1969. *Complex sensory properties of certain amygdala units in the freely moving cat*. Exp. Neurol., 23, 384–398.
- Pribram K. H., Krüger L., 1954. *Functions of the „olfactory brain”*. Ann. N.Y. Acad. Sci. USA, 58, 109–138.
- Roberts G. W., 1992. *Neuropeptides: cellular morphology, major pathways, and functional considerations*. [W:] J. P. Aggleton (red.), *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental disfunction*. Wiley-Liss, Inc. New York, ss 229–254.
- Rolls E. T., Burton M. J., Mora F., 1976. *Hypothalamic neuronal responses associated with the sight of food*. Brain Res., 111, 53–66.
- Schwartzbaum J. S., 1961. *Some effects of amygdaloid hyperphagia*. Am. J. Physiol., 74, 252–259.
- Werka T., 1980. *Acquisition of the escape reflex in cats after the nucleus centralis of the amygdala lesions*. Acta Neurobiol. Exp., 40, 433–449.
- Werka T., Marek P., 1990. *Post-stress analgesia after lesions to the central nucleus of the amygdala in rats*. Acta Neurobiol. Exp. 50: 13–22.
- Werka T., Zieliński K., 1978. *Effects of lesions in the amygdaloid nucleus centralis on acquisition and retention of avoidance reflexes in cats*. Acta Neurobiol. Exp., 38, 47–270.
- Werka T., Zieliński K., 1992. *CS modality transfer of two-way avoidance in rats with central and baso-lateral amygdala lesions*. Acta Neurobiol. Exp., 52, 188(Abstract).
- Zbrożyna A. W., 1960. *Defence reactions from the amygdala and the stria terminalis*. J. Physiol. (London), 153, 27P–28P.
- Zieliński K., Werka T., Nikolaev E., 1991. *Intertrial responses of rats in two-way avoidance learning to visual and auditory stimuli*. Acta Neurobiol. Exp., 51, 71–88.

*ANNA KOSMAL*Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
WarszawaORGANIZACJA ASOCJACYJNEJ KORY MÓZGOWEJ
PŁATA CZOŁOWEGO

WSTĘP

Rozwój ewolucyjny ośrodkowego układu nerwowego u ssaków prowadzi do znacznego zróżnicowania rozmiarów i kształtów mózgowia oraz udoskonalenia jego funkcji. Najintensywniejszym zmianom podlega kora mózgowa stanowiąca ostatnie „piętro” hierarchicznie zbudowanego układu nerwowego. Natomiast rdzeń kręgowy i struktury podkorowe wykazują u różnych gatunków ssaków podobną budowę. Rozwój kory mózgowej biegnie w kierunku zwiększania się liczby komórek nerwowych (w korze mózgu ludzkiego jest w przybliżeniu 14 bilionów komórek). Prowadzi to do coraz silniejszego fałdowania początkowo gładkiej powierzchni kory mózgowej oraz powstawania zakrętów i bruzd o charakterystycznym rysunku, odmiennym u poszczególnych gatunków ssaków. O intensywności procesu fałdowania kory świadczy fakt, że u naczelnych tylko 1/3 całej kory mózgowej znajduje się na powierzchni, natomiast reszta jest zagłębiona w bruzdach. W porównaniu z rozrostem powierzchni kory, jej grubość zmienia się nieznacznie. Największą grubość kora osiąga na szczycie zakrętów (4,5–5,0 mm), a najmniejszą w głębi bruzd (1,5 mm). Rozrostowi powierzchni kory mózgowej towarzyszą zmiany jej cytoarchitektoniki i organizacji połączeń neuronalnych.

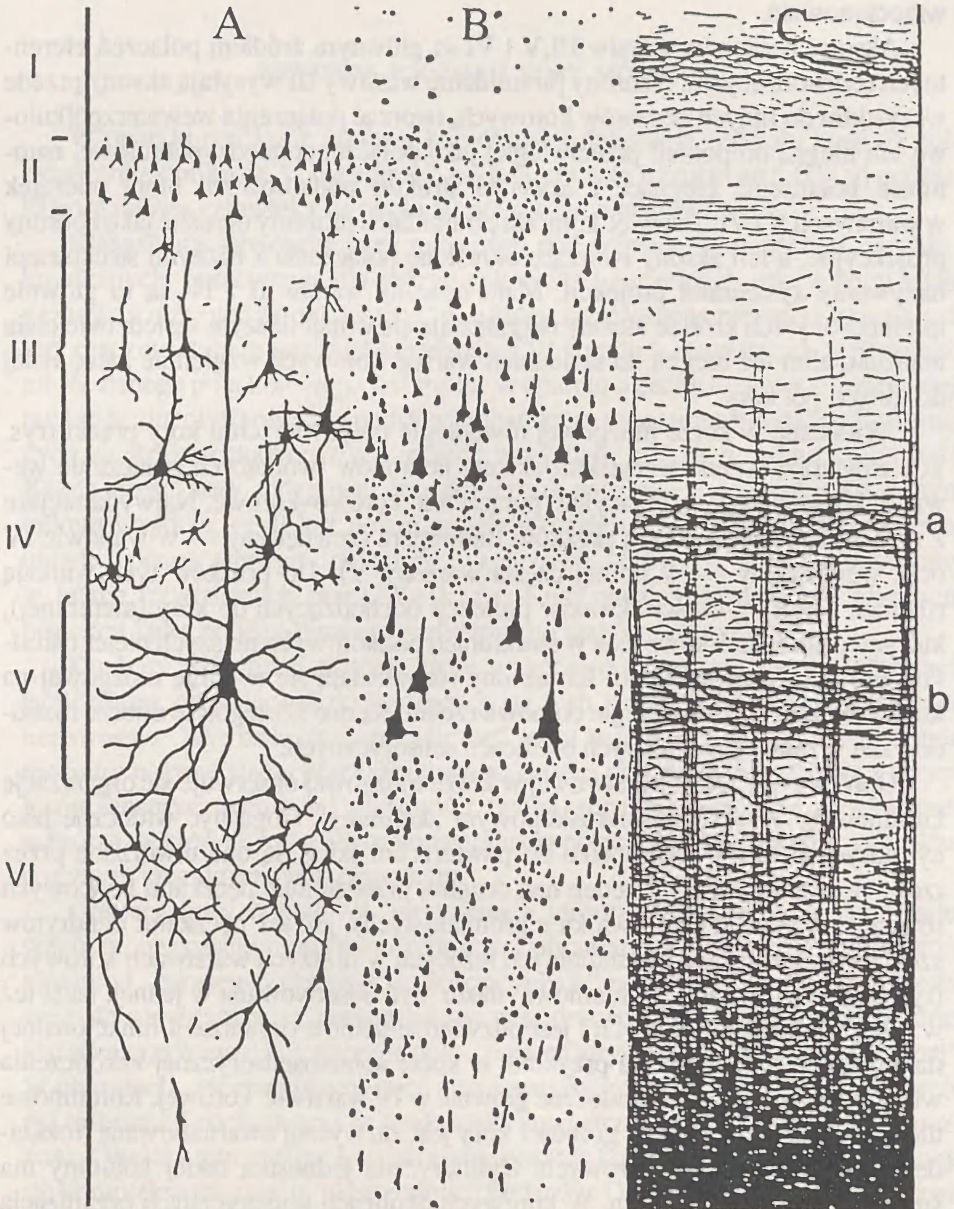
Jedną z okolic korowych najintensywniej rozwijającą się w toku ewolucji jest asocjacyjna kora czołowa. W mózgowiu człowieka zajmuje ona około 1/3 całej powierzchni korowej osiągając najwyższy stopień strukturalnej i funkcjonalnej złożoności. Odgrywa ona istotną rolę w wyższych funkcjach integracyjnych, których różnorodność, mająca swe źródło w bogactwie docierającej do niej informacji, powoduje, że kora ta jest wciąż mało poznana. Porównawcze badania neuroanatomiczne i fizjologiczne tej kory u różnych gatunków ssaków przybliżają nam w znacznym stopniu zrozumienie jej organizacji i sposobu funkcjonowania.

CYTOARCHITEKTONIKA KORY MÓZGOWEJ

W korze mózgowej wyróżniono kilka typów neuronów. Pierwszy — to długoaksonalny neuron „piramidalny”. Posiada on zróżnicowane wypustki dendrytyczne, to znaczy długie, silny dendryt szczytowy skierowany do powierzchni kory oraz krótsze i delikatniejsze dendryty wychodzące z podstawnej części komórki piramidalnej (rys. 1A). Wysokość ciał tych komórek wynosi średnio 10–50 μm . Drugi typ — to różnokształtne neurony krótkoaksonalne, z dendrytami biegnącymi w różnych kierunkach. Mają one niewielką ilość cytoplazmy, a średnica ich ciał komórkowych wynosi 4–8 μm . Neurony te, objęte wspólną nazwą neuronów „ziarnistych”, działają zazwyczaj w niewielkim obszarze kory mózgowej, mają różną budowę i spełniają różne funkcje. Trzeci, nieco odmienny typ stanowią neurony „wrzecionowate” z biegunowo ułożonymi dendrytami, występujące głównie w skrajnie położonych warstwach korowych.

Podstawową cechą budowy kory mózgowej jest grupowanie się określonych typów neuronów w warstwy korowe. Starsze filogenetycznie okolice kory mózgowej mają niewielką liczbę warstw. Na przykład, kora stara (*archicortex*) i kora dawna (*paleocortex*) mają trzy warstwy. Wraz z rozwojem filogenetycznym i rozrastaniem się płaszcza kory dochodzi do dalszego różnicowania i zwiększenia liczby warstw korowych. W obszarach kory nowej (*neocortex*) rozróżniono 6 głównych warstw korowych. Pola korowe różnią się pomiędzy sobą liczbą i wielkością neuronów w poszczególnych warstwach, gęstością ich ułożenia, dominującym w danej warstwie typem neuronu, jak też pojawieniem się podwarstw.

Ogólny schemat budowy warstw korowych został opisany już w pierwszej połowie naszego stulecia przez Brodmanna i Vogta (rys. 1). Leżąca na powierzchni kory mózgowej warstwa I, drobinowa, zawiera nieliczne komórki nerwowe (wrzecionowate komórki Cajala z horyzontalnie ułożonymi dendrytami). Warstwy korowe II i IV (ziarniste zewnętrzna i wewnętrzna) są zbudowane z gęsto ułożonych drobnych krótkoaksonalnych komórek ziarnistych i nielicznych piramidalnych (rys. 1A, B). Ich dendryty są skierowane zazwyczaj ku warstwie I. Warstwa IV zawiera przede wszystkim liczne komórki gwiaździste. Warstwa ta jest szczególnie rozbudowana w pierwszorzędowych okolicach sensorycznych kory mózgowej. Warstwy III i V (piramidowa zewnętrzna i wewnętrzna) są zbudowane głównie z komórek piramidalnych różnej wielkości (rys. 1A, B). Dendryty szczytowe małych i średnich komórek piramidalnych warstwy III dochodzą do powierzchni kory mózgowej. W warstwie V, w przeciwieństwie do III, obserwuje się średnie oraz liczne duże komórki piramidalne. Największe z nich (wysokość ciał do 100 μm) znajdują się w warstwie V pierwszorzędowej kory ruchowej (komórki Betza). Warstwa VI, zwana warstwą komórek różnokształt-



Rys. 1. Budowa sześciowarstwowa nowej kory. Trzy pionowe kolumny przedstawiają prostopadłe do powierzchni kory wycinki z preparatów histologicznych wybarwionych różnymi metodami.

I-VI. Poszczególne warstwy korowe, I — drobinowa, II — ziarnista zewnętrzna, III — piramidowa zewnętrzna, IV — ziarnista wewnętrzna, V — piramidowa wewnętrzna, VI — komórek różnokształtnych. A. Neurony z wypustkami dendrytycznymi i aksonalnymi. B. Ciała komórkowe różnej wielkości. C. Przebieg wewnętrzzkorkowych włókien. Prążki Baillarger'a, a — zewnętrzny, b — wewnętrzny. (wzorowane na opracowaniu Brodmanna i Vogta).

nych, zawiera neurony różnej budowy. Wśród nich obserwuje się liczne komórki wrzecionowate.

Aksony neuronów warstw III, V i VI są głównym źródłem połączeń eferentnych (odchodzących). Neurony piramidalne warstwy III wysyłają aksony przede wszystkim do innych obszarów korowych, tworząc połączenia wewnątrzpółkulowe lub biegną do półkuli przeciwległej jako połączenia międzypółkulowe, natomiast połączenia biegnące z kory do struktur podkorowych biorą początek w warstwach V i VI. Tak więc komórki piramidalne możemy określić jako neurony projekcyjne, a ich aksony tworzące określone połączenia z różnymi strukturami nazywamy systemami projekcji. Małe neurony warstw II i IV są to głównie interneurony. Ich krótkie aksony rozgałęziają się w najbliższym sąsiedztwie ciała neuronu, albo też biegną do sąsiednich warstw korowych względnie nieco dalej do innych pól kory.

Widoczne w korze mózgowej równoległe do powierzchni kory prążki (rys. 1C) zawierają przede wszystkim aksony neuronów tworzących połączenia wewnątrzkorowe oraz asocjacyjne połączenia korowo–korowe. Najwydatniejsze z nich są znane pod nazwą prążków Baillarger'a (zewnątrzny — w warstwie IV oraz wewnętrzny — w dolnej części warstwy V). Do prążków tych wnikają również końcowe części aksonów projekcji dochodzących do kory (aferentnej), których ciała komórkowe leżą w strukturach podkorowych niższych pięter ośrodkowego układu nerwowego. Ich aksony rozgałęziają się w korze mózgowej na kolaterale ułożone równoległe do powierzchni. Są one szczególnie dobrze rozbudowane w pierwszorzędowych okolicach sensorycznych.

Oprócz organizacji warstwowej w korze mózgowej obserwuje się organizację kolumnową. W obrazie mikroskopowym „kolumny” mogą być widoczne jako cylindryczne formy prostopadłe do powierzchni kory. Są one utworzone przez rzędy neuronów leżących jeden nad drugim, przedzielone pęczkami końcowych rozgałęzień aksonalnych (włókien promienistych), jak też pęczkami dendrytów szczytowych komórek piramidalnych leżących w niższych warstwach korowych (rys. 1C). Organizacja kolumnowa może być obserwowana w jednej, bądź też w kilku warstwach korowych i jest odzwierciedleniem organizacji funkcjonalnej danego pola korowego. Na przykład, w korze somatosensorycznej zakończenia włókien wstępujących są widoczne głównie w IV warstwie korowej. Kolumnowe ułożenie neuronów w całej grubości kory jest zazwyczaj uwarunkowane rozkładem połączeń korowo–korowych. Cylindryczna jednostka takiej kolumny ma średnicę około 200–300 μm . W korowych okolicach sensorycznych organizacja kolumnowa jest wyraźniejsza niż w okolicach asocjacyjnych.

Różnice budowy morfologicznej neuronów korowych, ich wypustek dendrytycznych oraz długość aksonów jest odzwierciedleniem wysokiej specjalizacji zależnej od funkcji jaką spełniają w korze mózgowej. A zorganizowanie ich w warstwy i kolumny jest uzależnione od porządkowania określonych systemów

połączeń zarówno wewnątrzkorowych, jak też ze strukturami leżącymi poza korą mózgową.

KRYTERIA PODZIAŁU KORY MÓZGOWEJ

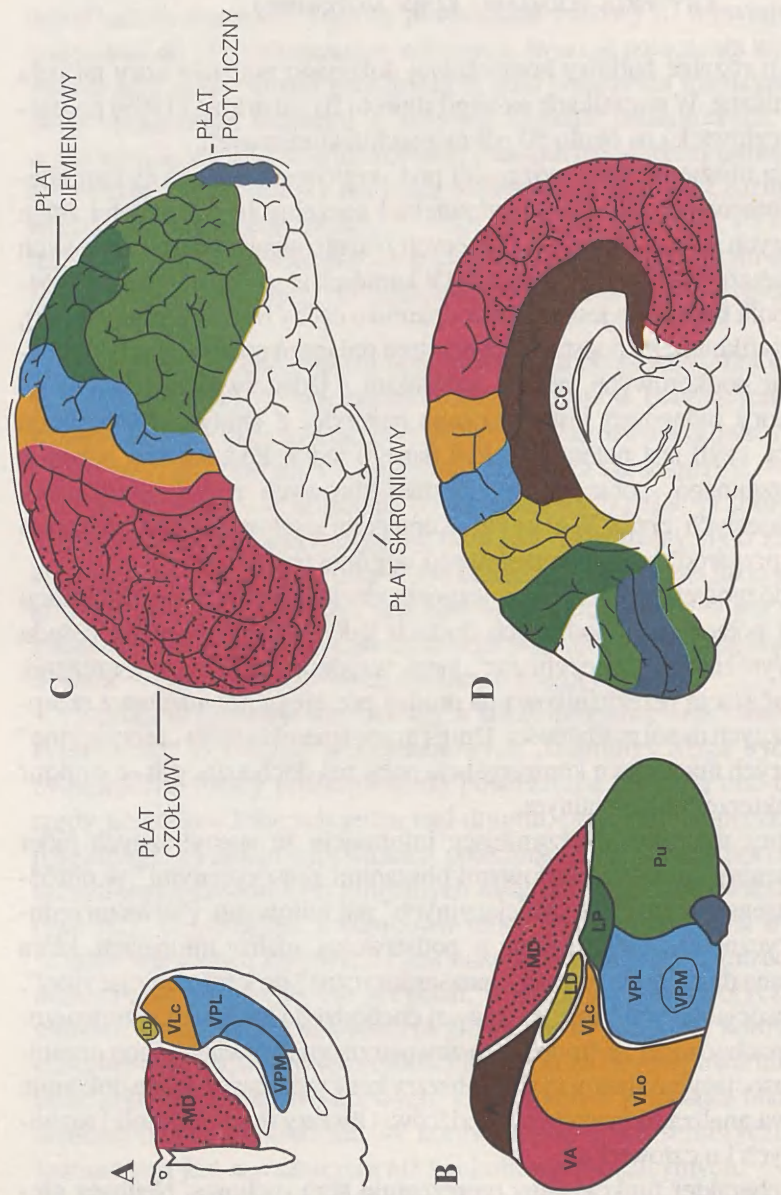
W oparciu o różnice budowy komórkowej dokonano podziału kory na pola cytoarchitektoniczne. W początkach naszego stulecia Brodmann (1909) podzielił korę mózgu człowieka na około 50 pól cytoarchitektonicznych.

Klasyfikacja obszarów kory mózgowej pod względem ich cech cytoarchitektonicznych, opracowana dla mózgu człowieka i naczelnych, nie w pełni zdaje egzamin u niższych gatunków ssaków, u których zróżnicowanie warstw korowych jest znacznie słabsze (szczególnie warstwy IV komórek ziarnistych). Jeśli wyróżnienie danego pola korowego jest trudne w oparciu o cechy budowy komórkowej, można je zidentyfikować na podstawie charakteru połączeń neuronalnych biegnących ze struktur podkorowych, przede wszystkim z jąder wzgórza (*thalamus*). Każda część kory mózgowej jest połączona najsilniej z jednym, określonym jądrem wzgórza, czyli jest polem projekcji danego jądra. Podstawowy schemat układu przestrzennego połączeń wzgórzowo-korowych został opracowany w latach trzydziestych przez Walkera. Kora płata czołowego jest obszarem projekcji jądra przyśrodkowego grzbietowego wzgórza (rys. 2).

Do kory mózgowej poprzez jądra wzgórza docierają dwa typy informacji uzależnione od połączeń dochodzących do tych jąder z niższych pięter układu nerwowego. Wyróżnia się „specyficzne” jądra wzgórza, które w uproszczeniu możemy nazwać stacją przekaźnikową na drodze przebiegu pobudzenia z receptorów sensorycznych danej modalności. Drugą grupę stanowią jądra „asocjacyjne” wzgórza, w których ma miejsce konwergencja połączeń dochodzących ze struktur o różnym charakterze funkcjonalnym.

Obszary kory mózgowej, otrzymujące informacje ze specyficznych jąder wzgórza, nazywamy „pierwszorzędownymi obszarami sensorycznymi” w odróżnieniu od „parasensorycznych” i „asocjacyjnych” pól korowych. Pierwszorzędowe pola sensoryczne są zaangażowane w podstawową analizę informacji, która jest przekazywana dalej, poprzez pola „parasensoryczne” do kory „asocjacyjnej”. W obszarach „asocjacyjnych” kory mózgowej dochodzi do integracji przetworzonej informacji pochodzącej ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego organizmu. Obszary asocjacyjne stanowią więc obszary kory mózgowej, gdzie dokonuje się kompleksowa analiza różnorodnych bodźców. Obszary te są najsilniej rozwinięte u naczelnych i u człowieka.

Odmiennej charakter funkcjonalny reprezentuje kora ruchowa. Neurony głębokich warstw tej kory dają początek zstępującym drogom układu ruchowego, które mają wpływ na aktywność neuronów ruchowych niższych pięter układu nerwowego. Bezpośrednim dowodem funkcji tej kory jest pojawianie się skurczów mięśni określonych części ciała strony przeciwległej w wyniku drażnienia elektry-



Rys. 2. Diagram połączeń wzgórzowo-korowych w mózgu człowieka.

A. Schemat ułożenia jąder wzgórza w przekroju czołowym. B. Schemat ułożenia jąder wzgórza w przekroju podłużnym; jądra wzgórza: A — przednie, MD — przyśrodkowe grzbietowe, LD — boczne grzbietowe, LP — boczne tylne, Pu — poduszki, VA — brzuszne przednie, VLo — brzuszne boczne, VPL — brzuszne tylne-boczne, VPM — brzuszne tylnoprzyśrodkowe. C. Schemat rzutu boczno-przódowego półkuli mózgowej człowieka. D. Schemat rzutu przyśrodkowego półkuli mózgowej człowieka. Odpowiednimi kolorami oznaczono obszary korowe stanowiące pola projekcji poszczególnych jąder wzgórza. (wzorowane na opracowaniu Carpentera — *Human Neuroanatomy* 1983).

cznego różnych punktów tej kory. Mówimy wówczas o „somatotopowo” zorganizowanej reprezentacji różnych części ciała w pierwszorzędowej korze ruchowej. Podobną „somatotopową” organizację obserwujemy w przyległej i ściśle współpracującej z korą ruchową pierwszorzędowej korze somatosensorycznej.

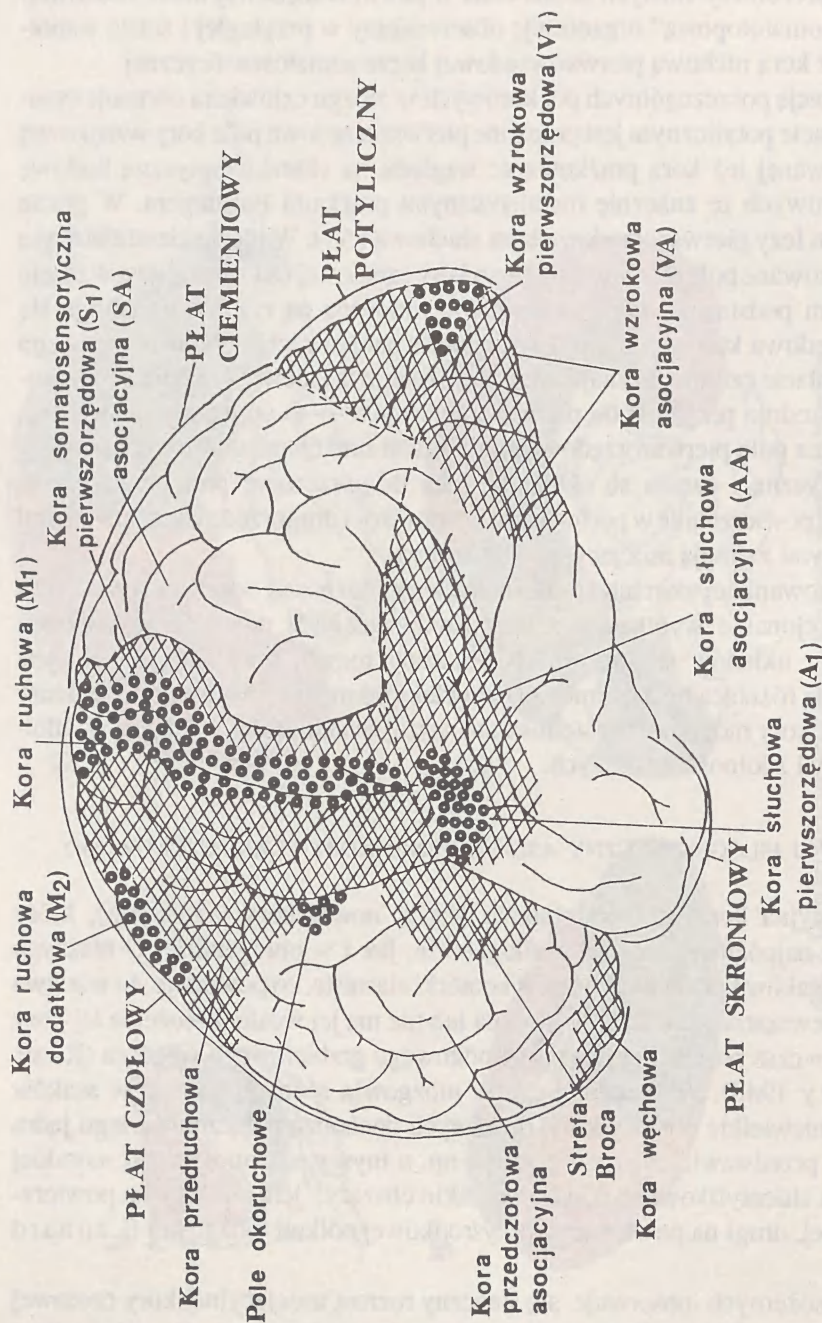
Lokalizację poszczególnych pól korowych w mózgu człowieka obrazuje rysunek 3. W płacie potylicznym jest położone pierwszorzędowe pole kory wzrokowej (V1), nazywanej też korą prążkową ze względu na charakterystyczną budowę warstw korowych ze znacznie rozbudowanymi prążkami Baillarger'a. W płacie skroniowym leży pierwszorzędowa kora słuchowa (A1). W płacie ciemieniowym jest zlokalizowane pole pierwszorzędowej kory czuciowej (S1), natomiast w płacie gruszkowym podstawnej części mózgu (niewidoczna na rysunku) znajduje się pierwszorzędowa kora węchowa. I wreszcie w bardzo rozbudowanym w mózgu człowieka płacie czołowym znajduje się kora ruchowa i niewielkie pole okoruchowe. Bezpośrednio przyległe do pierwszorzędowych — to pola parasensoryczne, które poprzez pola pierwszorzędowe są związane funkcjonalnie z daną modalnością sensoryczną i często są określane jako drugorzędowe pola sensoryczne. Największą powierzchnię w porównaniu z pierwszo- i drugorzędownymi obszarami sensorycznymi zajmują asocjacyjne pola korowe.

Zróżnicowaniu cytoarchitektonicznemu kory mózgowej odpowiada zróżnicowanie funkcjonalne wynikające z bezpośredniego bądź pośredniego dopływu informacji z układów sensorycznych. Znaczny rozwój kory asocjacyjnej jest istotną cechą różniącą budowę mózgu człowieka od mózgu zwierzęcego. Obszary asocjacyjne kory mózgowej są siedliskiem naszej świadomości, inteligencji, zdolności mowy i zdolności twórczych.

ROZWÓJ FILOGENETYCZNY ASOCJACYJNEJ KORY PŁATA CZOŁOWEGO

Asocjacyjna kora czołowa stanowi obszar nowej kory (*neocortex*), który rozwija się najpóźniej zarówno w filogenezie, jak i w ontogenezie. U niższych gatunków ssaków kora ta jest uboga w komórki ziarniste, co powoduje, że warstwa ziarnista wewnętrzna jest słabo widoczna lub nie ma jej wcale. Położenie tej kory określa wówczas projekcja jądra przyśrodkowego grzbietowego wzgórza (Rose i Woolsey 1948). W przedniej części mózgowia różnych gatunków ssaków określono niewielkie obszary kory, do których dochodzą połączenia z tego jądra (rys. 4). U przedstawicieli rzędu gryzoni, np. u myszy, szczura, świnki morskiej czy królika zidentyfikowano nawet dwa takie obszary: jeden leżący na powierzchni bocznej, drugi na powierzchni przyśrodkowej półkuli mózgowej (Leonard 1969).

U mięsożernych obserwuje się znaczny rozrost asocjacyjnej kory czołowej i zróżnicowanie jej na okolicę przedczołową i przedruchową. W mózgu kota obydwa pola tej kory zajmują około 3,5%, a w mózgu psa już 7% całkowitej powierzchni kory mózgowej. Znacznemu rozrostowi podlega przede wszystkim

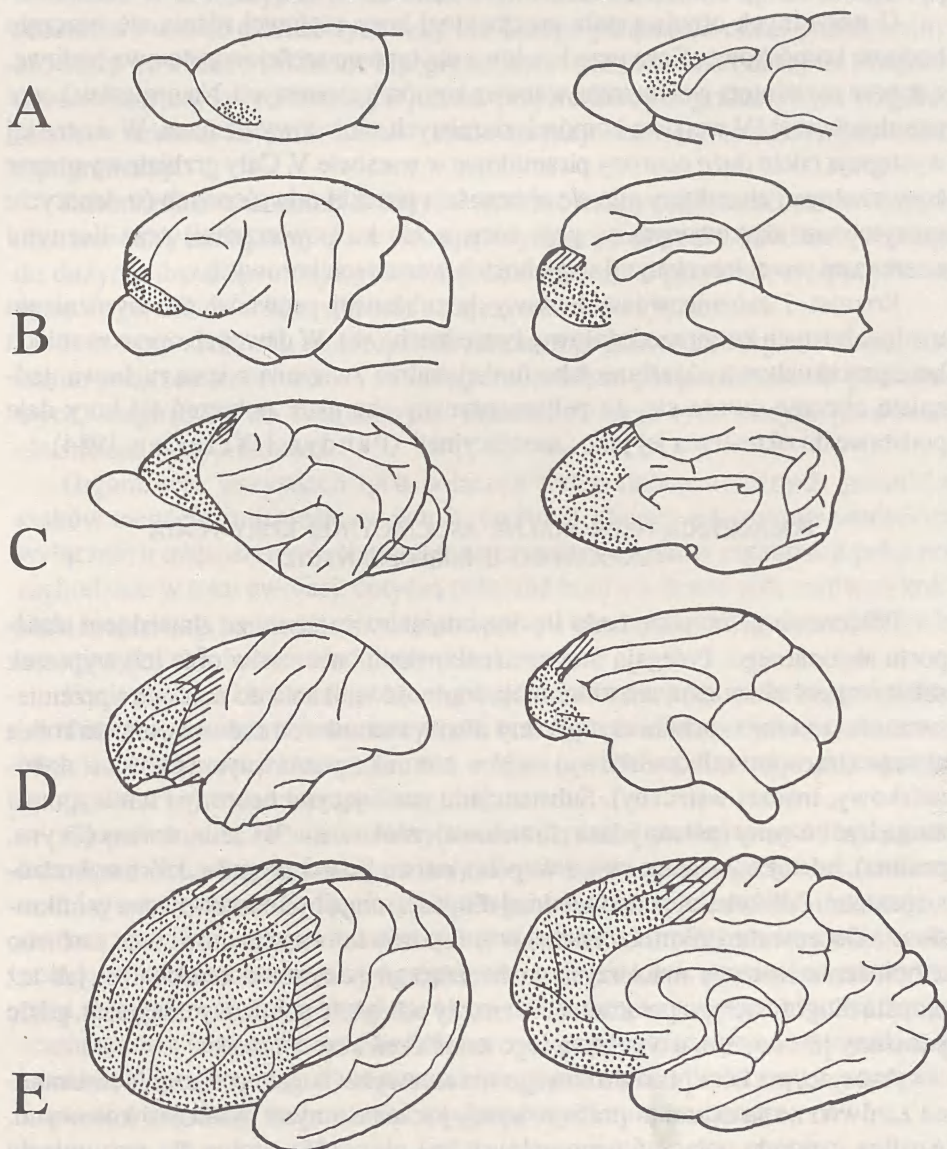


Rys. 3. Mapa kory mózgu człowieka z zaznaczonymi głównymi strefami funkcjonalnymi.

Pierwszorzędowe okolicie sensoryczne (●), parasyensoryczne okolicie korowe (#), asocjacyjne okolicie korowe (białe) (wzorowane na opracowaniu Pandy i Yeterian 1984).

część grzbietowo-boczna kory przedczołowej i przedruchowej, pozostając jednak obszarem dość słabo zróżnicowanym pod względem cytoarchitektonicznym.

U naczelnych asocjacyjna kora czołowa podlega dalszemu rozrostowi. U makaka bezogonowego zajmuje ona około 9% powierzchni korowej, u małp



powierzchnia boczna

powierzchnia przysrodkowa

Rys. 4. Lokalizacja i obszar asocjacyjnej kory czołowej; na schematach mózgowia kilku gatunków ssaków.

A — szczura, B — kota, C — psa, D — makaka bezogonowego, E — małpy człekokształtnej. Kora przedczołowa oznaczona kropkami, kora przedruchowa — kreskami.

człekokształtnych 17%, aby najwyższy stopień rozwoju osiągnąć w mózgu człowieka, gdzie stanowi ona 29% powierzchni korowej. Zwiększeniu ogólnej powierzchni korowej towarzyszy różnicowanie warstw korowych oraz pojawianie się na powierzchni kory czołowej coraz liczniejszych bruzd i zakrętów.

U naczelných obydwu pola asocjacyjnej kory czołowej różnią się znacznie budową komórkową. Kora przedczołowa ma typową sześciowarstwową budowę, z dobrze rozwiniętą wewnętrzną warstwą komórek ziarnistych. Natomiast w korze przedruchowej IV warstwa komórek ziarnistych nie jest wyróżniana. W korze tej występują także duże neurony piramidowe w warstwie V. Cały grzbietowy obszar kory czołowej charakteryzuje się obecnością piramid odwróconych (o dendrycie szczytowym skierowanym w głąb kory, a nie ku powierzchni) oraz licznymi neuronami wrzecionowatymi w głębokich warstwach korowych.

Rozrost i zróżnicowanie budowy komórkowej prowadzi do wyróżnienia u mięsożernych kory przedczołowej i przedruchowej. W dawnych opracowaniach korę przedruchową określano jako funkcjonalnie związaną z korą ruchową, jednakże obecnie uważa się, że polisensoryczny charakter połączeń tej kory daje podstawę do określenia jej jako „asocjacyjnej” (Pandya i Yeterian 1984).

POŁĄCZENIA NEURONALNE ASOCJACYJNEJ KORY PŁATA CZOŁOWEGO U MIĘSOŻERNYCH

Połączenia neuronalne bada się metodami związanymi ze zjawiskiem transportu aksonalnego. Polegają one na „znakowaniu” neuronów oraz ich wypustek substancjami chemicznymi, które mają zdolność wnikania do neuronu i przemieszczania się wraz z ruchem aksoplazmy albo w kierunku od ciała neuronu do końca aksonu (transport odkomórkowy) bądź w kierunku przeciwnym (transport doko-mórkowy, inaczej wsteczny). Substancjami znakującymi neurony i ich wypustki mogą być enzymy (peroksydaza chrzanowa), znakowane ³H aminokwasy (lizyna, prolina), lub też substancje objęte wspólną nazwą fluorochromów, które wzbudzone pasmem fali świetlnej odpowiedniej długości mogą być obserwowane w mikroskopie fluorescencyjnym. Uzyskana w ten sposób informacja mówi nam zarówno o położeniu neuronu macierzystego tworzącego połączenie neuronalne, jak też określa długość owego połączenia, to znaczy odległość pomiędzy miejscem, gdzie położony jest neuron, a obszarem jego zakończeń aksonalnych.

Asocjacyjna kora płata czołowego ma niezwykle bogate połączenia neuronalne zarówno ze strukturami podkorowymi, jak też z innymi okolicami korowymi. Analiza rozkładu połączeń neuronalnych jest niezwykle istotna dla zrozumienia funkcji danego obszaru kory.

Neurony macierzyste projekcji podkorowo-korowej dochodzącej do asocjacyjnej kory czołowej leżą na kilku piętrach ośrodkowego układu nerwowego (Divac i in. 1978, Kosmal i Dąbrowska 1980, Kosmal 1981 a, b, Martinez-Moreno i in. 1987). Najliczniejsze z nich są zlokalizowane w kilku jądrach

struktury zwanej wzgórzem (*thalamus*) stanowiącej część międzymózgowia (*diencephalon*).

Zakończenia aksonalne neuronów niektórych struktur nie rozkładają się równomiernie w asocjacyjnej korze czołowej, lecz dochodzą do ograniczonych jej obszarów tworząc charakterystyczny dla danego połączenia układ przestrzenny. Mówimy wówczas o „układzie topograficznym” połączeń neuronalnych. Połączenia asocjacyjnej kory czołowej z jądrem przyśrodkowym grzbietowym wzgórza (*nucleus medialis dorsalis thalami*) charakteryzuje szczególnie precyzyjny układ topograficzny.

Zakończenia aksonalne z innych struktur mogą rozpraszać się w dużym obszarze kory mózgowej nie wykazując wyraźnej topografii. Źródłem projekcji do dużych obszarów asocjacyjnej kory czołowej są na przykład, niespecyficzne jądra wzgórza linii środkowej oraz miejsca sinawego i jąder szwu.

Pola kory czołowej, do których dochodzą topograficznie zorganizowane aferentne połączenia neuronalne, są zazwyczaj źródłem połączeń korowo–podkorowych, biegnących do tych samych struktur, tworząc tym samym połączenia obustronne (recyprokalne).

Organizacja wszystkich tych połączeń jest podobna u różnych gatunków ssaków niewiele zmieniając się w toku ewolucji, dlatego też zostanie omówiona wyłącznie u mięsożernych. Natomiast najistotniejsze zmiany organizacji połączeń zachodzące w toku ewolucji dotyczą połączeń korowo–korowych, zarówno krótkich, biegnących pomiędzy przyległymi polami korowymi, jak i połączeń długich, „asocjacyjnych”, łączących odległe pola korowe.

Funkcjonalne znaczenie poszczególnych obszarów kory czołowej zależy od lokalizacji ciał neuronów macierzystych będących źródłem projekcji dokorowej. Najwięcej informacji dostarcza nam analiza rozkładu połączeń wykazujących uporządkowany układ topograficzny.

Charakter połączeń neuronalnych ze strukturami podkorowymi i okolicami korowymi świadczy o funkcjonalnej dwudzielności asocjacyjnej kory czołowej w mózgu mięsożernych. Strefa grzbietowa i strefa brzuszna tej kory łączą się ze strukturami o odmiennym znaczeniu funkcjonalnym. Strefa grzbietowa (zarówno pola kory przedczołowej jak też przedruchowej) jest silnie powiązana ze strukturami zaangażowanymi w regulację aktywności ruchowej, w tym również z pierwszorzędową korą ruchową. Strefa brzuszna jest powiązana przede wszystkim ze strukturami podkorowymi i obszarami korowymi układu limbicznego, zaangażowanymi w regulację zachowania emocjonalnego i motywacyjnego,

POŁĄCZENIA Z JĄDREM PRZYŚRODKOWYM GRZBIETOWYM WZGÓRZA

Asocjacyjna kora czołowa jest polem projekcji tego jądra. Uzyskane przez nas wyniki określają topografię recyprokalnych połączeń pomiędzy korą czołową a jądrem przyśrodkowym grzbietowym wzgórza (Kosmal i Dąbrowska 1980, Kosmal 1981 a, b, Stępniewska i Kosmal 1986 a, b).

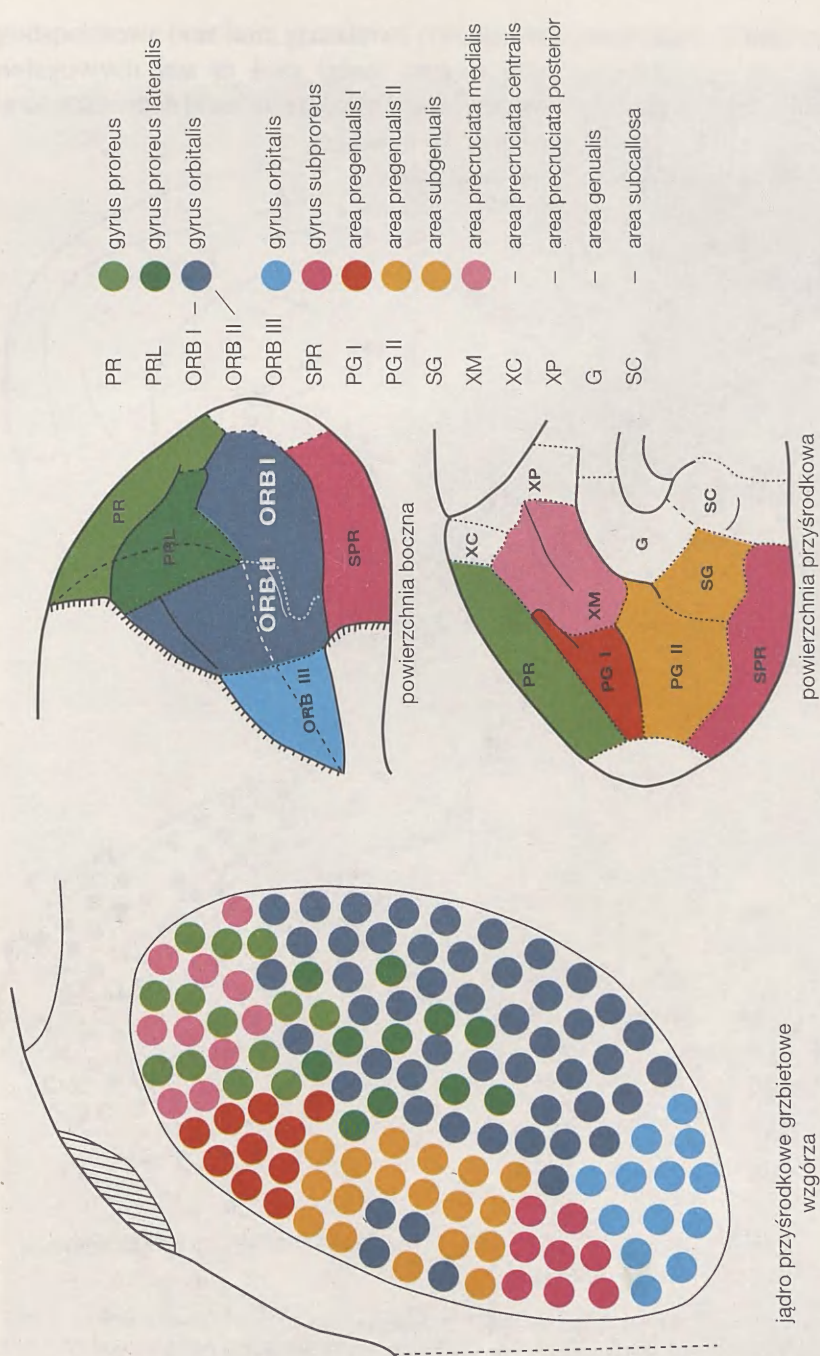
Dane o lokalizacji neuronów macierzystych projekcji dokorowej uzyskano wykonując iniekcje enzymu peroksydazy chrzanowej do niewielkich pól kory czołowej i wyznakowaniu ciał neuronów, których aksony dochodzą do miejsca iniekcji. Analiza rozkładu wstecznie wyznakowanych neuronów (rys. 5) wykazała symetryczny układ projekcji, w której pola korowe, leżące na powierzchni bocznej półkuli mózgowej, otrzymują główną projekcję z części bocznej jądra, natomiast pola korowe powierzchni przyśrodkowej półkuli mózgowej otrzymują połączenia z przyśrodkowej części jądra. Ten prosty układ połączeń jest zaburzony jedynie w środkowej części jądra, gdzie obserwuje się przemieszanie neuronów wysyłających aksony do różnych pól korowych (rys. 5). U naczelnich w obrazie mikroskopowym części przyśrodkowej jądra dominują duże, intensywnie barwiące się neurony. Stąd często segment przyśrodkowy określa się jako „część wielkokomórkową”. U niższych gatunków ssaków populacja dużych neuronów jest znacznie uboższa i rozproszona w całym obszarze jądra.

