

w badaniach klinicznych złośliwych glejaków. W dotychczasowych badaniach przedklinicznych najbardziej obiecujące rezultaty przynosi wykorzystanie związku DZNep (3-deazaneplanocyna A), który między innymi obniża poziom trimetylacji w pozycji H3K27. Atrakcyjnym celem może też być kompleks metylotransferaz G9a/białko G9a-podobne (GLP), odpowiedzialny za metylację histonu H3 w pozycjach H3K9

i H3K27. Jego inhibitorem jest chaetocyna. Wyniki badań prowadzonych w Pracowni Neurobiologii Molekularnej Instytutu Nenckiego wskazują, że jednym z najbardziej skutecznych inhibitorów w komórkach glejaka jest BIX-01294 – pochodna diazepino-kinazolinoaminowa, obniżająca poziom metylacji w pozycji H3K9, hamująca namnażanie się komórek i aktywującą śmierć komórkową.

Prof. dr hab. Bożena Kamińska, Pracownia Neurobiologii Molekularnej, Centrum Neurobiologii, Instytut Biologii Doświadczalnej PAN. E-mail: b.kaminska@Nencki.gov.pl.

STRES A PLASTYCZNOŚĆ MÓZGU

Joanna Sowa, Grzegorz Hess (Kraków)



Wstęp

Stres jest nieodłącznym elementem naszego życia. Każdego dnia doświadczamy wielu stresujących sytuacji, z którymi musimy sobie radzić, aby prawidłowo funkcjonować. We współczesnym, szybko rozwijającym się społeczeństwie, stres chroniczny staje się coraz poważniejszym problemem, ponieważ przyczynia się on do powstawania wielu schorzeń, zarówno somatycznych, jak i psychicznych. Wiadomo, że stres chroniczny zwiększa ryzyko wystąpienia chorób serca i układu krążenia, chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba Hashimoto, a także niektórych nowotworów. Wydaje się, że odgrywa on niezwykle istotną rolę w patogenezie takich chorób psychicznych jak depresja czy schizofrenia oraz zaburzeń lękowych, jak zespół stresu pourazowego (ang. *posttraumatic stress disorder* – PTSD). Jak podaje Światowa Organizacja Zdrowia, choroby wywołane przez stresujące doświadczenia oraz różnego rodzaju zaburzenia psychiczne mogą stać się drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności na świecie w ciągu najbliższych 5 lat.

Czym jest stres?

Pojęcie stresu jest powszechnie używane w języku potocznym w rozmaitych znaczeniach, jednakże obecnie przyjęta naukowa definicja stresu, sformułowana w 1936 roku przez kanadyjskiego lekarza, Hansa Selye, mówi iż stres to „nieswoista reakcja organizmu na wszelkie stawiane mu żądania”. Stres można zatem opisać jako zmianę w stanie fizycznym

lub psychicznym organizmu, wywołaną działaniem potencjalnie zagrażających bodźców. Bodźce te nazywane są stresorami i mogą mieć różny charakter. Czynniki fizyczne, takie jak głód, choroba, uraz czy przemoc, bezpośrednio zagrażają równowadze wewnętrznej organizmu, czyli homeostazie. Stresory o charakterze psychicznym, jak np. utrata bliskiej osoby albo zbyt wysokie wymagania stawiane w pracy, działają na organizm w sposób pośredni. Stresujące doświadczenie może być nagłe i krótkotrwałe lub przewlekłe; może wystąpić tylko raz albo powtarzać się systematycznie. W zależności od rodzaju bodźca charakterystyka odpowiedzi stresowej może być zróżnicowana, ma ona jednak określony cel. Powinna wywołać takie zmiany w funkcjonowaniu organizmu, które umożliwią zaadaptowanie się do zmienionych warunków środowiska, a w rezultacie – odzyskanie homeostazy. Co ciekawe, fizjologiczna reakcja stresowa często pojawia się także w odpowiedzi na bodźce pozytywne i nagradzające, takie jak np. wygrana w zawodach sportowych. W związku z tym można uznać, że stresorem jest każdy bodziec, który przekracza fizjologiczne możliwości organizmu, szczególnie jeśli jest nieprzewidywany i niekontrolowany.