Obraz rozkładu połączeń eferentnych, biegnących od kory do jądra przyśrodkowego grzbietowego wzgórza, uzyskano wykonując iniekcje enzymu do różnych części jądra przyśrodkowego grzbietowego wzgórza i określeniu lokalizacji neuronów macierzystych tych połączeń w korze czołowej. Iniekcje substancji znakujących do przyśrodkowego i bocznego segmentu jądra wzgórzowego ujawniły, że cała strefa brzuszna asocjacyjnej kory czołowej, obejmująca pola korowe leżące zarówno na powierzchni przyśrodkowej jak i bocznej półkuli mózgowej, wysyła projekcję do segmentu przyśrodkowego, natomiast strefa grzbietowa obejmująca pola korowe całej górnej połowy półkuli mózgowej (powierzchni przyśrodkowej, grzbietowej i bocznej) — do bocznego segmentu tego jądra (rys. 6).

Rozkład tych połączeń określa więc granice obu stref asocjacyjnej kory czołowej, wyznaczając równocześnie niewielkie pole przejściowe, gdzie ma miejsce konwergencja obu projekcji. Neurony macierzyste tych projekcji są położone w głębokich warstwach korowych V i VI (fot. 1).

Na podstawie topografii połączeń pomiędzy asocjacyjną korą czołową a jądrem przyśrodkowym grzbietowym wzgórza dzielimy to jądro na dwa segmenty, analogiczne do podziału kory na strefy. Jądro przyśrodkowe grzbietowe ma charakter asocjacyjny, a więc dopiero znajomość projekcji aferentnych, dochodzących do niego ze struktur układów funkcjonalnych, określa rodzaj wpływu tego jądra na funkcjonowanie stref korowych (Stępniewska i Kosmal 1986a, b, 1989).

Neurony leżące w limbicznych strukturach podkorowych, takich jak przednie jądro węchowe, guzek węchowy, jądro pasma przekątnego, ciało migdałowe oraz przegroda, wysyłają aksony do segmentu przyśrodkowego jądra, który z kolei ma połączenie ze strefą brzuszną asocjacyjnej kory przedczołowej. Ten sam segment jądra otrzymuje ponadto połączenia z pól korowych leżących w brzusznej części półkul mózgowych na powierzchniach bocznych i przyśrodkowych, określanych jako korowe obszary limbiczne. Są to przyśrodkowo-brzusznie położone okolice

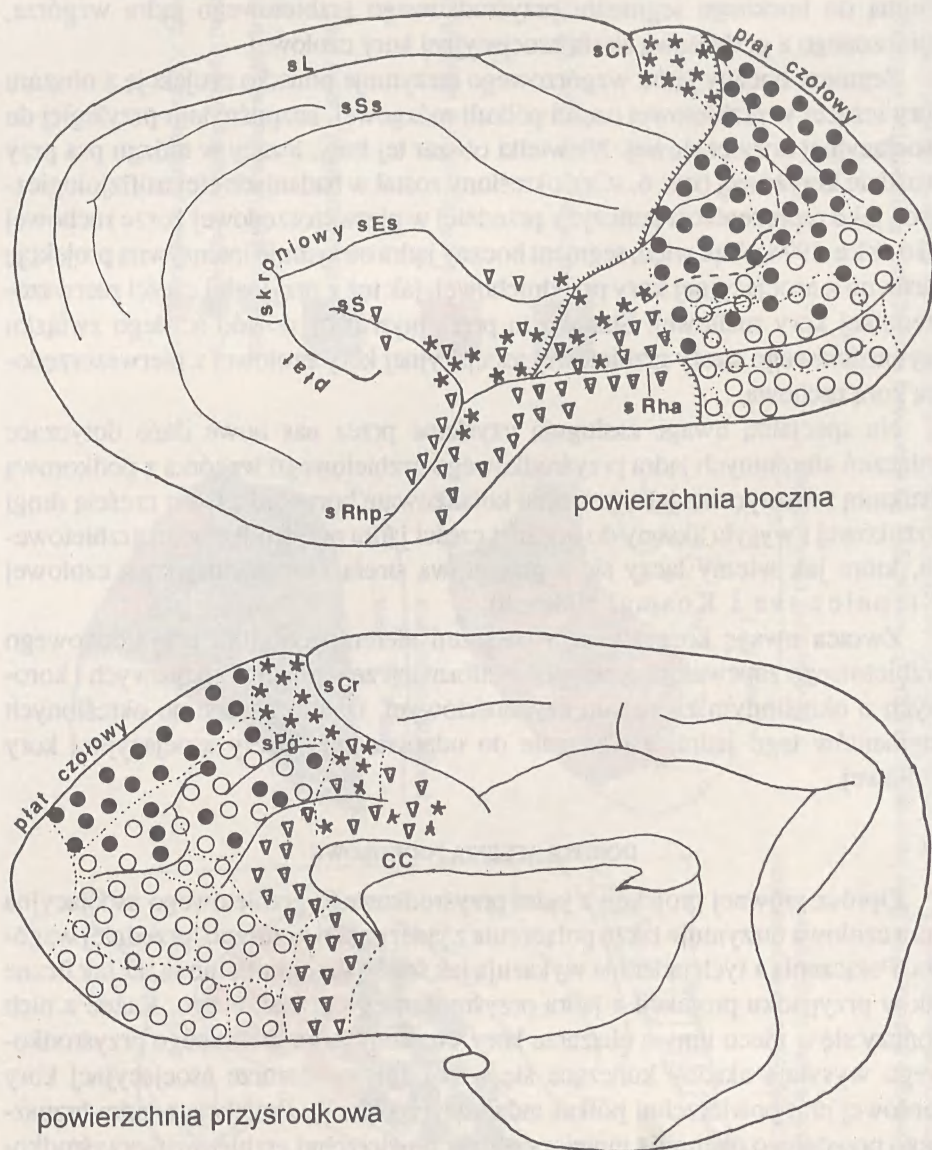


Rys. 5. Rozkład połączeń aferentnych z jądra przysiodkowego grzbietowego wzgórze do asocjacyjnej kory czołowej mózgu psa. Jednakowymi kolorami oznaczono lokalizację neuronów macierzystych w jądrze przysiodkowym grzbietowym oraz obszar zakończeń aksonalnych w asocjacyjnej korze czołowej (z materiałów własnych).



Fot. 1. Mikrofotografia neuronów macierzystych projekcji korowo-wzgórzowej zlokalizowanych w warstwie V kory przedczołowej powierzchni przyśrodkowej półkul mózgowych psa (materiały własne).

podspoidłowe oraz kora gruszkowa (rys. 6). Na powierzchniach bocznych półkul mózgowych jest to kora tylnej części zakreću oczodołowego oraz kora leżąca w obu ścianach przedniej bruzdy węchowej (rys. 6, sRha).



Rys. 6. Lokalizacja dwóch stref asocjacyjnej kory czołowej oraz obszarów korowych wysyłających projekcje do jądra przysrodkowego grzbietowego wzgórza na powierzchni bocznej i powierzchni przysrodkowej.

Strefa grzbietowa (●), strefa brzuszna (○), kora przedruchowa i pole reprezentacji kończyny przedniej pierwszorzędkowej kory ruchowej (★), kora limbiczna (Δ), (z pracy Stępniewskiej i Kosmał 1986).

Związek ze strukturami odpowiedzialnymi za zachowanie ruchowe zachodzi poprzez połączenia aferentne neuronów leżących w strukturach podkorowych, takich jak istota czarna, jądro wewnątrzodnogowe oraz jądra mózdzku. Ich aksony biegną do bocznego segmentu przyśrodkowego grzbietowego jądra wzgórza, połączonego z grzbietową strefą asocjacyjnej kory czołowej.

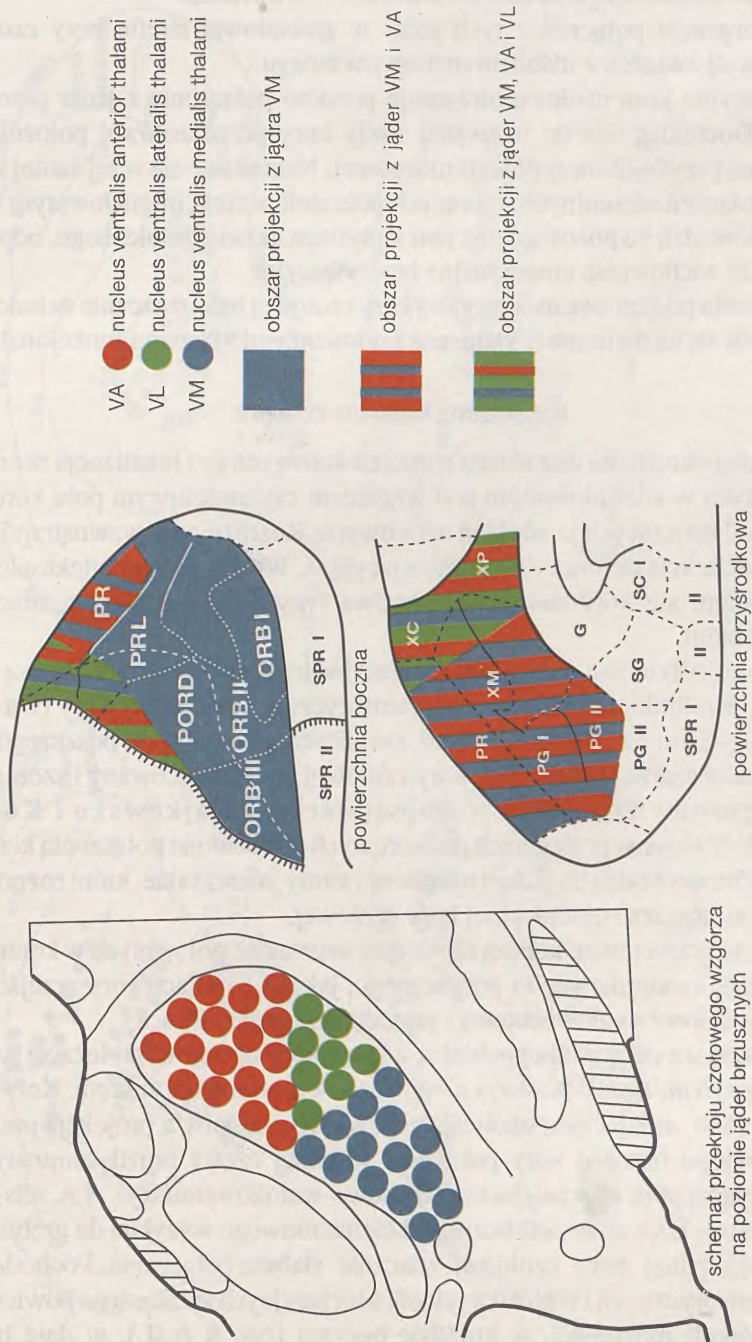
Segment boczny jądra wzgórzowego otrzymuje ponadto projekcję z obszaru kory leżącej w grzbietowej części półkuli mózgowej, bezpośrednio przyległej do asocjacyjnej kory czołowej. Niewielki obszar tej kory, leżący w mózgu psa przy bruździe krzyżowej (rys. 6, sCr), określony został w badaniach elektrofizjologicznych jako reprezentacja kończyny przedniej w pierwszorzędowej korze ruchowej (Górska 1974). Tak więc, segment boczny jądra otrzymuje intensywną projekcję zarówno z asocjacyjnej kory przedruchowej, jak też z przyległej części pierwszorzędowej kory ruchowej. Stanowi to przekonujący dowód ścisłego związku czynnościowego strefy grzbietowej asocjacyjnej kory czołowej z pierwszorzędową korą ruchową.

Na specjalną uwagę zasługują uzyskane przez nas nowe dane dotyczące połączeń aferentnych jądra przyśrodkowego grzbietowego wzgórza z podkorową strukturą sensoryczną, jaką jest ciało kolankowate boczne. Jest ono częścią drogi wzrokowej i wysyła aksony do bocznej części jądra przyśrodkowego grzbietowego, które jak wiemy łączy się z grzbietową strefą asocjacyjnej kory czołowej (Stępniewska i Kosmal 1986a, b).

Zwraca uwagę konsekwencja połączeń aferentnych jądra przyśrodkowego grzbietowego zapewniająca przepływ informacji ze struktur podkorowych i korowych o określonym znaczeniu czynnościowym. Dochodzą one do określonych segmentów tego jądra, a następnie do odpowiedniej strefy asocjacyjnej kory czołowej.

INNE POŁĄCZENIA PODKOROWE

Oprócz głównej projekcji z jądra przyśrodkowego grzbietowego asocjacyjna kora czołowa otrzymuje także połączenia z jąder części brzuszno-przedniej wzgórza. Połączenia z tych jąder nie wykazują tak ścisłej topografii, nie są też tak liczne jak w przypadku projekcji z jądra przyśrodkowego grzbietowego. Każde z nich kończy się w nieco innym obszarze kory. Neurony jądra brzuszno-przyśrodkowego wysyłają aksony kończące się w rozległym obszarze asocjacyjnej kory czołowej obu powierzchni półkul mózgowych (rys. 7). Projekcja z jądra brzuszno-przedniego obejmuje mniejszy obszar powierzchni grzbietowo-przyśrodkowej asocjacyjnej kory przedczołowej i przedruchowej, skupiając się głównie w korze przedruchowej. Neurony jądra brzuszno-bocznego wzgórza są głównymi źródłami połączeń biegnących do przyległej kory ruchowej, ale obejmują projekcją również grzbietowo-tylne pola asocjacyjnej kory czołowej (rys. 7). Połączenia dochodzące do tych jąder (przede wszystkim do brzuszno-przedniego



Rys. 7. Rozkład połączeń aferentnych z jąder brzusnych wzgórza do asocjacyjnej kory czołowej w mózgu psa. Jednakowymi kolorami zaznaczono lokalizację neuronów macierzystych w jądrach wzgórza oraz obszar ich zakończeń w asocjacyjnej korze czołowej (z materiałów własnych).

i bocznej) ze struktur układu pozapiramidowo-mózdkowego włączają je do układu odpowiedzialnego za zachowanie ruchowe zwierząt.

Konwergencja połączeń z tych jąder w grzbietowej strefie kory czołowej potwierdza jej związek z układem ruchowym mózgu.

Asocjacyjna kora czołowa otrzymuje ponadto połączenia z jąder przednich wzgórz. Dochodzą one do brzusznej strefy kory przedczołowej położonej na powierzchni przyśrodkowej półkuli mózgowej. Nakładanie się w tej samej strefie korowej połączeń aferentnych, biorących początek w ciele migdałowatym i podwzgórz dowodzi, że pozostaje ona pod wpływem układu limbicznego, odpowiedzialnego za zachowanie emocjonalne i motywacyjne.

Połączenia podkorowe asocjacyjnej kory czołowej jednoznacznie świadczą, że kora ta dzieli się na dwie strefy związane z odmiennymi układami funkcjonalnymi.

POŁĄCZENIA KOROWO-KOROWE

Podstawą określenia charakteru połączeń korowych jest lokalizacja neuronów macierzystych w zdefiniowanym pod względem czynnościowym polu korowym oraz długość tworzących je włókien nerwowych. Rozróżniamy wewnątrzpółkulowe połączenia krótkie oraz długie (asocjacyjne). Wraz z cytoarchitektonicznym różnicowaniem się kory mózgowej obydwa typy połączeń ulegają znacznym przeobrażeniom.

Wewnątrzpółkulowe połączenia asocjacyjne u mięsożernych (pochodzą z limbicznych i paralimbicznych oraz z parasensorycznych pól nowej kory (Cavada i Reinoso-Suarez 1985). Rozkład zakończeń aksonalnych poszczególnych projekcji na obszarze asocjacyjnej kory czołowej jest zróżnicowany i szczególnie dobrze rozpoznany w badaniach mózgu psa (Markow-Rajkowska i Kosmal 1987). Podobnie jak w projekcjach podkorowych wyróżniono połączenia korowo-korowe, które dochodzą do jednej określonej strefy jak też takie, które rozpraszają się w dużym obszarze asocjacyjnej kory czołowej.

W strefie grzbietowej, kończą się aksony neuronów położonych w korze płata skroniowego, ciemieniowego i potylicznego, jak też w polach kory przejściowej (*mesocortex*), kory okołowęchowej i przyhipokampalnej (rys. 8).

Najliczniejsze połączenia pochodzą z kory płata skroniowego leżące w głębi bruzdy *ektosylvius* (rys. 8 A, sEs) i mniej liczne z powierzchni zakrętu. Kora ta jest określana jako asocjacyjna okolica słuchowa. Nieco słabsza projekcja pochodzi z niewielkiego obszaru kory położonej w tylnej części bruzdy *suprasylvius*, odpowiadającej polu asocjacyjnemu słuchowo-wzrokowemu (rys. 8 A, sSs-tył).

Pola nowej kory płata potylicznego i ciemieniowego wysyłają do grzbietowej strefy asocjacyjnej kory czołowej znacznie słabsze połączenia. Pochodzą one z somatosensorycznych i wzrokowych pól asocjacyjnych leżących na powierzchni bocznej półkuli mózgowej, w bruzdzie bocznej (rys. 8 A, sL), w dnie bruzdy położonej poniżej (rys. 8 A, sSs) oraz na powierzchni przyśrodkowej, w bruzdach górnej części półkuli (rys. 8 A, sPl, ssPl). Projekcja ta kończy się głównie w okolicy

przedruchowej, a w mniejszym stopniu w korze przedczołowej. Słaba projekcja dochodzi ponadto do strefy brzusznej z kory okołowąchowej (rys. 8 A, sRhp). Wbrew nazwie, kora ta została zidentyfikowana jako asocjacyjna kora wzrokowa. Wszystkie wymienione pola korowe mają charakter asocjacyjny, a ich połączenia podlegają konwergencji w grzbietowej strefie asocjacyjnej kory czołowej.

Brzuszna strefa asocjacyjnej kory czołowej najbardziej charakterystyczną projekcję otrzymuje z obszarów przejściowej kory limbicznej (rys. 8 A). Są to: podspoidłowe pole korowe leżące na granicy z korą przedczołową na przyśrodkowej powierzchni półkuli oraz przednia i środkowa część kory gruszkowej. Ta ostatnia jest jedynym pierwszorzędowym obszarem kory sensorycznej bezpośrednio połączonym z asocjacyjną korą czołową.

Chociaż w strefie grzbietowej asocjacyjnej kory czołowej mięsożernych obserwujemy konwergencję połączeń sensorycznych, to jednak w połączeniach korowo-korowych dominują związki ze starszymi filogenetycznie polami kory limbicznej i paralimbicznej. Świadczą o tym również połączenia, których aksony są rozproszone w dużych obszarach obu wyróżnionych stref. Intensywna niespecyficzna projekcja pochodzi z paralimbicznej kory wyspowej położonej w obszarze bruzdy i w przedniej części zakrętu Sylwiusza (rys. 8 B, sS). Źródłem rozproszonych połączeń aferentnych do asocjacyjnej kory czołowej jest również kora zakrętu obręczy leżąca na powierzchni przyśrodkowej półkuli mózgowej do przodu i powyżej spoidła wielkiego mózgu (rys. 8 B, cc). Kora zakrętu obręczy zaopatruje cały obszar asocjacyjnej kory czołowej, jednakże obserwuje się silniejsze powiązania jej części przedniej z brzusznie położoną korą przedczołową, a środkowej — z grzbietową strefą asocjacyjnej kory czołowej.

W połączeniach korowo-korowych, podobnie jak w rozkładzie połączeń podkorowych, na granicy obu wydzielonych stref istnieją niewielkie obszary kory przejściowej. Dochodzi tam do konwergencji charakterystycznych projekcji korowych stanowiących o dwudzielności asocjacyjnej kory czołowej mięsożernych. Fakt ten z pozoru mało ważny, w dalszym rozwoju kory mózgowej prowadzi do powstania obszarów asocjacyjnych o wysokim stopniu konwergencji połączeń mających zasadnicze znaczenie w rozwoju specyficznych pól funkcjonalnych mózgu naczelnych.

Krótkie, obustronne połączenia korowo-korowe łączą przyległe pola korowe. Najsilniej łączą się pola tej samej strefy, podporządkowując się podziałowi określonemu przez rozkład połączeń. Znacznie słabiej są połączone pola różnych stref nawet w obszarach bezpośrednio przyległych (Rajkowska i Kosmal 1988).

Silne krótkie połączenia wewnątrzkorowe wiążą pola grzbietowej strefy kory przedczołowej i przedruchowej leżące w ścianach bardzo głębokiej w mózgu mięsożernych bruzdy przedsylwialnej (fPs, rys. 8 A i B). Kora przedruchowa jest z kolei połączona z korą ruchową, tworząc sekwencyjny układ krótkich połączeń korowych (Kosmal i in. 1984). Łącznie z opisywanymi poprzednio połączeniami biegnącymi poprzez jądro przyśrodkowe grzbietowe, stanowią one morfologiczne

podłoże bardzo istotnych związków funkcjonalnych asocjacyjnej kory czołowej z pierwszorzędową korą ruchową.

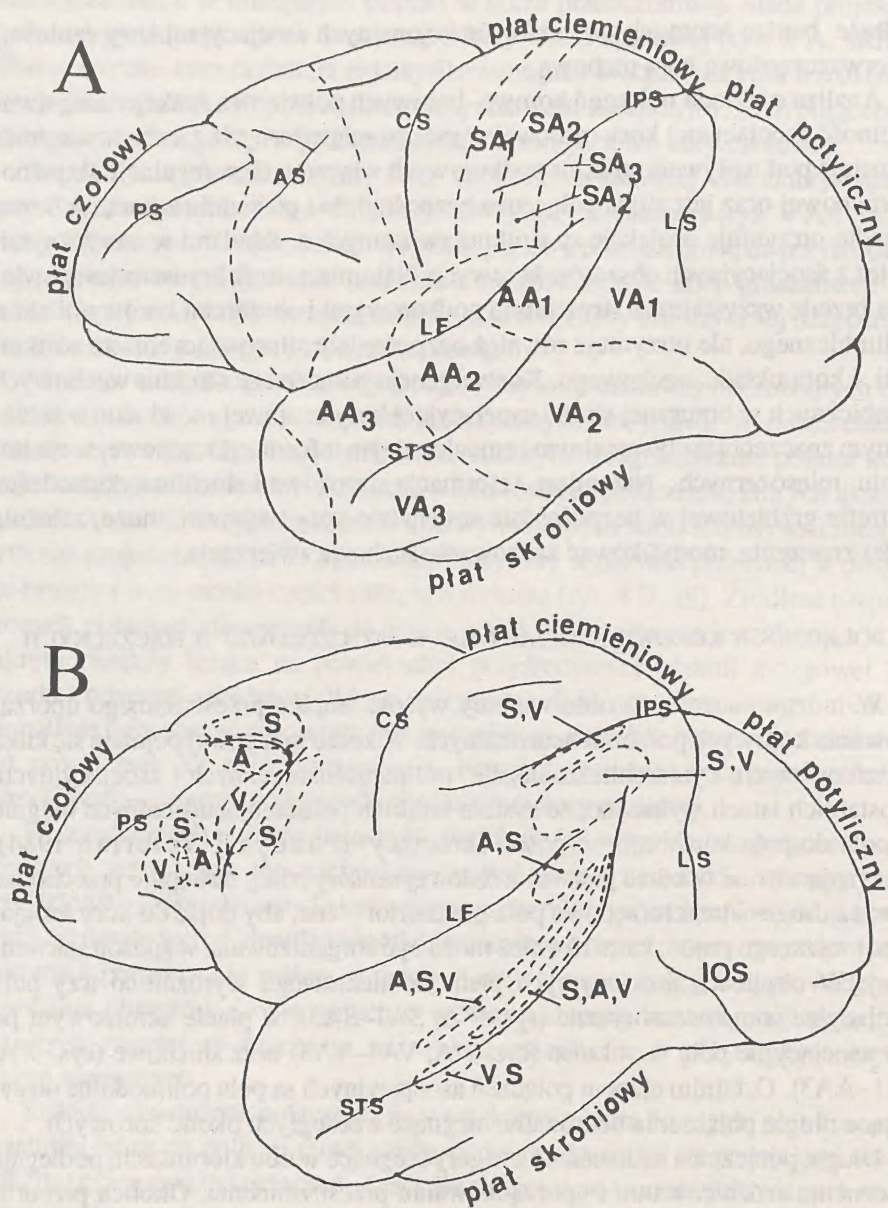
Analiza rozkładu połączeń korowo–korowych potwierdza funkcjonalną dwudzielność asocjacyjnej kory czołowej w mózgu mięsożernych. Grzbietowa strefa pozostaje pod wpływem struktur podkorowych włączonych w regulację aktywności ruchowej oraz jest silnie połączona bezpośrednio i pośrednio z korą ruchową. Ponadto otrzymuje projekcję ze struktur związanych z układami sensorycznymi, jak też z asocjacyjnych obszarów korowych. Natomiast strefa brzuszna jest powiązana przede wszystkim ze strukturami podkorowymi i obszarami korowymi układu limbicznego, ale otrzymuje również bezpośrednie silne połączenia ze strukturami i korą układu węchowego. Konwergencja połączeń ze struktur węchowych i limbicznych w brzusznej strefie asocjacyjnej kory czołowej mówi nam o szczególnym znaczeniu motywacyjnym i emocjonalnym informacji węchowej w zachowaniu mięsożernych. Natomiast informacja wzrokowa i słuchowa dochodząca w strefie grzbietowej w bezpośrednie sąsiedztwo kory ruchowej, może, zależnie od jej znaczenia, modyfikować zachowanie ruchowe zwierzęcia.

POŁĄCZENIA KOROWE ASOCJACYJNEJ KORY CZOŁOWEJ U NACZELNYCH

W mózgu naczelnych obserwujemy wysoki stopień przestrzennego uporządkowania korowych połączeń neuronalnych. W korze mózgowej pojawia się kilka zróżnicowanych cytoarchitektonicznie pól parasensorycznych i asocjacyjnych. W ostatnich latach wykazano, że system krótkich połączeń neuronalnych biegnie od pola do pola korowego w sposób „kroczący” (Pandya i Yeterian 1984). Zaczynają się one w korze pierwszorzędowej sensorycznej, następnie przechodzą poprzez drugo- i trzeciorzędowe pola parasensoryczne, aby dojść do kory asocjacyjnej wyższego rzędu, która również może być zorganizowana w sposób sekwencyjny. W okolicach asocjacyjnych płata ciemieniowego wyróżniono trzy pola asocjacyjne somatosensoryczne (rys. 9 A, SA1–SA3), w płacie skroniowym po trzy asocjacyjne pola wzrokowe (rys. 9 A, VA1–VA3) oraz słuchowe (rys. 9 A, AA1–AA3). Ostatnim etapem połączeń asocjacyjnych są pola polimodalne otrzymujące długie połączenia neuronalne biegnące z odległych okolic korowych.

Długie połączenia neuronalne, z reguły biegnące w obu kierunkach, podlegają znacznemu zróżnicowaniu i uporządkowaniu przestrzennemu. Okolica przedczerwowa asocjacyjnej kory czołowej jest powiązana przede wszystkim z asocjacyjnymi polami pierwszego rzędu. Jej część leżąca do tyłu od bruzdy łukowatej (rys. 9 A, AS) jest połączona z pierwszorzędowym polem asocjacyjnym kory somatosensorycznej (rys. 9 A, SA1) położonym w płacie ciemieniowym, natomiast część leżąca w przodzie bruzdy — z pierwszorzędowym obszarem asocjacyjnej kory słuchowej (rys. 9, AA1) płata skroniowego.

Okolica przedczołowa jest związana z asocjacyjnymi polami wyższego rzędu oraz z korą paralimbiczną w sposób przestrzennie uporządkowany. Kora przed-



Rys. 9 A. Lokalizacja obszarów asocjacyjnych zaznaczonych (przerwaną kreską) na schematach powierzchni bocznej mózgowia małpy.

SA1–SA3 — pola asocjacyjne somatosensoryczne; AA1–AA3 — pola asocjacyjne słuchowe; VA1–VA3 — pola asocjacyjne wzrokowe.

B. Lokalizacja pól polimodalnych w płacie ciemieniowym, potylicznym i skroniowym i czołowym powierzchni bocznej mózgowia małpy zaznaczone przerywanymi kreskami.

A — modalność słuchowa; V — wzrokowa; S — somatosensoryczna. AS — bruzda łukowa, CS — środkowa, LF — szczelina boczna, PS — bruzda główna, STS — skroniowa górna (z pracy Pandya i Yeterian 1984).

czołowa powierzchni grzbietowo-bocznej położona powyżej bruzdy łukowatej jest połączona z asocjacyjnymi polami somatosensorycznymi SA2, SA3 tylnej części płata ciemieniowego oraz z korą tak zwanego wieczka ciemieniowego w obszarze bruzdy śródciemieniowej (rys. 9 A, B, IPS). Pole korowe położone nieco bardziej do przodu łączy się z drugorzędową korą asocjacyjną słuchową AA2 płata skroniowego, podczas gdy przednia kora przedczołowa leżąca poniżej bruzdy głównej (rys. 9 A, Ps) jest połączona z drugorzędową korą wzrokową VA2 brzusznej części płata skroniowego. I wreszcie, kora przedczołowa części podstawnej mózgowia (kora oczodołowa) oraz powierzchni przyśrodkowej jest połączona z trzeciorzędowymi polami słuchowymi AA3 oraz wzrokowym VA3. Widzimy, że w mózgu naczelnych połączenia związane z przepływem informacji sensorycznej są znacznie bogatsze i obejmują swym zasięgiem znacznie większy obszar asocjacyjnej kory czołowej, niż miało to miejsce u niższych gatunków ssaków.

Układ przestrzenny połączeń kory przedczołowej z korą okołolimbiczną reflektuje podział kory przedczołowej na strefę grzbietową i brzuszną. Strefa grzbietowa jest połączona z korą zakrętu obręczy, natomiast brzuszna — ze skrajnie przednią częścią (tzw. biegunem) płata skroniowego, obszarem okołowęchowym i zakrętem przyhipokampalnym.

Jednakże zasadniczo nową cechą rozwoju asocjacyjnej kory czołowej w mózgu naczelnych jest pojawienie się pól polimodalnych. Na styku jednomodalnych pól asocjacyjnych zidentyfikowano obszary korowe, w których ma miejsce konwergencja połączeń sensorycznych więcej jak jednej modalności. Takie obszary polimodalne zlokalizowano w kilku miejscach kory mózgowej: w płatach czołowym i skroniowym, na styku płata ciemieniowego i potylicznego (rys. 9 B) oraz w obszarze przyhipokampalnym kory płata gruszkowatego położonym w podstawnej części mózgowia. Dwa z nich są położone na obszarze asocjacyjnej kory czołowej.

Pierwszy obszar polimodalny płata czołowego jest zlokalizowany na obszarze kory przedruchowej, wokół bruzdy łukowatej (rys. 9 B, AS). Do obszaru tego dochodzą połączenia z pierwszorzędowych pól asocjacyjnych związanych z modalnością słuchową AA1, somatosensoryczną SA1 i wzrokową VA1. W miejscu styku obszarów projekcji tworzy się niewielkie pole konwergencji połączeń wszystkich trzech modalności.

Drugi obszar polimodalny leży na bocznej powierzchni kory przedczołowej, poniżej bruzdy głównej (rys. 9 B, PS). Konwergencji podlegają połączenia z drugorzędowych pól asocjacyjnych tych samych trzech modalności: AA2, SA2 i VA2. Niezwykle ważną cechą czołowych pól polimodalnych stanowią bezpośrednie połączenia z polimodalnymi obszarami innych części kory, jak też z układem limbicznym.

Pola polimodalne stanowią więc obszary integracji przetworzonej informacji ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego organizmu.

PORÓWNANIE ORGANIZACJI POŁĄCZEŃ NEURONALNYCH U MIĘSOŻERNYCH I NACZELNYCH

Nasze wyniki sugerują, że w strefie grzbietowej asocjacyjnej kory czołowej mięsożernych możemy obserwować początki procesu konwergencji połączeń polimodalnych. W stosunku do naczelnych organizacja tych połączeń wykazuje dwie podstawowe różnice: 1) zakończenia aksonalne neuronów należących do różnych systemów sensorycznych biegną zarówno poprzez połączenia podkorowo–korowe (wzrokowe, węchowe), jak też połączenia korowo–korowe (słuchowe, węchowe), oraz 2) kończą się w dużych obszarach każdej ze stref asocjacyjnej kory czołowej w sposób znacznie bardziej rozproszony niż u naczelnych. W asocjacyjnej korze mózgu psa konwergencji podlegają przede wszystkim połączenia biorące początek w strukturach związanych z układami ruchowym i limbicznym (Stępniewska i Rajkowska 1989). Konwergencja ta ma miejsce w strefach przejściowych położonych na styku stref korowych, wyznaczonych przez rozkład charakterystycznych projekcji.

W asocjacyjnej korze płata czołowego naczelnych obserwuje się sekwencyjne uszeregowanie krótkich połączeń korowych pomiędzy zróżnicowanymi cytoarchitektonicznie i funkcjonalnie polami korowymi oraz wysoki stopień konwergencji połączeń sensorycznych, skupionych w niewielkich obszarach korowych — polach polimodalnych, zlokalizowanych w kilku miejscach kory mózgowej. Pola te są połączone ze sobą obustronnymi połączeniami asocjacyjnymi z równoczesnym zachowaniem silnych związków z obszarami limbicznymi oraz korą ruchową. Dzięki takiemu kierunkowi rozwoju połączeń korowych mogły powstać w mózgu człowieka wysoko wyspecjalizowane „ośrodki” funkcjonalne, takie jak ośrodki mowy.

Tak więc informacja sensoryczna pochodząca ze środowiska zewnętrznego dociera do kory mózgowej, gdzie w pierwszorzędowej korze sensorycznej podlega opracowaniu pod względem jej podstawowego znaczenia. Częściowo opracowana informacja dochodzi poprzez kolejne połączenia korowe parasensoryczne do asocjacyjnych i w końcu do polimodalnych obszarów integracyjnych, które są również połączone z limbicznymi i paralimbicznymi obszarami korowymi. W korze asocjacyjnej i polach polimodalnych informacje te zostają określone pod względem ich znaczenia emocjonalnego, motywacyjnego oraz podlegają konsolidacji pamięciowej. W końcu, w asocjacyjnej korze czołowej informacje sensoryczne różnych modalności rozpoznające środowisko zewnętrzne oraz informacja z układu limbicznego, mówiąca o stanie wewnętrznym organizmu, podlegają integracji, co przygotowuje organizm do właściwej i zależnej od tych informacji reakcji behawioralnej (Fuster 1984, 1993). Silny i bezpośredni związek asocjacyjnej kory czołowej z pierwszorzędową korą ruchową znajduje swój wyraz

w wykonaniu reakcji ruchowej, której planowanie przypisuje się grzbietowej strefie asocjacyjnej kory czołowej.

ORGANIZATION OF THE FRONTAL LOBE ASSOCIATION CORTEX IN BRAIN

Summary

Enlargement of a brain cortex was accompanied by cytoarchitectonic differentiation of cortical fields and topographic ordering of neuronal connectivity. In lower mammals, the differentiation into cortical layers particularly granular cells into a separate layer IV is less pronounced.

The major changes occur in organization of the distant cortical projections, while afferent connections originating in subcortical structures generally remain similar. In carnivores the topography of frontal association cortex connections suggests a differentiation into two functional areas. The dorsal area, covering prefrontal and premotor cortex, is related to structures responsible for motor activity, as well as receiving connections from distant association sensory fields (auditory, somatosensory, visual). The ventral area receives connections mostly from limbic subcortical and cortical structures that are related to motivational and emotional behavior. Structures of the olfactory system also project to this area.

The main feature of the development of the cortical association areas in primates is its differentiation into several separate cortical fields that are sequentially related by short intracortical connections. In the distant connections, the premotor cortex is related to first-order fields of the other association areas, while the prefrontal cortex is related to association areas of higher order. Polimodal fields are formed where unimodal connections (auditory, visual and somatosensory) undergo intensive convergence together with limbic projections. In the frontal association cortex one of the polimodal field is located in the area of the arcuate sulcus, the other is found below the principal sulcus. A similar organization of connections was the morphological basis for formation of special functional centers in humans.

LITERATURA

- Brodmann K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. J. A. Barth, Leipzig.
- Cavada C., Reinoso-Suarez F., 1985. *Topographical organization of the cortical afferent connections of the prefrontal cortex in the cat*. J. Comp. Neurol., 242, 293–324.
- Divac I., Kosmal A., Bjorklund A., Lindvall O., 1978. *Subcortical projections to the prefrontal cortex in the rat as revealed by the horseradish peroxidase technique*. Neuroscience, 3, 785–796.
- Fuster J. M., 1984. *The prefrontal cortex and temporal integration*. [W:] A. Peters, E. G. Jones (red.), Cerebral cortex, vol. 4, 151–177.
- Fuster J. M., 1993. *Frontal lobes*. Current Opinion in Neurobiology, 3, 160–165.
- Górska T., 1974. *Functional organization of cortical motor areas in adult dogs and puppies*. Acta Neurobiol. Exp., 34, 171–203.
- Kosmal A., Dąbrowska J., 1980. *Subcortical connections of the prefrontal cortex in dog's brain. Afferents to the orbital gyrus*. Acta Neurobiol. Exp., 40, 593–608.
- Kosmal A., 1981a. *Subcortical connections of the prefrontal cortex in dog's brain. Afferents to the preorel gyrus*. Acta Neurobiol. Exp., 41, 69–85.
- Kosmal A., 1981b. *Subcortical connections of the prefrontal cortex in dog's brain. Afferents to the medial cortex*. Acta Neurobiol. Exp., 41, 339–356.

- Kosmal A., Markow G., Stępniewska I., 1984. *The presylvian cortex as a transitional prefronto-motor zone in dog*. Acta Neurobiol. Exp., 44, 105–117.
- Leonard C. M., 1969. *The prefrontal cortex in the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections*. Brain Res., 12, 321–343.
- Markow-Rajkowska G., Kosmal A., 1987. *Organization of cortical afferents to the frontal association cortex in dogs*. Acta Neurobiol. Exp., 47, 137–161.
- Martinez-Moreno E., Llamas A., Avendano C., Renes E., Reinoso-Suarez F., 1987. *General plan of the thalamic projections to the prefrontal cortex in the cat*. Brain Res., 407, 17–26.
- Pandya D. N., Yeterian E. H., 1984. *Architecture and connections of cortical association areas*. [W:] A. Peters, E. G. Jones (red.), Cerebral Cortex, vol. 4, 3–61.
- Rajkowska G., Kosmal A., 1988. *Intrinsic connections and cytoarchitectonic data of the frontal association cortex in the dog*. Acta Neurobiol. Exp., 48, 169–192.
- Rose J. E., Woolsey C. N., 1948. *The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat*. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 27, 210–232.
- Stępniewska I., Kosmal A., 1986a. *Distribution of mediodorsal thalamic nucleus afferents originating in the prefrontal association cortex of the dog*. Acta Neurobiol. Exp., 46, 311–322.
- Stępniewska I., Kosmal A., 1986b. *Subcortical afferents to the mediodorsal thalamic nucleus of the dog*. Acta Neurobiol. Exp., 46, 323–339.
- Stępniewska I., Kosmal A., 1989. *Differential projection from the motor and limbic cortical regions to the mediodorsal thalamic nucleus in the dog*. Acta Neurobiol. Exp., 49, 23–37.
- Stępniewska I., Rajkowska G., 1989. *The sensory projections to the frontal association cortex in the dog*. Acta Neurobiol. Exp., 49, 299–310.