Mechanizmy reakcji organizmu na stres

W odpowiedzi na jakikolwiek nieprzyjemny lub zagrażający bodziec, zarówno zewnętrzny, jak i wewnętrzny, aktywacji ulega szereg procesów mających na celu zwalczenie stresora. W fizjologicznej reakcji stresowej można wyróżnić dwie główne fazy. Pierwsza, szybka faza reakcji związana jest z aktywacją

układu współczulnego, będącego częścią autonomicznego układu nerwowego. Wywołuje on tzw. reakcję walki lub ucieczki (ang. *fight or flight*), związaną z takimi objawami jak m.in. rozszerzenie źrenic, przyspieszenie akcji serca i zwężenie naczyń krwionośnych w skórze, a także z wydzielaniem z rdzenia nadnerczy do krwioobiegu dwóch hormonów: adrenaliny i noradrenaliny. Uwolnienie tych hormonów powoduje m.in. wzrost ciśnienia krwi, przyspieszenie oddechu, mobilizację zasobów energetycznych oraz przyspieszenie przepływu krwi do serca i mięśni szkieletowych, niezbędnych do podjęcia walki albo ucieczki. To wszystko sprawia, że organizm jest w stanie szybko i sprawnie zareagować na potencjalnie niebezpieczną czy nieprzyjemną sytuację. Kiedy zagrożenie minie, układ przywspółczulny przywraca organizm do stanu równowagi. W drugiej, wolniejszej fazie reakcji aktywacji ulega oś podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (PPN). Pod wpływem działania stresora drobnokomórkowe neurony neurosekrecyjne jądra przykomorowego podwzgórza wydzielają hormon uwalniający kortykotropinę (CRH, kortykoliberyna), który po dotarciu poprzez naczynia włosowate wyniosłości pośrodkowej do przedniego płata przysadki pobudza jej komórki (kortykotropy) do uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) do krwioobiegu. ACTH działa na komórki kory nadnerczy, które w efekcie nasilają procesy syntezy i wydzielania hormonów glikokortykosteroidowych, potocznie zwanych hormonami stresu. Spośród nich, u człowieka w największych ilościach produkowany jest kortyzol, a u gryzoni – kortykosteron. Glikokortykoidy odpowiadają za zwiększanie stężenia glukozy we krwi oraz pośrednio za dostarczanie aminokwasów i kwasów tłuszczowych. Dzięki zwiększeniu poziomu glikokortykoidów organizm zostaje przygotowany do dłuższego radzenia sobie ze stresem. Oś PPN działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Oznacza to, że wzrost stężenia glikokortykoidów powoduje zahamowanie aktywności podwzgórza i przysadki, a w rezultacie – zahamowanie dalszego uwalniania glikokortykoidów z nadnerczy.

Glikokortykoidy i ich receptory

Uwolnione z nadnerczy do krwioobiegu glikokortykoidy docierają do całego organizmu. W komórkach mózgu hormony te wiążą się z dwoma typami receptorów, noszących nazwy – dla mineralokortykoidów (MR) oraz dla glikokortykoidów (GR). Oba typy receptorów to zależne od liganda czynniki transkrypcyjne, występujące wewnątrz komórki, w cytoplazmie. Wiążąc się z receptorami cytoplazmatycznymi

i aktywując procesy transkrypcji genów, glikokortykoidy uruchamiają stosunkowo wolno działające mechanizmy genomowe. Niedawne badania wykazały jednak, że receptory te mogą również występować w formie związanej z błoną komórkową. Aktywacja receptorów błonowych może bezpośrednio i szybko regulować takie funkcje komórek nerwowych, jak np. uwalnianie neuroprzebieżników.

Aktywność osi PPN wykazuje charakterystyczną rytmikę okołodobową. Poziom glikokortykoidów, najniższy w czasie snu, podnosi się znacznie w okresie poprzedzającym rozpoczęcie fazy aktywnej organizmu: nad ranem u człowieka, a u zwierząt aktywnych w nocy, jak gryzonie, pod wieczór. Następnie, średnie stężenie glikokortykoidów we krwi stopniowo obniża się. W warunkach fizjologicznych receptory MR, charakteryzujące się dziesięciokrotnie wyższym powinowactwem do glikokortykoidów niż receptory GR, pozostają na ogół związane z glikokortykoidami. W przeciwieństwie do tego, receptory GR są aktywowane dopiero w chwili, gdy stężenie glikokortykoidów znacząco wzrasta, jak w szczycie rytmu okołodobowego, a szczególnie w sytuacji stresującej. Spośród rozmaitych struktur mózgowych, receptory MR obecne są w największych ilościach w strukturach układu limbicznego. Najwyższą gęstość receptorów MR wykazuje hipokamp, nieco mniejszą ciało migdałowe i kora czołowa. Receptory GR występują w neuronach i komórkach glejowych właściwie w całym mózgu, ale największą ich gęstość stwierdzono w hipokampie i podwzgórze. Zmiany w gęstości receptorów GR obserwowane są w zaburzeniach lękowych i depresji, ale także w przypadkach zwiększonej tolerancji na stres.

Inne układy zaangażowane w odpowiedź na stres

Poza wspomnianymi już wcześniej układem współczulnym i osią PPN, w stresie dochodzi do aktywacji takich struktur mózgu, jak kora czołowa, hipokamp czy ciało migdałowe. Kora czołowa odpowiada za postrzeganie i ocenę stresującej sytuacji oraz zaplanowanie właściwej reakcji behawioralnej. Zadaniem ciała migdałowego jest utworzenie odpowiedzi emocjonalnej skojarzonej ze stresem, natomiast hipokamp umożliwia zapamiętanie zagrożenia, tak aby możliwe było unikanie go w przyszłości. Takie zapamiętane sytuacje stresowe mogą jednak działać jako „wewnętrzne stresory” i już samo wspomnienie o zagrożeniu może wywołać odpowiedź stresową.

W wywołanej stresem aktywacji osi PPN uczestniczą poza tym neurony uwalniające serotoninę, zlokalizowane w jądrach szwu. Wysyłają one aksony do

kory nowej i struktur układu limbicznego. Aktywacja układu serotonergicznego bierze udział w rozwoju lęku antycypacyjnego, czyli wywołanego już samym myśleniem o tym, co może się wydarzyć. Może to stanowić sygnał dla układu limbicznego, że dany bodziec lub sytuacja jest związana z nieprzyjemnym doświadczeniem. Neurony serotonergiczne regulują uwalnianie CRH w podwzgórzu i dzięki temu kontrolują działanie osi PPN. Ich aktywność może być natomiast zwrotnie kontrolowana przez glikokortykoidy oraz adrenalinę i noradrenalinę. Także mózgowy układ dopaminergiczny bierze udział w kontroli nad działaniem osi PPN i układu współczulnego, a uwalniane hormony stresu zwrotnie regulują jego działanie.

Funkcjonowanie układu nerwowego jest ściśle powiązane z działaniem układu odpornościowego. W wyniku aktywacji procesów zapalnych dochodzi do wzrostu wydzielania glikokortykoidów z nadnerczy. Komórki układu odpornościowego uwalniają cytokiny, czyli białka regulujące wzrost, proliferację i pobudzenie komórek układu odpornościowego. Mogą one bezpośrednio regulować działanie osi PPN. Najsilniej działającą cytokiną jest jedna z cytokin prozapalnych: interleukina-1 (IL-1). Nasila ona zarówno uwalnianie CRH z podwzgórza, jak i ACTH z przysadki. Wzrost stężenia glikokortykoidów może mieć charakter ochronny dla organizmu, chroniąc go przed uszkodzeniami wywołanymi aktywacją układu odpornościowego.