KAZIMIERZ ZIELIŃSKI

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa

WARUNKOWANIE A POWSTAWANIE ASOCJACJI

WSTĘP

Pojęcie asocjacji jest podstawowym terminem, do którego odwołujemy się przy rozpatrywaniu mechanizmów uczenia się i pamięci. Wydaje się, że istota tego pojęcia nie uległa zmianie od czasów Arystotelesa (384–322 p.n.e.). Trwające przez wieki spory dotyczyły głównie charakteru kojarzonych ze sobą elementów i mechanizmu powstawania asocjacji. Ustalenie, jakie elementy podlegają kojarzeniu, w znacznym stopniu przesądza pogląd na temat mechanizmów umożliwiających wstępowanie tych elementów w swoisty związek funkcjonalny. Rozwój biologii molekularnej i jej przenikanie do neurofizjologii, powstanie takich kierunków jak neurobiologia uczenia się i pamięci, kolejny raz ożywiło kontrowersje wokół tych tematów.

Pierwotnie sądzono, że asocjacje wytwarzają się pomiędzy elementami nie poddającymi się już dalszemu podziałowi, a tworzenie kombinacji elementów (idei) jest podstawą uczenia się. Wśród czterech podstawowych praw tworzenia asocjacji Arystoteles wymieniał bliskość, bezpośrednie sąsiedztwo dwóch elementów w czasie. Ta zasada bliskości (contiguity principle) została przeniesiona przez wieki, rozwinięta przez brytyjskich empirystów, a zwłaszcza przez Johna Locke (1632–1704) i Dawida Hume (1711–1776) i zaadoptowana przez twórców współczesnych badań nad zachowaniem się zwierząt i ludzi. Zasada ta zachowuje swoje znaczenie również i w neurobiologii molekularnej, o czym świadczy chociażby poszukiwanie molekularnych detektorów równocześnieści (Figiel i Kaczmarek 1993).

Współcześnie istnieją różne poglądy na temat elementów, pomiędzy którymi wytwarzają się asocjacje. Jeszcze więcej odmiennych poglądów dotyczy mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie asocjacji. Niektóre kontrowersje dotyczące tych problemów zostaną omówione w tym artykule.

WARUNKOWANIE KLASYCZNE (PAWŁOWOWSKIE)

Niewielu badaczy świadomych jest rzeczywistych przyczyn odkrycia przez Iwana P. Pawłowa (1849–1936) odruchów warunkowych. W prowadzonych

przez Pawłowa w badaniach nad fizjologią trawienia, uhonorowanych w 1904 roku Nagrodą Nobla, określano między innymi zależności pomiędzy ilością i jakością zjadanego pokarmu a wydzielaniem soków trawiennych. Wyniki badań były zakłócanie przez czynniki nie mające według ówczesnych wyobrażeń związku z fizjologią trawienia. Dotyczyły one warunków, w których karmiono zwierzęta: w jakiej misce został podany pokarm, przez kogo, w jakim pomieszczeniu i temu podobne. Wykrycie warunków sprzyjających pojawieniu się i ewentualnemu zanikaniu tak zwanego „psychicznego wydzielania śliny” oznaczało odkrycie odruchów warunkowych i zapoczątkowało nowy kierunek w neurofizjologii. Tak więc konieczność zbadania przyczyn szczególnego rodzaju błędu doświadczalnego doprowadziła do jednego z ważniejszych odkryć w fizjologii.

W poprzednim stuleciu neurofizjolodzy pojmowali odruch jako stosunkowo prostą reakcję organizmu na specyficzny bodziec działający na właściwy narząd zmysłowy, wywołujący pobudzenie określonego ośrodka nerwowego, przekazywane następnie do narządu wykonawczego. Przykładem takiego odruchu może być zginanie kończyny po jej ukłuciu. Odruchy były rozpatrywane jako trwałe cechy gatunkowe. Pojęcie asocjacji nie znajdowało zastosowania przy takim pojmowaniu odruchu.

W odróżnieniu od opisanych, odruchy badane przez Pawłowa były nabywane przez poszczególne osobniki dzięki tworzeniu się asocjacji pomiędzy określonym bodźcem obojętnym i bodźcem specyficznym dla danej reakcji odruchowej. Po pewnej liczbie skojarzeń pary bodźców: niespecyficznego (nazywanego bodźcem warunkowym) i specyficznego dla danej reakcji odruchowej (nazywanego bodźcem bezwarunkowym), reakcja odruchowa pojawiała się już na bodziec niespecyficzny. Jeśli zapalenie się lampki poprzedzało podawanie psu pokarmu, to po pewnej liczbie skojarzeń tych dwóch bodźców ślina wydzielala się już po zapaleniu lampki.

Odruchy warunkowe były trwałe przy zachowaniu zasady niezbędnej dla ich wytworzenia. Jeśli natomiast zaprzestawano w ślad za bodźcem warunkowym (conditioned stimulus, CS) stosować bodziec bezwarunkowy (unconditioned stimulus, US), to reakcja warunkowa (conditioned response, CR) stopniowo zanikała, następowało wygaszenie odruchu warunkowego. Odruch warunkowy można było wznowić kojarząc ponownie bodziec warunkowy z bodźcem bezwarunkowym. Jako bodźce warunkowe stosowano w doświadczeniach Pawłowa zapalenie się lampki, różnorodne dźwięki, widok poruszających się przedmiotów, dotyk określonej części ciała. Bodźcami bezwarunkowymi było podanie pokarmu lub wlewanie słabego roztworu kwasu do pyska psa. Miara wielkości reakcji warunkowej była ilość wydzielanej śliny podczas działania bodźca warunkowego.

Występowanie reakcji warunkowej zależy więc od ściśle określonych warunków. Bodziec warunkowy ma znaczenie sygnalizacyjne. Dostarcza on bowiem organizmowi informacji o rychłym pojawieniu się bodźca o istotnym znaczeniu biologicznym. Bodziec warunkowy umożliwia przygotowanie się organizmu do

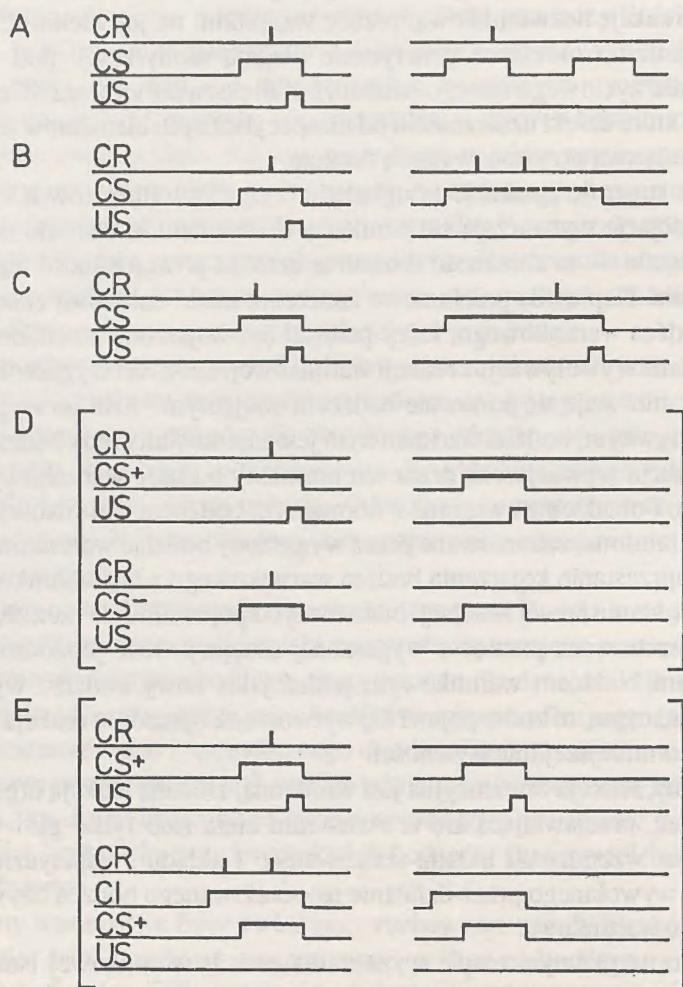
tego bodźca. Zmiana stanu organizmu wywoływana przez bodziec warunkowy wpływa na reakcję bezwarunkową, przede wszystkim na jej wielkość. Tak więc reakcje organizmu określone genetycznie ulegają modyfikacji pod wpływem doświadczenia życiowego danego osobnika. Zwiększa się zmienność reakcji odruchowych, które dzięki uzależnieniu od niespecyficznych elementów środowiska lepiej spełniają swą przystosowawczą funkcję.

Ten opis sugeruje zgodność z poglądami brytyjskich filozofów XVII i XVIII wieków: asocjacje wytwarzają się pomiędzy doznaniem, a warunki określające ich powstawanie — to zbieżność doznań w czasie i powtarzalność tego rodzaju doświadczenia. Naprawdę przełomowe znaczenie miało natomiast zbadanie właściwości bodźca warunkowego, który przestał być kojarzony z bodźcem bezwarunkowym i nie wywoływał już reakcji warunkowej. Otóż taki wygaszony bodziec warunkowy nie staje się ponownie bodźcem obojętnym. Jeśli po wygaszonym, a więc nieaktywnym, bodźcu warunkowym jest zastosowany inny bodziec warunkowy, to reakcja wywoływana przez ten normalny bodziec warunkowy zostanie zmniejszona. Pobudzenie związane z normalnym bodźcem warunkowym zostaje osłabione, stłumione, zahamowane przez wygaszony bodziec warunkowy. Świadczy to, że zaprzestanie kojarzenia bodźca warunkowego z bezwarunkowym prowadzi do powstania nowej asocjacji odmiennej od poprzedniej. Przez dłuższy czas jest jednak zachowana pamięć o wygaszonej asocjacji. Jeśli jednocześnie z nie wzmacnianym bodźcem warunkowym podać jakiś nowy bodziec wywołujący reakcję orientacyjną, to znów pojawi się wytworzona uprzednio reakcja warunkowa, chociaż o mniejszej intensywności.

Jak wiemy, reakcja orientacyjna jest wrodzoną, złożoną reakcją organizmu na nowy bodziec, przejawiającą się w zwróceniu ciała (lub tylko głowy) w jego kierunku oraz wzbudzeniu układu siatkowatego i układu sympatycznego. Stan wzbudzenia wywołanego przez działanie nieoczekiwanego bodźca ożywia wygaszoną reakcję warunkową.

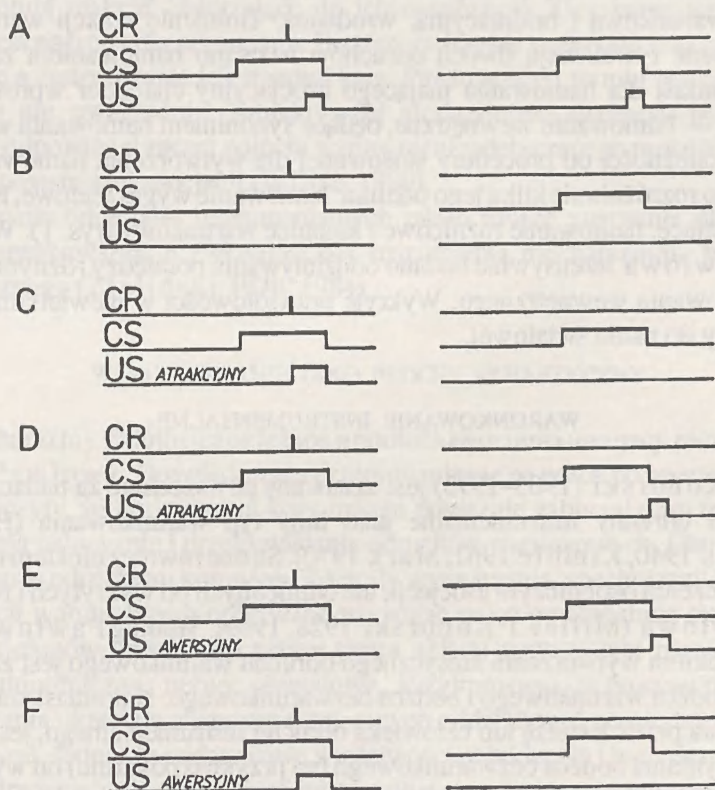
Tak więc na pewnym etapie wygaszania reakcji warunkowej istnieją obok siebie dwie asocjacje: stara — podlegająca osłabieniu i nowa — wytwarzana. Podobnie jak wydzielanie śliny na zapalenie się lampki jest efektem wytworzenia asocjacji między tym bodźcem a pokarmem, tak systematyczne kojarzenie innego bodźca obojętnego (na przykład tonu) z niepodaniem pokarmu prowadzi również do wytworzenia asocjacji, ale przejawiającej się w tłumieniu (hamowaniu) reakcji wydzielania śliny podczas działania tonu. Tłumienie reakcji warunkowej będącej wynikiem wytworzenia asocjacji nazwano hamowaniem warunkowym, nabytym w wyniku treningu.

Istnieje zasadnicza różnica pomiędzy warunkowym hamowaniem reakcji warunkowej a hamowaniem spowodowanym przez zastosowanie bodźca warunkowego jednocześnie z innym, nieoczekiwanym przez zwierzę bodźcem wywołującym reakcję orientacyjną. O ile hamowanie warunkowe jest wynikiem wytworzenia nowej lub modyfikacji poprzedniej asocjacji, to w drugim przypadku tłumienie



Rys. 1. Stosunki czasowe pomiędzy reakcją warunkową (CR), bodźcem warunkowym (CS) i bodźcem bezwarunkowym (US) w różnych rodzajach hamowania wewnętrznego (wg Pawłowa).

A — chroniczne wygaszanie reakcji warunkowej: z lewej strony — próba podczas treningu reakcji warunkowej (CS stosowany razem z US); z prawej strony — kolejne dwie próby wygaszeniowe (CS stosowany bez US). B — ostre wygaszanie reakcji warunkowej: z lewej strony — próba podczas treningu reakcji warunkowej (jak wyżej); z prawej strony — próba wygaszeniowa (CS o przedłużonym działaniu, podawany bez US). C — hamowanie opóźniające: z lewej strony — próba z krótkim odstępem czasu pomiędzy włączeniem CS a podaniem US; z prawej strony — próba z długim odstępem czasu pomiędzy włączeniem CS a podaniem US. D — hamowanie różnicowe. W górnym rzędzie próby pobudzeniowe, w dolnym rzędzie próby hamulcowe. Pobudzeniowy bodziec warunkowy (CS+) jest stosowany łącznie z US niezależnie od wykonania lub braku reakcji warunkowej. Różnicowy bodziec warunkowy (CS-) jest stosowany bez US, niezależnie od wykonania lub braku reakcji warunkowej. E — hamulec warunkowy. W górnym rzędzie próby pobudzeniowe, w dolnym rzędzie — próby hamulcowe. Pobudzeniowy bodziec warunkowy (CS+) jest stosowany łącznie z US, niezależnie od wykonania lub braku reakcji warunkowej. W próbach hamulcowych ten sam bodziec warunkowy (CS+) jest stosowany na tle innego bodźca (CI) bez US, niezależnie od wykonania lub braku reakcji warunkowej. Bodziec, który sygnalizuje, że w danej próbie CS+ nie będzie kojarzony z US jest nazywany hamulcem warunkowym (conditioned inhibitor, CI)



Rys. 2. Stosunki czasowe pomiędzy wykonaniem reakcji warunkowej (CR), działaniem bodźca warunkowego (CS) i zastosowaniem bodźca bezwarunkowego (US) w różnych odmianach odruchów warunkowych. Schematy przedstawione z lewej strony ilustrują stosunki pomiędzy CS i US w przypadku wykonania CR, a z prawej strony — w przypadku nie wykonania reakcji warunkowej.

Odmiany odruchów warunkowych: A — pobudzeniowy klasyczny odruch warunkowy (US stosowany niezależnie od wykonania albo braku CR); B — hamulcowy klasyczny odruch warunkowy (US nie stosowany niezależnie od wykonania albo braku CR); C — ćwiczenie za pomocą nagród (atrakcyjny US podawany jedynie po wykonaniu CR); D — ćwiczenie za pomocą pozbawienia nagrody (atrakcyjny US podawany jedynie po powstrzymaniu się od wykonania CR); E — odruch aktywnego unikania (awersyjny US podawany jedynie po nie wykonaniu CR, co znaczy karanie braku reakcji warunkowej); F — odruch pasywnego unikania (awersyjny US podawany jedynie po wykonaniu CR, co znaczy karanie wykonania reakcji warunkowej).

reakcji wydzielania śliny jest spowodowane rywalizacją pomiędzy dwoma reakcjami: warunkową i orientacyjną, wrodzoną. Tłumienie reakcji warunkowej spowodowane rywalizacją dwóch odruchów nazwano hamowaniem zewnętrznym, natomiast dla hamowania mającego asocjacyjny charakter wprowadzono określenie — hamowanie wewnętrzne, będące synonimem hamowania warunkowego. W zależności od procedury stosowanej dla wytworzenia hamowania wewnętrznego rozróżnia się kilka jego odmian: hamowanie wygaszeniowe, hamowanie opóźniające, hamowanie różnicowe i hamulec warunkowy (rys. 1). W laboratoriach Pawłowa intensywnie badano oddziaływania pomiędzy różnymi odmianami hamowania wewnętrznego. Wykryte prawidłowości w niewielkim stopniu przeniknęły do nauki światowej.

WARUNKOWANIE INSTRUMENTALNE

Jerzy Konorski (1903–1973) jest uznawany powszechnie za badacza, który wyodrębnił odruchy instrumentalne jako inny typ warunkowania (Hilgard i Marquis 1940, Kimble 1961, Marx 1970). Są one również efektem nabytych w doświadczeniu osobniczym asocjacji, ale odmiennych od wykrytych i badanych przez Pawłowa (Miller i Konorski 1928, 1969). Według Pawłowa, jedynym warunkiem wytworzenia klasycznego odruchu warunkowego jest zbieżność w czasie bodźca warunkowego i bodźca bezwarunkowego. Natomiast warunkiem wytworzenia przez zwierzę lub człowieka odruchu instrumentalnego, jest uzależnienie otrzymania bodźca bezwarunkowego (na przykład pokarmu) od wykonania określonej reakcji ruchowej. Reakcją instrumentalną może być także aktywne powstrzymanie się od wykonania określonego ruchu.

W klasycznych odruchach warunkowych jakikolwiek bodziec obojętny, nie mający określonego znaczenia biologicznego, może być kojarzony z jakimkolwiek bodźcem bezwarunkowym i charakter reakcji warunkowej jest określony zawsze przez stosowany bodziec bezwarunkowy. Natomiast w odruchach instrumentalnych reakcja warunkowa jest z reguły odmienna od reakcji wywołanej przez bodziec bezwarunkowy. Można wytworzyć przeciwstawne reakcje instrumentalne przy stosowaniu tego samego bodźca bezwarunkowego. Reakcją instrumentalną psa umożliwiającą otrzymanie pokarmu może być kładzenie łapy na karmnik, a na inny bodziec warunkowy (lub w innej sytuacji doświadczalnej) — wyprostowanie tej samej łapy (Konorski i Miller 1933). Decydujące bowiem znaczenie dla charakteru reakcji instrumentalnej mają relacje między wykonaniem reakcji ruchowej i zastosowaniem bodźca bezwarunkowego (rys. 2).

W odróżnieniu od klasycznych reakcji warunkowych, reakcja instrumentalna zmienia prawdopodobieństwo pojawienia się bodźca o istotnym dla organizmu znaczeniu. W przypadku odruchów instrumentalnych prawomocne stają się stosowanie terminów „nagradzanie” bądź też „karanie” wykonanej reakcji warunkowej, pojawia się konieczność rozróżnienia atrakcyjnych i awersyjnych bodźców bez-

warunkowych (Konorski 1969, Konorski i Miller 1933). Bodźce atrakcyjne wywołują reakcje zmierzające do ich osiągnięcia. Uzyskanie atrakcyjnego bodźca jest nagrodą dla organizmu. Bodźce awersyjne wywołują reakcje wycofywania się a zastosowanie ich stanowi karę. Pawłowowski termin bodziec bezwarunkowy nie uwzględniał subiektywnej atrakcyjności ważnego biologicznie bodźca i odpowiadał raczej pojęciu wzmocnienie, dotyczącego procesu zapamiętywania powstającej asocjacji (White 1989).

Odkrycie odruchów instrumentalnych miało istotne znaczenie dla rozwoju teorii warunkowania, a zwłaszcza dla zrozumienia mechanizmów hamowania wewnętrznego (Zieliński 1979, 1984).

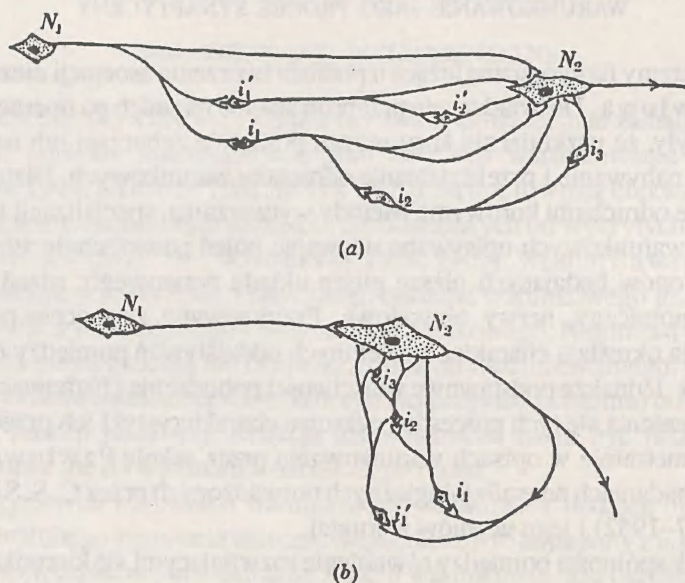
WARUNKOWANIE JAKO PROCES SYNAPTYCZNY

Mechanizmy fizjologiczne leżące u podłoża tworzenia asocjacji niezbyt absorbowwały Pa w ł o w a . Doświadczenia przeprowadzane na psach po operacjach mózgu świadczyły, że uszkodzenia kory mózgu poważnie zaburzają lub nawet uniemożliwiają nabywanie i przekształcanie odruchów warunkowych. Dlatego często nazywano je odruchami korowymi. Metody wytwarzania, specjalizacji i wygaszania reakcji warunkowych opisywano używając pojęć powszechnie stosowanych przez fizjologów badających niższe piętra układu nerwowego: rdzeń kręgowy, układ autonomiczny, nerwy obwodowe. Przyjmowano, że procesy pobudzenia i hamowania określają charakter wzajemnych oddziaływań pomiędzy ośrodkami nerwowymi. Jednakże podstawowe właściwości pobudzenia i hamowania, sposób rozprzestrzeniania się tych procesów, czasowe charakterystyki ich przebiegu różniły się diametralnie w opisach warunkowania przez szkołę Pa w ł o w a z jednej strony, a w badaniach neurofizjologicznych prowadzonych przez C. S. Sherringtona (1857–1952) i jego uczniów z drugiej.

Ten brak spójności pomiędzy równolegle rozwijającymi się kierunkami badań czynności układu nerwowego nie został zauważony przez amerykańskich psychologów, mimo że anglojęzyczni badacze zachowania się zwierząt stosunkowo wcześniej dysponowali dobrymi tłumaczeniami podstawowych dzieł Pa w ł o w a o odruchach warunkowych (Pa w ł o w 1927, 1928). Można jednak przypuszczać, że jednym z powodów niezmiernie opóźnionego przenikania pawłowowskiej metodologii badań hamowania wewnętrznego do amerykańskiej psychologii było błędne pojmowanie neurofizjologicznych mechanizmów dokonane przez Pa w ł o w a odkrycia.

Negatywne skutki braku wspólnej bazy pojęciowej badań nad różnymi piętrami układu nerwowego dostrzegł, jako jeden z pierwszych, Jerzy Konorski. Efektem dokonanej przez Konorskiego reinterpretacji teorii Pa w ł o w a było sformułowanie poglądu, że asocjacje (w szczególności odruchy warunkowe) tworzą się w wyniku zmian w synaptycznych połączeniach między neuronami (Konorski 1948).

Pojęcie synapsy, złącza pomiędzy dwoma neuronami bądź też neuronem i inną komórką pobudliwą, wprowadził Sherrington już w 1887 roku. Szkoła Sherringtona wykazała, że pobudzenie docierające za pośrednictwem jednego zakończenia nerwowego nie jest zdolne do wywołania potencjału czynnościowego w neuronie postsynaptycznym. W latach trzydziestych Lorente de Nò sformułował zasady przestrzennej i czasowej sumacji krótkotrwałych pobudzeń docierających za pośrednictwem różnych aksonów na błonę neuronu postsynaptycznego. Zaproponował on modele sieci neuronalnych, zgodnie z którymi pobudzenie z neuronu N_1 mogłoby docierać do neuronu N_2 zarówno bezpośrednio, jak też z udziałem dodatkowych neuronów. Dzięki temu do neuronu N_2 docierałaby seria pobudzeń wystarczająca dla wywoływania potencjału czynnościowego (rys. 3). W



Rys. 3. Modele sieci neuronalnych proponowanych przez Lorente de Nò. a) Sieć, za pośrednictwem której pobudzenie z neuronu N_1 dociera do neuronu N_2 albo bezpośrednio, albo za pośrednictwem różnej liczby neuronów pośredniczących ($i_1, i_2, i_3, \dots$). Sieć ta umożliwia sumację serii pobudzeń na neuronie N_2 , których źródłem jest jednorazowe pobudzenie neuronu N_1 . b) Zamknięty obwód neuronów umożliwiający długotrwałe utrzymywanie pobudzenia neuronu N_2 bez dodatkowych impulsów z neuronu N_1 (wg Konorskiego 1948).

innym modelu możliwe było krążenie pobudzeń w zamkniętych sieciach neuronalnych i długotrwałe utrzymywanie stanu aktywności określonego neuronu.

Po zreferowaniu tych ogólnych zasad funkcjonowania układu nerwowego, Konorski przedstawia hipotezę sumacji impulsów pobudzeniowych i impulsów hamulcowych, zgodnie z którą docierające do określonego neuronu impulsy hamulcowe podwyższałyby próg jego pobudliwości, a zatem utrudniały pobudzenie (Konorski 1948, str. 72).

Następnym krokiem była analiza wygaszania reakcji orientacyjnej. Przy powtarzaniu tego samego bodźca reakcja orientacyjna stopniowo zanika. Zanikanie reakcji orientacyjnej nie jest efektem zmęczenia, ponieważ zachodzi nawet wówczas, gdy ten sam bodziec jest stosowany w identycznych okolicznościach krótko, z wielogodzinnymi przerwami. Dobry stan układu nerwowego jest niezbędnym warunkiem dla wygaszania reakcji orientacyjnej; w szczególności proces ten nie zachodzi u zwierząt z usuniętymi płatami czołowymi mózgu. W kolejnych seriach stosowania tego samego bodźca, wygaszanie wywołanej przez niego reakcji orientacyjnej następuje coraz szybciej.

Kluczowym ogniwem w rozumowaniu Konorskiego było rozróżnienie dwojakiego rodzaju zmian obserwowanych przy wielokrotnym stosowaniu bodźca wywołującego reakcję orientacyjną. Jedne przejawiają się w wywołanych przez bodziec cyklach pobudzenia i hamowania zanikających w stosunkowo krótkim okresie czasu po wyłączeniu bodźca. Natomiast drugi rodzaj zmian, nie dający sprowadzić się do bezpośredniej odpowiedzi na działający bodziec i mający bardziej długotrwały charakter, Konorski nazwał zmianami plastycznymi układu nerwowego.

Długotrwałe zmiany wywoływane przez kolejne zastosowania tego samego bodźca (lub kombinacji bodźców) kumulują się w układzie nerwowym. Wyniki doświadczeń świadczą, że szybkość powstawania zmian plastycznych zależy od długości przerw między zastosowaniami bodźca. Wielokrotne stosowanie danego bodźca (kombinacji bodźców) powoduje, że wywołana zmiana plastyczna staje się bardziej trwała. Natomiast długa przerwa w stosowaniu bodźca (bodźców) prowadzi do zanikania powstałej zmiany plastycznej. Według Konorskiego prawidłowości te odnoszą się zarówno do wygaszania reakcji orientacyjnej, jak i do wytwarzania i wygaszania reakcji warunkowych.

Kumulowanie się zmian plastycznych i ich względna trwałość jest związana ze zmianami morfologicznymi zachodzącymi w układzie nerwowym. Wytwarzanie się odruchów warunkowych jest skutkiem powstawania i zwielokrotnienia nowych połączeń synaptycznych pomiędzy zakończeniami aksonów jednych neuronów a dendrytami i ciałami drugich neuronów. Natomiast zanikanie odruchów warunkowych jest związane z atrofią połączeń synaptycznych (Konorski 1948, str. 89–90). Konorski postuluje, że połączenia synaptyczne między dwoma neuronami mogą utworzyć się jedynie wówczas, gdy istnieją pomiędzy nimi połączenia potencjalne będące wynikiem realizacji programu genetycznego. Rozważa, czy między różnymi ośrodkami nerwowymi istnieją podobne połączenia, czy też między niektórymi ośrodkami połączenia są bezpośrednie a inne ośrodki łączą się poprzez liczne ogniwa pośrednie. Ze względu na znaczne różnice w szybkości wytwarzania różnych odruchów warunkowych Konorski skłania się do drugiej ewentualności. Konorski konsekwentnie podkreśla, że powstanie klasycznych odruchów warunkowych „polega na ustanowieniu nowych połączeń funkcjonalnych pomiędzy dwoma jednocześnie pobudzonymi grupami neuro-

nów, z których jedna grupa reprezentuje ośrodek bodźca warunkowego, a druga stanowi ośrodek wzmacniającego bodźca bezwarunkowego” (Konorski 1948, str. 93).

Koncepcja pobudzeń krążących po zamkniętych obwodach neuronalnych przyciągała uwagę wielu badaczy owych czasów. Już w 1940 roku Hilgard i Marquis próbowali wykorzystać ten mechanizm dla wyjaśnienia wytwarzania odruchów warunkowych (Hilgard i Marquis 1940, str. 331). Jednak najbardziej konsekwentnie koncepcja Lorente de Nò została rozwinięta przez Donalda O. Hebb’a (1904–1985). Punktem wyjścia jego rozważań były procesy nerwowe towarzyszące percepcji bodźców. Według Hebb’a powtarzające się pobudzenie określonego narządu odbiorczego (receptora) prowadzi stopniowo do utworzenia zespołu neuronów, w którym jeszcze przez pewien czas po zakończeniu działania bodźca utrzymuje się wywołane przez niego pobudzenie. Współdziałanie zespołów komórek (cell assemblies), których aktywność zapewnia utrzymanie śladu pamięciowego bodźca, jest podstawą takich procesów jak uwaga, myśl. Dla utrwalenia tych przejściowych stanów są niezbędne jednak zmiany morfologiczne.

Sformułowany przez Hebb’a postulat głosi, że jeśli akson neuronu N_1 wywoływał podprogowe pobudzenie neuronu N_2 i wielokrotnie współuczestniczył w wywoływaniu jego ponadprogowego pobudzenia, to w jednym lub też w obu neuronach zachodzą pewne procesy wzrostowe lub zmiany metaboliczne, wskutek których zwiększa się efektywność neuronu N_1 wywoływania czynności bioelektrycznej neuronu N_2 (Hebb 1949, str. 62). Według Hebb’a najbardziej prawdopodobną zmianą jest powstawanie kolbek synaptycznych neuronu presynaptycznego na dendrytach drugiego neuronu.

Hebb nie miał wiele szczęścia w prowadzonych przez siebie doświadczeniach mających na celu potwierdzenie teorii o zespołach komórek utrzymujących ślady bodźców i stanowiących ich reprezentację w układzie nerwowym (Milner 1993). Tym niemniej pojęcie „synapsa Hebb’a” jest obiegowym terminem współczesnej neurobiologii. Doświadczenia Konorskiego o przekształcaniu różnorodnych odmian odruchów warunkowych potwierdziły wnioski sformułowane w ramach jego teorii odruchów warunkowych (Dickinson i Boakes 1979). Niestety, z przyczyn politycznych dalszy rozwój tej teorii był przez szereg lat niemożliwy (Konferencja 1952). Jednak obecnie jest powszechnie stosowane pojęcie plastyczności, jako zdolności układu nerwowego lub jego części do ulegania trwałym zmianom strukturalnym pod wpływem przetwarzanych informacji. Zmiany te są podłożem uczenia się i pamięci a także zmian rozwojowych i zmian kompensacyjnych po uszkodzeniach mózgu.

INFORMACYJNA WARTOŚĆ BODŹCA

Zgodnie z poglądami asocjanistów, psychologów ubiegłego wieku sprowadzających cały mechanizm życia psychicznego do tworzenia asocjacji, styczność

dwóch bodźców w czasie jest warunkiem koniecznym i wystarczającym dla powstania między nimi asocjacji. W wygłoszonym w 1932 roku na Światowym Kongresie Fizjologów w Rzymie referacie, traktowanym przez Pawłowa jako podsumowanie jego badań nad wyższymi czynnościami nerwowymi, utożsamiał on odruch warunkowy z asocjacją (Pawłow 1952, str. 502). Nasuwa się pytanie, czy zasada bliskości bodźców w czasie jest rzeczywiście wystarczającym warunkiem dla wytworzenia odruchu warunkowego. Szereg przesłanek wskazuje, że odruch warunkowy jest zjawiskiem bardziej złożonym, nie dającym sprowadzić się tylko do kojarzenia dwóch bodźców.

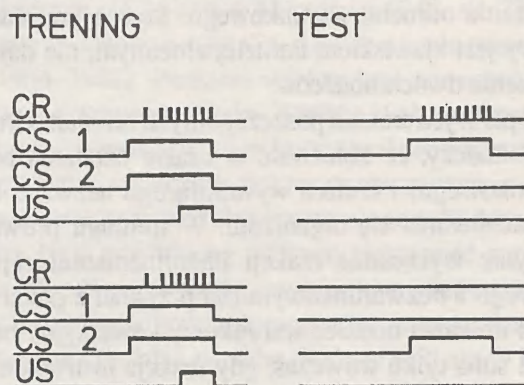
Po pierwsze, opis wytwarzania poszczególnych odmian odruchów instrumentalnych (rys. 2) świadczy, że zbieżność w czasie działania bodźca pierwotnie obojętnego (warunkowego) i bodźca wywołującego bezwarunkową reakcję jest uzależniona od zachowania się organizmu. W treningu prowadzonym metodą nagradzania, jedynie wykonanie reakcji instrumentalnej zapewnia styczność bodźca warunkowego z bezwarunkowym (na przykład z pokarmem). Natomiast w treningu reakcji unikania bodziec warunkowy i awersyjny bodziec bezwarunkowy sąsiadują ze sobą tylko wówczas, gdy reakcja instrumentalna nie zostanie wykonana. Trening reakcji unikania prowadzi przecież do gwałtownego zmniejszenia częstotliwości wspólnego występowania bodźca warunkowego z awersyjnym bodźcem bezwarunkowym. Osiągany skutek (prawo efektu Thorndike'a) a nie zasada styczności między bodźcami jest odpowiedzialna za wytwarzanie reakcji instrumentalnych.

Co więcej, wytwarzanie klasycznych odruchów warunkowych również nie może być sprowadzone jedynie do powstawania asocjacji pomiędzy dwoma bodźcami. Ponieważ bodziec warunkowy spełnia rolę sygnału umożliwiającego przygotowanie się do bodźca bezwarunkowego, to zwierzę (lub człowiek) dokonuje wyboru między różnymi bodźcami na korzyść tych, które najlepiej sygnalizują pojawienie się bodźca bezwarunkowego. Przypuszczenie to zostało potwierdzone w doświadczeniach z bodźcami kompleksowymi złożonymi z dwóch jednocześnie działających elementów, na przykład szumu i światła. W kontrolnych grupach zwierząt wykazano, że każdy z elementów stosowany oddzielnie stawał się skutecznym bodźcem warunkowym. Efektywność warunkowania była mierzona wielkością reakcji warunkowej i szybkością jej wytwarzania. W zależności od badanego gatunku, rodzaju bodźca bezwarunkowego oraz mierzonej reakcji warunkowej efektywność każdego z bodźców była różna.

Pierwszy z układów doświadczalnych polegał na wytworzeniu reakcji warunkowej na bodziec kompleksowy, po czym mierzono wielkość reakcji wywoływanej przez każdy element bodźca kompleksowego stosowanego oddzielnie (rys. 4). Podczas treningu oba elementy kompleksowego bodźca warunkowego były kojarzone, oczywiście, identyczną liczbę razy z bodźcem bezwarunkowym. Mimo to w próbach testowych wielkość reakcji wywoływanej przez każdy z elementów różniła się znacznie. Bodziec bardziej efektywny wywoływał reakcję warunkową

o podobnej sile niezależnie od tego, czy podczas treningu był stosowany w kompleksie, czy też oddzielnie. Natomiast mniej efektywny bodziec stosowany w kompleksie wywoływał znacznie słabszą reakcję niż stosowany samodzielnie po tej samej liczbie prób.

Tak więc, jeśli jednocześnie działają dwa bodźce o potencjalnie podobnych właściwościach, to jeden z nich, bardziej wyrazisty (salient), zostaje bodźcem



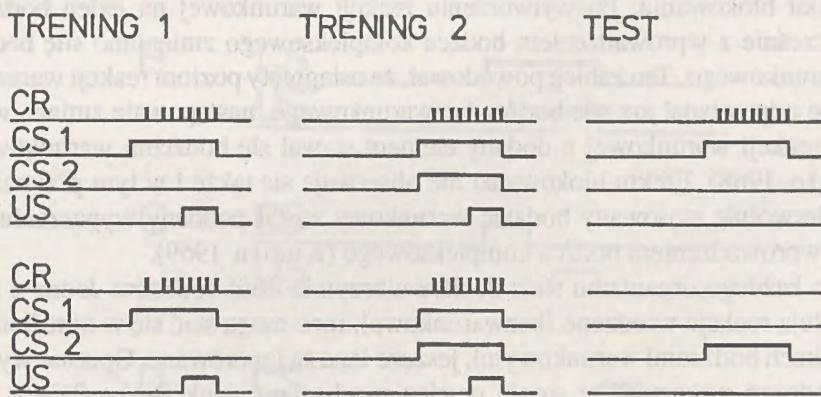
Rys. 4. Schemat doświadczenia z zacienianiem mniej wyrazistego bodźca. Wszystkie osobniki są trenowane w identycznych warunkach z jednoczesnym stosowaniem dwóch bodźców warunkowych (CS1 i CS2) oraz regularnym podawaniem bodźca bezwarunkowego (US). W próbach testowych jest stosowany tylko jeden bodziec warunkowy, różny u poszczególnych osobników. Jeden z bodźców wywołuje reakcję warunkową (CR) o normalnej sile, drugi z bodźców nie wywołuje reakcji warunkowej.

warunkowym, natomiast znaczenie drugiego bodźca ulega zmniejszeniu. Specjalne testy wykazały, że każdy element bodźca kompleksowego był przez zwierzę zauważany, a mimo to bodziec słabszy (mniej wyrazisty) został przytłumiony, zacieniony (overshadowed) przez bodziec dominujący. Zjawisko to zostało opisane już przez Pawłowa (1927, str 141), jednakże dopiero współcześni badacze zwrócili uwagę, że podważa ono automatyzm działania zasady bliskości (Kamin 1968, Mackintosh 1975).

Inny układ doświadczalny umożliwił wyjaśnienie przyczyn naruszenia zasady styczności. Różnicę w wyrazistości dwóch elementów bodźca kompleksowego uzyskiwano za pomocą wstępnego wytwarzania reakcji warunkowej na jeden element. Następnie kontynuowano trening warunkowy, ale już na bodziec kompleksowy (rys. 5). Próby testowe wykazały, że po takim treningu dodany element, zastosowany sam, nie wywoływał reakcji warunkowej. Wytworzenie reakcji warunkowej na jeden element bodźca kompleksowego zablokowało możliwość przekształcenia dodanego elementu w bodziec warunkowy, pomimo wystarczającej w normalnych warunkach ilości skojarzeń dodanego bodźca z bodźcem bezwarunkowym. Zmiana wielkości reakcji warunkowej w pierwszej próbie z zastoso-

waniem bodźca kompleksowego świadczyła, że dodany element został zauważony przez zwierzę (Kamin 1969).

Zarówno zacienianie, jak i zjawisko blokowania (blocking), nie dadzą się wytłumaczyć utrudnieniami w percepcji bodźców lub też zakłóceniami procesów uwagi. Wykazano, że zjawisko zacieniania nie występuje, jeżeli jest stosowany silny bodziec bezwarunkowy i warunkowanie na bodziec kompleksowy przebiega szybko. Dotyczy to zarówno sytuacji, w której różnice w sile elementów bodźca kompleksowego są znaczne, jak i wówczas, gdy kompleks składa się z dwóch bardzo wyrazistych bodźców (Kamin 1968).



Rys. 5. Schemat doświadczenia z blokowaniem warunkowania. W pierwszej fazie treningu reakcji warunkowej (Trening 1) jest stosowany tylko jeden bodziec warunkowy (CS1) wraz z bodźcem bezwarunkowym (US). W następnej fazie (Trening 2) jest stosowany kompleks bodźców warunkowych (CS1 i CS2) z bodźcem bezwarunkowym. W próbach testowych jest stosowany tylko jeden bodziec warunkowy, różny u poszczególnych osobników. Bodziec warunkowy stosowany w pierwszej fazie treningu (CS1) wywołuje reakcję warunkową (CR) o normalnej sile, natomiast bodziec warunkowy dodany w drugiej fazie treningu (CS2) nie wywołuje reakcji warunkowej.

Porównanie różnych grup doświadczalnych wykazało, że szum o wysokiej intensywności blokował skuteczniej przekształcenie światła w bodziec warunkowy niż podawany w kompleksie szum o niskiej intensywności. Głównym czynnikiem określającym skuteczność procedury blokowania był stopień wytrenowania reakcji warunkowej na bodziec blokujący mierzony tuż przed wprowadzeniem kompleksu. Im silniejsza była reakcja warunkowa tuż przed, lub podczas pierwszych prób z bodźcem kompleksowym, tym bardziej efektywna okazywała się procedura blokowania. Można więc wnioskować, że wprowadzony do kompleksu bodziec obojętny może przekształcić się w bodziec warunkowy jedynie wówczas, gdy jest kojarzony z bodźcem bezwarunkowym w serii prób, podczas których trenowana reakcja warunkowa w dalszym ciągu podlega doskonaleniu i zwiększa swoją siłę. Jeśli natomiast reakcja warunkowa osiągnęła poziom zbliżony do asymptoty przed wprowadzeniem kompleksu bodźców, to możliwość przekształ-

cenia dodatkowego elementu w bodziec warunkowy jest całkowicie zablokowana (Kamin 1968).

Wszystko to wskazuje, że również i w warunkowaniu klasycznym stosunki pomiędzy bodźcem warunkowym a bezwarunkowym zależą od reakcji warunkowej, jej siły, stopnia wytrenowania. Jeśli wielkość reakcji warunkowej wywołanej przez jeden bodziec odpowiada sile bodźca bezwarunkowego, jest z nim współmierna, to wprowadzenie bodźca kompleksowego nie zmieni wielkości reakcji warunkowej i nowy element nie stanie się bodźcem warunkowym.

Podobne rozumowanie podpowiedziało bardzo prostą metodę zapobiegania zjawisku blokowania. Po wytworzeniu reakcji warunkowej na jeden bodziec, jednocześnie z wprowadzeniem bodźca kompleksowego zmieniano siłę bodźca bezwarunkowego. Ten zabieg powodował, że osiągnięty poziom reakcji warunkowej nie odpowiadał już sile bodźca bezwarunkowego, następowała zmiana wielkości reakcji warunkowej a dodany element stawał się bodźcem warunkowym (Kamin 1968). Efektu blokowania nie obserwuje się także i w tym przypadku, gdy pierwotnie stosowany bodziec warunkowy został poddany wygaszaniu tuż przed wprowadzeniem bodźca kompleksowego (Kamin 1969).

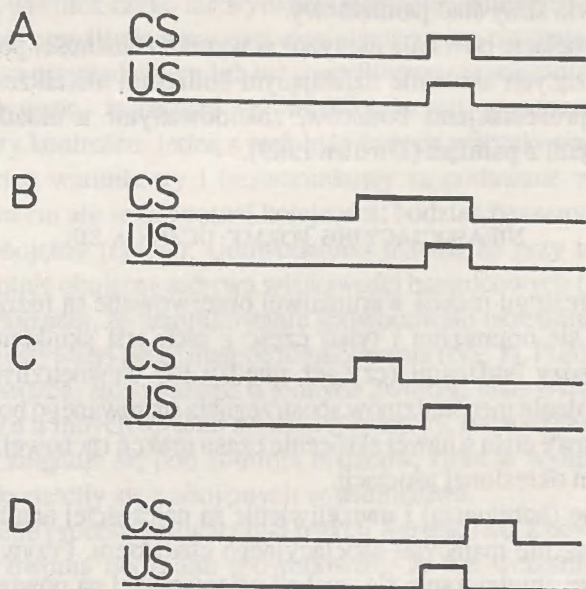
Do każdego organizmu stale dociera olbrzymia ilość bodźców. Jedne z nich wywołują reakcje wrodzone (bezw warunkowe), inne mogą stać się w określonych warunkach bodźcami warunkowymi, jeszcze inne są ignorowane. Opisane wyniki doświadczeń wskazują, że działa pewien mechanizm selekcji określający, czy aktualna sytuacja bodźcowa w wystarczającym stopniu informuje organizm o działającym bodźcu bezwarunkowym. Jeśli nowy bodziec nie dostarcza dodatkowej informacji, to zauważany jest tylko w pierwszej próbie (świadczy o tym zmiana wielkości reakcji warunkowej), a następnie jest ignorowany jako zbyt czyny. Natomiast jeśli nowy element dostarcza dodatkowej informacji o bodźcu bezwarunkowym, to efekt jego utrzymuje się w kolejnych zastosowaniach i element taki przekształca się w bodziec warunkowy.

Tak więc nie sama zasada sąsiedztwa, bliskości między bodźcami, a wartość informacyjna bodźca określa, czy stanie się on bodźcem warunkowym czy też nie. Potwierdza to zarówno zjawisko zacieniania bodźca słabszego przez bardziej wyrazisty, jak również doświadczenia z blokowaniem procesu warunkowania. W normalnych warunkach pojawienie się nieoczekiwanego lub też niedostatecznie sygnalizowanego bodźca bezwarunkowego wywołuje poszukiwawczą reakcję organizmu. Tylko w wyniku analizy śladów pamięciowych, pozostawionych przez bodźce poprzedzające bodziec bezwarunkowy, może wytworzyć się asocjacja pomiędzy bodźcem bezwarunkowym a bodźcem warunkowym.

WARUNKOWANIE BEZ ZBIEŻNOŚCI CZASOWEJ BODŹCÓW

Najbardziej skuteczną metodą wytwarzania klasycznych reakcji warunkowych jest podawanie bodźca bezwarunkowego na tle działającego bodźca warun-

kowego. Metoda ta jest nazywana warunkowaniem opóźniającym, ponieważ US jest podawany z pewnym odstępem czasu po rozpoczęciu działania CS (rys. 6). Reakcja warunkowa wytwarza się również, jeśli bodziec bezwarunkowy jest podawany tuż po zakończeniu działania bodźca warunkowego, na jego śladach (warunkowanie śladowe). Zazwyczaj postuluje się, że dzięki jednemu z wielu



Rys. 6. Stosunki czasowe pomiędzy bodźcem warunkowym (CS) i bodźcem bezwarunkowym (US) stosowane w treningu reakcji warunkowych.

A — warunkowanie równoczesne; B — warunkowanie opóźniające; C — warunkowanie śladowe; D — warunkowanie wsteczne.

możliwych mechanizmów (na przykład, krążenie pobudzeń w zamkniętych sieciach neuronów) również i w warunkowaniu śladowym występuje zbieżność czasowa pobudzeń umożliwiającą wytwarzanie się asocjacji. W podobny sposób traktowano także przypadki bardzo długich przerw pomiędzy działaniem bodźca warunkowego a zastosowaniem bodźca bezwarunkowego. Warunkową awersję smakową można wytworzyć, gdy bodziec bezwarunkowy wywołujący zaburzenia gastryczne (na przykład, napromieniowanie organizmu lub iniekcja roztworu chlorku litu) stosuje się kilka godzin po wypiciu roztworu sacharyny (bodziec warunkowy). Przypuszczano, że smak sacharyny utrzymuje się wystarczająco długo, aby możliwa była zbieżność w czasie dwóch bodźców. Podawanie pokarmu po wypiciu sacharyny a przed napromieniowaniem nie zapobiegało wytworzeniu awersji do smaku sacharyny.

Według Kamina (1969) działanie nieoczekiwanego lub nie w pełni przewidywanego bodźca o istotnym dla organizmu znaczeniu powoduje aktywację śladów pamięciowych poprzedzającej go sytuacji bodźcowej. Dzięki temu może wytworzyć

rzyć się asocjacja pomiędzy bardzo świeżą pamięcią bodźca bezwarunkowego a pamięcią jednego z poprzedzających go bodźców obojętnych. Zarówno bliskość czasowa, jak i wyrazistość bodźca poprzedzającego, są czynnikami sprzyjającymi wytworzeniu się takiej asocjacji. W przypadku warunkowej awersji smakowej nie znany poprzednio a preferowany przez zwierzę smak roztworu sacharyny niewątpliwie pozostawia silny ślad pamięciowy.

Tak więc asocjacje powstają nie tylko w wyniku zbieżności procesów nerwowych towarzyszących aktualnie działającym bodźcom, ale także pomiędzy wewnętrznymi reprezentacjami bodźców, zakodowanymi w układzie nerwowym i przywoływanyymi z pamięci (Dudai 1989).

NIEASOCJACYJNE FORMY UCZENIA SIĘ

W trakcie treningu reakcji warunkowej obserwowane są różnorodne zmiany w zachowaniu się organizmu i tylko część z nich jest skutkiem wytwarzanej asocjacji pomiędzy bodźcami (czy też między ich wewnętrznymi reprezentacjami). Doskonalenie mechanizmów spostrzegania stosowanego bodźca, przyjęcie określonej postawy ciała a nawet skrócenie czasu reakcji ruchowej, trudno wiązać z wytworzeniem określonej asocjacji.

Przywykanie (habitucja) i uwrażliwienie są najczęściej analizowanymi formami uczenia się nie mającymi asocjacyjnego charakteru. Przywykaniem nazywamy stopniowe zmniejszanie się reakcji orientacyjnej na powtarzający się bodziec. Wprowadzenie dłuższej przerwy pomiędzy kolejnymi zastosowaniami bodźca pozwala na przywrócenie normalnej siły reakcji. Można także zlikwidować efekt przywykania stosując jakiś inny bodziec przed kolejną prezentacją habitowanego bodźca. Monotonne podawanie tego samego bodźca w równych odstępach czasu sprzyja szybkiemu przywykaniu.

Uwrażliwienie (sensitization) oznacza wzmożenie reakcji utrzymujące się przynajmniej przez kilka prób z określonym bodźcem w wyniku zastosowania go, na przykład, po bodźcu bólowym. Intensywne bodźce wywołują wzrost reakcji na zastosowane po nich różnorodne bodźce. Obserwowane niekiedy nasilenie reakcji na powtórne zastosowanie tego samego bodźca rozpatrywane jest również jako efekt uwrażliwienia.

W wielu przypadkach jest istotne rozróżnienie zmian będących wynikiem wytworzenia funkcjonalnego związku pomiędzy bodźcem warunkowym i bodźcem bezwarunkowym i zmian towarzyszących jedynie wielokrotnej prezentacji określonego bodźca. Inaczej mówiąc, niezbędne są metody pozwalające na rozróżnienie asocjacyjnych i nieasocjacyjnych form uczenia się. Jak pamiętamy, Konorski (1948) pisał o wygaszaniu reakcji orientacyjnej. Być może u psa poddawane uprzednio treningowi reakcji warunkowych, zanikanie reakcji orientacyjnej przebiega inaczej niż u psa nie trenowanego. Prawdopodobnie proces ten wymaga wygaszenia asocjacji wytworzonych z całą sytuacją doświadczalną.

Dla wykazania, że obserwowana zmiana w zachowaniu się jest efektem warunkowania, nie wystarcza porównanie reakcji wywołanej przez bodziec warunkowy z wrodzoną reakcją na identyczny bodziec u nie trenowanych zwierząt. W tym celu najczęściej jest stosowana procedura pseudowarunkowania, w której bodziec obojętny i bodziec bezwarunkowy są stosowane przypadkowo, bez korelacji czasowej, wskutek czego nie wytwarza się między nimi bezpośrednia asocjacja. Procedura ta umożliwia natomiast ujawnienie zmian nie mających charakteru asocjacyjnego, z przywykaniem lub też uwrażliwieniem włącznie.

Wykorzystywano, zwłaszcza we wcześniejszych opracowaniach, również i inne procedury kontrolne. Jedną z nich była metoda warunkowania wstecznego, w której bodziec warunkowy i bezwarunkowy są podawane w bezpośrednim związku czasowym ale w odwrotnej kolejności: bodziec bezwarunkowy wyprzedza bodziec obojętny (rys. 6). Udowodniono jednak, że przy takiej kolejności bodziec pierwotnie obojętny nabywa właściwości hamulcowych (Konorski i in. 1936). Dla wykazania, że warunkowanie spowodowało określoną zmianę zachowania, wykorzystywano także metodę różnicowania (rys. 1). Porównanie efektów tego samego bodźca, stosowanego u jednych zwierząt jako warunkowy bodziec pobudzeniowy a u innych — jako bodziec różnicowy, świadczyło, że zachowanie się organizmu znajduje się pod kontrolą bodźców, które w wyniku stosowanych procedur przekształciły się z obojętnych w warunkowe.

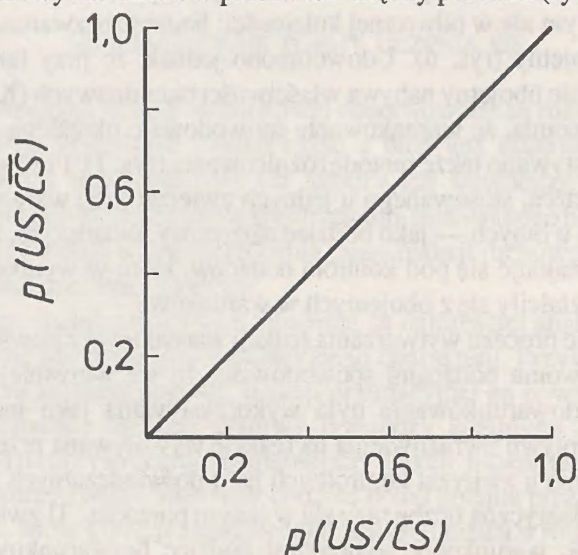
Utożsamianie procesu wytwarzania reakcji warunkowej z powstawaniem asocjacji między dwoma bodźcami spowodowało, że we wcześniejszych pracach procedura pseudowarunkowania była wykorzystywana jako metoda kontroli ewentualnego wpływu uwrażliwienia na reakcję wywoływaną przez bodziec warunkowy. Zarówno u zwierząt kontrolnych jak i doświadczalnych każdy bodziec był stosowany identyczną liczbę razy ale w innym porządku. U zwierząt doświadczalnych bodziec warunkowy wyprzedzał bodziec bezwarunkowy i były one zawsze stosowane w parach. W grupie kontrolnej natomiast bodźce nigdy nie tworzyły par, bodziec bezwarunkowy niekiedy wyprzedzał a czasami następował po bodźcu warunkowym, przy czym odstępy czasu pomiędzy bodźcami były zmienne. Tego rodzaju procedura nosi obecnie nazwę pseudowarunkowania z wyraźnym unikaniem par (explicitly unpaired control).

Zmiana nazwy procedury była efektem dokładnej analizy założeń teoretycznych różnych procedur kontrolnych i uzyskiwanych za ich pomocą efektów behawioralnych (Rescorla 1967). Analiza ta stała się źródłem ważnego uogólnienia, w znacznym stopniu modyfikującego wcześniejsze pojmowanie procesu warunkowania.

STOPIEŃ PRZEWIDYWALNOŚCI ZJAWISK

Tradycyjnie, głównym wskaźnikiem uwzględnianym przy ocenie efektywności klasycznego warunkowania była liczba prób niezbędnych dla osiągnięcia

określonego poziomu wykonania reakcji warunkowej. W oryginalnych badaniach Pawłowa przy wytwarzaniu pobudzeniowej reakcji warunkowej w każdej próbie stosowano parę bodźców: warunkowy i bezwarunkowy. Pojedyncze bodźce nie były używane. Można więc powiedzieć, że zastosowanie bodźca bezwarunkowego (US) było całkowicie uzależnione od podania bodźca warunkowego (CS). Taką sytuację można określić za pomocą dwóch wzorów: $p(US/CS) = 1$; $p(US/\bar{CS}) = 0$. Pierwszy wzór określa prawdopodobieństwo zastosowania bodźca bezwarunkowego przy założeniu, że działa bodziec warunkowy lub, w warunkowaniu śladowym, po krótkim i stałym odstępie czasu tuż po CS. Drugi wzór określa prawdopodobieństwo pojawienia się bodźca bezwarunkowego przy założeniu, że bodziec warunkowy nie działa w przerwach między próbami (rys. 7).



Rys. 7. Przestrzeń warunkowania klasycznego (pawłowskiego) charakteryzująca możliwość przewidywania pojawienia się bodźca bezwarunkowego (US). Na współrzędnej poziomej — prawdopodobieństwa podania US podczas działania bodźca warunkowego (CS). Na współrzędnej pionowej — prawdopodobieństwa podania US przy braku bodźca warunkowego (CS). Przekątna oznacza warunki, w których podanie US jest nieprzewidywalne.

Podczas chronicznego wygaszania reakcji warunkowej próbę stanowi zastosowanie samego bodźca warunkowego; bodziec bezwarunkowy nie jest stosowany ani w obecności bodźca warunkowego ani też w przerwach między próbami. Takie zależności pomiędzy bodźcami określają wzory: $p(US/CS) = 0$; $p(US/\bar{CS}) = 0$.

Łatwo można się zorientować, że w procedurze pseudowarunkowania z wyraźnym unikaniem par prawdopodobieństwo zastosowania bodźca bezwarunkowego podczas działania bodźca warunkowego równa się zero, natomiast prawdopodobieństwo bodźca bezwarunkowego w przerwach, gdy bodziec warunkowy nie działa, jest większe od zera. Taką sytuację można wyrazić wzorami: $p(US/CS) = 0$; $p(US/\bar{CS}) > 0$.

Zgodnie z postulatem Rescorli (1967), wpływ na procesy warunkowania okazuje zarówno prawdopodobieństwo zastosowania bodźca bezwarunkowego podczas działania bodźca warunkowego, jak i prawdopodobieństwo z jakim bodziec bezwarunkowy pojawia się przy braku bodźca warunkowego. Jeśli $p(US/CS) > p(US/\overline{CS})$, to efektem jest wytworzenie pobudzeniowego odruchu warunkowego, jeśli natomiast $p(US/CS) < p(US/\overline{CS})$, to obserwuje się wytworzenie hamulcowego odruchu warunkowego. W związku z tym jedynie prawidłową procedurą kontrolną jest pseudowarunkowanie z rzeczywiście przypadkowym stosowaniem bodźców warunkowego i bezwarunkowego, spełniające warunki wzoru $p(US/CS) = p(US/\overline{CS})$. Tylko w tej procedurze działanie bodźca warunkowego nie dostarcza informacji ani o zastosowaniu ani o braku bodźca bezwarunkowego. Pojawienie się bodźca bezwarunkowego jest całkowicie nieprzewidywalne. Zachowanie się będące efektem takiej procedury, stanowi kontrolę zarówno dla wytwarzania pobudzeniowych, jak i hamulcowych reakcji warunkowych.

Tak więc głównym parametrem określającym efekt treningu reakcji warunkowej nie jest liczba prób a wielkość różnicy prawdopodobieństw zależności pomiędzy trzema sytuacjami bodźcowymi: działaniem bodźca warunkowego, brakiem bodźca warunkowego i zastosowaniem bodźca bezwarunkowego. Podsumowaniem tego rozumowania jest stwierdzenie, że prawdopodobieństwa względne pomiędzy CS i US mają bardziej istotne znaczenie niż występowanie CS i US parami („the CS-US contingency is important rather than the CS-US pairings”, Rescorla 1967, str. 80).

Termin „contingency” nie jest jednoznaczny. W istocie rzeczy jest niezbędne zestawienie treści trzech pojęć: continuity, pairing i contingency. Termin „continuity” oznacza bliskość elementów (na przykład bodźców) w czasie a także zbieżność ich w przestrzeni. Pojęcie „pairing” jest swoistym skrótem myślowym używanym w piśmiennictwie dotyczącym zachowania się i oznacza stosowanie dwóch bodźców w określonej kolejności, parami; w praktyce termin ten oznacza podawanie US na tle CS lub też na świeżych śladach CS. Pojęcie „contingency” ma szersze znaczenie i zawiera informację o prawdopodobieństwach pojawiania się elementów stosowanych parami, o kolejności ich w parze, jak również informację o prawdopodobieństwach stosowania elementów poza parami.

Metoda porównywania prawdopodobieństw pojawiania się bodźca bezwarunkowego w różnych sytuacjach bodźcowych wykazała swą wyższość nad liczeniem par CS-US. Dla przykładu, porównano skutki wielokrotnego stosowania bodźca obojętnego (na przykład tonu) nie kojarzonego z innym bodźcem w dwóch sytuacjach. Jeśli między kolejnymi prezentacjami tonu nie jest podawany inny bodziec, to nastąpi habituacja tonu, bodziec ten przestanie wywoływać reakcję orientacyjną i, oczywiście, nie nabierze żadnego znaczenia sygnalizacyjnego. Jeśli natomiast w przerwach pomiędzy prezentacjami tonu w zmiennych odstępach czasu będzie podawany pokarm, to ton stanie się silnym warunkowym bodźcem hamulcowym. Bodziec obojętny, który nie był podawany w bezpośredniej blisko-

ści z bodźcem bezwarunkowym, nabył bardzo określonych właściwości sygnalizacyjnych.

Zmiana pojmowania warunkowania pawłowskiego, odstępianie od wymogu bezpośredniej bliskości bodźców na rzecz porównywania prawdopodobieństw współwystępowania określonych zdarzeń, umożliwiła opracowanie bardzo wysublimowanych układów doświadczalnych, pozwalających znacznie dokładniej badać poszczególne elementy złożonego procesu warunkowania.

ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY REAKCJĄ A WZMOCNIENIEM

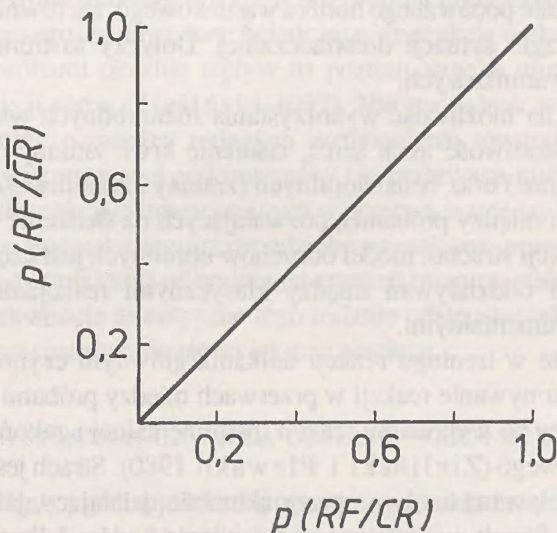
Metoda porównywania prawdopodobieństw współwystępowania określonych zdarzeń z łatwością daje się zastosować do warunkowania instrumentalnego (Seligman i in. 1971). W tym przypadku są istotne relacje między wykonaniem określonej reakcji warunkowej (CR) i otrzymaniem wzmocnienia (reinforcement, RF). Ćwiczenie za pomocą nagród będzie skuteczne nie tylko wówczas, gdy pokarm podawany jest wyłącznie po wykonaniu reakcji instrumentalnej, co symbolizuje wzór $p(RF/CR) = 1$. Nie każda reakcja instrumentalna musi być wzmocniana, a pokarm może być podawany i bez wykonania reakcji. Tym niemniej reakcja instrumentalna zostanie wyuczona, jeśli zachowany zostanie warunek $p(RF/CR) > p(RF/\overline{CR})$. Warunki pozwalające na uzyskanie zadawalającego efektu treningu za pomocą pozbawienia nagrody określa nierówność $p(RF/CR) < p(RF/\overline{CR})$. W treningu reakcji unikania główne źródło wzmocnienia stanowi uniknięcie bodźca awersyjnego (Zieliński 1991). Odruch aktywnego unikania wytworzy się przy spełnieniu warunku $p(RF/CR) > p(RF/\overline{CR})$, natomiast odruch pasywnego unikania wytworzy się przy spełnieniu nierówności $p(RF/CR) < p(RF/\overline{CR})$. Zależności te przedstawia rysunek 8.

Termin „odrch instrumentalny” został wprowadzony przez Hilgarda i Marquisa (1940) i w sposób precyzyjny określa jego rolę: zapewnienie zwierzęciu lub człowiekowi kontroli nad pojawianiem się i czasem trwania bodźców o istotnym biologicznym znaczeniu. Tak więc odpowiednią procedurę kontrolną dla warunkowania instrumentalnego może zapewnić sytuacja uniemożliwiająca jakikolwiek wpływ zwierzęcia na pojawienie się i czas trwania bodźców. Wymagania te spełnia procedura sprzężonej kontroli (yoked control). Zwierzęta są poddawane treningowi parami. Reakcja instrumentalna zwierzęcia doświadczalnego umożliwia jego kontrolę nad wzmocnieniem. Zwierzę kontrolne, natomiast, otrzymuje te same bodźce, w tej samej kolejności i w tym samym czasie co zwierzę doświadczalne, ale jego reakcje nie okazują żadnego wpływu na bodźce. U kontrolnych zwierząt wzmocnienie nie jest sterowalne.

Należy podkreślić, że zwierzę sprzężone w parze ze zwierzęciem trenowanym nie może nauczyć się reakcji instrumentalnej. Ta procedura kontrolna nie chroni jednak przed uczeniem się w ogóle. Jak wiemy, zwierzęta uczą się reakcji umożliwiających im kontrolę nad uzyskaniem nagrody lub uniknięciem kary. Zwierzęta

zdolne są także nauczyć się, że nie mają żadnego wpływu na pojawienie się bodźców o istotnym dla organizmu znaczeniu (Seligman i in. 1971).

Poszczególne odmiany reakcji instrumentalnych można wytworzyć na bodźce ciągle sytuacji doświadczalnej albo, jak to przedstawiono na rysunku 2, ustalone zależności pomiędzy reakcją a wzmocnieniem obowiązują tylko podczas okresów sygnalizowanych przez bodziec warunkowy. W warunkowaniu instrumentalnym próbą nazywamy zainicjowany przez określony bodziec odcinek czasu, podczas którego obowiązują stałe zależności pomiędzy wzmocnieniem a reakcją, a dokładniej, ustalone przez eksperymentatora prawdopodobieństwa względne.



Rys. 8. Przestrzeń warunkowania instrumentalnego charakteryzująca stopień kontrolowania uzyskania wzmocnienia (RF). Na współrzędnej poziomej — prawdopodobieństwo uzyskania wzmocnienia w przypadku wykonania reakcji instrumentalnej (CR). Na współrzędnej pionowej — prawdopodobieństwo uzyskania wzmocnienia w przypadku nie wykonania reakcji instrumentalnej ($\bar{CR}$). Przekątna oznacza warunki, w których wzmocnienie nie jest kontrolowane przez reakcję instrumentalną.

Każdy eksperymentator wie, że zarówno w warunkowaniu klasycznym jak i w instrumentalnym, reakcje warunkowe są wykonywane nie tylko podczas sygnalizowanych prób, ale i w przerwach między próbami. Nazywane są one reakcjami międzypróbowymi. Wykazują one określoną dynamikę zmian częstotliwości wykonywania na różnych etapach treningu. Prawdopodobieństwo ich pojawienia zmienia się również w sposób prawidłowy w miarę trwania przerwy między próbami (Zieliński 1993). Wypowiadano wiele kontrowersyjnych poglądów na temat pochodzenia reakcji wykonywanych w przerwach między próbami, jak również ich wpływu na procesy warunkowania.

Rozpatrzmy najpierw przebieg wytwarzania pobudzeniowej reakcji warunkowej u psa trenowanego w pawłowskiej sytuacji doświadczalnej. Nie tylko określony bodziec warunkowy, na przykład ton, nabiera sygnalizacyjnego znaczenia. Pokarm o szczególnych dla zwierzęcia właściwościach smakowych jest po-

dawany w określonej sytuacji, odmiennej od pomieszczenia domowego. Cała kamera doświadczalna staje się sygnałem otrzymywania małych i smaczych porcji pokarmu. Wpływ sytuacji doświadczalnej na zachowanie się psa przejawia się w podwyższonej pobudliwości pokarmowej, wyrażającej się w przestępowaniu, spoglądaniu na karmnik, okresowym wydzielaniu śliny. Włączenie tonu oznacza, że wkrótce, po okresie odstawienia (CS-US interval), zostanie podany pokarm. Pies zamiera, uważnie wpatruje się w miseczkę karmnika, wydzielanie śliny gwałtownie się zwiększa.

Ten opis świadczy, że zachowanie się zwierzęcia podlega kontroli nie tylko ze strony sporadycznie podawanego bodźca warunkowego, ale również jest określane przez bodźce ciągłe sytuacji doświadczalnej. Dotyczy to treningu wszystkich odmian reakcji warunkowych.

Ze względu na możliwość wykorzystania różnorodnych wskaźników fizjologicznych (częstotliwość akcji serca, ciśnienie krwi, zmiany oporności skóry, rytm oddechu i inne) oraz behawioralnych (zmiany częstotliwości reakcji ruchowej w przerwach między próbami), pozwalających na śledzenie zmian natężenia warunkowej reakcji strachu, model odruchów obronnych jest często wykorzystywany do badań oddziaływań między klasycznymi reakcjami warunkowymi a reakcjami instrumentalnymi.

Wykazano, że w treningu reakcji unikania głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wykonywanie reakcji w przerwach między próbami jest szczątkowy strach pozostający po wykonaniu reakcji instrumentalnej i zakończeniu działania bodźca warunkowego (Zieliński i Plewako 1980). Strach jest silną negatywną emocją wywoływaną zarówno przez aktualnie działający, jak i spodziewany bodziec bólowy. Strach wywołany przez działanie bodźca bólowego jest reakcją wrodzoną, natomiast strach wywoływany przez bodziec sygnalizujący możliwość zastosowania bodźca bólowego jest wytwarzany zgodnie z zasadami klasycznego warunkowania.

Sformułowano wiele wersji teorii na temat roli warunkowania klasycznego w wywoływaniu reakcji instrumentalnych. Noszą one ogólną nazwę teorii dwóch procesów uczenia się, ponieważ zakładają, że warunki niezbędne dla wytworzenia odruchu instrumentalnego w sposób nieuchronny prowadzą do równoległego wytworzenia klasycznej reakcji warunkowej (Mowrer 1947, Rescorla i Solomon 1967). Klasyczne reakcje warunkowe i reakcje instrumentalne są realizowane w zasadzie przez inne narządy wykonawcze, różnią się także dynamiką wytwarzania, trwałością i temu podobne. Relacje pomiędzy klasyczną reakcją strachu i instrumentalną reakcją unikania są dość złożone i zmieniają się w trakcie treningu (Zieliński 1991).

Koty trenowane unikania bólu za pomocą naciśnięcia dźwigni opanowują tę umiejętność po kilkunastu próbach. Natomiast u tych samych kotów reakcje wegetatywne, charakteryzujące strach wywoływany przez bodziec warunkowy, są wyraźne już po jednym do trzech skojarzeń bodźca warunkowego z bodźcem

bólowym. Cała sytuacja doświadczalna nabiera znaczenia sygnalizacyjnego i określa rodzaj aktywności przejawianej przez organizm.

Napięcie emocjonalne utrzymujące się podczas całego doświadczenia może stać się motywem wyuczenia nowej reakcji instrumentalnej, na przykład ucieczki z klatki doświadczalnej do innego pomieszczenia (McAllister i in. 1983). Objawem tego napięcia emocjonalnego jest również wykonywanie w przerwach między próbami wyuczonej uprzednio reakcji instrumentalnej. W odróżnieniu od reakcji instrumentalnych wykonywanych podczas prób reakcje te nie powodują zmiany sytuacji bodźcowej. Reakcje instrumentalne wykonywane podczas prób pozwalają bowiem na uniknięcie bodźca bólowego a także przerywają działanie bodźca warunkowego. Istnieją dane świadczące, że reakcje wykonywane w przerwach między próbami okazują wpływ na poziom strachu mierzony zmianami częstotliwości akcji serca (Zieliński 1993). Nie ma jednak wątpliwości co do zasadniczej różnicy pomiędzy rodzajem wzmocnienia towarzyszącego reakcji instrumentalnej wykonywanej podczas próby i w przerwach między próbami.

Pojawianie się reakcji instrumentalnych w przerwach między próbami zmienia przedstawione na początku tego podrozdziału warunkowe prawdopodobieństwa zależności nagrody (lub kary) od wykonania reakcji instrumentalnej. Efekty behawioralne i konsekwencje teoretyczne tego rodzaju odstępstw od dotychczasowej wizji procesów warunkowania nie są jeszcze zbadane.

PRZYSTOSOWAWCZA ROLA ODRUCHU WARUNKOWEGO

Odruch jest funkcjonalną jednostką ośrodkowego układu nerwowego umożliwiającą reakcję organizmu na bodziec zewnętrzny lub wewnętrzny. Jest on jednostką złożoną. Istotną cechą odruchu jest sekwencyjne współdziałanie określonych grup neuronów. Odnosi się to zarówno do odruchów segmentalnych, typowych dla niższych pięter układu nerwowego i angażujących jeden lub najwyżej kilka segmentów rdzenia kręgowego lub pnia mózgu, jak i do odruchów realizowanych za pośrednictwem ośrodków nerwowych zlokalizowanych w mózgu (Żernicki 1988). Odruchy są badane z pomocą rozmaitych metod (elektrofizjologicznych, neuroanatomicznych, biochemicznych), jednak najczęściej o właściwościach odruchów wnioskujemy na podstawie analizy reakcji behawioralnej. Z tego też względu określona reakcja organizmu często jest błędnie nazywana odruchem. Poprawność terminologiczna wymaga, natomiast, aby pojęcie odruchu stosować nie dla obserwowanych reakcji, lecz dla procesów zachodzących w określonych strukturach układu nerwowego i odpowiedzialnych zarówno za proste, jak i za bardzo złożone reakcje organizmu.

Określone genetycznie odruchy nie są w stanie zapewnić przeżywalności osobników. Złożoność środowiska, zmienność konkretnych warunków zamieszkiwania powodują, że niezbędne jest wykorzystywanie indywidualnego życiowego doświadczenia osobnika. Znajomość środowiska oznacza poznanie relacji pomię-

dzy poszczególnymi jego elementami. W życiu każdego osobnika powstaje mnóstwo asocjacji, skojarzeń pomiędzy różnymi doznaniem. Skojarzenia te wytwarzają się najłatwiej wówczas, gdy dotyczą elementów bliskich sobie w czasie i w przestrzeni. Do najbardziej prostych należą asocjacje pomiędzy różnymi wrażeniami zmysłowymi dotyczącymi tych samych przedmiotów. Wytwarzają się one dzięki łącznemu pobudzeniu odpowiednich grup neuronów.

Badania psychofizyczne i psychofizjologiczne wykazały, że nawet wrażenia zmysłowe, powstające w wyniku działania specyficznych bodźców na określone narządy zmysłowe, nie są stałe. Nie są one podobne do idei, dla których filozofowie ustalali niegdyś prawa kojarzenia. Wrażenia zależą od uprzedniego doświadczenia, zmieniają się pod wpływem zarówno nieasocjacyjnych, jak i asocjacyjnych form uczenia się.

Istnieje jednak wyraźny skok jakościowy między asocjacjami powstającymi pomiędzy wrażeniami zmysłowymi, którego źródłem jest określony obiekt, a odruchami warunkowymi. Dzięki warunkowaniu reakcje organizmu mogą podlegać bardzo gruntownym zmianom. Reakcje na bodziec warunkowy różnią się zarówno intensywnością jak i swym charakterem od reakcji wrodzonych, wywoływanych pierwotnie przez identyczny pod względem fizycznym bodziec.

Warunkowanie jest szczególną formą uczenia się asocjacyjnego, polegającą na poznawaniu relacji pomiędzy bodźcami o różnym znaczeniu biologicznym oraz pomiędzy zachowaniem się organizmu a dostępnością tych bodźców. Niezależnie od tego jaki konkretny odruch warunkowy badamy, w ostatecznym efekcie mamy do czynienia z całościowymi aktami behawioralnymi, w których oprócz trenowanej odmiany odruchów warunkowych występują również inne elementy: wrodzone formy zachowania, nieasocjacyjne formy uczenia się, a często również i inne odmiany odruchów warunkowych. Na różnych etapach treningu określonej reakcji warunkowej są wykorzystywane różne elementy zachowania. Część z nich zostaje wkomponowana do całościowego aktu behawioralnego w celu zapewnienia lepszego przystosowania organizmu do środowiska: uzyskanie pożądanego efektu przy najmniejszych stratach energii. Wiąże się to najczęściej z wielokrotną w trakcie treningu przebudową struktury aktu behawioralnego, przy czym zmiany takie nie mogą nawet chwilowo obniżyć jego przystosowawczej roli. Złożoność zarówno pochodzenia, jak i ostatecznej formy reakcji warunkowej można ujawnić w specjalnie zaplanowanych doświadczeniach (Zieliński 1991).

Przystosowawcze znaczenie odruchów warunkowych polega na tym, że w wyniku rozpoznania środowiska pozwalają one na wykorzystanie szczególnego typu relacji między ważnymi biologicznie bodźcami i reakcjami organizmu. Mianowicie, relacje te nie są w pełni przewidywalne (to znaczy mogą zmieniać się w tym samym środowisku) lub też mają zbyt jednostkowy charakter (są ważne tylko dla stosunkowo nielicznej części populacji danego gatunku), aby mogły być utrwalone genetycznie w procesie ewolucji. Wytworzone odruchy warunkowe są

przechowywane w pamięci długotrwałej i wykorzystywane w życiu osobniczym wielokrotnie.

CONDITIONING AND ASSOCIATION FORMATION

Summary

The reflex theory and the contiguity principle were the main sources of the Pavlov's conditioning theory. Conditioning is a manifestation of plastic changes (modulation of synaptic connections) in the brain. The classical conditioning reflects learning of the relations between stimuli and the instrumental conditioning — of the consequences of the organism's action on the world. The comparison of conditional probabilities of biologically important events in different stimulus conditions rather than the number of stimuli pairings influences the classical conditioning. In instrumental conditioning, similarly, the main parameter is conditioned probability of a reinforcer following a response contrasted with probability of a reinforcer without a response. The notion of contingency includes not only what is paired but also what is not paired with conditioned stimulus. Conditioning is viewed as a special case of associative learning providing an animal (and human being) with an ability to discover and use relationships between signals and reinforcers and also to control rewards and aversive events. Relations learned in the course of conditioning may change: when the degree of predictability and controllability of events change, the corresponding modification of neural processes and behaviour occurred.

LITERATURA

- Dickinson A., Boakes R. A. (red.), 1979. *Mechanisms of learning and motivation*, Erlbaum Ass. Publ., Hillsdale New Jersey, 468.
- Dudai Y., 1989. *The neurobiology of memory*. Oxford University Press, 340.
- Figiel I., Kaczmarek L., 1993. Udział wtórnych przekazników w plastyczności neuronalnej. *Kosmos*, 42(2), 257–272.
- Hebb D. O., 1949. *The organization of behavior. A neurophysiological theory*. J. Wiley and Sons, New York, 335.
- Hilgard E. R., Marquis D. G., 1940. *Conditioning and learning*. Appleton-Century-Crofts, New York, 429.
- Kamin L. J., 1968. "Attention-like" processes in classical conditioning. [W:] M. Jones (red.), Miami symposium on the prediction of behavior: Aversive stimulation, University of Miami Press, Miami, 9–31.
- Kamin L. J., 1969. *Predictability, surprise, attention, and conditioning*. [W:] Punishment: A symposium. B. Campbell, R. Church (red.), Appleton-Century-Crofts, 279–296.
- Kimble G. A., 1961. *Hilgard and Marquis conditioning and learning*. Appleton-Century-Crofts, New York, 590.
- Konorski J., 1948. *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge University Press, Cambridge, 267.
- Konorski J., 1969. *Integracyjna działalność mózgu*. PWN, Warszawa, 518.
- Konorski J., Miller S., 1933. *Podstawy fizjologicznej teorii ruchów nabytych. Ruchowe odruchy warunkowe*. Książnica Atlas TNSW, Warszawa, 168.
- Konorski J., Lubińska L., Miller S., 1936. *Wytwarzanie się odruchów warunkowych w zahamowanej indukcyjnie korze mózgowej*. *Acta Biol. Exp.*, 10, 297–330.
- Konferencja naukowa poświęcona nauce Pawłowa. Krynica, 27.XII.1951 – 1.I.1952. Sprawozdanie stenograficzne. 1952, PZWL, Warszawa, 569.

- Mackintosh N. J., 1975. *A theory of attention: Variations in the associability of stimuli with reinforcement*. Psychol. Rev., 82, 276–298.
- Marx M. H., 1970. *Learning: Theories*. McMillan Co, London, 340.
- McAllister W. R., McAllister D. E., Benton M. M., 1983. *Measurement of fear of the conditioned stimulus and of situational cues at several stages of two-way avoidance learning*. Learn. Motiv., 14, 92–106.
- Miller S., Konorski J., 1928. *Sur une forme particulière des réflexes conditionnels*, C.R. Soc. Biol. Paris, 99, 1155–1157.
- Miller S., Konorski J., 1969. *On a particular type of conditioned reflex*. J. Exp. Anal. Behav., 12, 187–189 (angielskie tłumaczenie oryginalnej publikacji z 1928 roku).
- Milner P. M., 1993. *Umysł według Donalda O. Hebba*. Świat Nauki, 3, 64–70.
- Mowrer O. H., 1947. *On the dual nature of learning — a re-interpretation of “conditioning” and “problem-solving”*. Harvard Educational Review, 17, 102–148.
- Pavlov I. P., 1927. *Conditioned reflexes* (G. V. Anrep, trans.). Oxford University Press, London, 430.
- Pavlov I. P., 1928. *Lectures on conditioned reflexes* (W. H. Gantt, trans.). International, New York, 414.
- Pawłow I. P., 1952. *Dwadzieścia lat badań wyższej czynności nerwowej (zachowania się zwierząt)*. PZWL, Warszawa, 651.
- Rescorla R. A., 1967. Pavlovian conditioning and its proper control procedures. Psychol. Rev., 74, 71–80.
- Rescorla R. A., Solomon R. L., 1967. *Two-process learning theory: Relationships between Pavlovian conditioning and instrumental learning*. Psychol. Rev., 74, 151–182.
- Seligman M. E. P., Maier S. F., Solomon R. L., 1971. *Unpredictable and uncontrollable aversive events*. [W:] F. R. Brush (red.), *Aversive conditioning and learning*, Academic Press, New York, 347–400.
- White N. M., 1989. *Reward or reinforcement: What's the difference*. Neurosci. a Biobehav. Reviews, 13, 181–186.
- Zieliński K., 1979. *Extinction, inhibition and differentiation learning*. [W:] A. Dickinson, R. A. Boakes (red.), *Mechanisms of learning and motivation*, Erlbaum Ass. Publ., Hillsdale New Jersey, 269–293.
- Zieliński K., 1984. *Teoria odruchów warunkowych Jerzego Konorskiego*. Kosmos, 4, 431–443.
- Zieliński K., 1991. *Warunkowanie*. [W:] M. Kossut (red.), *Mechanizmy uczenia się i pamięci*, VIII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany, 78–86.
- Zieliński K., 1993. *Intertrial responses in defensive instrumental learning*. Acta Neurobiol. Exp., 53, 215–229.
- Zieliński K., Plewako M., 1980. *The role of conditioned stimulus termination in short-latency avoidance responding in cats*. Behav. Brain Res., 1, 379–395.
- Żernicki B., 1988. *Od neuronu do psychiki*. Ossolineum, Wrocław, 133.