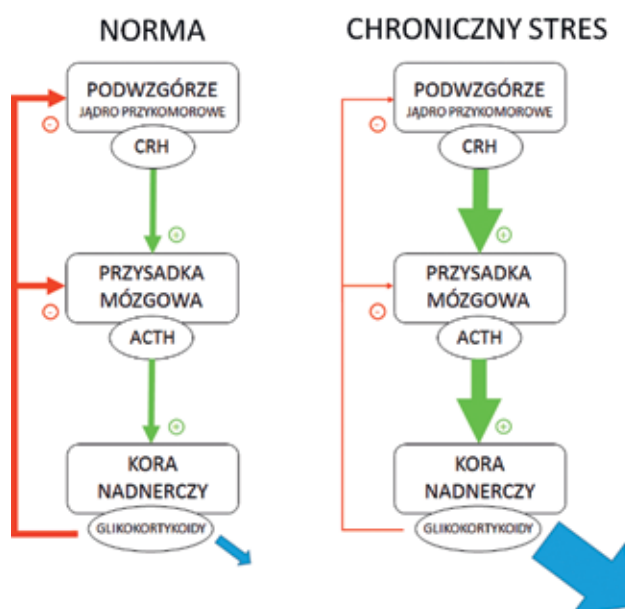
Glikokortykoidy hamują ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, TNF- α czy IFN- γ , oraz stymulują produkcję cytokin przeciwzapalnych: IL-4 i IL-10. Do gwałtownej aktywacji układu odpornościowego może prowadzić także obecność stresujących bodźców o charakterze nieinfekcyjnym. Poziom uwalnianych cytokin prawdopodobnie wzrasta w efekcie ekspozycji na stres różnego rodzaju.

Pozytywne efekty stresu

Najczęściej stres kojarzony jest z czymś negatywnym, okazuje się jednak, że nie każdy stres jest szkodliwy dla organizmu. Hans Selye rozróżnił stres pozytywny (eustres) i stres negatywny (dystres). Pojedynczy, krótkotrwały epizod stresu może wywierać korzystny wpływ, mobilizując organizm do szybkiego i efektywnego działania. Umiarkowany stres motywuje do działania, zwiększa możliwości adaptacyjne, wspomaga uczenie się i rozwój psychiczny, czyli ogólnie mówiąc pomaga utrzymać organizm w dobrym zdrowiu.

Stres chroniczny i allostaza

Negatywne efekty stresu pojawiają się gdy działa on przez długi okres lub jest zbyt silny i przekracza zdolność organizmu do radzenia sobie z nim. Długotrwały stres powoduje chroniczne podwyższenie poziomu hormonów stresu, co w konsekwencji prowadzi do powstania różnego rodzaju zaburzeń. Ze stresem chronicznym wiąże się pojęcie allostazy. Termin ten został rozwinięty przez jednego z czołowych badaczy mechanizmów stresu, Bruce'a McEwena. Allostaza oznacza „osiągnięcie stabilności przez zmiany”, a więc jest to zdolność utrzymania stanu równowagi organizmu poprzez zmiany w jego funkcjonowaniu, do których dochodzi w odpowiedzi na stresory. Na zasadzie allostazy działają takie mechanizmy, jak np. regulacja ciśnienia krwi czy regulacja aktywności osi PPN. Allostaza umożliwia przeżycie



Ryc. 1. Mechanizm działania osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza w stanie normalnym i w stresie chronicznym.

organizmu, ale może również wywierać skutki negatywne. Jeżeli allostaza utrzymywana jest zbyt długo, zaczyna przynosić więcej strat niż korzyści. Mówimy wtedy o tzw. obciążeniu allostatycznym. Przykładem takiej sytuacji jest stres chroniczny, który powoduje długotrwałą, nadmierną aktywację osi PPN (Ryc. 1). W prawidłowym stanie fizjologicznym uwolnione z kory nadnerczy glikokortykoidy powodują zwrotne hamowanie osi PPN, co powinno doprowadzić do spadku ich poziomu do stanu wyjściowego. Stres chroniczny prowadzi do zaburzeń w regulacji osi PPN i może nadmiernie nasilać szereg procesów. Na przykład długotrwałe, nadmierne nasilenie pobudzającego przekazywania glutaminianergicznego i poziomu kwasu glutaminowego w mózgu może

doprowadzić do ekscytotoksycznej śmierci neuronów. Inne efekty długotrwale podwyższonego poziomu kortyzolu to: np. wzrost ciśnienia krwi, podwyższenie poziomu glukozy i zwiększenie tempa metabolizmu, co w efekcie może skutkować wystąpieniem procesów patofizjologicznych.