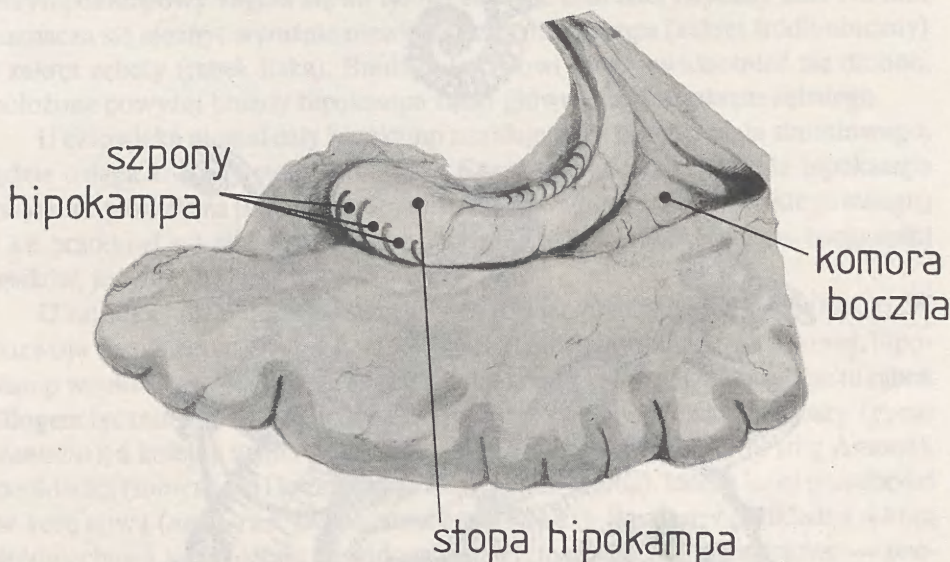
OLGIERD NARKIEWICZ, JANUSZ MORYŚ

Katedra i Zakład Anatomii,
Akademia Medyczna w Gdańsku

HIPOKAMP A ZABURZENIA PAMIĘCI W CHOROBY ALZHEIMERA I STARZENIU

BUDOWA HIPOKAMPA I STRUKTUR SĄSIEDNICH

Hipokamp jest częścią mózgowia, która ze względu na charakterystyczny kształt wzbudzała od dawna zainteresowanie anatomów. Najlepiej jest on widoczny od strony komory bocznej, gdzie tworzy sierpowaty wał wpuklony do światła jej rogu dolnego (rys. 1). Zakreśla przy tym łuk, zwrócony wypukłością w stronę



Rys. 1. Lewy hipokamp, widok od strony komory bocznej.

przysrodkową i ku przodowi. Największą szerokość osiąga z przodu, gdzie jako stopa hipokampa posiada na swej powierzchni charakterystyczne, płytkie wręby zwane szponami hipokampa.

Określenie hipokamp (*hippocampus*) pojawiło się w 1587 roku u Arancjusa z a. Trudno jest dziś się wypowiedzieć, czy chodziło tu o podobieństwo do ryby

zwanej hipokampem (pławikonik, konik morski), która była już znana w XVII wieku, o czym świadczy rycina zamieszczona w pracy *Gesnera* z 1558 roku (rys. 2A), czy też o podobieństwo do jakiegoś mitycznego zwierzęcia. *Vesling* (1647) porównywał hipokampa do przedziwnego zwierzęcia, składającego się w połowie z konia, a w połowie z ryby, na którym miał jeździć *Neptun* (rys. 2B;



Rys. 2. A — Hipokamp (pławikonik) według *Gesnera* (1558). B — Hipokamp jako koń *Neptuna* według *Veslinga* (1647).

cyt. za Lewi s e m, 1923). Charakterystyczna budowa hipokampa stale pobudzała fantazję badaczy. Porównywano go między innymi do bestii, pary delfinów lub nawet do jedwabnika (*bombycinus*), co później uległo zresztą zapomnieniu. Pierwszy rysunek anatomiczny, na którym przedstawiono budowę hipokampa znajdujemy w pracy D u v e r n o i z 1735 roku.

Nazwa stopa hipokampa pojawiła się w XVIII wieku. Została ona zaczerpnięta z porównania hipokampa do zwierzęcia, które według mitologii ciągnęło rydwan Posejdona. Tylne część tego zwierzęcia przypominała rybę, podczas gdy część przednia posiadać miała dwie uniesione i zagięte kończyny przednie. Im właśnie ma odpowiadać hipokamp widoczny w rogach dolnych komory bocznej.

W XVIII wieku wprowadzono nowe określenie hipokampa — „róg barani”. „Róg barani” został zastąpiony później „rogiem Ammona” — nazwa związana z egipskim bogiem Ammun Kneph.

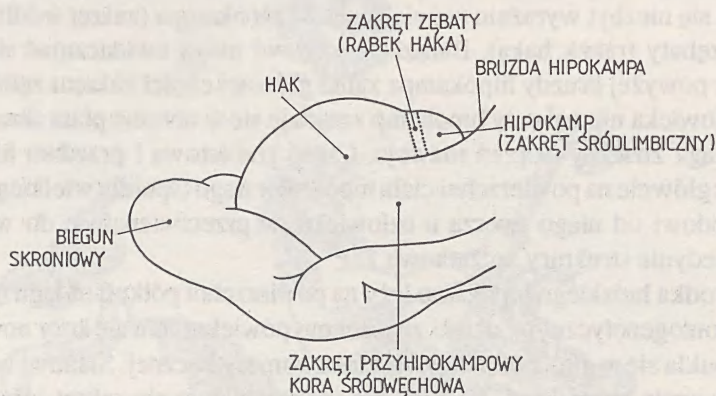
Od zewnątrz hipokamp jest widoczny tylko w małym stopniu. Natomiast na powierzchni przyśrodkowej płata skroniowego (fot. 1), znajduje się związany z nim zakręt przyhipokampowy, którego przednią część zajmuje kora śródwęchowa (entorynalna). Ma ona charakterystyczne drobne wyniosłości odpowiadające wyspom komórkowym zlokalizowanym w jej drugiej warstwie. Kora ta, aczkolwiek ściśle związana z hipokampem, bezpośrednio do niego nie należy. Zakręt przyhipokampowy zagina się ku tyłowi tworząc charakterystyczny hak. Na nim zaznacza się niezbyt wyraźnie niewielka część hipokampa (zakręt śródlimbiczny) i zakręt zębaty (rąbek haka). Bardziej ku tyłowi mogą uwidaczniać się drobne, położone powyżej bruzdy hipokampa zębki głównej części zakrętu zębatego.

U człowieka niemal cały hipokamp znajduje się w obrębie płata skroniowego, gdzie osiąga znaczny stopień rozwoju. Część grzbietowa i przednia hipokampa położone głównie na powierzchni ciała modelowatego (spoidła wielkiego mózgu) i ku przodowi od niego tworzą u człowieka, w przeciwieństwie do większości ssaków, jedynie struktury szczątkowe.

U zarodka ludzkiego hipokamp leży na powierzchni półkuli mózgu (rys. 3). W rozwoju ontogenetycznym, dzięki znacznemu powiększaniu się kory nowej, hipokamp wpukła się w głąb półkuli, w kierunku komory bocznej. Stanowi on tu rąbek filogenetycznie starej kory. Na jego krawędzi znajduje się zakręt zębaty (*gyrus dentatus*), a kolejno w kierunku nowej kory — hipokamp właściwy (róg Amona), podkładka (*subiculum*) i kora śródwęchowa (entorynalna), która z kolei przechodzi w korę nową (*neocortex* zwaną również *isocortex*). Pomiedzy podkładką a korą śródwęchową są położone niewidoczne na rycinie struktury przejściowe — *prae-subiculum* i *parasubiculum*.

BUDOWA KOMÓRKOWA HIPOKAMPA

Kora zakrętu zębatego i hipokampa przybierają na typowym przekroju kształt dwu liter „C” skierowanych do siebie stroną wklęsłą (rys. 4). Podkładka natomiast



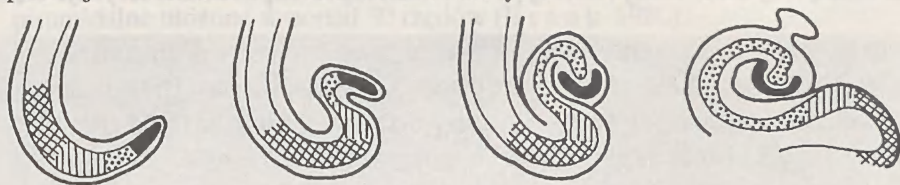
Fot. 1. Powierzchnia przyśrodkowa płata skroniowego prawego.

leży na górnej powierzchni zakrętu przyhipokampowego, a kora śródwęchowa głównie na jego powierzchni przyśrodkowej.

Zakręt zębaty, hipokamp i podkładka tworzą korę starą (*archicortex*), czyli hipokamp w szerokim tego słowa znaczeniu¹(ang. hippocampal formation); ma ona charakterystyczną trójwarstwową budowę, przy czym tylko jedna warstwa jest bogatokomórkowa (fot. 2). W zakręcie zębatym warstwa bogatokomórkowa nosi

¹Nazwa hipokamp ze względów historycznych bywa używana w trojakim znaczeniu: jako twór makroskopowo widoczny w rogu dolnym komory bocznej, w pojęciu węższym jako część kory zwana również rogiem Amona i w pojęciu szerokim jako struktury kory starej.

nazwę warstwy ziarnistej, ze względu na znajdujące się tu gęsto ułożone drobne neurony. Powyżej niej jest położona ubogokomórkowa warstwa drobinowa, a poniżej — warstwa komórek wielokształtnych.



■ zakręt zębaty ▨ hipokamp właściwy (pola: CA1–CA 4)

▨ podkładka

▧ kora śródwęchowa

Rys. 3. Rozwój hipokampa i struktur sąsiednich.

W hipokampie właściwym zasadniczą warstwą jest warstwa piramidowa, która zawiera komórki piramidalne o trójkątnym kształcie z podstawą skierowaną do światła komory a wierzchołkiem do zarośniętej w tym miejscu bruzdy hipokampa. Grubość warstwy piramidowej jest bardzo różna i waha się od 10–30 rzędów



Rys. 4. Przekrój czołowy przez część środkową hipokampa. Zaznaczone warstwy bogatokomórkowe. Barwą czarną oznaczono warstwę ziarnistą zakrętu zębatego (DG). Warstwę komórek piramidalnych oznaczono kreskami. CA1–CA4 — pola hipokampa, Sub — podkładka.

komórek (D u v e r n o y 1988, A m a r a l i I n s a u s t i, 1990). Poniżej warstwy piramidowej znajduje się uboga w komórki warstwa komórek różnokształtnych a powyżej w kierunku powierzchni hipokampa warstwa drobinowa, w której przy użyciu specyficznych barwień można wyróżnić kolejno idąc od warstwy piramidowej 4 podwarstwy: jasną, promienistą, jamistą i drobinową.

Zależnie od rozmieszczenia i budowy neuronów piramidalnych wyodrębnia się zwykle w hipokampie cztery części zwane polami lub sektorami CA (CA1–CA4).

Skrót CA wprowadzony przez Lorente de No (1934) pochodzi od pierwszych liter łacińskiej nazwy — rogu Amona (*cornu Ammonis*). Pole CA1 graniczące z podkładką leży na bocznej i dolnej powierzchni hipokampa. Charakteryzuje się u



Fot. 2. Budowa komórkowa zakrętu zębatego (DG) i hipokampa (pola CA1–CA4). Barwienie fioletem kryzlowym.

człowieka znacznym stopniem rozwoju. Pole CA2, najwęższe, zawiera najgęściej rozmieszczone komórki piramidalne; nie ma go u większości ssaków. Pola CA3 i CA4, o mniejszej gęstości neuronów, różnią się między sobą jedynie topografią, przy czym pole CA4 leży we wnętrzu zakrętu zębatego. Niektórzy (Amaral i Insausti 1990) określają oba pola CA3 i CA4 jako wspólne pole CA3. W piśmiennictwie istnieją również inne podziały hipokampa; między innymi podział zaproponowany przez Maksymiliana R o s e g o (1927), który rozróżniał tu 5 pól (H1–H5).

Poszczególne pola hipokampa różnią się nie tylko budową, ale również wrażliwością na czynniki chorobowe. W procesach niedokrwienych i padaczkę dochodzi do niemal całkowitego wyginięcia komórek nerwowych w polu CA1 (pole to w neuropatologii ze względu na swoją wyjątkową wrażliwość nosi nazwę

sektora Sommera), podczas gdy pola CA2–CA3 są bardziej odporne na zmiany patologiczne i noszą nazwę pól Spielmeyera.

Podkładka zawiera grubą warstwę piramidową, w której znajdują się komórki piramidalne ułożone w ponad 30 rzędów (B r a k 1980).

Leżącą na powierzchni mózgowia korę śródwęczową zaliczamy do struktur przejściowych (*periarchicortex*), oddzielających korę starą od nowej. W przeciwieństwie do kory starej charakteryzuje ją budowa wielowarstwowa. Rozróżnia się w niej 5 (zdaniem części autorów 6) warstw, które jednak nie odpowiadają warstwom kory nowej. Najbardziej charakterystyczna jest warstwa druga tworząca poprzednio wspomniane wyspy komórek.

POŁĄCZENIA HIPOKAMPA

Hipokamp, podobnie jak inne struktury mózgowe, posiada skomplikowany układ połączeń nerwowych (rys. 5). Odnaczają się one w hipokampie pewnymi cechami charakterystycznymi:

1. Wewnątrz struktur hipokampowych przewożenie informacji odbywa się głównie jednokierunkowo (T e y l e r i D i s c e n n a 1984, A m a r a l i I n s a u s t i 1990). Komórki warstw powierzchniowych (głównie warstwy II) kory śródwęczowej wysyłają włókna tworzące drogę przesywającą (ang. perforant path), które kończą się głównie na dendrytach komórek ziarnistych zakrętu zębatego. Tu z kolei rozpoczynają się włókna kiciaste dochodzące do komórek piramidalnych pola CA3. Z pola CA3 informacje są przesyłane do neuronów piramidalnych pola CA1, a stąd do neuronów podkładki. Te zaś wysyłają część włókien do kory śródwęczowej. Powyższy, główny obwód neuronalny jest utworzony przez komórki należące do układu glutaminergicznego.

2. Informacje z nowej kory (głównie z pól asocjacyjnych) docierają przede wszystkim do kory śródwęczowej, która pod tym względem spełnia rolę kluczową dla procesów związanych z pamięcią (V a n H o e s e n 1982).

3. Struktury hipokampowe łączą się z licznymi ośrodkami podkorowymi (ciało migdałowe, przedmurze, przegroda, wzgórze, podwzgórze, pień mózgu, prążkowie, przegroda). Mają one przeważnie połączenia obukierunkowe, biegnące głównie w obrębie tak zwanego sklepienia (*fornix*). Tą drogą dochodzi do hipokampa większość włókien cholinergiczych.

4. Jednoimienne pola hipokampa prawej i lewej półkuli mózgu łączą się za pośrednictwem włókien spoidłowych biegnących w spoidle hipokampa, zwanym też spoidłem sklepienia. Ich liczba ulega prawdopodobnie w rozwoju filogenetycznym zmniejszeniu i u naczelnych jest stosunkowo niewielka.

5. W hipokampie występują również neurony wstawkowe należące do innych układów (N i e u w e n h u y s 1985). W hipokampie właściwym komórki te otrzymują informacje z neuronów piramidalnych, a ich aksony powracając tworzą synapsy z ciałami innych komórek piramidalnych. Mediatorem jest tu głównie kwas γ -aminomasłowy (GABA). Podobnie w zakręcie zębatym neurony wstawko-

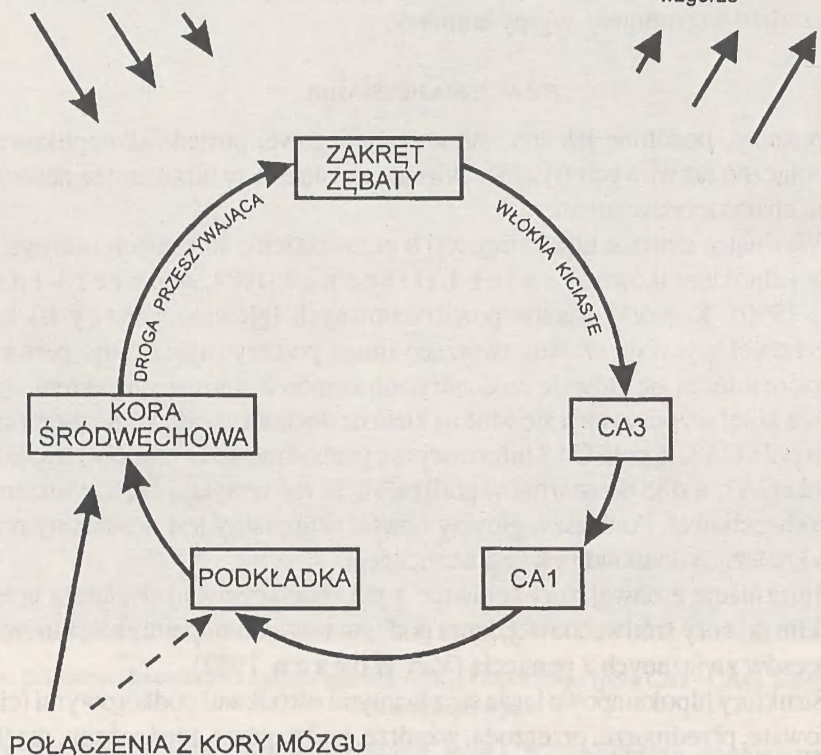
we otrzymują informacje z bocznic włókien kiciastych i wstecznie hamują czynność komórek ziarnistych. Oprócz kwasu γ -aminomasłowego opisano również

POŁĄCZENIA ZE STRUKTUR PODKOROWYCH

ciało migdałowe
przedmurze
przegroda
wzgórze
podwzgórze
pień mózgu

POŁĄCZENIA DO STRUKTUR PODKOROWYCH

okolicę węchową
przedmurze
ciało migdałowe
przegroda
prążkowie
podwzgórze
wzgórze



Rys. 5. Główne połączenia hipokampa.

szereg innych neuromediatorów, produkowanych przez komórki wstawkowe hipokampa. Są to: substancja P, VIP, CCK, somatostatyna, CRF, neuropeptyd Y, wazopresyna, α MSH. Należy zaznaczyć, że komórki ziarniste zakrętu zębatego oprócz kwasu glutaminowego zawierają również enkefalinę i dynorfinę, jakkolwiek ich ilość jest znikoma.

HIPOKAMP A PAMIĘĆ

Hipokampowi przypisywano różne znaczenia czynnościowe. Już w XIX wieku S o m m e r (1880) łączył hipokamp z motoryką. Swoją teorię oparł na

obserwacjach, iż uszkodzenie tej okolicy wywoływać może napady drgawkowe (padaczka skroniowa). Aż do połowy obecnego stulecia hipokamp zaliczano do węchomózgowia uważając, że odgrywa on istotną rolę w odbiorze informacji węchowych. Pogląd ten został obalony przez *Brodala* (1947), który zwrócił uwagę na fakt, że hipokamp jest silnie rozwinięty zarówno u zwierząt mikrosmatycznych, jak i u gatunków niemal pozbawionych węchu. Wielu badaczy podkreśla rolę hipokampa w innych czynnościach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak regulacja osi podwzgórzowo-przysadkowej (*Teyley i in.* 1980) lub wpływ na układ wegetatywny (*Jacobs i in.* 1979).

Najwięcej zainteresowania wzbudza jednak związek między hipokampem a mechanizmami pamięci, na co zwrócił uwagę *Bechtere* w już w roku 1900. Stwierdził on rozległe, obustronne zmiany zwyrodnieniowe obejmujące przyśrodkową powierzchnię płata skroniowego oraz hipokamp w mózgu pacjenta, który przez 20 lat miał ciężkie zaburzenia pamięci.

Grünthal (1939) oraz *Gleesi Griffith* (1952) opisali zaburzenia pamięci u chorych ze zmianami naczyniopochodnymi uszkadzającymi hipokamp. W latach pięćdziesiątych zapoczątkowano zabiegi polegające na obustronnym lub jednostronnym usuwaniu przyśrodkowej części płatów skroniowych u chorych na padaczkę skroniową, a niekiedy również i w schizofrenii. W 1954 roku *Scoville* przedstawił kilka tego rodzaju przypadków; uszkodzenia obejmowały ciało migdałowate i w mniejszym lub większym stopniu hipokamp wraz z sąsiednimi obszarami. Silnie wyrażoną niepamięć (amnezję) obserwowano u tych chorych, u których usunięcie było znaczne i obejmowało przednie 2/3 hipokampa. Na podstawie powyższych przypadków, jak również dalszych obserwacji klinicznych, utrwalił się pogląd (*Scoville i Milner* 1957, *Penfield i Milner* 1958), iż objawy niepamięci są związane przede wszystkim z hipokampem, a ich nasilenie zależy od wielkości jego uszkodzenia. Odminną interpretację przedstawił *Horel* (1978), według którego objawy niepamięci są spowodowane przerwaniem biegnących powyżej hipokampa włókien nerwowych łączących korę płata skroniowego z innymi obszarami kory nowej; dla włókien tych zaproponował nazwę „pnia skroniowego”.

Doświadczenia na małpach przeprowadzone przez badaczy z Narodowego Instytutu Zdrowia w Bethesda pod kierunkiem *Mishkina* (*Mishkin* 1978, *Mishkin i Appenzeller* 1987) wykazały, że obustronne usunięcie hipokampa i leżącego bardziej z przodu ciała migdałowatego prowadzi do ciężkich zaburzeń pamięci. Zastosowano przy tym różnorodne testy behawioralne, które wykazały zaburzenia pamięci rozpoznawczej (ang. recognition memory), za którą uważa się umiejętność odróżniania znanych zjawisk sensorycznych od nowych. Ponadto stwierdzono również zaburzenia pamięci asocjacyjnej (ang. associative memory) wyrażające się w utrudnieniu przypominania nabytych skojarzeń pomiędzy bodźcami sensorycznymi (np. asocjacji przedstawionego obiektu ze związaną z nim nagrodą).

Szczególną rolę hipokampa podkreślają nowsze doświadczenia (Z o l a-M o r-
g a n i S q u i r e 1990). Wykazano w nich, że nawet uszkodzenie ograniczone
wyłącznie do hipokampa może wywołać u małp niepamięć dotyczącą zadań
wyuczonych w ostatnim okresie czasu przed operacją (2–4 tygodnie) z zachowa-
niem pamięci zadań wyuczonych wcześniej. Objawy te są w znacznym stopniu
podobne więc do zaburzeń obserwowanych u pacjentów po usunięciu hipokampa.

Na podstawie powyższych danych można uznać, że hipokamp spełnia ważną
rolę w procesach związanych z pamięcią, chociaż mechanizmy te są niezupełnie
jasne.

ZABURZENIA PAMIĘCI W CHOROBIE ALZHEIMERA I STARZENIU

W 1906 roku Alojs A l z h e i m e r na posiedzeniu Południowo-Zachodniego
Niemieckiego Towarzystwa Psychiatrów przedstawił przypadek 53-letniej kobie-
ty, która po stosunkowo krótkim okresie choroby zmarła z objawami gwałtownie
postępujących zaburzeń pamięci. W badaniu autopsyjnym stwierdzono rozlany
zanik kory mózgowej, w której występowały w olbrzymiej liczbie drobne, patolo-
giczne zmiany określane jako płytki starcze.

Choroba ta, nazwana później chorobą Alzheimer, okazała się niezmiernie
częstą przede wszystkim u osób starych, u których występuje w postaci zwanej
otępieniem starczym typu alzheimerowskiego (ang. senile dementia of Alzheimer
type). Obecnie uważa się, że około 5%–10% ludzi powyżej 65 roku życia manife-
stuje objawy choroby Alzheimer. W USA zapada na nią co 12 osoba powyżej 65
roku życia, i co 3 powyżej 80 lat. Badania szacunkowe przewidują, że pod koniec
XX wieku w USA dotkniętych tą chorobą będzie około 14 mln ludzi.

Pierwszymi objawami choroby Alzheimer są zwykle zaburzenia pamięci.
Początkowo na pierwszy plan wysuwa się upośledzenie zapamiętywania (amnezja
następcza). Dołączają się do tego trudności z przypomnianiem zdarzeń sprzed
choroby (amnezja wsteczna). Powstają luki pamięciowe dotyczące ostatniego
okresu czasu. Rozciągają się one tym dalej wstecz, im cięższe są uszkodzenia
mózgu. Następstwem tego jest dezorientacja w czasie, miejscu, otoczeniu i sytu-
acji. Pojawiają się inne objawy, takie jak zaburzenia mowy i afektu oraz zaburzenia
psychomotoryczne obezwładniające całkowicie chorego.

Odpowiednie testy psychologiczne, badanie psychiatryczne oraz badania do-
datkowe pozwalają na rozpoznanie choroby Alzheimer ze znacznym stopniem
prawdopodobieństwa. Potwierdzenie rozpoznania następuje w pośmiertnym bada-
niu neuropatologicznym, na podstawie obecności charakterystycznych zmian
(płytki starcze, kłębki neurofibrylarne — patrz dalej) występujących w odpowie-
dnio dużej ilości (K h a c h a t u r i a n 1985, C h u i i in. 1993).

Istnieją liczne testy psychologiczne stosowane w diagnostyce zaburzeń pamię-
ci, wśród których najbardziej jest znany MMSE (ang. Mini-Mental State Exami-
nation; R o m a n i in. 1993). Często jest również stosowana skala GDS (ang.

Global Deterioration Scale; R e i s b e r g 1983), odzwierciedlająca dynamikę choroby Alzheimera. Wprowadza ona 7 stopni zaawansowania zaburzeń pamięci, występujących zarówno w fizjologicznym starzeniu, jak i chorobie Alzheimera.

Stopień 1 dotyczy osób bez zaburzeń pamięci; stopień 2 (zapominalstwo — ang. forgetfulness) dotyczy chorych, którzy w testach psychologicznych nie wykazują odchylenia od stanu prawidłowego, ale skarżą się na pogorszenie pamięci. Stopnie 3 i 4 są określane jako „zagubienie” (ang. confusion); badany wykazuje trudności zapamiętywania nowych faktów, osłabienie koncentracji oraz brak zainteresowania pracą zawodową (stopień 3); później pojawiają się wyraźne luki pamięci powodujące trudności w życiu codziennym na przykład przy robieniu zakupów (stopień 4). Dalsze fazy rozwoju choroby określa skala Reisberga jako otępienie. Rozróżnia się tu 3 stopnie; stopień 5 — pacjent wymaga opieki, wykazuje duże zaburzenia utrudniające orientację co do miejsca i czasu, jak również zapomina nazwisk nawet bliskich znajomych; stopień 6 — chory nie pamięta imion członków bezpośredniej rodziny, wykazuje olbrzymie ubytki pamięci, ma kłopoty z ubieraniem się, może mieć nawet trudności z liczeniem do 10; stopień 7 — kontakt ze światem zewnętrznym jest praktycznie zerwany, chory nie potrafi przyjmować pokarmów i wymaga stałej pomocy przy wszystkich funkcjach życiowych.

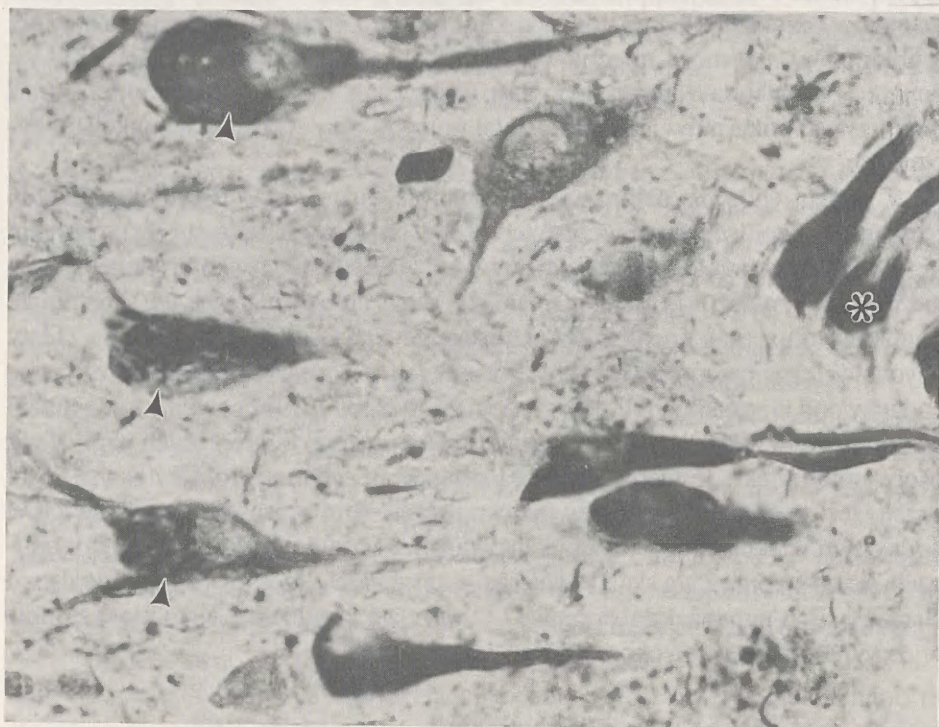
Z punktu widzenia diagnostyki niezmiernie ważne jest odróżnianie zaburzeń pamięci występujących we wczesnych fazach choroby Alzheimera od tych, jakie obserwuje się w fizjologicznym starzeniu. Jak wiadomo, do psychiki starczej mogą należeć takie cechy, jak osłabienie pamięci, zawężenie zainteresowań, skostnienie poglądów oraz brak ruchliwości umysłowej. Nie jest to jednak regułą. Testy psychologiczne przeprowadzone na osobnikach w podeszłym wieku przez grupę badaczy pod kierunkiem B e n t o n a (cyt. za S e l k o e 1992) wykazały, że ludzie starzy mogą uzyskiwać niewiele gorsze wyniki w testach mierzących pamięć niż osoby w sile wieku. Jest jednak konieczne zapewnienie im spokoju i większej ilości czasu. Jest to spowodowane pewnym spowolnieniem procesów psychicznych w podeszłym wieku. Naogół zaburzenia pamięci w fizjologicznym starzeniu ograniczają się do stopnia 2 wg skali Reisberga — tak zwane „dobrotliwe zapominalstwo starcze”, a co najwyżej do stopnia 3 — wczesne zagubienie. Natomiast stopnie wyższe przemawiają za chorobą Alzheimera.

HIPOKAMP W CHOROBY ALZHEIMERA I STARZENIU

Najbardziej dramatyczne zmiany w chorobie Alzheimera dotyczą komórek nerwowych, w których występuje zwyrodnienie neurofibrylarne prowadzące do znacznego ubytku neuronów; w niektórych okolicach mózgu może ginąć nawet większość komórek nerwowych. W wyniku tego procesu powstają zaniki dające się stwierdzić na autopsji, jak również przyżyciowo nowoczesnymi metodami, takimi jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny.

Zwyrodnienie neurofibrylarne w chorobie Alzheimera przejawia się w ciałach komórek nerwowych, jako tak zwane kłębki neurofibrylarne. Są to skupiska grubych, impregnujących się srebrem włókien leżących w cytoplazmie. Pierwotnie przypuszczano, że powstają one z normalnych neurofilamentów występujących w każdej komórce nerwowej. Nowsze jednak badania wykazały, że kłębki te mają strukturę odmienną. Zawierają one bowiem parzyste, spiralnie skręcone filamenty (ang. paired helical filaments). Ich elementy składowe — protofilamenty są znacznie większe od tych występujących w neurofilamentach nieuszkodzonej komórki nerwowej.

Występowanie kłębków neurofibrylarnych stwierdzano od dawna za pomocą metod srebrowych. Obecnie stosuje się metody immunohistochemiczne z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko nieprawidłowym neurofilamentom (Tau-1; fot. 3). B a n c h e r i in. (1989) zaproponowali 4-

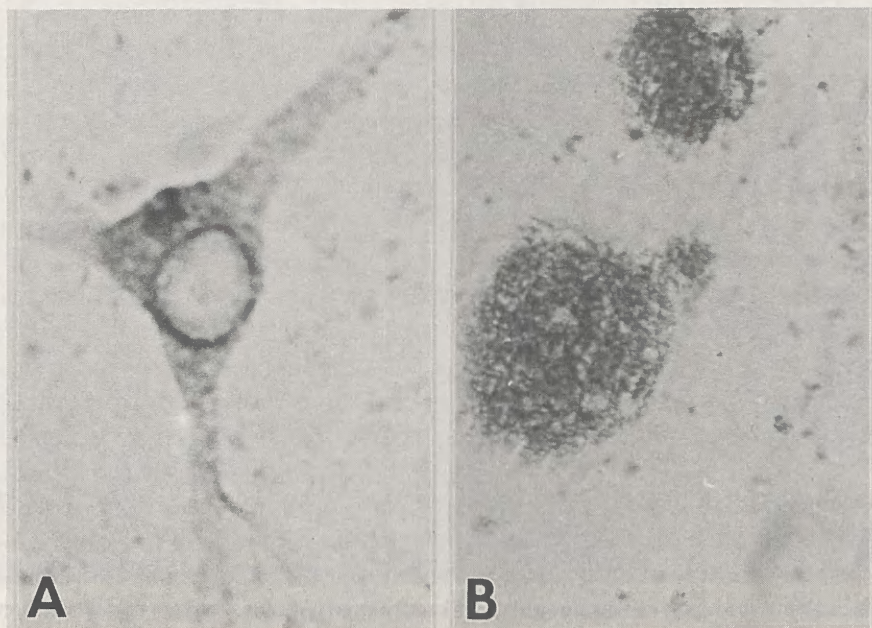


Fot. 3. Komórki nerwowe hipokampa w chorobie Alzheimera wykazujące zwyrodnienie neurofibrylarne. Widoczne różne stopnie nasilenia zmian patologicznych: głównie stopień 2 (oznaczony trójkątami), oraz stopień 3 (gwiazdka). Dodatni odczyn immunohistochemiczny na przeciwciała Tau-1.

stopniową (0–3) skalę odzwierciedlającą nasilenie zwyrodnienia od chwili pojawienia się punktowych zmian w cytoplazmie (stopień 0; fot. 4A), poprzez obecność pojedynczych struktur nitkowatych (stopień 1) oraz struktur zbitych przemieszczających jądro komórkowe na obwód (stopień 2), aż do powstających po rozpa-

dzie neuronu kłębków włókien leżących swobodnie w neuropilu (stopień 3). Dokładnie nie jest znany okres czasu, w jakim komórka nerwowa przebywa kolejne stopnie zwyrodnienia neurofibrylarnego, tym nie mniej proces ten w chorobie Alzheimera prowadzi stosunkowo szybko do znacznego ubytku neuronów. Nierzadko zwyrodnieniu neurofibrylarnemu towarzyszy gromadzenie się w komórce nerwowej złogów lipofuscyny.

Oprócz zwyrodnienia neurofibrylarnego i zmniejszenia liczby neuronów w chorobie Alzheimera stwierdza się inne charakterystyczne zmiany, takie jak płytki starcze ze złogami amyloidu, angiopatia amyloidowa oraz zwyrodnienie ziarnisto-wodniczkowe komórek. Szczególną wagę przywiązuje się do odkładania złogów amyloidowych w postaci płytek starczych (fot. 4B) lub zmian rozlanych.



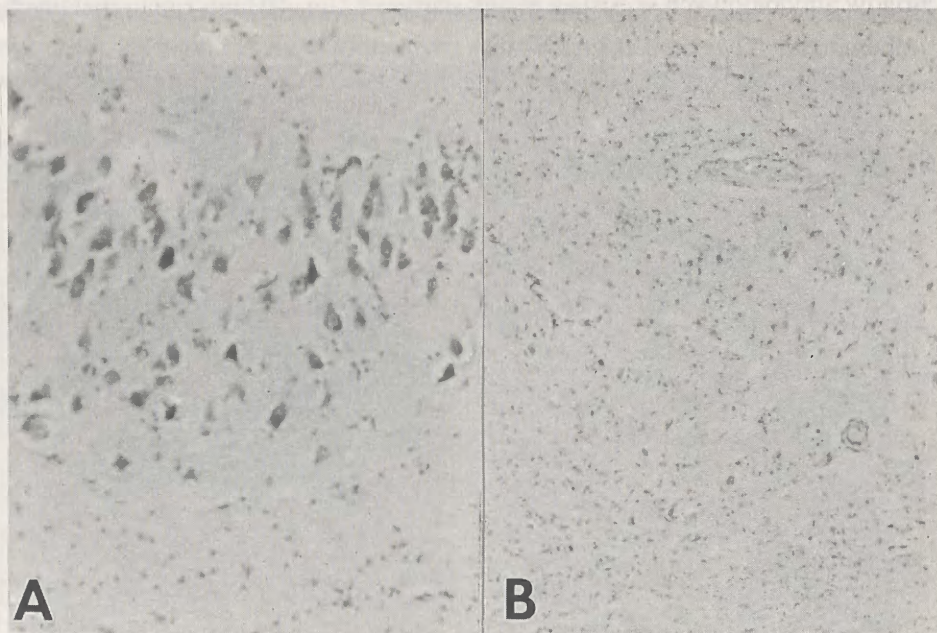
Fot 4. A — Komórka nerwowa wykazująca niewielkie zmiany zwyrodnieniowe — stopień 0 (Tau-1). B — Płytki starcze zawierające złogi amyloidu. Barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciała 4G8.

Amyloid jest polipeptydem pojawiającym się w mózgach osób starych w dość znacznych ilościach. Jego zasadniczą częścią jest peptyd zawierający 39–43 aminokwasy; powstaje on z tak zwanego białka APP (ang. amyloid precursor protein). Jak wykazały badania przeprowadzone w mikroskopie świetlnym i elektronowym, w starszym wieku dochodzi do produkcji amyloidu przez komórki mikroglejowe (Wisniewski i in. 1992). Zdaniem wielu badaczy gromadzący się amyloid poprzez swój mechaniczny i toksyczny wpływ może przyczyniać się do powstawania zwyrodnienia neurofibrylarnego (Wisniewski i in. 1992).

Badania histopatologiczne wykazały, że kłębki neurofibrylarne pojawiają się w strukturach hipokampowych z reguły wcześniej niż w innych obszarach móz-

gowia (Van Hoesen i Hyman 1990, Arnold i in. 1991, Price i in. 1991). Tutaj również proces ten w przebiegu choroby narasta najszybciej. To wczesne i masywne uszkodzenie struktur hipokampowych skłoniło niektórych badaczy (Ball i in. 1985) do określenia choroby Alzheimera mianem otępienia hipokampowego.

Zwyrodnienie neurofibrylarne i ubytek neuronalny nie są we wszystkich strukturach hipokampowych i przyhipokampowych jednakowo nasilone. Dotyczą one w pierwszym rzędzie neuronów II warstwy kory śródwęczowej i pola CA1 (fot. 5) hipokampa. W przeciwieństwie do tego zakręt zębaty ma zmiany znacznie słabiej wyrażone.

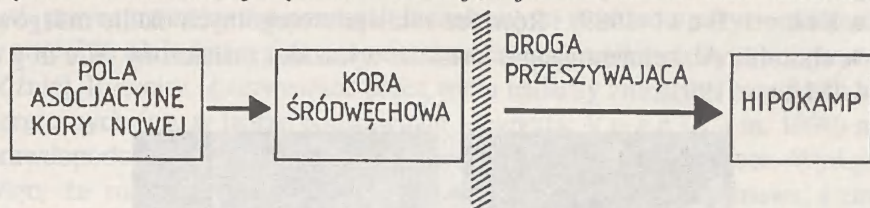


Fot. 5. Pole CA1 hipokampa w mózgu osobnika zdrowego (A) oraz w mózgu pacjenta z chorobą Alzheimera (B). Niemal całkowity ubytek neuronów tej okolicy. Barwienie fioletem kryzylowym.

Wczesne zajęcie neuronów kory śródwęczowej znalazło odbicie w teorii Hymana i Van Hoesena (Hyman i in. 1984). Według powyższych badaczy zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera są spowodowane przede wszystkim zmianami w neuronach kory śródwęczowej i w biorących w nich początek włókna drogi przeszywającej. Są one, jak już wspomniano, głównym źródłem dopływu informacji z pól asocjacyjnych kory nowej. Uszkodzenia kory śródwęczowej i drogi przeszywającej mogą więc odcinać hipokamp od informacji korowych prowadząc w ten sposób do wystąpienia zaburzeń pamięci (rys. 6).

Należy zaznaczyć, że kolejność występowania zmian neurofibrylarnych również w korze nowej nie jest przypadkowa; przeważnie zmiany w korze asocjacyjnej pojawiają się wcześniej niż w korze projekcyjnej — ruchowej, somatosensorycz-

nej, słuchowej i wzrokowej (Arnold i in. 1991, Braak i Braak 1991b). Tę lokalizację zmian patologicznych wiąże niektórzy z kolejnością pojawiania się objawów — najpierw zaburzenia pamięci, potem obniżenie sprawności intelektualnych i ostatecznie objawy uniemożliwiające jakikolwiek kontakt z otoczeniem.



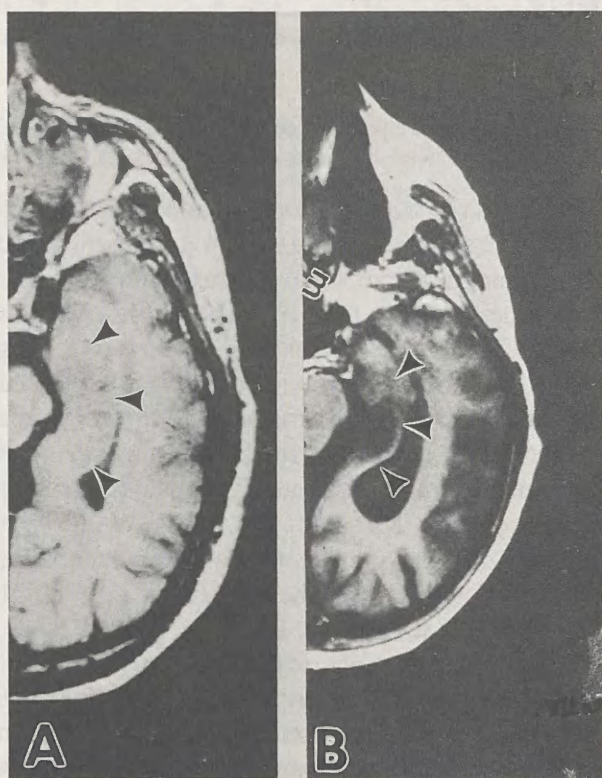
Rys. 6. Schemat ilustrujący odcięcie hipokampa od informacji dopływających z kory nowej w wyniku uszkodzenia kory śródwęczowej i biorącej w niej początek drogi przesyłującej.

Ubytek neuronów ma swoje odbicie w zaniku poszczególnych okolic mózgu. Zaniki te można obserwować przyżyciowo dzięki nowoczesnym technikom radiologicznym — tomografii komputerowej i rezonansowi magnetycznemu (McGeer i in. 1986, de Leon i in. 1992, 1993). Są to nieinwazyjne metody obrazowania mózgu posiadające wysoką rozdzielczość. Szczególnie rezonans magnetyczny daje możliwość przyżyciowego stwierdzenia zmian zanikowych w obrębie stosunkowo niewielkich struktur. Dotyczy to w znacznym stopniu hipokampa. Za pomocą rezonansu magnetycznego stwierdzono, że u osobników z ciężkimi zaburzeniami pamięci hipokamp jest mniejszy o około 40% w porównaniu do grupy kontrolnej (Kesslak i in. 1991). W niektórych przypadkach zaniki mogą być znacznie większe (fot. 6). Zanik hipokampa jest więc ważnym elementem w diagnostyce choroby Alzheimer'a (George i in. 1990, de Leon i in. 1992, 1993, Narkiewicz i in. 1993).

Bardziej złożonym sposobem obrazowania mózgu jest tomografia pozytrona (ang. positron emission tomography) z użyciem radioaktywnej fluorodeзокsyglukozy. Metoda ta opiera się na obserwacji, że aktywność określonych okolic mózgu jest związana ze stopniem zużycia przez nie glukozy; określamy to jako wskaźnik miejscowego metabolizmu glukozy (ang. rate of regional glucose metabolism). Tomografia pozytrona wraz z równolegle prowadzonymi badaniami z użyciem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego pozwala na precyzyjne zlokalizowanie procesów psychicznych zachodzących w mózgu oraz wykrycie rozwijających się zmian patologicznych. U osób dotkniętych chorobą Alzheimer'a wykazano tymi metodami znaczne obniżenie miejscowego metabolizmu glukozy, co dotyczy szczególnie struktur hipokampowych (Ferris i de Leon 1983). Zmiany te są w znacznym stopniu odbiciem zaburzeń pamięci i obniżenia sprawności intelektualnej.

Zmiany histopatologiczne obserwowane w chorobie Alzheimer'a (ubytok neuronów, płytki starcze, kłębki neurofibrylarne, zwyrodnienie ziarnisto-wodniczkowe) występują również w mózgu człowieka w okresie fizjologicznego starzenia (Tomlinson 1972, Brun i in. 1992). Z punktu widzenia neuropatologii nie

ma wyraźnych różnic jakościowych między tymi procesami. Różnice ilościowe są jednak niemal zawsze dramatyczne, a liczba kłębków neurofibrylarnych i płytek starczych jest w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera zwykle kilkadziesiąt razy większa niż u osób zdrowych w tym samym wieku (Terry i Hansen 1988, Fester i Ball 1989). Również zanik poszczególnych okolic mózgowia jest w chorobie Alzheimera naogół znacznie wyraźniej zaznaczony (Kemper 1984, Mann 1991).



Fot. 6. Obrazowanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego. Płaszczyzna cięcia przechodzi na niemal całą długość przez hipokamp. Obraz przedstawia prawidłowy hipokamp u osoby bez objawów otępiennych (A) oraz dramatyczny zanik tej struktury u pacjenta z chorobą Alzheimera (B). Strzałki wskazują zespół hipokampowy. Zdjęcia wykorzystano dzięki uprzejmości dra M. J. de Leon z Pracowni Neuroradiologicznej Kliniki Psychiatrycznej Uniwersytetu w Nowym Jorku, (NYU).

Z punktu widzenia klinicznego najistotniejsza różnica polega jednak na dynamice tych zmian. Podczas gdy fizjologiczne starzenie jest procesem stosunkowo powolnym, to w chorobie Alzheimera w ciągu kilku lat dochodzi do niemal całkowitego spustoszenia mózgu i śmierci chorego.

Powyższe fakty przemawiają za tym, że zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera, a prawdopodobnie również i w fizjologicznym starzeniu, są w dużym stopniu spowodowane uszkodzeniem przez proces patologiczny hipokampa i kory

śródwęchowej. Oczywiście należy brać pod uwagę obserwacje wykazujące, że zmiany w innych strukturach mózgu, takich jak ciało migdałowe, międzymózgowie (ciała suteczkowate, jądra przedniej i przyśrodkowej części wzgórza) i kora czołowa (Akena i Miyoshi 1986, Braak i Braak 1991a), mogą też być przyczyną zaburzeń pamięci. Jednak ubytki neuronów w tych okolicach są w chorobie Alzheimera przeważnie znacznie mniej nasilone i występują wyraźnie później. Również obserwowane przez wielu badaczy zmiany w ośrodkach cholinergicznym (np. w jądrze podstawnym Meynerta; Vogels i in. 1990) nie są prawdopodobnie bezpośrednio związane z zaburzeniami pamięci. Wydaje się więc, że rola hipokampa w ich patogenezie jest pierwszoplanowa, a zmiany w innych okolicach jedynie ten proces nasilają.

HIPPOCAMPUS AND MEMORY DEFICITS IN ALZHEIMER'S DISEASE AND AGEING

Summary

Memory deficits, both anterograde and retrograde, are the main feature of the Alzheimer's disease. They progress through stages of forgetfulness and confusion to dementia. The detailed neuropathological investigations as well as results obtained by magnetic resonance imaging speak in favour of the hypothesis that these disturbances of memory are related to pathological changes in the hippocampus and adjoining entorhinal cortex. In these structures, neurofibrillary degenerations and loss of neurons are the earliest and most severe. The most affected cells are those of layer II of the entorhinal cortex and of sector CA1 of the hippocampus. According to Hyman and Van Hoesen the damage of the entorhinal cortex isolates the hippocampus from much of the neocortical input and contributes to the memory disorders. The so-called benign senile forgetfulness observed in healthy old subjects is reflected in the brain by changes similar to those found in Alzheimer's disease. However, they are uncomparably less numerous.

LITERATURA

- Akena H., Miyoshi K., 1986. *Morphometric studies of mammillary body and anterior thalamic nucleus in Alzheimer's disease*. Neuropathol. (Suppl.), 3, 13–21.
- Amaral D. G., Insausti R., 1990. *Hippocampal formation*. [W:] G. Paxinos (red.), The human nervous system. Academic Press, Inc., San Diego, 711–755.
- Arantius., 1587. *De humano foetu.... Ejusdem anatomicorum observationum liber, etc.* Venetiis, 44–45.
- Arnold S. E., Hyman B. T., Flory J., Damasio A. R., Van Hoesen G. W., 1991. *The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease*. Cerebral Cortex, 1, 103–116.
- Ball M. J., Fisman M., Hachinski V., Blume W., Fox A., Kral V. A., Kirshen A. J., Fox H., Merskey H., 1985. *A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia*. Lancet, 1, 14–16.
- Bancher C., Brunner C., Lassmann H., Budka H., Jellinger K., Wiche G., Seitelberger F., Grundke Iqbal I., Iqbal K., Wisniewski H. M., 1989b. *Accumulation of abnormally phosphorylated τ precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease*. Brain Res., 477, 90–99.

- Bechterew W. W., 1900. *Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schlafenplapen*. Neurol. Zentralbl. 19, 990–991.
- Braak H., 1980. *Architectonics of the human telencephalic cortex*. Studies of brain function. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4, 1–147.
- Braak H., Braak E., 1991a. *Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus*. Acta Neuropathol. (Berl.), 81, 261–268.
- Braak H., Braak E., 1991b. *Neuropathological stageing of Alzheimerrelated changes*. Acta Neuropathol. (Berl.), 82, 239–259.
- Brodal A., 1947. *The hippocampus and the sense of smell*. A review. Brain, 70, 179–222.
- Brun A., Gustafson L., Samuelsson S. M., Ericsson C., 1992. *Neuropathology of Late Life*. Dementia, 3, 125–130.
- Chui H. C., Tierney M., Zarow C., Lewis A., Sobel E., Perlmuter L. S., 1993. *Neuropathologic diagnosis of Alzheimer disease Interrater reliability in the assessment of senile plaques and neurofibrillary tangles*. Alz. Dis. Assoc. Disorder, 7, 48–54.
- de Leon M. J., Golomb J., George A. E., Convit A., Rusinek H., Morys J., Bobinski M., De Santi S., Tarshish C., Narkiewicz O., Wisniewski H. M., 1993b. *Hippocampal formation atrophy: Prognostic significance for Alzheimer's disease*. [W:] B. Corain, K. Iqbal, M. Nicolini, B. Winblad, H. Wisniewski, P. Zatta (red.), John Wiley & Sons Ltd., New York, 35–46.
- de Leon M. J., Smith G., Convit A., George A. E., Golomb J., Flicker C., McRae T., Kluger A., Tsui W., Rusinek H., Ferris S. H., Reisberg B., Ciaravino J., Wegiel J., Narkiewicz O., Wisniewski H., Wolf A. P., 1992. *The early detection of brain pathology in Alzheimer's disease*. [W:] Y. Christen, P. Churchland (red.), Neurophilosophy and Alzheimer's disease. Springer-Verlag, Berlin, New York, 131–143.
- Duvernoi J. G., 1729. *De sinibus cerebri*. Comm Acad Sci Imp Petropolitanae. Petropoli, Tomus IV, 130–135.
- Duvernoy H. M., 1988. *The human hippocampus*. An atlas of applied anatomy, J. F. Bergmann (red.), Verlag, Munchen. 1–166.
- Ferris S. H., de Leon M. J., 1983. *The PET scan in the study of Alzheimer's disease*. [W:] B. Reisberg, Alzheimer's disease. The Free Press, New York, 286–291.
- Fewster P. H., Ball M. J., 1989. *Evidence that multivariate analyses of morphometric data can distinguish the pathology of Alzheimer's disease from normal aging*. Acta Neurol. Scand., 80, 179.
- George A. E., de Leon M. J., Stylopoulos L. A., Miller J., Kluger A., Smith G., Miller D. C., 1990. *CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex*. AJNR, 11, 101–107.
- Gesnerus, 1558. *De piscium et aquatiliu animantium natura*. Tigura.
- Glees P., Griffith H. B., 1952. *Bilateral destruction of the hippocampus (Cornu ammonis) in a case of dementia*. Psychiatr. Neurol., 123, 193–204.
- Grünthal E., 1939. *Über das Corpus mamillare und den Korsakowschen Syntomen Komplex*. Confin. Neurol., 2, 65–95.
- Horel J., 1978. *The neuroanatomy of amnesia: A critique of the hippocampal memory hypothesis*. Brain, 101, 403–445.
- Hyman B. T., Van Hoesen G. W., Damasio A. R., Barnes C. L., 1984. *Alzheimer's disease: Cell-specific pathology isolates the hippocampal formation*. Science, 225, 1168–1170.
- Jacobs M. S., McFarland W. L., Morgane P. J., 1979. *The anatomy of the brain of the Bottlenose Dolphin (Tursiops truncatus)*. Rhinic lobe (Rhiencephalon): the archicortex. Brain Res. Bull, 4, suppl 1, 1–108.
- Kemper T., 1984. *Neuroanatomical and neuropathological changes in normal aging and in dementia*. [W:] M. L. Albert (red.), Clinical neurology of aging, Oxford University Press, New York, 9–52.

- Kesslak J.P., Nalcioglu O., Cotman C. W., 1991. *Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease*. *Neurology*, 41, 51–54.
- Khachaturian Z. S., 1985. *Diagnosis of Alzheimer's disease*. *Arch. Neurol.*, 42, 1097–1105.
- Lewis F. T., 1923. *The significance of the term hippocampus*. *J. Comp. Neurol.*, 35, 213–230.
- Lorente de Nò R., 1934. *Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system*. *J. Psychol. Neurol.*, 46, 113–177.
- Mann D. M. A., 1991. *The topographic distribution of brain atrophy in Alzheimer's disease*. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 83, 81–86.
- McGeer P. L., Kamo H., Harrop R., McGeer E. G., Martin W. R., Pate B. D., Li D. K., 1986. *Comparison of PET, MRI, and CT with pathology in a proven case of Alzheimer's disease*. *Neurology*, 36, 1569–1574.
- Mishkin M., 1978. *Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus*. *Nature (London)*, 273, 297–298.
- Mishkin M., Appenzeller T., 1987. *The anatomy of memory*. *Sci. American*, 255, 80–89.
- Narkiewicz O., de Leon M. J., Convit A., George A. E., Wegiel J., Morys J., Bobinski M., Golomb J., Miller D. C., Wisniewski H. M., 1993. *Dilatation of the lateral part of the transverse fissure of the brain in Alzheimer's disease*. *Acta Neurobiol. Exp.*, 53, 1–9.
- Nieuwenhuys R., 1985. *Chemoarchitecture of the brain*, SpringerVerlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1–246.
- Penfield W., Milner H., 1958. *Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone*. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 79, 475–497.
- Price J. L., Davis P. B., Morris J. C., White D. L., 1991. *The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease*. *Neurobiol. Aging*, 12, 295–312.
- Reisberg B., 1983. *Clinical presentation, diagnosis, and symptomatology of age-associated cognitive decline and Alzheimer's disease*. [W:] B. Reisberg (red.), *Alzheimer's disease*. The Free Press, New York, 173–187.
- Roman G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T., Cummings J. L., Masdeu J. C., Garcia J. H., Amaducci L., Orgogozo J. M., Brun A., Hofman A., Moody D. M., O'Brien M. D., Yamaguchi T., Grafman J., Drayer B. P., Bennett D. A., Fisher M., Ogata J., Kokmen E., Bermejo F., Wolf P. A., Gorelick P. B., Bick K. L., Pajean A. K., Bell M. A., DeCarli C., Culebras A., Korczyn A. D., Bogousslavsky J., Hartmann A., Scheinberg P., 1993. *Vascular dementia diagnostic criteria for research studies report of the NINDSAIREN international workshop*. *Neurology*, 43, 250–260.
- Rose M., 1927. *Allocortex bei Tier und Mensch die sogenannte Riechrinde beim Menschen und beim Affen*. *J. Psychol. Neurol.*, 34, 261–401.
- Scoville W. H., 1954. *The limbic lobe in man*. *J. Neurosurg.*, 11, 64–66.
- Scoville W. B., Milner H., 1957. *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 20, 11–21.
- Selkoe D. J., 1992. *Aging brain, aging mind*. *Scientific America*, 9, 135–142.
- Sommer W., 1880. *Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie*. *Arch. Psychiatr.*, 10, 631–675.
- Terry R. D., Hansen L. A., 1988. *Some morphometric aspects of Alzheimer disease and of normal aging*. [W:] R. D. Terry (red.), *Aging and the brain*. Raven Press, New York, 109–114.
- Teyler T. J., Discenna P., 1984. *The topological anatomy of the hippocampus: A clue to its functions*. *Brain Res. Bull.*, 12, 711–719.
- Teyler T. J., Vardaris R. M., Lewis D., Rawitch A. B., 1980. *Gonadal steroids: effects of excitability of hippocampal pyramidal cells*. *Science*, 209, 1017–1019.

- Tomlinson B. E., 1972. *Morphological brain changes in nondemented old people*. [W:] H. M. Van Praag, A. F. Kalverboer (red.), *Ageing of the central nervous system. Biological and psychological aspects*. De Erven F. Bohn N. V., Haarlem, 38–57.
- Tsuchiya K., Kosaka K., 1990. *Neuropathological study of the amygdala in presenile Alzheimer's disease*. *J. Neurol. Sci.*, 100, 165–173.
- Van Hoesen G. W., 1982. *The parahippocampal gyrus. New observations regarding its cortical connections in the monkey*. *TINS*, 11, 345–350.
- Van Hoesen G. W., Hyman B. T., Damasio A. R., 1986. *Cells specific pathology in neural systems of the temporal lobe in Alzheimer's disease*. [W:] D. F. Swaab, E. Fliers, M. Mirman, W. A. Van Gool, F. Van Haaren (red.), *Aging of the brain and Alzheimer's disease*. Elsevier, Amsterdam, New York, 321–335.
- Van Hoesen G. W., Hyman B. T., 1990. *Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease*. *Prog. Brain Res.*, 83, 445–457.
- Vogels O. J., Broere C. A., Laak H. J., Donkelaar H. J., Nieuwenhuys R., Schulte B. P., 1990. *Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease*. *Neurobiol. Aging*, 11, 3–13.
- Wisniewski H. M., Wegiel J., Morys J., Bobinski M., 1992. *Alzheimer disease neuropathology Update 1991*. [W:] O. Emery, T. E. Oxman (red.), *Spectrum of dementia*. J. Hopkins University Press, Baltimore.
- Zola-Morgan S., Squire L. R., 1990. *The neuropsychology of memory. Parallel findings in humans and nonhuman primates*. *Ann N Y Acad Sci USA*, 608, 434–450.

JANUSZ W. BŁASZCZYK

Instytut Biologii Doświadczalnej im M. Nenckiego PAN
Warszawa

KONTROLA STABILNOŚCI POSTAWY CIAŁA

WSTĘP

Charakterystyczną cechą sylwetki ludzkiej jest pionowe ustawienie osi ciała względem płaszczyzny podparcia. Taka orientacja ciała w polu grawitacyjnym powoduje, że człowiek ustawicznie jest narażony na utratę równowagi. Jedynie dzięki procesom nerwowym związanym z aktywną kontrolą równowagi postawy kompensowane są skutki niestabilności. Oznacza to, że kontrola ta zapewnia optymalny margines stabilności, pozwalający skutecznie realizować wszelką aktywność ruchową z lokomocją włącznie. Sterowanie ruchem i postawą odbywa się poprzez ten sam aparat wykonawczy. Nic więc dziwnego, że dla utrzymania stabilnej postawy jest konieczne ściśle współdziałanie mechanizmów sterowania ruchem i postawą ciała. Dlatego rozdzielenie tych dwóch mechanizmów kontroli jest, nawet w warunkach laboratoryjnych, bardzo trudnym zadaniem. Celem tej pracy jest zapoznanie Czytelnika z najnowszymi koncepcjami dotyczącymi mechanizmów kontroli stabilności postawy ciała oraz metodami jej oceny w celach diagnostycznych.

POSTAWA I JEJ STABILNOŚĆ

Prawidłowa postawa ciała jest niezbędna dla wszelkich czynności czuciowych i ruchowych. Z tej perspektywy kontrola stabilności postawy ma podstawowe znaczenie dla organizmu. Człowiek potrafi sprawnie poruszać się lub wykonywać skomplikowane ruchy manipulacyjne bez narażania się na utratę równowagi. Nie oznacza to jednak, że stabilność jest immanentną cechą postawy pionowej. Wprost przeciwnie, utrzymanie stabilnej postawy pionowej jest związane ze złożonymi procesami zachodzącymi w ośrodkowym układzie nerwowym.

Kontrola postawy i utrzymanie równowagi dotyczą dwóch jakościowo różnych zagadnień. Sterowanie postawą sprowadza się do nadania ciału określonej

sylwetki. Natomiast kontrola stabilności postawy dotyczy zagadnień dynamicznych związanych z utrzymaniem lub przywróceniem postawy ciała w przypadku utraty równowagi. Zakłócenie stabilności postawy może być wywołane zarówno własną aktywnością ruchową organizmu, jak i wynikać z interakcji z otoczeniem.

Wielosegmentowa budowa ciała ludzkiego oraz znaczna jego wysokość w stosunku do niewielkich rozmiarów pola podstawy powodują, że postawa stojąca jest tylko warunkowo stabilna. Oznacza to, że stabilność postawy musi być kontrolowana w sposób ciągły na równi z innymi procesami biologicznymi zachodzącymi w organizmie. Taka ciągła kontrola równowagi posturalnej stanowi swoisty dialog układu nerwowego z otoczeniem. Oznacza to także, że kontrola stabilności musi zapewnić maksimum efektywności przy minimalnych nakładach energetycznych na utrzymanie danej postawy. Musi więc ona spełniać warunki sterowania optymalnego.

Zgodnie z najbardziej ogólną definicją stabilności, równowagę postawy możemy zdefiniować jako zdolność organizmu do odzyskiwania wyznaczonej pozycji w przestrzeni po ustaniu działania bodźca destabilizującego. Traktując ciało jako obiekt czysto geometryczny można stwierdzić, że postawa pionowa jest stabilna tak długo, jak rzut środka ciężkości ciała pozostaje wewnątrz pola podstawy. W tym kontekście, stabilność postawy zależałaby przede wszystkim od cech fizycznych osobnika a w szczególności od jego ciężaru, wysokości oraz od rozmiarów pola podstawy wyznaczonego wielkością i rozstawem stóp. Doskonałą ilustracją tego zagadnienia są walki zapaśników. Ich zmagania można sprowadzić do kolejnych prób destabilizacji postawy przeciwnika. Wiemy, że w tym przypadku ciężar zawodnika oraz jego sylwetka w czasie walki mają zasadnicze znaczenie. Walczący zawodnicy poruszają się na szeroko rozstawionych nogach i mocno ugiętych kolanach w celu obniżenia środka ciężkości.

Wysokość osobnika oraz wielkość pola podstawy nie są jedynymi wyznacznikami stabilności posturalnej. Aktywna rola układu nerwowego w kontroli stabilności wprowadza dodatkowe czynniki decydujące o efektywności utrzymania postawy. Stabilność postawy zależy więc od szybkości z jaką układ nerwowy potrafi wykryć i skorygować zakłócenie stabilności oraz wykonać program ruchowy przeciwdziałający utracie równowagi. Cechy te zależą przede wszystkim od szybkości przetwarzania informacji w układzie nerwowym oraz sprawności aparatu ruchowego. Wszystkie zmiany patologiczne lub funkcjonalne, upośledzające działanie układu sterującego lub wykonawczego, znajdują swoje odbicie w zmianach stabilności postawy.

Zrozumienie procesów związanych z utrzymaniem równowagi wymaga omówienia kilku zagadnień związanych z mechaniką ciała. Przede wszystkim ciało ludzkie posiada budowę o złożonej charakterystyce mechanicznej. Biomechanika ciała a tym samym warunki kontroli stabilności postawy zależą silnie od kierunku działania bodźca destabilizującego. Wynika to, przede wszystkim, z nierównomiernego rozkładu masy mięśniowo-kostnej ciała ludzkiego oraz ze zróżnicowa-

nego zakresu ruchliwości stawów w różnych płaszczyznach. Istotne znaczenie ma też kierunkowość układów sensorycznych, które dostarczają informacji na temat otoczenia oraz stanu w jakim znajduje się organizm. Zależy to, między innymi, od kierunkowości niektórych receptorów, na przykład wzrokowego oraz znacznych różnic w rozmieszczeniu i czułości receptorów czucia głębokiego.

Powszechnie uważa się, że postawa jest wynikiem równowagi pomiędzy aktywnością odpowiednich grup mięśni przeciwstawnych, stabilizujących poszczególne stawy (Feldman 1966). Efektem takiej równowagi jest ściśle określone położenie środka ciężkości ciała w polu postawy (Błaszczyk i in. 1992a, 1993b). Tak więc, sterowanie stabilnością postawy można rozpatrywać jako kontrolę położenia środka ciężkości w obszarze zamkniętym obwiednią stóp. Potwierdza to obserwacja, że u ludzi stojących swobodnie środek ciężkości utrzymywany jest w dość wąskim obszarze, tak że jego rzut na płaszczyznę podparcia znajduje się około 5 cm do przodu od osi stawu skokowego (Hellebrandt i in. 1940). Centralne położenie środka ciężkości w polu postawy potwierdzałoby hipotezę, że kontrola równowagi postawy sprowadza się do utrzymania maksymalnej odległości środka ciężkości od granicy stabilności odpowiadającej długości stóp (Błaszczyk i in. 1992a). Powyższa hipoteza pomija jednak wpływ wielu innych czynników anatomicznych i fizjologicznych mających decydujące znaczenie w tworzeniu rzeczywistej granicy stabilności.

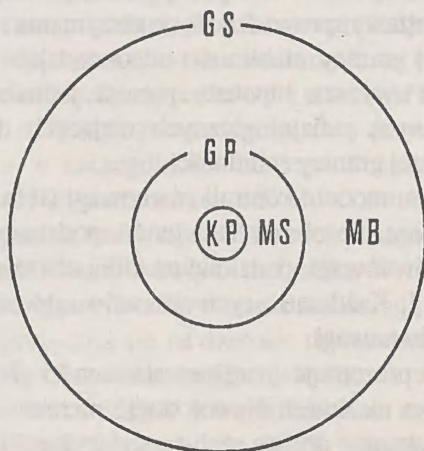
W zaproponowanym modelu kontroli równowagi (Błaszczyk i in. 1993b) przedstawiliśmy hipotezę, że obszar stabilności podstawy stojącej można, ze względu na kontrolę równowagi, podzielić na kilka obszarów pokazanych schematycznie na rysunku 1. Każdemu z tych obszarów odpowiada jakościowo inna strategia utrzymania równowagi.

Pierwszy zakres reprezentuje margines stabilności (MS). W jego centrum znajduje się rzut środka ciężkości. Nawet stojąc nieruchomo ciało, poza naszą świadomą kontrolą, wykonuje drobne ruchy oscylacyjne, które możemy rejestrować za pomocą posturografu. Zjawisko to nosi nazwę kołysania postawy (KP). Wielkość kołysania zależy między innymi od czułości układów czuciowych biorących udział w utrzymaniu postawy. Parametry kołysania są czułym wskaźnikiem stanu układu kontroli równowagi i mogą być wykorzystane do wykrywania i oceny zmian patologicznych. W Polsce badania posturograficzne są wykonywane w celach diagnostycznych i doświadczalnych w Klinice Otolaryngologicznej Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej. Badania te mają na celu wykrywanie u pilotów uszkodzeń błędnika, decydujących o ich orientacji przestrzennej, a tym samym o bezpieczeństwie lotu.

W wyniku zjawiska kołysania rzut środka ciężkości na podstawę oscyluje w sposób przypadkowy w promieniu 5 milimetrów. Wielkość kołysania jest silnie zależna od wieku osoby badanej i jest większa zarówno u dzieci, jak i osób starszych (Pyykko i in. 1988). W ramach obszaru nazwanego marginesem stabilności, przemieszczenia środka ciężkości wywołane aktywnością motorycz-

na, są korygowane bez potrzeby przerywania bieżącej aktywności ruchowej. Odbywa się to poprzez programy korekcyjne będące integralną częścią wykonywanego programu ruchowego (Massion 1992).

Znaczne zakłócenie równowagi i związane z tym przemieszczenie środka ciężkości poza margines stabilności, wymaga przerwania realizowanego programu ruchowego i wykonania odpowiedniego programu korekcyjnego. Obszar, w którym przywrócenie równowagi postawy poprzez wykonanie programu korekcyjnego jest możliwe, nazwaliśmy marginesem bezpieczeństwa (MB). Przykładem takiego programu naprawczego jest „strategia kroku”, która sprowadza się do zwiększenia pola podparcia poprzez wykonanie kroku w odpowiedzi na znaczne przemieszczenie środka ciężkości (Dienert i in. 1988). Jeśli w wyniku zakłócenia środek ciężkości przekroczy margines bezpieczeństwa, to odzyskanie równowagi staje się niemożliwe i osobnik przewraca się. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że przedstawiona na rysunku 1 granica stabilności (GS) może wykraczać poza obszar objęty obwiednią stóp.



Rys. 1. Zakresy kontroli stabilności postawy stojącej. Płaszczyzna zamknięta granicą stabilności (GS) jest podzielona na dwa obszary: MS — margines stabilności, oraz MB — margines bezpieczeństwa. Wzajemne relacje pomiędzy tymi obszarami zależą od stanu funkcjonalnego układu kontroli równowagi postawy. Zmiany normalnego położenia środka ciężkości są wywołane kołysaniem postawy (KP) oraz ruchami dowolnymi, na przykład maksymalnym wychyleniem ciała (MW).

Stwierdzenie, że anatomiczne granice pola podstawy stanowią granice stabilności jest coraz częściej kwestionowane. Nasze badania nad maksymalnym przemieszczeniem środka ciężkości w postawie stojącej pokazały, że granice stabilności postawy są wypadkową czynników anatomicznych i funkcjonalnych (Błaszczyk i in. 1993b). Test maksymalnego odchylenia środka pozwala na oszacowanie położenia pierwszej granicy stabilności rozdzielającej margines stabilności od marginesu bezpieczeństwa. U ludzi młodych zakres maksymalnego przemieszczenia środka ciężkości jest mniejszy od 80% długości stopy. Z kolei u osób starszych zakres ten nie przekracza 50% długości stopy. Położenie drugiej granicy

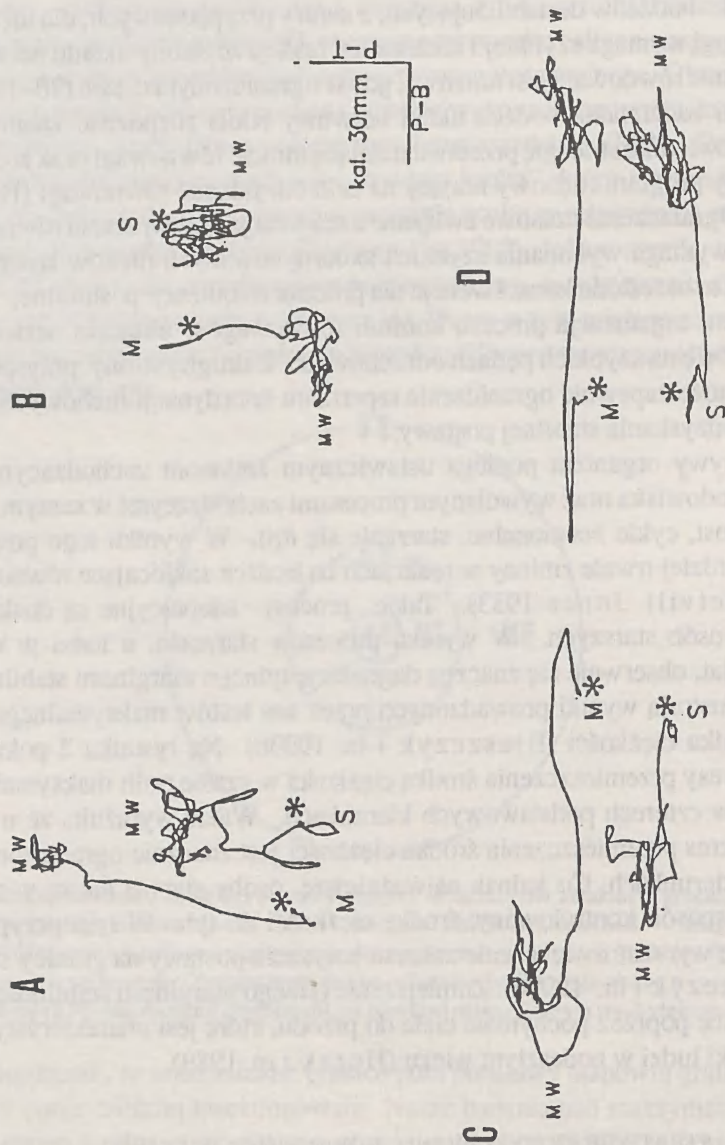
stabilności obejmującej margines bezpieczeństwa zależy, między innymi, od szybkości reakcji na bodźce destabilizujące oraz od sprawności ruchowej osoby badanej.

Działanie bodźców destabilizujących, z natury przypadkowych, dla utrzymania równowagi wymaga szybkiej i adekwatnej reakcji ze strony układu nerwowego. Utrzymanie równowagi jest możliwe, gdy w ograniczonym czasie (70–110 ms) od momentu zadziałania bodźca układ nerwowy zdoła rozpoznać zaburzenie, wybrać odpowiednią strategię przeciwdziałającą utracie równowagi oraz zrealizować wybrany program ruchowy mający na celu odzyskanie równowagi (Horak i in. 1989). Ograniczenie czasowe związane z sekwencją przywracania równowagi posturalnej wymaga wykonania szybkich skoordynowanych ruchów kompensacyjnych. Ma to określone konsekwencje dla procesu stabilizacji posturalnej. Przede wszystkim, organizacja procesu kontroli równowagi w układzie nerwowym musi opierać się na szybkich pętlach odruchowych. Z drugiej strony, przyspieszenie reakcji może zapewnić ograniczenie repertuaru koordynacji ruchowych, używanych do odzyskania stabilnej postawy.

Każdy żywy organizm podlega ustawicznym zmianom zachodzącym pod wpływem środowiska oraz wywołanym procesami zachodzącymi w samym organizmie (wzrost, cykle hormonalne, starzenie się itp). W wyniku tego powstają mniej lub bardziej trwałe zmiany w reakcjach na bodźce zakłócające równowagę postawy (Melvill Jones 1983). Takie procesy adaptacyjne są doskonale widoczne u osób starszych. W wyniku procesów starzenia, u ludzi w wieku powyżej 65 lat, obserwuje się znaczną degradację tylnego marginesu stabilności. Proces ten ilustrują wyniki prowadzonych przez nas testów maksymalnego wychylenia środka ciężkości (Błaszczyk i in. 1993b). Na rysunku 2 pokazano typowe wykresy przemieszczenia środka ciężkości w czasie prób maksymalnego wychylenia w czterech podstawowych kierunkach. Widać wyraźnie, że u osób starszych zakres przemieszczenia środka ciężkości jest znacznie ograniczony we wszystkich kierunkach. Co jednak najważniejsze, osoby starsze nie są w stanie odchylić, w sposób kontrolowany, środka ciężkości do tyłu. W tym przypadku obserwuje się wyraźne zwiększenie zakresu kołysania postawy na granicy stabilności (Błaszczyk i in. 1993c). Zmniejszenie tylnego marginesu stabilności jest kompensowane poprzez pochylenie ciała do przodu, które jest charakterystyczną cechą sylwetki ludzi w podeszłym wieku (Horak i in. 1989).

STRATEGIE ODZYSKIWANIA RÓWNOWAGI POSTAWY

Istnieje skończony zbiór koordynacji ruchowych, używanych do odzyskiwania równowagi, nazywanych strategiami posturalnymi. Przede wszystkim wymienia się trzy podstawowe strategie odzyskiwania równowagi w odpowiedzi na niewielkie zakłócenie stabilności (Nashner 1983). W czasie nieznacznego zachwiania równowagi pojawia się charakterystyczna ruchowa sekwencja dystalno-proksy-



Rys. 2. Zmiany położenia rzutu środka ciężkości w płaszczyźnie podparcia w czasie próby maksymalnego wychylenia (MW) w czterech podstawowych kierunkach: do przodu (A), do tyłu (B), w prawo (C), w lewo (D). Jest widoczne znaczne ograniczenie wychyleń u osoby starszej (S) w porównaniu z młodą osobą badaną (M). Początek ruchu wyznacza normalne położenie środka ciężkości, oznaczone na rysunku gwiazdką.

malna, rozpoczynając się aktywnością mięśni stawu skokowego. Sekwencję tę nazwano „strategią stawu skokowego”. W wyniku pobudzenia głównie mięśni stabilizujących staw skokowy środek ciężkości wraca do swego normalnego położenia.

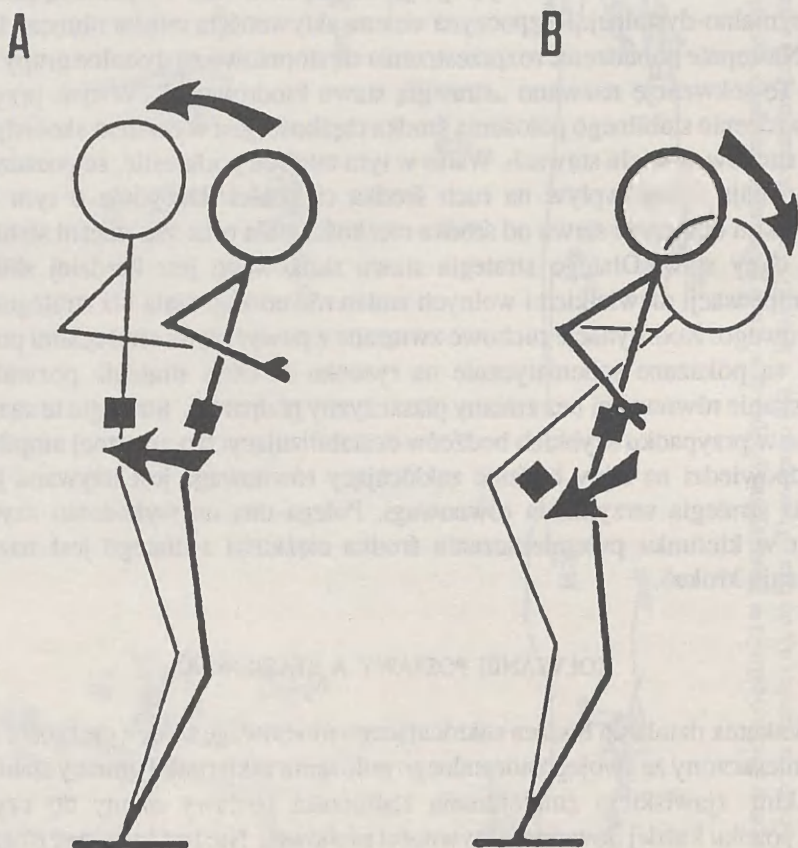
Nieco inną strategię przywracania równowagi obserwuje się u osób stojących na bardzo wąskim podłożu. W tych warunkach działanie takiego samego jak poprzednio bodźca destabilizującego jest kompensowane za pomocą sekwencji proksymalno-dystalnej. Rozpoczyna się ona aktywnością mięśni obręczy biodrowej. Następnie pobudzenie rozprzestrzenia się stopniowo na dystalne grupy mięśni nóg. Tę sekwencję nazwano „strategią stawu biodrowego”. W tym przypadku przywrócenie stabilnego położenia środka ciężkości jest wynikiem skoordynowanych ruchów w wielu stawach. Warto w tym miejscu podkreślić, że poszczególne stawy mają różny wpływ na ruch środka ciężkości. Decyduje o tym przede wszystkim odległość stawu od środka ciężkości ciała oraz siła mięśni stabilizujących dany staw. Dlatego strategia stawu skokowego jest bardziej skuteczna w kompensacji niewielkich i wolnych zmian równowagi ciała niż strategia stawu biodrowego. Koordynacje ruchowe związane z powyższymi strategiami posturalnymi są pokazane schematycznie na rysunku 3. Obie strategie pozwalają na odzyskanie równowagi bez zmiany płaszczyzny podparcia. Strategie te są nieskuteczne w przypadku szybkich bodźców destabilizujących o znacznej amplitudzie. W odpowiedzi na silny bodziec zakłócający równowagę jest używana jeszcze trzecia strategia utrzymania równowagi. Polega ona na wykonaniu szybkiego kroku w kierunku przemieszczania środka ciężkości i dlatego jest nazywana „strategią kroku”.

KOŁYSANIE POSTAWY A STABILNOŚĆ

Wskutek działania bodźca zakłócającego równowagę środek ciężkości zostaje przemieszczony ze swojego normalnego położenia w kierunku granicy stabilności. Z takim zjawiskiem zmniejszenia stabilności postawy mamy do czynienia w przypadku każdej dowolnej aktywności ruchowej. Nie jest to jednak równoznaczne z ciągłymi przypadkami utraty równowagi. Dopiero gdy środek ciężkości ciała wykroczy poza margines stabilności, jest konieczna akcja przywrócenia równowagi. Dlatego wykrycie faktu przekroczenia granicy stabilności oraz określenie parametrów zakłócenia (szybkości i kierunku ruchu środka ciężkości w momencie przekroczenia granicy) decydują o skuteczności strategii przywracania stabilności postawy. W procesie starzenia układu nerwowego powstają rozległe zmiany degeneracyjne, które są przyczyną między innymi podwyższenia progów czułości układów sensorycznych i zmniejszenia szybkości przewodnictwa nerwowego. Ma to decydujący wpływ na szybkość wykrywania faktu utraty równowagi. Z drugiej strony, zmiany progów czułości układów sensorycznych

powodują również znaczne podwyższenie zakresu kołysania postawy (Błaszczyk i in. 1993c, Pyykko i in. 1988).

Ruchy środka ciężkości wywołane kołysaniem mają charakter przypadkowy. Ruch kołysania jest źródłem podprogowej informacji dla układu wzrokowego i przedsionkowego. Wykrywany jest natomiast przez układ receptorów somatosensorycznych (Diener i in. 1984, Droulez i in. 1983). Ten sam układ ma decydu-



Rys. 3. Strategia stawu skokowego (A) oraz strategia stawu biodrowego (B) jako przykłady koordynacji ruchów ciała w przypadku zaburzenia równowagi, wywołanego działaniem bodźca destabilizującego o małej amplitudzie. Prawidłowe położenie środka ciężkości jest przywracane, w pierwszym przypadku, poprzez aktywności mięśni stawu skokowego oraz dzięki złożonej sekwencji ruchów stawowych inicjowanych ugięciem bioder (B). Strzałki pokazują ruchy ciała inicjujące koordynację ruchową niezbędną do odzyskania równowagi.

jący wpływ na kontrolę postawy (Horak i in. 1989, Roll i in. 1989). Ruch związany z kołysaniem posturalnym pojawia w postaci przypadkowych zmian kąta stawowego i napięcia mięśni. Jest to równoznaczne z pojawieniem się szumu na wejściu systemu kontroli stabilności postawy związanym z receptorami somatosensorycznymi. Z tego względu zwiększone kołysanie postawy oraz drżenie

mięśni mogą być dodatkowymi przyczynami zmniejszenia czułości percepcji odchylenia środka ciężkości od jego normalnego położenia (Welford 1981). Badania nasze wykazały, że zakres kołysania postawy osiąga maksimum na granicy stabilności. Ma to niewątpliwie istotne znaczenie dla zmniejszenia stabilności postawy u osób starszych (Błaszczuk i in. 1993c).

REGULACJA RÓWNOWAGI POSTAWY

Kontrola stabilności postawy oraz jej adaptacja do zmieniającej się ciągle charakterystyki otoczenia opiera się na działaniu szeregu łuków odruchowych, których receptory są rozmieszczone w różnych częściach ciała. Łuki odruchowe zaangażowane w utrzymaniu i stabilizacji postawy mogą mieć zasięg lokalny lub obejmować całe ciało. Badania wykonywane na zwierzętach pozwoliły na stwierdzenie, że główne ośrodki sterujące zintegrowanymi reakcjami posturalnymi znajdują się w rdzeniu przedłużonym. Nawet odmóżdżone zwierzę po zniszczeniu błędników potrafi utrzymać postawę stojącą, gdy jest postawione w odpowiedniej pozycji (Altman 1970). Kontakt stóp z podłożem jest w tym przypadku wystarczającym bodźcem do przekształcenia kończyn w sztywne podpory. Preparat taki nie posiada jednak sprawnych mechanizmów stabilizujących i nie jest w stanie utrzymać postawy w przypadku zakłócenia równowagi. Jądra przedsionkowe i struktury rdzenia przedłużonego są więc ośrodkami kierującymi utrzymaniem postawy ciała. Kontrola stabilności postawy zależy od wyższych ośrodków układu nerwowego, a przede wszystkim od śródmózgowia (Ganong 1973). Dzięki nim zwierzę może przeciwstawiać się zakłóceniu normalnej postawy ciała i reagować czynnościami kompensacyjnymi.

Podstawowe znaczenie dla utrzymania postawy pionowej ma orientacja przestrzenna głowy w stosunku do kierunku działania siły grawitacji. Utrzymanie normalnego położenia głowy możliwe jest dzięki błędnikowym odruchom poprawczym. W tej reakcji bodźcem jest pochylenie głowy względem linii sił pola grawitacyjnego, które pobudza narządy otolitowe. W odpowiedzi następuje kompensacyjny skurcz mięśni szyi. Ponieważ toniczne odruchy szyjne zapewniają dostosowanie pozycji ciała do pozycji głowy, przedsionkowy odruch utrzymywania właściwego położenia głowy reguluje także położenia ciała jako całości (Altman 1970).

W postawie stojącej kontrola położenia poszczególnych segmentów ciała odbywa się poprzez integrację sterowania centralnego i obwodowego. Trzy podstawowe układy czuciowe: wzrokowy, przedsionkowy i somatosensoryczny (proprioceptywny i skórny) dostarczają do układu nerwowego informacji niezbędnych dla utrzymania równowagi (Nashner 1983). Wejścia sensoryczne o określonej modalności sygnalizują zmiany orientacji ciała względem różnych układów odniesienia. Informacja wzrokowa pozwala na określenie przestrzenne pozycji ciała względem otaczających nas obiektów. Z kolei system przedsionkowy sygnalizuje

zmianę pozycji ciała względem pola grawitacyjnego, a system somatosensoryczny jest związany z wykrywaniem zmian położenia ciała względem powierzchni podparcia.

Informacja somatosensoryczna spełnia główną rolę w utrzymaniu równowagi w postawie stojącej, natomiast układy wzrokowy i przedsionkowy pełnią rolę wspomagającą (Nashner 1983). Powyższa hierarchia ma charakter dynamiczny. Uszkodzenie jednego z wejść czuciowych wywołuje zmiany kompensacyjne w kontroli stabilności postawy i z reguły deficyt równowagi jest niezauważalny.

Kontrola stabilności postawy odbywa się w oparciu o zewnętrzny układ odniesienia tworzony przez pole grawitacyjne oraz bodźce wzrokowe (Massion 1992). Drugi układ odniesienia jest układem wewnętrznym. Koncepcja wewnętrznego układu referencyjnego opiera się na założeniu istnienia w układzie nerwowym tak zwanego schematu ciała (body schema). Postulat istnienia takiej reprezentacji został pierwotnie wysunięty w 1920 r. przez Head'a (Massion 1992) i następnie znalazł potwierdzenie w wynikach licznych prac doświadczalnych. Dotyczy to głównie badań nad utrzymaniem postawy w stanie nieważkości. Pomimo braku grawitacyjnego układu odniesienia kosmonauci są w stanie odtworzyć ogólną sylwetkę postawy wyprostowanej. Uważa się, że stabilna, centralna reprezentacja ciała jest częściowo zdeterminowana genetycznie oraz częściowo nabywana w procesie uczenia się.

Przestrzenna reprezentacja ciała w układzie nerwowym jest tworzona w oparciu o sygnały z receptorów wrzeczonowych mięśni. Receptory te obejmują swym zasięgiem całe ciało i rejestrują zmiany napięcia i długości mięśni (Roll i in. 1989). Tą drogą przekazywane są do centralnego układu nerwowego informacje na temat relacji przestrzennych między poszczególnymi częściami ciała oraz parametrów ruchów czynnych i biernych.

Istnienie wewnętrznej reprezentacji ciała jest podstawą do precyzyjnego określenia pionowego położenia ciała względem płaszczyzny podparcia. Układ nerwowy w oparciu o wejścia przedsionkowe, proprioceptywne i wzrokowe jest w stanie utrzymać pionową sylwetkę pomimo zmieniającego się nachylenia płaszczyzny podparcia. Pozwoliło to nam na wysunięcie hipotezy roboczej, że ludzie muszą cechować się wysoką zdolnością do wykrywania zmian pochylenia podłoża w oparciu o wewnętrzną koncepcję kierunku pionowego. Hipoteza ta znalazła potwierdzenie w wynikach przeprowadzonych przez nas badań (Błaszczyk i in. 1993b, d, e). Osoby badane, stojące na platformie doświadczalnej, musiały rozpoznać jej pochylenie. Zadanie doświadczalne polegało na przywróceniu platformy do poziomu za pomocą sterowania ręcznego. Każdorazowo wstępne, katowe przemieszczenie platformy zadawane było przez komputer, a wielkość nachylenia miała wartość przypadkową z przedziału $\pm 4^\circ$. Wykazaliśmy, że nawet bez bezpośredniej kontroli wzrokowej osoby badane były w stanie przywrócić platformę pomiarową do położenia poziomego z dokładnością poniżej $0,1^\circ$. Zaskoczeniem był jednak fakt, że ludzie starsi, ze znacznym ubytkiem w zakresie utrzymania równowagi, są

również w stanie precyzyjnie określić pochylenie podłoża w postawie stojącej. Jednakże ich subiektywny poziom płaszczyzny podparcia odpowiadał pochyleniu do przodu ciała w stawie skokowym o około $0,8^\circ$. Zjawisko to jest związane prawdopodobnie z opisywanym poprzednio uszkodzeniem tylnej granicy stabilności u ludzi starszych. Kompensacja tego ubytku opiera się na przesunięciu środka ciężkości do przodu. Dlatego u osób starszych obserwuje się charakterystyczne pochylenie sylwetki (Horak i in. 1989). Odbywa się to głównie poprzez zmniejszenie kąta stawu skokowego.

STABILNOŚĆ POSTAWY A AKTYWNOŚĆ RUCHOWA

Aktywność ruchowa wpływa destabilizująco na postawę z dwóch powodów. Przede wszystkim do wykonania ruchu są wykorzystywane często te same grupy mięśni, które stabilizują postawę. Z drugiej strony zmiany położenia różnych części ciała wpływają na wypadkowe położenie środka ciężkości. Dla utrzymania stabilnej postawy musi więc istnieć ścisłe współdziałanie sterowania ruchem i postawą. Stwierdzenie to jest pochodną hipotezy Hessa (Hess 1943), który wyróżniał w każdym akcie ruchowym składową teleokinetyczną, czyli ruch celowy, oraz komponentę posturalną zapewniającą postawę ciała, dzięki której możliwe jest utrzymanie równowagi.

Układ nerwowy przeciwdziała zmniejszeniu stabilności posturalnej poprzez minimalizację przemieszczeń środka ciężkości. Istnieją tutaj dwa podstawowe mechanizmy kompensacyjne. Pierwszy z nich polega na przyjęciu postawy przygotowawczej (anticipatory postural adjustment) (Massion 1992). Działanie tego mechanizmu kompensacyjnego opiera się na wykorzystaniu nabywanej poprzez uczenie informacji o wielkości zakłócenia równowagi wywołanego przez dany bodziec. W przewidywaniu określonego zaburzenia równowagi (na przykład wywołanego podniesieniem znanego ciężaru), układ nerwowy powoduje wstępne przemieszczenie środka ciężkości w kierunku przeciwnym do zakłócenia wywołanego zamierzoną akcją ruchową. W tym przypadku rozpoczęcie właściwego ruchu jest opóźnione o czas niezbędny na zmiany posturalne. I tak na przykład, w czasie zadania polegającego na wznoszeniu ramion obserwowano, że jako pierwsze aktywowane są posturalne mięśnie nóg, a dopiero po nich z opóźnieniem 50–100 ms pojawiała się aktywność mięśni ramion (Belenkiy i in. 1967).

W przeciwieństwie do postawy przygotowawczej, drugi mechanizm kompensacji niestabilności postawy sprowadza się do bieżących korekty położenia środka ciężkości w czasie wykonywania ruchu. Informacja na temat destabilizującego wpływu wykonywanego ruchu jest zbierana na bieżąco. W oparciu o te sygnały są wykonywane niezbędne korekty postawy bez przerywania programu ruchowego. Korekty te, zwane reaktywnymi, cechują fazy naprzemiennej aktywności mięśni antagonistycznych (Friedli i in. 1988).

Ścisła współzależność pomiędzy wykonywanym ruchem a stabilnością postawy pozwala na ocenę jakości kontroli posturalnej na podstawie szybkości i zakresu ruchów dowolnych. Sekwencyjny charakter i wzajemne przeplatanie się tych dwóch systemów kontroli znajduje odzwierciedlenie w szybkości ruchów dowolnych. U osób starszych strategia wolnych ruchów o zmniejszonej amplitudzie pozwala na utrzymanie przemieszczeń środka ciężkości w zakresie podobnym, jak u ludzi młodych (Błaszczyk i in. 1993a, b, f). Zakładając, że sterowanie stabilnością postawy musi zapewnić utrzymanie środka ciężkości ciała w wąskim obszarze wyznaczonym granicą równowagi, mamy do czynienia z klasycznym zwiększeniem precyzji kontroli kosztem jej szybkości ujętym prawem Fittsa (Fitts 1954).

ZAKOŃCZENIE

Utrata równowagi posturalnej jest związana z potencjalnymi urazami ciała. Na całym świecie są prowadzone prace badawcze mające na celu znalezienie wszelkich przyczyn niestabilności posturalnej. W raporcie międzynarodowego zespołu roboczego Kellogg (Kellogg 1987) zewidencjonowano ponad sto różnych przyczyn utraty równowagi. Jednak w dalszym ciągu daleko od wyjaśnienia wszystkich zagadek procesu stabilizacji postawy. Dotyczy to, między innymi, wykrycia źródeł zmian stabilności posturalnej u ludzi w podeszłym wieku, u których utrata równowagi jest przyczyną znacznego ograniczenia ich aktywności życiowej. W tym przypadku badania stabilności posturalnej są prowadzone pod kątem wykrycia najsłabszych ogniw w systemie utrzymania równowagi. Dzięki temu, mamy nadzieję, stanie się możliwe opracowanie skutecznych technik rehabilitacyjnych pozwalających na poprawienie jakości życia osób w starszym wieku.

POSTURAL STABILITY CONTROL

Summary

The most characteristic feature of human posture is the verticality of axial body segments in reference to the ground. Such positioning of the body in the gravitational field provides an only quasistable equilibrium requiring active control of balance. Upright posture provides a neutral state of readiness that allows for an efficient transition from quiet stance to a broad repertoire of human motor behaviour. The necessary margin of stability within which the stance, the transition and the motor task can safely occur is defined by the postural control system *via* temporal and spatial relationships between axial and distal body segments. These relationships determine the nature of equilibrium control and mode of corrective strategies required for stability. Difficulties in the theoretical analysis of human body stability resulted in the development of a broad variety of empirical approaches which are presented in the paper. The age-related decline in stability of the upright posture is also discussed. Gaining a better understanding of changes in postural control and compensatory mechanisms appearing with age is imperative if the quality of life in the elderly is to be maintained or improved.

LITERATURA

- Altman J. 1970. *Biologiczne podstawy zachowania*. PWN. Warszawa.
- Belenkiy V. E., Gurfinkel V. S., Paltsev E. I., 1967. *On elements of control of voluntary movements*. Biofizika, 12, 135–141.
- Błaszczyk J. W., Lowe D. L., Hansen P. D., 1992a. *A heuristic model of postural stability*. [W:] M. Woollacott, F. Horak (red.), *Posture and gait: control mechanisms*. Oregon Univ. Books. Portland, 2, 228–231.
- Błaszczyk J. W., Lowe D. L., Hansen P. D., 1992b. *Ability to detect the level of the support surface in elderly and young subjects*. [W:] M. Woollacott, F. Horak (red.), *Posture and gait: control mechanisms*. Oregon Univ. Books, Portland, 2, 232–234.
- Błaszczyk J. W., Hansen P. D., Lowe D. L., 1993a. *Evaluation of the postural stability in man: movement and posture interaction*. Acta Neurobiol. Exp. 53(1), 155–160.
- Błaszczyk J. W., Lowe D. L., Hansen P. D., 1993b. *Ranges of postural stability and their changes in the elderly*. Gait & Posture, 1(4) (w druku).
- Błaszczyk J. W., Hansen P. D., Lowe D. L., 1993c. *Postural sway and perception of the upright stance stability borders*. Perception, (w druku).
- Błaszczyk J. W., Hansen P. D., Lowe D. L., 1993d. *Accuracy of the passive ankle joint positioning during quiet stance in young and elderly subjects*. Gait & Posture 1(4), (w druku).
- Błaszczyk J. W., Hansen P. D., Lowe D. L., 1993e. *Age-related changes in perception of support surface inclination during quiet stance*. Gait & Posture, 1(3) (w druku).
- Błaszczyk J. W., Hansen P. D., Lowe D. L., 1993f. *Movement and posture interaction in man: age-related deficit in the performance of a cyclic arm movement*. Maszynopis złożony w Acta Neurobiol. Exp.
- Diener H. C., Horak F. B., Nashner L. M., 1988. *Influence of stimulus parameters on human postural responses*. J. Neurophysiol., 59(6), 1888–1905.
- Diener H. C., Dichgans J., Guschlbauer B., Mau H., 1984. *The significance of proprioception on postural stabilization as assessed by ischemia*. Brain Res., 296, 103–109.
- Droulez J., Berthoz A., Vidal P. P., 1983. *Use and limits of visual and vestibular interaction in the control of posture*. [W:] M. Igarashi, F. O. Black (red.), *Vestibular and visual control on posture and locomotor equilibrium*, 7th Int. Symp. Int. Soc. Posturography, Houston. Tex (Karger, Basel 1985), 14–21.
- Feldman A. G., 1966. *Functional tuning of the nervous system during control of movement and maintenance of a steady posture II. Controllable parameters of the muscle*. Biofizika, 11, 498–508.
- Fitts P. M., 1954. *Information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement*. J. Exp. Psychol., 67, 103–112.
- Friedli W. G., Cohen L., Hallet M., Stanhope S., Simon S. R., 1988. *Postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements*. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 51, 232–243.
- Ganong W. F., 1973. *Fizjologia lekarska*. PZWL. Warszawa.
- Hess W. R., 1943. *Teleokinetisches und Ereismatisches Kraftesystem in Biomotorik*. Helv. Physiol. Pharm. Acta., 1, C62–63.
- Hellebrandt F. A., Brogdon E., Tepper R. H., 1940. *Posture and its cost*. Am. J. Physiol., 129, 773–781.
- Horak F. B., Shupert C. L., Mirka A., 1989. *Components of Postural Dyscontrol in the Elderly: A Review*. Neurobiol. Aging, 10, 727–738.
- Kellogg International Work Group, 1987. *The prevention of falls in later life. A report of the Kellogg International Work Group on the Prevention of falls by the elderly*. Dan. Med. Bull., 34 (suppl 4), 1–24.

- Massion J., 1992. *Movement, Posture and Equilibrium: Interaction and Coordination*. Prog. Neurobiol., 38, 35–56.
- Melville Jones G., 1983. *Behavioral control of central plasticity: fact and fiction?* [W:] M. Igarashi, F. O. Black (red.), Vestibular and visual control on posture and locomotor equilibrium, 7th Int. Symp. Int. Soc. Posturography, Houston, Tex (Karger, Basel 1985), 9–13.
- Nashner L. M., 1983. *Strategies for organization of human posture*. [W:] M. Igarashi, F. O. Black (red.), Vestibular and visual control on posture and locomotor equilibrium, 7th Int. Symp. Int. Soc. Posturography, Houston, Tex (Karger, Basel 1985), 1–8.
- Pyykko I., Aalto H., Hytonen M., Starck J., Jantti P., Ramsay H., 1988. *Effect of age on postural control*. [W:] B. Amblar, A. Berthoz, F. Clarac (red.), Posture and gait: development, adaptation and modulation. Elsevier Science Publishers, New York, 95–104.
- Roll J. P., Vedel J. P., Roll R., 1989. *Eye, head and skeletal muscle feedback in the elaboration of body references*. Prog. Brain Res., 80, 113–123.
- Welford A. T., 1981. *Signal, noise, performance, and age*. Hum. Factors, 23, 97–109

ANDRZEJ FRIEDMAN

Klinika Neurologiczna
Akademii Medycznej w Warszawie

CHOROBA PARKINSONA — FAKTY, OPINIE, HIPOTEZY

Choroba Parkinsona, polegająca na postępujących trudnościach w poruszaniu się, wzmożeniu napięcia mięśniowego i drżeniu, znana jest ludzkości od bardzo dawna. Galen (A. D. 138–201) opisał drżenie spoczynkowe, zaś de la Bøe (1614–1672) różnicował drżenie spoczynkowe od zamiarowego (cyt. wg Barbeau 1986)). Najstarszy opis tej choroby jest zawarty w egipskich papirusach, pochodzących z okresu XIX dynastii (1350–1200 p.n.e.). Można tam było odczytać następujący tekst: „... a kiedy Bóg Ra postarzał się, jego sylwetka pochyliła się, zaczął chodzić drobnymi krokami, a z ust wypływała mu ślina...” (Stern 1989).

Choroba ta występuje dość często. U rasy białej częstość jej występowania oceniana jest na 66 do 187 na 100 000, dla rasy czarnej wynosi ona od 4 do 103 na 100 000, zaś dla rasy żółtej — od 37 do 81 na 100 000 (Martilla 1987).

Choroba Parkinsona jest chorobą ludzi starych. Średni wiek zachorowania wynosi około 57 lat (Koller i in. 1986), a liczba chorych na tę chorobę wzrasta wraz z wiekiem badanej populacji. Ocenia się, że w przedziale wieku 70–79 lat choruje na nią około 1,5% ludzi.

Na początku tego stulecia opisano (Tretia k o f f 1919) najistotniejszą zmianę morfologiczną, do jakiej dochodzi w tej chorobie — zblednięcie istoty czarnej śródmózgowia. Biochemiczne podłoże choroby zostało poznane w latach sześćdziesiątych. Stwierdzono wtedy dramatyczne obniżenie poziomu neuroprzekaźnika — dopaminy — w istocie czarnej chorych na chorobę Parkinsona oraz w prądkowiu, to znaczy w miejscu, gdzie dopamina produkowana w istocie czarnej ma działać (Ehringer i Hornykiewicz 1960).

Pomimo że choroba znana jest od tak dawna oraz pomimo że tak wielu ludzi na nią choruje, nie wiadomo, co jest jej przyczyną. Przedstawione powyżej dwie obserwacje: 1) inna częstość występowania w różnych rasach, oraz 2) zależność częstości występowania choroby od wieku sugerują dwie możliwe przyczyny — uwarunkowanie genetyczne oraz „przedwczesne starzenie”.

Rola czynnika genetycznego w powstawaniu choroby Parkinsona była tematem wielu badań. Znany francuski neurolog Charcot (1880), jak wynika

z opracowania jego wykładów przez jednego z uczniów, uważał, że czynnik genetyczny nie ma istotnego znaczenia. Ponad 100 lat później Duvoisin (1984) również oceniał czynnik genetyczny jako mało istotny. Informacje na temat czynnika genetycznego w tej chorobie są oparte, jak na razie, na obserwowaniu częstości rodzinnego występowania tej choroby, przy czym najistotniejsze są, oczywiście badania bliźniąt jedno- i dwujajowych, z których jedno choruje na chorobę Parkinsona. Na 43 pary bliźniąt jednojajowych tylko w jednej parze stwierdzono objawy choroby u drugiego bliźniaka, podobnie współistnienie choroby u drugiego bliźniaka stwierdzono tylko w jednej parze bliźniąt dwujajowych (Ward i in. 1983). W dalszej jednak obserwacji okazało się, że w kilku przypadkach objawy choroby Parkinsona pojawiły się u dotychczas zdrowego bliźniaka po wielu latach. Obserwacje te opublikował ten sam Duvoisin (1991), poprzednio negujący rolę czynnika genetycznego. Pozytronowa tomografia emisyjna, metoda pozwalająca na przyżyciową ocenę sprawności układu dopaminergicznego w jądrach podkorowych, którego uszkodzenie jest istotą choroby Parkinsona, ujawniła możliwość uszkodzenia układu dopaminergicznego u klinicznie bezobjawowych bliźniaków chorych na chorobę Parkinsona (Burn i in. 1992).

Częstość rodzinnego występowania choroby Parkinsona jest oceniana od około 3% (26) do około 15% (Barbeau i Pourcher 1982). Co prawda większość prac wskazuje, że częstość występowania choroby Parkinsona w rodzinie chorego na tę chorobę nie jest wyraźnie wyższa niż w kontroli (Martilla i Rinne 1976), to jednak opisano rodziny, w których wiele osób chorowało na chorobę Parkinsona (Barbeau i Roy 1984). Na podstawie tych obserwacji sugerowano, że rodzinny parkinsonizm stanowi oddzielną podgrupę w tym schorzeniu. W opisywanych rodzinnych zespołach parkinsonowskich podejrzewa się dziedziczenie autosomalne dominujące (Golbe i in. 1990).

Zagadnienie roli czynnika genetycznego można, jak się wydaje, podsumować w następujący sposób: genetycznie uwarunkowana choroba Parkinsona o dziedziczeniu autosomalnym dominującym stanowi niewielką podgrupę tej choroby. Dla większości jednak przypadków choroby Parkinsona rola czynnika genetycznego sprowadzać się może do dziedziczenia wyjściowej liczby komórek istoty czarnej. O wystąpieniu lub niewystąpieniu objawów choroby decyduje jednak udział innych czynników.

Zależność występowania choroby Parkinsona od wieku sugeruje drugą możliwą przyczynę choroby. Jest nią przedwczesne starzenie komórek istoty czarnej śródmózgowia. Wiadomo, że wraz z wiekiem dochodzi do zaniku komórek istoty czarnej (McGeer i in. 1989) i do zmniejszenia ilości dopaminy w układzie nigro-striatalnym (Hornykiewicz 1985). Ilość dopaminy w prądkowiu zmniejsza się o 6%–8% w każdej dekadzie życia. A zatem pod koniec szóstej dekady, wtedy, kiedy zazwyczaj zaczynają się objawy choroby Parkinsona, dochodzi do obniżenia poziomu dopaminy rzędu 40%–50%. Ten „fizjologiczny” spadek poziomu dopaminy nie jest jednak w stanie powodować jeszcze objawów choroby.

Z badań morfologicznych u ludzi (Bernheimer i in. 1973) wiadomo, że dopiero zmniejszenie ilości dopaminy poniżej około 20% normy, czyli ilości obecnej w prążkowie u młodego zdrowego człowieka, powoduje pojawienie się objawów choroby. Gdyby zatem u chorych na chorobę Parkinsona dochodziło do szybszego zaniku komórek istoty czarnej, mogłoby to być przyczyną powstawania choroby. Okazuje się jednak, że inaczej wygląda zmniejszenie ilości dopaminy w starzeniu a inaczej w chorobie Parkinsona. W starzeniu stwierdza się (Hornykiewicz i in. 1989) mniej więcej równomierne obniżenie ilości dopaminy w jądrze ogoniastym i w skorupie (części składowe prążkowie), niekiedy z niewielką przewagą zaniku dopaminy w jądrze ogoniastym. Natomiast w przebiegu choroby Parkinsona obniżenie ilości dopaminy w skorupie jest większe. Stwierdzana tam ilość pozostałej dopaminy wynosi zaledwie kilka procent normy, podczas gdy w jądrze ogoniastym w chorobie Parkinsona ilość dopaminy wynosi około 10% normy. Innym argumentem przeciwko starzeniu, jako przyczynie choroby Parkinsona, może być stwierdzenie pobudzenia mikrogleju w istocie czarnej chorych zmarłych w przebiegu choroby Parkinsona (McGeer i in. 1988). Oznacza to, że choroba jest aktywnym procesem, a nie zanikiem komórek związanym ze starzeniem. Nie można jednak do końca wykluczyć hipotezy Barbeau (1973), że choroba Parkinsona jest „przyspieszonym starzeniem”, na które nakłada się oddziaływanie innych czynników.

Odkrycie pod koniec lat siedemdziesiątych toksyny, powodującej u ludzi podobne objawy do choroby Parkinsona (Davis i in. 1979) z podobnym również obrazem morfologicznym (Langston i in. 1984) spowodowało powstanie teorii toksycznego pochodzenia choroby Parkinsona. Toksyna ta, 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyna (MPTP), nie występuje w warunkach naturalnych. Zaczęto jednak poszukiwać substancji o podobnych własnościach chemicznych, które mogłyby być odpowiedzialne za ewentualne toksyczne uszkodzenie istoty czarnej. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 100 analogów MPTP, z których niektóre mają podobne toksyczne działanie. Nie udało się jednak udowodnić, aby którykolwiek z nich mógł powodować chorobę Parkinsona. Z danych epidemiologicznych wynika, że choroba Parkinsona jest bardziej rozpowszechniona w krajach wysokoprzemysłowych niż w Azji lub Afryce (Tanner i in. 1989). Próbowano to wiązać z zanieczyszczeniem środowiska i stosowaniem pestycydów (Rajput i in. 1987), jednak wydaje się, że argumenty na rzecz toksycznej etiologii choroby Parkinsona są dość nieprzekonywujące.

Ostatnio wiele uwagi poświęca się hipotezie stresu oksydacyjnego oraz wolnym rodnikom, jako przyczynie zarówno starzenia, jak i szeregu chorób (Jankowski i Lewandowicz-Uszyńska 1992). Wolne rodniki to takie związki, które mają „niesparowany” elektron. Cechują się one dużą reaktywnością. Wolny rodnik hydroksylowy ($\text{OH}^\bullet$) jest 10^{14} razy bardziej reaktywny niż jon hydroksylowy (OH^-) (Pryor 1984). Wolne rodniki powstają we wszystkich komórkach w wyniku reakcji oksydoredukcyjnych i są następnie inaktywowane przez tak

zwane „zmiatacze” wolnych rodników, do których między innymi należą witamina E i zredukowany glutation. Jeżeli dojdzie do zaburzenia równowagi pomiędzy powstawaniem a inaktywacją wolnych rodników, ich nadmiar może powodować uszkodzenie struktur komórkowych, co z kolei prowadzi do śmierci komórki.

Istnieje szereg danych świadczących o tym, że istota czarna śródmózgowia jest miejscem, w którym dochodzi do stresu oksydacyjnego w przebiegu choroby Parkinsona. Stwierdzono tam obniżenie poziomu zredukowanego glutationu (Perry i in. 1982, Riederer i in. 1989), obniżenie aktywności peroksydazy glutationu (Kish i in. 1985), wzrost poziomu aldehydu malonowego (MDA), produktu pośredniego peroksydacji lipidów oraz obniżenie poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych — substratu dla peroksydacji lipidów (Dexter i in. 1989). Wszystkie te zmiany były ograniczone do istoty czarnej. Kolejnym argumentem na rzecz hipotezy stresu oksydacyjnego może być stwierdzenie przez Jennera (1991) obniżenia poziomu zredukowanego glutationu w istocie czarnej ludzi zmarłych bez klinicznych objawów choroby Parkinsona, u których stwierdzono obecność ciał Lewy’ego. Uważa się, że przypadki bezobjawowych ciał Lewy’ego mogą być przedklinicznymi postaciami choroby Parkinsona, a zatem obniżenie ilości zredukowanego glutationu mogłoby wyprzedzać pojawienie się objawów choroby.

Opisano również zmiany w mitochondriach istoty czarnej chorych zmarłych w przebiegu choroby Parkinsona. Dotyczą one wzrostu poziomu dysmutazy nadtlenkowej (SOD) (Saggu i in. 1989) oraz uszkodzenia kompleksu I mitochondrialnego łańcucha oddechowego (Parker i in. 1989). Podwyższenie poziomu SOD może być odpowiedzią na zwiększenie produkcji O_2^- . SOD powoduje powstawanie H_2O_2 z O_2^- , co prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego z dalszym zwiększeniem produkcji wolnych rodników hydroksylowych $OH^\bullet$.

Istotną rolę w stresie oksydacyjnym przypisuje się żelazu. W obecności jonów żelaza Fe^{2+} dochodzi do powstawania wolnych rodników hydroksylowych. Według niektórych autorów w chorobie Parkinsona ma dochodzić do wzrostu poziomu żelaza w istocie czarnej (Earle 1968, Sofic i in. 1988). Jednak pomimo, że w pierwszych opisach (Earle 1968) podawano nawet dwukrotnie większy poziom żelaza w istocie czarnej chorych na chorobę Parkinsona w stosunku do kontroli, to w następnych pracach opisywano różnice rzędu jedynie 30% (Dexter i in. 1991). Są również prace, w których w ogóle nie stwierdzono różnic w zawartości żelaza w istocie czarnej w chorobie Parkinsona w stosunku do kontroli (Uitti i in. 1989). My również stosując metodę spektroskopii Mössbauerskiej nie znaleźliśmy różnic w ilości żelaza pomiędzy istotą czarną chorych na chorobę Parkinsona a kontrolą (Bauminger i in. 1993, Gałązka-Friedman i in. 1993).

Żelazo jest gromadzone i przechowywane w bezpieczny sposób w ferrytynie. Istnieją doniesienia o obniżeniu poziomu ferrytyny w istocie czarnej w chorobie Parkinsona (Dexter i in. 1991). Gdyby tak rzeczywiście było, to nie byłoby konieczności zmiany poziomu żelaza dla przyspieszania przez niego procesów oksydacyjnych. Obniżenie poziomu ferrytyny mogłoby powodować niemożność

bezpiecznego przechowywania żelaza wewnątrz ferrytyny. To mogłoby prowadzić do jego uwalniania się i po redukcji do formy Fe^{2+} , do tworzenia, przez reakcję Fentona, wolnych rodników. Nie należy jednak zapominać, że są również doniesienia o podwyższeniu poziomu ferrytyny w istocie czarnej w chorobie Parkinsona (Riederer i in. 1989). Zgromadzone dane na temat zmian w poziomie żelaza w istocie czarnej w chorobie Parkinsona doprowadziły do sformułowania przez Youdim'a i in. (1989) hipotezy, że choroba Parkinsona w istocie jest przewlekłą postępującą żelazicą (*siderosis*) istoty czarnej.

Pozostaje jednak otwartym zagadnienie, na ile wzrost poziomu żelaza (zakładając, że rzeczywiście do niego dochodzi) jest cechą charakterystyczną tej właśnie choroby. Otóż okazuje się, że wzrost poziomu żelaza opisano w różnych chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (zwyrodnienie wieloukładowe, postępujące porażenie nadjądrowe, płasawica Huntingtona) w tych strukturach, które w przebiegu choroby ulegają zwyrodnieniu (Dexter i in. 1991). Jednak w odróżnieniu od choroby Parkinsona, w tych przypadkach chorobowych nie dochodzi do obniżenia poziomu ferrytyny.

Istnieje zatem wiele dowodów na to, że istota czarna w przebiegu choroby Parkinsona jest pod stałym wpływem stresu oksydacyjnego. Pozostaje jednak otwartym pytanie, czy stres oksydacyjny jest pierwotną przyczyną zwyrodnienia komórek istoty czarnej, czy też jest jedynie następstwem innego procesu patologicznego.

Ostatnio zaczęto przypisywać duże znaczenie zaburzeniom funkcji mitochondriów komórek istoty czarnej. Wspomniana na początku egzogenna toksyna MPTP powoduje zniszczenie istoty czarnej przez zahamowanie kompleksu I w mitochondrium (Mizuno i in. 1988). Okazuje się, że funkcja kompleksu I jest w podobny sposób zaburzona w przebiegu choroby Parkinsona (Schapira i in. 1990a). Jest przy tym istotne, że uszkodzenie funkcji kompleksu I w chorobie Parkinsona dotyczy jedynie mitochondriów istoty czarnej i nie zostało stwierdzone w innych strukturach (jądro ogoniaste, skorupa, gałka biała, kora mózgowa czy mózdzek) (Schapira i in. 1990b). Szczególnie istotne jest stwierdzenie przez tych samych autorów, że w innych chorobach neurodegeneracyjnych o podobnej symptomatologii (zwyrodnienie wieloukładowe) aktywność kompleksu I w istocie czarnej jest prawidłowa. Może to sugerować, że niewydolność kompleksu I w chorobie Parkinsona jest pierwotna, a nie wtórna do zaniku komórkowego. Zahamowanie prawidłowej czynności kompleksu I może zwiększyć produkcję O_2^- . Jak już napisano wyżej, dysmutaza nadtlenkowa (SOD) powoduje przemianę O_2^- w H_2O_2 . Nadtlenek wodoru z kolei powoduje powstawanie wolnych rodników hydroksylowych, które prowadzą, według tej hipotezy, do peroksydacji lipidów błon komórkowych i w konsekwencji do śmierci komórki.

Podsumowując, należy podkreślić, że nie jest znany czynnik etiologiczny choroby Parkinsona. Można jednak z dużym prawdopodobieństwem przyjąć następujący ciąg zdarzeń, prowadzących do pojawienia się objawów choroby: czyn-

nik genetyczny determinujący wyjściową liczbę komórek istoty czarnej, a być może również funkcjonowanie systemu obronnego komórki („zmiatacze” wolnych rodników), warunkuje podatność na działanie innych czynników, egzo- lub endogennych. Do czynników egzogennych mogą należeć substancje toksyczne, podobne do MPTP, wykazujące powinowactwo do komórek istoty czarnej. Rola czynników endogennych jest zapewne bardziej istotna. Do nich należą wolne rodniki produkowane w reakcjach oksydoredukcyjnych w obecności względnie nadmiernej ilości żelaza. Względnie nadmierna ilość żelaza może być spowodowana endogennym uszkodzeniem białka przechowywującego w bezpieczny sposób żelazoferrytyny. Nadmierna produkcja wolnych rodników może też być spowodowana uszkodzeniem funkcji mitochondriów komórek istoty czarnej.

Jest jednak oczywiste, że w sprawie przyczyny choroby Parkinsona istnieje znacznie więcej pytań niż odpowiedzi.

PARKINSON'S DISEASE — FACTS, OPINIONS, HYPOTHESES

Summary

The author presents current opinions on the possible etiology of Parkinson's disease. Several etiological factors are discussed: 1) genetic predisposition, 2) premature ageing, 3) endogenous or environmental toxin, and 4) free radical hypothesis. Arguments in favor and against each of the theories are given. Current knowledge points to multifactorial etiology of the disease.

LITERATURA

- Barbeau A., 1973. *Aging and extrapyramidal system*. J. Am. Geriatr. Soc., 21, 145–149.
- Barbeau A., 1986. *Parkinson's disease: clinical features and etiopathology*. [W:] P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans (red.), *Handbook of clinical neurology*. Vol. 5 (49), *Extrapyramidal disorders*. Elsevier, Amsterdam, 87–152.
- Barbeau A., Pourcher E., 1982. *New data on the genetics of Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci., 9, 53–60.
- Barbeau A., Roy M., 1984. *Familial subsets of idiopathic Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci., 11, 144–150.
- Bauminger E. R., Barcikowska M., Friedman A., Gałazka-Friedman J., Hechel D., Novik I., 1993. *Does iron play a role in Parkinson's disease? Hyperfine Interactions* (w druku).
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F., 1973. *Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington*. J. Neurol. Sci., 20, 415–455.
- Burn D. J., Mark M. H., Playford E. D., Maraganore D. M., Zimmerman T. R., Duvoisin R. C., Harding A. E., Marsden C. D., Brooks D. J., 1992. *Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography*. Neurology, 42, 1894–1900.
- Charcot J. M., 1880. *De la paralysie agitante. Leçons sur les maladies du système nerveux, recueillies et publiées par Bourneville*. Paris, 1, 155–188.
- Davis G. C., Williams A. C., Markey S. P., Ebert M. H., Caine E. D., Reichert C. M., Kopin I. P., 1979. *Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues*. Psychiatry Res., 1, 649–654.

- Dexter D. T., Carter C. J., Wells F. R., Javoy-Agid F., Agid Y., Lees A., Jenner P., Marsden C. D., 1989. *Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease*. J. Neurochem, 52, 381–389.
- Dexter D. T., Carayon A., Javoy-Agid F., Agid Y., Wells F. R., Daniel S. E., Lees A. J., Jenner P., Marsden C. D., 1991. *Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia*. Brain, 114, 1953–1957.
- Duvoisin R. C., 1984. *Is Parkinson's disease acquired or inherited?* Can. J. Neurol. Sci., 11, 151–155.
- Duvoisin R. C., 1991. *The genetics of Parkinson's disease: a review*. [W:] U. K. Rinne, T. Nagatsu, R. Horowski (red.) International Workshop Berlin Parkinson's disease. Medicom. Europe BV, 38–60.
- Earle K. M., 1968. *Studies in Parkinson's disease including X-ray fluorescent spectroscopy of formalin fixed brain tissue*. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 27, 1–14.
- Ehringer H., Hornykiewicz O., 1960. *Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems*. Klin. Wochenschr., 38, 1236–1239.
- Gałązka-Friedman J., Bauminger E. R., Friedman A., Barcikowska M., Suwalski J., Hechel D., 1993. *Mössbauer spectroscopy of iron in parkinsonian and control substantia nigra*. (W przygotowaniu).
- Golbe L. I., Di Iorio G., Bonavita V., Miller D. C., Duvoisin R. C., 1990. *Autosomal dominant Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 27, 276–282.
- Hornykiewicz O., 1985. *Brain dopamine and aging*. Interdiscipl. Topics Gerontol., 19, 143–155.
- Hornykiewicz O., Pifl Ch., Kish S. J., Shannak K., Schingnitz G. 1989. *Biochemical changes in idiopathic Parkinson's disease, aging, and MPTP parkinsonism: similarities and differences*. [W:] D. B. Calne, G. Comi, D. Crippa, R. Horowski, M. Trabucchi (red.), Parkinsonism and aging. Raven Press, New York, 57–67.
- Jankowski A., Lewandowicz-Uszyńska A., 1992. *Wolne rodniki w patologii chorób człowieka*. Kosmos, 41, 147–158.
- Jenner P., 1991. *Mechanisms of cell death in Parkinson's disease*. PanEuropean Society of Neurology Second Congress, Vienna December 7–12, 1991. Book of abstracts, 50.
- Koller W., O'Hara R., Weiner W., Lang A., Nutt J., Agid Y., Bonnet A. M., Jankovic J., 1986. *Relationship of aging to Parkinson's disease*. Adv. Neurol., 45, 317–321.
- Kish S. J., Morito C., Hornykiewicz O., 1985. *Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease*. Neurosci. Lett., 58, 343–346.
- Langston J. W., Forno L. S., Robert C. S., Irwin I., 1984. *MPTP causes selective damage to the zona compacta of the substantia nigra in the squirrel monkey*. Brain Res, 292, 390–394.
- Martilla R. J., 1987. *Epidemiology*. [W:] W. C. Koller (red.) Handbook of Parkinson's disease. Marcel Dekker, Inc., 25–50.
- Martilla R. J., Rinne U. K., 1976. *Arteriosclerosis, heredity and some previous infections in the etiology of Parkinson's disease*. Clin. Neurol. Neurosurg., 79, 46–56.
- Martin W. E., Young W. I., Anderson V. E., 1976. *Parkinson's disease. A genetic study*. Brain, 96, 495–506.
- McGeer P. L., Itagaki S., Akiyama H., McGeer E. G., 1988. *Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process*. Ann. Neurol. 24, 574–576.
- McGeer P. L., Itagaki S., Akiyama H., McGeer E. G., 1989. *Comparison of neuronal loss in Parkinson's disease and aging*. [W:] D. B. Calne, G. Comi, D. Crippa, R. Horowski, M. Trabucchi (red.) Parkinsonism and aging. Raven Press, New York, 25–34.
- Mizuno Y., Suzuki K., Sone N., Saitoh T. 1988. *Inhibition of mitochondrial respiration by MPTP in mouse brain in vivo*. Neurosci. Lett., 91, 349–353.
- Parker W. D., Boyson S. J., Parks J. K., 1989. *Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 26, 719–723.

- Perry T. L., Godin D. V., Hansen S., 1982. *Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency?* Neurosci. Lett., 33, 305-310.
- Pryor W. A., 1984. *Free radicals in autoxidation and in aging*. [W:] D. Armstrong, R. S. Sohal, R. G. Cutler, T. F. Slater (red.), Free radicals in molecular biology, aging and disease. Raven Press, New York, 13-42.
- Rajput A. H., Uitti R. J., Stern W., 1987. *Geography, drinking water chemistry, pesticides, and herbicides and etiology of Parkinson's disease*. Can. J. Neurol. Sci., 14, 414-418.
- Riederer P., Sofic E., Rausch W. D., Schmidt B., Reynolds G. P., Jellinger K., Youdim M. B. H., 1989. *Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains*. J. Neurochem., 52, 515-520.
- Saggu H., Cooksey J., Dexter D. T., Wells F. R., Lees A., Jenner P., Marsden C. D., 1989. *A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra*. J. Neurochem., 53, 692-698.
- Shapira A. H. V., Cooper J. M., Dexter D., Clark J. B., Jenner P., Marsden C. D., 1990a. *Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease*. J. Neurochem., 54, 823-827.
- Shapira A. H. V., Mann V. M., Cooper J. M., 1990b. *Anatomic and disease specificity of NADH CoQ reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease*. J. Neurochem., 55, 2142-2145.
- Sofic E., Riederer P., Heinsen H., Beckmann H., Reynolds G. R., Hebenstreit G., Youdim M. B. H., 1988. *Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain*. J. Neural. Trans., 74, 199-205.
- Stern G., 1989. *Did Parkinsonism occur before 1817?* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., sp. suppl, 11-12.
- Tanner C. M., Chen B., Wang W., 1989. *Environmental factors and Parkinson's disease: a case control study in China*. Neurology, 39, 660-664.
- Tretiakoff C., 1919. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering*. Thesis, Paris.
- Uitti R. J., Rajput A. H., Rozdilsky B., Bickis M., Wollin T., Yuen W. K., 1989. *Regional metal concentrations in Parkinson's disease, other chronic neurological diseases, and control brains*. Can. J. Neurol. Sci., 16, 310-314.
- Ward C. D., Duvoisin R. C., Ince S. E., Nutt J., Eldridge R., Calne D. B. 1983. *Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets*. Neurology, 33, 815-824.
- Youdim M. B. H., Ben-Shachar D., Riederer P., 1989. *Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration?* Acta Neurol. Scand., 126, 47-54.

JERZY MAJKOWSKI

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Warszawa

KINDLING — KONCEPCJA PATOGENEZY NIEKTÓRYCH ZABURZEŃ NEUROLOGICZNYCH I PSYCHIATRYCZNYCH

WPROWADZENIE

W okresie ostatnich dwudziestu lat liczne badania nad zjawiskiem kindlingu u zwierząt dostarczyły wiele interesujących obserwacji, które stanowią jednocześnie pokusę zastosowania tej wiedzy do rozumienia niektórych problemów klinicznych (Majkowski 1993).

Zjawisko kindlingu można określić jako postępujący wzrost odpowiedzi neuronalnych w następstwie słabego, przerywanego drażnienia niewielkiego obszaru mózgu. Bodźcem może być drażnienie elektryczne, chemiczne, metaboliczne lub zmysłowe. W badaniach doświadczalnych drażnienie elektryczne jest najczęściej stosowane i najlepiej kontrolowane. Słowo kindling oznacza rozdmuchiwanie czy rozniecanie ognia (w piśmiennictwie światowym przyjęła się angielska nazwa kindling). Nazwę, jak i technikę kindlingu, wprowadził Goddard (Goddard 1967, Goddard i in. 1969).

W praktyce doświadczalnej technika kindlingu polega na codziennym drażnieniu dowolnej struktury mózgu słabym bodźcem elektrycznym nie dającym widocznych efektów w zachowaniu się zwierzęcia, a jedynie śladowe bioelektryczne wyładowania następce. Drażnienie trwające zwykle jedną sekundę jest stosowane raz dziennie. Tego rodzaju procedura, jeśli jest powtarzana codziennie przez okres tygodni, wywołuje postępujące zmiany w odpowiedzi bioelektrycznej drażnionej struktury. Wyładowania następce są coraz dłuższe i jednocześnie promieniują one do coraz większych obszarów mózgu, obejmując w końcowej fazie kindlingu cały mózg bioelektrycznymi wyładowaniami padaczkowymi. Wyładowaniom tym towarzyszą początkowo częściowe a następnie wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe. W tym stadium rozwoju drażnienie elektryczne daje zawsze ten sam efekt bioelektryczno-kliniczny. Natomiast w przerwach między drażnieniami występuje w obrazie EEG ognisko iglic, świadczące o wytworzeniu się ogniska padaczkowego. Jeżeli drażnienie mózgu (kindling) prowadzimy dostatecznie długo, napady padaczkowe zaczną występować „samoistnie” bez drażnienia elektrycznego.

CHARAKTERYSTYCZNE CECHY KINDLINGU

Jedną z podstawowych cech kindlingu jest trwałość jego efektów. Jeżeli w stadium rozwiniętego kindlingu przerwiemy stymulację na okres kilku czy kilkunastu miesięcy, pierwsze drażnienia po tym okresie wywołują taki sam lub zbliżony efekt, jak przed przerwą. Te obserwacje sugerują, że kindling wywołuje długotrwałe zmiany synaptycznej plastyczności w neuronach mózgu. Pojęcie „synaptycznej plastyczności” wprowadził Konorski w roku 1948. Odnosi się ono do długotrwałych zmian w aktywności synaps, wynikającej z ich chwilowego pobudzania. W szerszym sensie plastyczność synaptyczna oznacza nie tylko zmiany w efektywności istniejących synaps lub aktywację poprzednio istniejących „cichych” synaps, ale i wzrost nowych synaps (Bliss i Lomo 1973). Inną, uderzającą cechą kindlingu jest niezbędna długość przerwy między powtarzającymi się drażnieniami. Optymalna jest długa przerwa trwająca jeden lub dwa dni. Przerwy między drażnieniami krótsze niż 20–30 min. nie pozwalają na rozwój zjawiska kindlingu. Tak więc czas między drażnieniami wydaje się być istotny dla mechanizmu leżącego u podstaw kindlingu. Przypuszczalnie w przerwach między drażnieniami zachodzą pewne neurochemiczne zmiany w strukturze białek neuronów, stanowiące o trwałości zjawiska kindlingu. Występują tu analogie do procesu uczenia się i zapamiętywania (Gaito 1974). Znaczenie elektrycznego drażnienia mózgu dla procesów syntezy białek, a także uczenia się i pamięci jest dobrze znane (Dunn 1971, Cotman i in. 1971).

ZMIANY CZYNNOŚCI MÓZGU PODCZAS KINDLINGU

Kindling nie jest jedynie prostym obniżeniem progu pobudliwości neuronów, ograniczonym do miejsca drażnienia. Z neurofizjologicznego punktu widzenia kindling wywołuje dwa rodzaje zmian; miejscowe, wyrażające się rozwojem padaczki i uogólnione, trwałe zmiany plastyczne w neuronach mózgowych. Trudno powiedzieć, jaka jest relacja między padaczkowymi zmianami miejscowymi a uogólnionymi. Stwierdziliśmy jednak, że zmiany uogólnione wyrażone są trwałą modyfikacją potencjałów wywołanych i mają ten sam charakter zmian, jak w procesie uczenia się i zapamiętywania (Majkowski i Kwast 1981, Tsuru i Shimada 1984, Lidsky i in. 1984).

Zmiany neuronalne o charakterze uogólnionym powstałe w czasie kindlingu można obserwować nie tylko w formie potencjałów wywołanych, ale także w formie trwałych zaburzeń zachowania się u zwierząt (Pinel i in. 1977, Post 1981, Weiss i in. 1986), zwłaszcza, gdy drażnione są struktury układu katecholaminergicznego mózgu (Stevens i Livermore 1978).

To podobieństwo zmian uogólnionych, jak i inne analogie między kindlingiem a uczeniem się, wyłania problem relacji między epileptogenezą, padaczką

i zaburzeniami zachowania się z jednej strony, a procesem uczenia się i pamięci z drugiej (Majkowski 1964, 1986).

ZNACZENIE KINDLINGU DLA KLINIKI ZABURZEŃ NEUROPSYCHIATRYCZNYCH U LUDZI

Z neurofizjologicznego punktu widzenia kindling można rozumieć dwojako. W węższym fizjologicznym sensie oznacza technikę wytwarzania ogniska padaczkowego i napadów padaczkowych, a więc stanowi model padaczki. W szerszym sensie jest koncepcją kliniczną zmian czynności mózgu, które występują w określonych warunkach zmian środowiskowych wewnątrz czy zewnątrz organizmu. Koncepcja ta pozwala na interpretację rozwoju klinicznej symptomatologii i na widzenie pewnej współzależności między padaczką i niektórymi zaburzeniami psychicznymi.

W tej pracy będzie mowa o koncepcji kindlingu w tym szerszym, klinicznie użytecznym i prowokującym znaczeniu w odniesieniu do patogenetyki niektórych zaburzeń neurologiczno-psychiatrycznych. Przyjęcie tego rodzaju koncepcji wymaga przede wszystkim odpowiedzi na pytanie, czy zjawisko kindlingu występuje u ludzi. Dotychczas nikt nie przeprowadzał tego rodzaju doświadczalnych badań u ludzi, zatem bezpośredniej odpowiedzi nie ma. Istnieje natomiast wiele pośrednich argumentów podtrzymujących twierdzenie, że kindling występuje także u ludzi.

Argument logiczny — uniwersalność zjawiska kindlingu. Zjawisko kindlingu można obserwować w każdym wieku u wszystkich gatunków zwierząt, poczynając od płazów a kończąc na naczelnych, i prawie we wszystkich strukturach mózgu. Naturalnie, istnieją odrębności gatunkowe a nawet osobnicze co do szybkości rozwoju kindlingu, symptomatologii behawioralnej efektów kindlingu, ale zjawisko kindlingu jest powszechne. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że występuje także w mózgu człowieka. Człowiek należy do gatunku, który łatwo reaguje napadami drgawkowymi, gdy zaistnieją odpowiednie warunki czy okoliczności.

Argument drugi można oprzeć na dawnych obserwacjach naturalnego przebiegu padaczki czy psychoz jednobiegunowych (depresyjnych czy maniakałnych) lub dwubiegunowych (cyklicznie i naprzemiennie występujących stanów depresyjnych lub maniakałnych). Te dawne obserwacje dotyczą okresu, gdy nie stosowano leków dziś powszechnie używanych. Otóż Gowers w 1881 r. zauważył, że u części chorych padaczka ma postępujący charakter. Wyraził on pogląd, że każdy napad poprzedzający prowokuje i sprzyja wystąpieniu napadu następnego, który w jakiejś mierze jest skutkiem poprzedniego. Te obserwacje potwierdzono w ostatnich latach u nie leczonych osób z padaczką (Elwes i in. 1988). U około 60% chorych przerwy między kolejnymi napadami padaczkowymi stają się coraz krótsze. Analogiczne obserwacje poczynił Kraepelin (1921) a ostatnio potwierdzili je inni psychiatrzy (Post i in. 1986, Post i Weiss 1989, 1990),

w odniesieniu do zaburzeń maniakalno-depresyjnych. W pewnej grupie chorych epizody zaburzeń nie tylko powracają, ale przerwy między nimi stają się coraz krótsze a objawy coraz silniejsze. Występuje tu wyraźna analogia do rozwoju padaczki u ludzi i do procesu kindlingu u zwierząt.

Te obserwacje kliniczne pozwalają wyciągnąć wniosek, że w pewnych grupach chorych rozwój i zmieniający się obraz psychopatologicznych zaburzeń jest funkcją czasu. Innymi słowy, pewne grupy chorych z padaczką lub zaburzeniami psychicznymi wykazują postępujący charakter zaburzeń. Dzieje się tak, gdy nie potrafimy przeciwdziałać temu procesowi lub nie wystąpią mechanizmy samoograniczające rozwój procesu. Zatem tego rodzaju zaburzenia nie mogą być traktowane jako wyraz miejscowej czy uogólnionej encefalopatii statycznej, są one wyrazem rozwijającego się procesu.

Argumentem trzecim jest dobrze udokumentowane powstawanie ogniska lustrzanego lub wtórnego ogniska padaczkowego w obrazie EEG. Występuje ono zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (Morrel 1973, 1985, Morrel i in. 1976). Ognisko padaczkowe istniejące dostatecznie długo w określonym miejscu jednej półkuli (ognisko pierwotne) może wytworzyć ognisko padaczkowe wtórne, to znaczy drugie ognisko. O ognisku wtórnym mówimy wtedy, gdy jest ono oddalone od ogniska pierwotnego co najmniej o jedną synapsę.

W wypadku, gdy ognisko wtórne powstaje w miejscu symetrycznym drugiej półkuli — w polu homologicznym — mówimy wtedy o ognisku lustrzanym.

Ognisko padaczkowe pierwotne, wtórne czy lustrzane charakteryzuje się okresowymi bioelektrycznymi wyładowaniami komórek nerwowych. W obrazie EEG wyraża się to tak zwanymi iglicami. Zatem, jeżeli mówimy o wyładowaniach iglic, to rozumiemy, że istnieje ognisko padaczkowe. Ognisko padaczkowe najczęściej współlistnieje z padaczką, ale może też występować u osób bez napadów padaczkowych.

Czwartym argumentem przemawiającym za występowaniem zjawiska kindlingu u ludzi mogą być nieliczne i słabo udokumentowane obserwacje osób, którym implantowano na stałe elektrody w pewne struktury ośrodkowego układu nerwowego w celu między innymi tłumienia zmniejszenia spastyczności poprzez elektryczne drażnienie tych struktur. Otóż u tych osób po pewnym okresie drażnienia wystąpiły napady padaczkowe (Sramka i in. 1977, własne obserwacje dwóch chorych).

EPILEPTOGENEZA U CZŁOWIEKA

Epileptogeneza w szerokim znaczeniu słowa może być traktowana jako proces mający trzy możliwe fazy rozwoju. Faza pierwsza prowadzi do powstania neuronalnego obszaru (ogniska) padaczkowego i ewentualnie napadów padaczkowych. Faza druga wyraża się tworzeniem się ogniska lustrzanego lub wtórnego. Klinicznym wyrazem tego może być pojawienie się nowych postaci klinicznych napadów

padaczkowych lub innych zaburzeń niepadaczkowych. Trzecią fazę można traktować jako dalszy ciąg tego samego procesu prowadzącego do innych zaburzeń niż napady padaczkowe, a które można nazwać zaburzeniami psychicznymi, związanymi jednak z ogniskiem padaczkowej czynności. Tak więc epileptogeneza u części chorych jest procesem, który nie kończy się utworzeniem ogniska padaczkowego, ale może rozwijać się i prowadzić do miejscowych i ogólnych zaburzeń czynności mózgu, wyrażającymi się napadami padaczkowymi, zaburzeniami behawioralnymi lub psychiatrycznymi. W niewielkim odsetku osób z ogniskiem padaczkowym może nie być żadnych uchwytnych zaburzeń.

U ludzi z padaczką lub bez okresowe i powtarzające się wyładowania iglic w obszarze czy ognisku padaczkowym stwarzają warunki dla występowania procesu kindlingu. Miejscowe wyładowania bioelektryczne ogniska padaczkowego w mózgu człowieka mogą spełniać rolę drażnienia elektrycznego w modelu doświadczalnym u zwierząt. Rozwój takiego czy innego zespołu zaburzeń neuropsychicznych zależy od wielu mało poznanych czynników, wśród których lokalizacja ogniska iglic w układzie limbicznym odgrywa istotną rolę.

KONCEPCJA KINDLINGU W PATOGENEZIE PSYCHOPATOLOGII

Poczynione wcześniej obserwacje rozwoju napadów padaczkowych i psychoz zyskują, w świetle koncepcji kindlingu, interpretację prawdopodobnego mechanizmu powstawania obu rodzaju zaburzeń mózgowych i ich związku w pewnej grupie chorych.

Problem zależności między padaczką i psychozą, historycznie istniejący zawsze, można ująć w trójkątne ramy zawierające: a) nieprawidłowe ognisko czynności bioelektrycznej, b) padaczkę i c) psychozę. Wspólną cechą łączącą, wydaje się, psychozy z padaczką jest ognisko iglic. U pewnej części chorych istniejące ognisko iglic może prowadzić do klinicznych napadów padaczkowych a więc padaczki; u innej części chorych — jedynie do psychotycznych zaburzeń zachowania i zespołów psychicznych, i jeszcze u innej części — do obu rodzajów zaburzeń klinicznych.

Obserwacje kliniczne wskazują, że istnieje znaczne nakładanie się psychicznych objawów występujących w padaczce częściowej oraz w zaburzeniach o charakterze schizofrenicznym i afektywnym (Kraft i in. 1984). Sądzę, że występowanie tego rodzaju mieszanych, nie ostro oddzielonych, różnych zaburzeń psychicznych dobrze odpowiada koncepcji kindlingu, zwłaszcza, że nowsze i krytyczne spojrzenie na symptomatologię zespołów i zaburzeń schizofrenicznych podważa słuszność tworzenia wyraźnych granic oddzielających zaburzenia schizofreniczne od afektywnych. Crow (1990) proponuje, by na zaburzenie psychopatologiczne spojrzeć jako na całość tego samego procesu zaczynającego się od jednobiegunowej psychozy, poprzez psychozę dwubiegunową maniako-depresyjną, schizo-afektywną i w ostatniej fazie przekształcającej się w symptomato-

logię schizofreniczną z narastającym stopniem defektu. Zatem, potencjalnie ten sam proces zaburzający czynność mózgu może powodować — zależnie od okresu choroby — różne objawy psychopatologiczne, które mogą być rozpoznawane jako różne zespoły kliniczne. To samo zjawisko można obserwować w postępującym charakterze niektórych padaczek z pojawieniem się nowych form napadów i zaburzeń behawioralnych. Podobnie jak w zjawisku kindlingu proces ten może się pogarszać i postępować oraz — gdy warunki dla kindlingu ustają — zatrzymać się.

Neuronalne obwody odpowiedzialne za kliniczne zespoły różnych zaburzeń zachowania się, psychoz czy padaczek mogą być różne — chociaż mogą się nakładać. Podstawowy neuronalny mechanizm patogenezy tych zespołów wydaje się jednak podobny. Odnosi się to przynajmniej do tej grupy osób, u których istnieje ognisko iglic oraz wykazujących postępujący i pogarszający się charakter zaburzeń. Wydaje się, że warunkiem dla działania tego mechanizmu są okresowo powtarzające się wyładowania bioelektryczne populacji neuronalnych (ogniskowych) prowadzące do trwałych uogólnionych zmian neuroplastycznych w mózgu. Ten sam rodzaj neuroplastyczności leży również u podstaw procesu normalnego uczenia się i zapamiętywania (Majkowski i Sobieszek 1975, Majkowski i Kwast 1981, Majkowski 1986, Lidsky i in. 1984). W rozwoju psychopatologii ten sam proces neuroplastyczności jest nieprawidłowy zarówno pod względem rozmieszczenia neuronalnego (przestrzeni), okresu występowania (czasu) i stopnia nasilenia — co tworzy inną jakość czynności neuronalnej. Innymi słowy, występujący w odpowiednich warunkach patologicznych (ognisko okresowych zaburzeń bioelektrycznych) proces uczenia się neuronów (modyfikacji neuroplastycznej) prowadzi do zaburzeń ich zachowania. Kliniczny obraz, czy symptomatologię tych zaburzeń można traktować jako efekt pamięci nieprawidłowych zachowań neuronalnych w określonych obwodach. Różne obwody mogą się na siebie nakładać i mając wspólne elementy sieci neuronalnej wykazują podobną symptomatologię w różnych zespołach klinicznych.

Z chwilą gdy powtarzająca się nieprawidłowa czynność neuronów została utrwalona w obwodach neuronalnych z odpowiednią symptomatologią kliniczną, pozostaje w nich na trwałe lub na długo — podobnie jak pamięć nauczonej czynności czy zapamiętanego zdarzenia. Kliniczne wystąpienie zespołu objawów może być wywołane jakimkolwiek impulsem, który aktywuje określony obwód neuronalny. W pierwszym okresie są to silne bodźce egzogenne, a w późniejszym — endogenne.

ROLA UKŁADU LIMBICZNEGO

Dobrze wiadomo, że drażnienie elektryczne układu limbicznego może wywołać zmiany zachowania się lub zaburzenia emocjonalne zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Zatem jest możliwe, że ognisko iglic w układzie limbicznym lub w nowej

korze może zmienić zachowanie się neuronów lub ich percepcję. Nieprawidłowa czynność bioelektryczna może prowadzić do nadmiernego lub nieprawidłowego drażnienia miejscowych lub odległych układów neuronalnych. Stąd też może dojść do zmian w reakcjach emocjonalnych lub interpretacyjnych, wywołując przykładowo iluzje czy omamy. Można przyjąć, że podkliniczne, okresowe wyładowania iglic modyfikują (zaburzają) prawidłową czynność neuronów, na przykład czuciowych. Dochodząca w tym czasie do tych neuronów prawidłowa informacja wzrokowa czy słuchowa ulega zniekształceniu i jako taka jest odpowiednio kodowana i przechowywana w zmienionej formie w odpowiedniej sieci neuronów. Każde pobudzenie, egzo- lub endogenne tej sieci wywołuje z pamięci neuronów nieprawidłowy obraz, który może być iluzją lub omamem.

Gdy czynność układu limbicznego jest zaburzona, osobnik taki jest narażony na doznania czy odczucia stanów silnie zabarwionych niepokojem, które nie są związane z otaczającą rzeczywistością; są to, na przykład patologiczne stany lęku, wrażenie ponownego przeżywania czegoś, co występuje po raz pierwszy w życiu, uczucie depersonalizacji czy odrealnienia rzeczywistości.

Część kory skroniowej, istotna dla dyskryminacji obrazów wzrokowych, stanowi jedną z najsilniejszych dróg idących do jądra migdałowego. W jądrze migdałowatym dochodzi do połączenia wzrokowej percepcji — a przypuszczalnie i bodźców innych modalności opracowanych w nowej korze — z motywacyjnym znaczeniem.

Zaburzona czynność w układzie nowa kora – jądro migdałowe może powodować, że początkowo obojętna konstelacja percepcyjna na poziomie nowej kory zmienia się stosownie do motywującego znaczenia doznań z przeszłości. W miarę czasu, te powtarzające się chwilowe doznania pochodzenia psychofizjologicznego integrują się z życiem psychicznym osoby jako psychodynamiczny proces. Można przyjąć, że dla rozwoju złożonej i trwałej psychozy urojeniowej, powstającej z nawracających nieprawidłowości doznań, konieczne są do spełnienia i inne warunki. Wydaje się jednak, że czynnikiem krytycznym jest tu neuronalna podstawa okresowo występującej czynności padaczkowej. Nie jest to zupełnie nowy pogląd, gdyż już Symonds (1962) sądził, że nieprawidłowe i nadmierne wyładowania padaczkowe w obwodach neuronalnych płata skroniowego stanowią fizjologiczną podstawę zaburzeń psychicznych nazywanych schizofrenią. Wydaje się zatem, że tak jak powtarzające się napadowe wyładowania bioelektryczne powodują nawracające napady padaczkowe, tak podkliniczne zaburzenie czynności mózgu wywołane między napadowymi, nieregularnymi i nadmiernymi wyładowaniami neuronalnymi może prowadzić do pojawienia się okresowych lub stałych zaburzeń czynności mózgu, jak przykładowo psychozy. Napady padaczkowe nie są konieczne do wystąpienia tego rodzaju zaburzeń.

Jest więc możliwe, że w pewnej grupie osób zaburzenia behawioralne czy psychozy mogą być związane z ogniskiem iglic, które może działać tak, jak bodziec elektryczny w zjawisku kindlingu w układzie limbicznym lub nowej kory. To

prowadzi do głębokich emocjonalnych, interpretacyjnych czy poznawczych zaburzeń oraz do większej wrażliwości na bodźce środowiskowe. Bear (1979) nazwał ten stan zespołem nadmiernych połączeń limbicznych. W świetle koncepcji kindlingu u podstaw tych zaburzeń byłyby zjawiska długotrwałego potęgowania, torowania i kojarzenia, a więc czynników stanowiących o procesie uczenia się i ich trwałości.

Jedną z najważniejszych cech kindlingu jest potęgowanie się po wielu powtórzeniach bodźca, wywoływanego procesu (utworzenie ogniska padaczkowego iglic), który może ulegać przyspieszeniu i pogorszeniu bez dalszego drażnienia. Ewolucja procesu psychopatologicznego i odpowiadająca mu symptomatologia może w podobny sposób zmienić się w czasie. Chorzy z niewielkimi przemijającymi zmianami w nastroju we wcześniejszym okresie ich choroby mogą w późniejszym okresie wykazywać bardziej złożone, gwałtowne i dziwne zaburzenia psychopatologiczne.

Można wysunąć hipotezę, że podobnie jak w procesie kindlingu u zwierząt, gdy po wielu drażnieniach rozwijają się spontanicznie występujące napady padaczkowe, tak i w zespołach psychicznych po wielokrotnych powtarzających się epizodach występujących w następstwie stresów, pewne formy zaburzeń afektywnych mogą zacząć pojawiać się spontanicznie. W pierwszym okresie stany afektywne wywołane są silnymi bodźcami, przykładowo zgon bliskiej osoby, utrata czegoś cennego; w późniejszym okresie mogą być wywołane banalnymi bodźcami, a końcowym okresie choroby zaburzenia afektywne nie są związane z jakimikolwiek uchwytными czynnikami środowiskowymi. Ponadto, cykliczność tych stanów, ich długość i nasilenie wyraźnie wzrastają.

Z praktycznego i teoretycznego punktu widzenia zrozumienie ewolucji psychopatologii czy epileptogenezy może mieć znaczenie nie tylko poznawcze, ale i terapeutyczne. Mianowicie leki mogą wywierać różny wpływ w zależności od fazy rozwoju procesu psychopatologicznego — w okresie epileptogenezy, w okresie utrwalonego pierwotnego ogniska padaczkowego, czy też podczas wtórnej epileptyzacji nowego zespołu neuronów. Lek pomagający w jednej fazie rozwoju procesu, może być nieskuteczny a nawet szkodliwy w innej fazie, który od początku do końca ma formalnie tę samą etykietę rozpoznania.

PRZYCZYNY POCZĄTKUJĄCE PROCES KINDLINGU

Z chwilą gdy powstanie ognisko iglic, dalszy proces kindlingu może się rozwinąć stosownie do reguł tego zjawiska. Rodzi się jednak pytanie — dlaczego ognisko powstaje? Co jest czynnikiem rozpoczynającym zmiany prowadzące do powstania ogniska iglic, czy też uszkodzenia układu limbicznego? Pomijając przyczyny częstych uszkodzeń okołoporodowych tego układu, a zwłaszcza hipokampa szczególnie wrażliwego na niedotlenienie, ostatnio wysunięto hipotezę, że silne stresy wywołują nieodwracalne zmiany w czynności mózgu a zwłaszcza

w hipokampie. Korf (1982) uważa, że początek zaburzeń schizo-afektywnych można odnieść do tego rodzaju uszkodzeń. Hipokamp odgrywa dużą rolę w procesie uczenia się, zapamiętywania, w epileptogenezie i prawdopodobnie w patogenezie psychoz. Początkowo ludzie są zdolni radzić sobie sami i wytrzymać stresowe sytuacje z minimalną reakcją ustroju. Stopniowo jednak występują stany narastającego niepokoju lub depresji w odpowiedzi na stresy. W końcowym okresie stany te pojawiają się i bez poprzedzających je stresów, a towarzyszą im odpowiednie zmiany neurofizjologiczne i neurochemiczne, które mogą prowadzić do narastających zaburzeń czynności układu limbicznego i innych układów z nim związanych.

W badaniach doświadczalnych wykazano, iż kindling w jądrze migdałowatym powoduje wzrost dopaminergicznej wrażliwości okolic mezolimbicznych i większą gęstość receptorów D2 w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) (Csernansky i in. 1988). Te dane sugerują, że wyładowania międzynapadowe w okolicach przyśrodkowo-skroniowych mózgu mogą powodować efekt kindlingu w ośrodkach limbicznych, zmieniając ich funkcje modulowania i zwiększając aktywność dopaminy, co ułatwia rozwój psychoz i objawów schizofrenicznych. W istocie coraz więcej dowodów świadczy, że zwiększona aktywność w okolicy limbicznej może być przyczyną tego rodzaju psychopatologii.

INNE ZABURZENIA NEUROPSYCHIATRYCZNE

W piśmiennictwie dotyczącym klinicznego znaczenia kindlingu podejmuje się próby wyjaśnienia mechanizmu powstawania szeregu innych niedostatecznie określonych zaburzeń neuro-psychiatrycznych. Odnosi się to do patogenetycznych następujących zaburzeń: zespołu objawów paniki; zespołu wycofania alkoholu z kolejnymi fazami drżenia rąk, drgawkami, zaburzeniami osobowości; leko-zależnych późnych dyskinezji; zespołu histero-dysforycznego, w którym wymyślona czy faktyczna utrata czegoś czy kogoś wywołuje większe epizody dysforyczne. Jeżeli te stany reaktywne powtarzają się dostatecznie często, może rozwinąć się nieprawidłowy mechanizm uczenia się z konsolidacją pamięci nieprawidłowej czynności określonych neuronów.

KLINICZNE ZNACZENIE KONCEPCJI KINDLINGU

Koncepcja kindlingu pokazuje nam, w wymiarze czasowym, w jaki sposób postępujące zaburzenie czynności neuronów może ulec zmianie zarówno w sensie symptomatologii, nasilenia, jak i częstotliwości występowania. Kindling zbliża nas do problemu procesów nieprawidłowego uczenia się neuronów; procesów, które są odpowiedzialne za uwarunkowane reakcje behawioralne i biochemiczne ustroju; uwarunkowania te mogą wystąpić w wyniku powtarzających się doznań czy odczuć podczas afektywnych epizodów. Przejście w późniejszej fazie choroby do

ewidentnej spontaniczności psychoz maniakalno-depresyjnych czy epizodów schizofrenicznych stanowi pomost między wczesnym psychodynamicznym rozumieniem choroby a jej późniejszym wyjaśnieniem neurobiologicznym. Kindling może być źródłem hipotezy o trwale zmieniającej się nieprawidłowej czynności mózgu; jest koncepcją stwarzającą podstawy dla biologicznego rozumienia i oceny postępującego, cyklicznego i przyspieszającego się charakteru niektórych zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Postępujący proces chorobowy obserwuje się jedynie w pewnej grupie chorych. W innej grupie zaburzenie może mieć charakter stabilny, a jeszcze w innej zdarzają się jedynie pojedyncze podobne epizody w życiu. Analogicznie do napadu padaczkowego, który może wystąpić jeden raz w całym życiu człowieka u 5%–8% populacji, ale padaczka, szczęśliwie, wystąpi jedynie u 10% z tych osób. Jest sprawą otwartą, co decyduje o tej różnicy. Można zaledwie domyślać się, że mogą decydować czynniki genetyczne, środowiskowe, leczenie, mechanizmy samoobronne czy adaptacyjne procesy neurochemiczne. Odpowiedź na te pytania może mieć krytyczne znaczenie dla działań profilaktycznych.

Z pewnością kliniczna wartość koncepcji kindlingu wymaga dalszych badań doświadczalnych i klinicznych, jednak już dziś koncepcja ta stwarza nowy pomost między neurologią i psychiatrią na poziomie neurofizjologicznym i klinicznym, integrując dyscypliny, które się kiedyś rozeszły.

KINDLING — A CONCEPT OF PATHOGENESIS OF SOME NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC DISORDERS

Summary

Twenty years of animal studies on the kindling phenomenon provided a number of observations which seem to have clinical relevance to some neurological and psychiatric disorders. Kindling can be characterized as a progressive neuronal response to repeated weak stimulations of the brain. Any kind of stimulation, like electrical, sensory, chemical, may produce kindling effects. After a number of stimulations, clinical events may occur spontaneously. Due to synaptic plasticity in brain neurons, this response may become permanent. Electrical brain stimulations in animals produce local and generalized neuronal changes resulting in epileptic seizures, behavioral, neurophysiological or neurochemical changes. The kindling concept, in author's opinion, provides an interesting hypothesis on pathogenesis of epilepsy and schizofrenia-like psychosis, mono- or bipolar psychoses observed in epilepsy or in patients with an epileptic focus in the limbic system, only. The kindling concept tries to explain, also, the mechanisms of panic disorders, the alcohol withdrawal syndrome, tardive drug-induced dyskinesia or the hystero-dysphoric syndrome.

Kindling provides an insight into the longitudinal aspect of some progressive disorders. Kindling bring us to the problem of learning processes responsible for conditioned behavioral and biochemical reactions which may occur as a result of repeated experiences of affective episodes. The transition to apparent spontaneity in the late phases of maniac-depressive or schizophrenic episodes provides a bridge between early and the late phases of the illness, respectively. Kindling may give rise to a new hypothesis on altering

brain function and serve as a biological conceptual tool for assessing the progressive cycling and accelerating character in some neurological and psychiatric disorders. The concept provides a new bridge over the gap between neurology and psychiatry at the neurophysiological and the clinical level.

LITERATURA

- Bear D. M., 1979. *Temporal lobe epilepsy a syndrome of sensory limbic hyperconnection*. Cortex, 15, 357–384.
- Bliss T. V. P., Lomo T., 1973. *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. J. Physiol., 232, 231–356.
- Cotman C., Banker G., Zarnetzer S., McGaugh J. L., 1971. *Electroshock effects on brain protein synthesis relation to brain seizures and retrograde amnesia*. Science, 173, 454–456.
- Crow T. J., 1990. *The continuum of psychosis and its genetic origins*. Br. J. Psychiatry., 156, 788–799.
- Csernansky J. G., Mellentin J., Beauclair L., Lombroso L., 1988. *Mesolimbic dopaminergic supersensitivity following electrical kindling of the amygdala*. Biol. Psych., 23, 285–294.
- Dunn A. 1971. *Brain protein synthesis after electroshock*. Brain Res., 35, 254–259.
- Elwes R. D. C., Johnson A. L., Reynolds E. H., 1988. *The course of untreated epilepsy*. Br. Med. J. 297, 948–950.
- Gaito J., 1974. *The kindling effect*. Physiol. Psychol. 2, 45–50.
- Goddard G. V., 1967. *Development of seizures through brain stimulation at low intensity*. Nature (London), 214, 1020–1021.
- Goddard G. V., McIntyre D. C., Leech C. K. 1969. *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation*. Exp. Neurol. 25, 295–330.
- Gowers W. R., 1881. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*. Churchill, London.
- Konorski J., 1948. *Conditioned Reflexes and Neural Organisation*. University Press, Cambridge.
- Korf J., 1992. *Depression as a molecular brain event*. [W:] Decade of the Brain. Conference Proceedings. Amsterdam, Dec. 6–8, 1992. Commissie Geneeskunde. 21–22.
- Kraepelin E., 1921. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. R. M. Barclay (tłum.), G. M. Robertson (red.), E. & S. Livingstone, Edinburg.
- Kraft A. M., Price T. R. P., Peltier D., 1984. *Complex partial seizures and schizophrenia*. Compr. Psychiatry., 25, 113–124.
- Lidsky A., Majkowski J., Budek M., 1984. *Hippocampal kindling produces longterm alterations in visual evoked potential morphology*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. (Abstracts), 57, 1.
- Majkowski J., 1964. *Brain electrical stimulation: kindling and memory aspects*. Acta Neurol. Scand. (Suppl.89), 101–108.
- Majkowski J., 1986. *Kindling: A model for epilepsy and memory*. Acta Neurol. Scand. (Suppl. 109), 74, 97–108.
- Majkowski J., 1993. *Kindling: Dall'Epilessia Sperimentale Alla Psicopatologia*. Monduzzi Editore, Bologna.
- Majkowski J., Kwast O., 1981. *Changes in somatosensory evoked potentials during kindling: analogy to learning modifications*. Epilessia, 22, 276–274.
- Majkowski J., Sobieszek A., 1975. *Evolution of averaged evoked potentials in cats during conditioning before and after tegmental lesions*. Physiol. Behav., 14, 123–131.

- Morrel F., 1973. *Goddard's kindling phenomenon: a new model of the mirror focus*. [W:] H. C. Sabelli (red.), *Chemical Modulations of Brain Function*. Raven Press, New York, 207–223.
- Morrel F., 1985. *Secondary epileptogenesis in man*. *Arch. Neurol.*, 42, 318–335.
- Morrel F., Tsuru N., Hoepner T.J., Morgan D., Harrison W.H., 1976. *Secondary epileptogenesis in frog forbrain: effect of inhibition of protein synthesis*. [W:] J. A. Kindling (red.), Raven Press, New York, 41–60.
- Pinel J.P., Treit D., Rovner L.I., 1977. *Temporal lobe aggression in rats*. *Science*, 197, 1088–1089.
- Post R.M., 1981. *Lidocaine kindled limbic seizures: behavioral implications*. [W:] J. A. Wada (red.), *Kindling 2*. Raven Press, New York, 149–160.
- Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C., 1986. *Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness*. *Br. J. Psychiat.*, 149, 191–2101.
- Post R.M., Altshuler L.L., Ketter T., Denicof K., Weiss S.R.B., 1990. *Anticonvulsants in affective illness: clinical and theoretical implications*. [W:] D. B. Smith, D. M. Treiman, M. R. Trimble (red.), *Proceedings of International Symposium of Neurobehavioral Problems in Epilepsy: Scientific Basis, Insights, and Hypotheses*. Raven Press, New York.
- Post R.M., Weiss S.R.B., 1989. *Kindling and manic-depressive illness*. [W:] T. G. Bolwig and M. T. Trimble (red.), *The Clinical Relevance of Kindling*. John Wiley & Sons, Chichester, New York, 209–230.
- Sramka M., Sedlak P., Nadvornik P., 1977. *Observation of kindling phenomenon in treatment of pain by stimulation in thalamus*. [W:] W. H. Sweet, S. Obrador, J. G. Martin-Rodriguez (red.), *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*. University Press, Baltimore, 651–654.
- Stevens J.R., Livermore A., 1978. *Kindling of the mesolimbic system: animal model of psychosis*. *Neurology*, 28, 36–46.
- Symonds C., 1962. *The schizophrenia - like psychoses of epilepsy*. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 55, 311–316.
- Tsuru N., Shimada Y., 1984. *Changes in subcortical visual and auditory evoked potentials following amygdaloid kindling in cats*. *Epilepsia*, 25, 288–291.
- Weiss S.R.B., Post R.M., Gold P.W., Chrousos G., Sullivan T.L., Walker D., Pert A., 1986. *CRF- induced seizures and behavior: Interaction with amygdala kindling*. *Brain Res.*, 372, 345–351.

SPIS TREŚCI

<i>Wprowadzenie</i>	201
<i>Małgorzata Kossut</i> — Plastyczność w rozwoju układu nerwowego	213
<i>Andrzej Bacia, Wojciech Jegliński i Barbara Oderfeld-Nowak</i> — Rola czynnika wzrostu nerwów w mózgu	237
<i>Izabela Figiel, Leszek Kaczmarek</i> — Udział wtórnych przekźników w plastyczności neuronalnej	257
<i>Anna Goc</i> — Molekularne mechanizmy plastyczności komórek chromochłonnnych	273
<i>Anna Skowron-Cendrzak</i> — Integralność układów nerwowego i odpornościowego	285
<i>Waldemar Turski, Zdzisław Kleinrok</i> — Aminokwasy pobudzające w przekźnictwie synaptycznym	309
<i>Jerzy Maj</i> — Neuropsychofarmakologia — osiągnięcia i perspektywy	321
<i>Michał Caputa</i> — Dlaczego skóra twarzy zdradza nasze emocje ? Termoregulacja mózgu	347
<i>Weronika Trojnar</i> — Fizjologiczny mechanizm nagrody	365
<i>Tomasz Werka</i> — Ciało migdałowe — integrator informacji czuciowych i stanów motywacyjnych	385
<i>Anna Kosmal</i> — Organizacja asocjacyjnej kory mózgowej płata czołowego	401
<i>Kazimierz Zieliński</i> — Warunkowanie a powstawanie asocjacji	427
<i>Olgięrd Narkiewicz, Janusz Moryś</i> — Hipokamp a zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera i starzeniu	453
<i>Janusz W. Błaszczuk</i> — Kontrola stabilności postawy ciała	473
<i>Andrzej Friedman</i> — Choroba Parkinsona — fakty, opinie, hipotezy	487
<i>Jerzy Majkowski</i> — Kindling — koncepcja patogenezы niektórych zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych	495

CONTENTS

<i>Introduction</i>	207
<i>Małgorzata Kossut</i> — Developmental plasticity of the nervous system	213
<i>Andrzej Bacia, Wojciech Jegliński i Barbara Oderfeld-Nowak</i> — Role of the nerve growth factor in brain	237
<i>Izabela Figiel, Leszek Kaczmarek</i> — Second messengers in neuronal plasticity	257
<i>Anna Goc</i> — Molecular mechanisms of plasticity of chromaffin cells	273
<i>Anna Skowron-Cendrzak</i> — Integrity of the nervous and immune systems	285
<i>Waldemar Turski, Zdzisław Kleinrok</i> — Excitatory amino acids in synaptic transmission	309
<i>Jerzy Maj</i> — Neuropsychopharmacology — achievements and prospects	321
<i>Michał Caputa</i> — Why does our face show signs of our feelings ? Thermoregulation of the brain	347
<i>Weronika Trojnar</i> — Physiological mechanism of reward	365
<i>Tomasz Werka</i> — The amygdala — a sensory and motivational integrator	385
<i>Anna Kosmal</i> — Organization of the frontal lobe association cortex in brain	401
<i>Kazimierz Zieliński</i> — Conditioning and association formation	427
<i>Olgierd Narkiewicz, Janusz Moryś</i> — Hippocampus and memory deficits in Alzheimer's disease and ageing	453
<i>Janusz W. Błaszczyk</i> — Postural stability control	473
<i>Andrzej Friedman</i> — Parkinson's disease — facts, opinions, hypothesis	487
<i>Jerzy Majkowski</i> — Kindling — a concept of pathogenesis of some neurological and psychiatric disorders	495