Modele stresu w badaniach na zwierzętach

Obecnie nasz styl i tempo życia sprawiają, że jesteśmy nieustannie narażeni na wiele stresujących doświadczeń. Bardzo często uniknięcie czy też wyeliminowanie stresujących czynników jest trudne lub wręcz niemożliwe. Okazuje się, że organizm nie mogą skutecznie walczyć ani uciekać, mobilizuje wszystkie swoje zasoby, żeby tylko uniknąć zagrożenia. Doprowadza to do sytuacji, w której reakcja stresowa nie tylko nie jest hamowana, ale staje się wręcz patologiczna. Skutki działania stresu na mózg mogą być bardzo poważne, dlatego niezwykle istotne jest dokładne poznanie ich mechanizmów. Badane są mechanizmy działania stresu, zmiany patofizjologiczne towarzyszące chorobom takim jak depresja, a także mechanizmy działania potencjalnych leków. W badaniach tych stosuje się zróżnicowane, zwierzęce modele stresu, naśladujące sytuacje, z którymi spotykamy się na co dzień. Na podstawie badań przeprowadzanych na zwierzętach wiemy, że organizm poddawany działaniu chronicznego stresu może adaptować się do powtarzalnej sytuacji stresowej. Ten sam bodziec, który początkowo powodował u zwierzęcia silny stres, po kilkukrotnej ekspozycji wywołuje coraz słabszą reakcję. Niestety, adaptacja ta pojawia się jedynie w przypadku powtarzającego się, identycznego bodźca, czyli wtedy, gdy towarzyszy jej element przewidywalności. Jeśli zwierzę doświadczał będzie doświadczać zróżnicowanych i nieprzewidywalnych bodźców (jak np. przechylenie klatki, mokra ściółka, bodźce świetlne), nie będzie w stanie zaadaptować się do takiej sytuacji. Badania te sugerują, że za negatywne efekty długotrwałego stresu odpowiadają głównie różnorodność i nieprzewidywalność czynników stresujących, a nie ich siła.

Neuroplastyczność

Jeszcze do niedawna obowiązywał pogląd, że w momencie zakończenia rozwoju osobniczego w mózgu nie powstają nowe komórki nerwowe, a istniejące neurony jedynie stopniowo degenerują, ponieważ nie są zdolne do odtwarzania się. Pod koniec ubiegłego wieku wykazano jednak, że w dorosłym, całkowicie wykształconym ośrodkowym układzie

nerwowym istnieją obszary, w których zachodzi neurogeneza, czyli tworzenie nowych komórek nerwowych, które następnie zostają wbudowane w istniejące już obwody neuronalne. Obszary te to zakręt zębaty hipokampa (ang. *dentate gyrus*, DG) oraz strefa przykomorowa. Mózg może też inicjować spontaniczne procesy naprawcze w odpowiedzi na uszkodzenie.

Wiadomo również, że niektóre obszary mózgu, jak np. kora czuciowa, wykazują zdolność do reorganizacji. U jej podłoża leżą najczęściej procesy plastyczności synaptycznej. Jako jeden z pierwszych na świecie pisał o niej już w 1948 roku polski neurofizjolog, Jerzy Konorski. Wyróżnił on plastyczność jako jedną z dwóch podstawowych własności komórek nerwowych, obok ich pobudliwości. Mechanizmy tych zmian obserwuje się na wszystkich poziomach organizacji układu nerwowego, w synapsach, pojedynczych neuronach, ale również w całych systemach neuronalnych. Mogą one dotyczyć procesów rozwojowych, pamięciowych czy naprawczych. Zaburzenia neuroplastyczności mogą natomiast wiązać się z procesami patologicznymi w układzie nerwowym.

Plastyczność synaptyczna – LTP i LTD

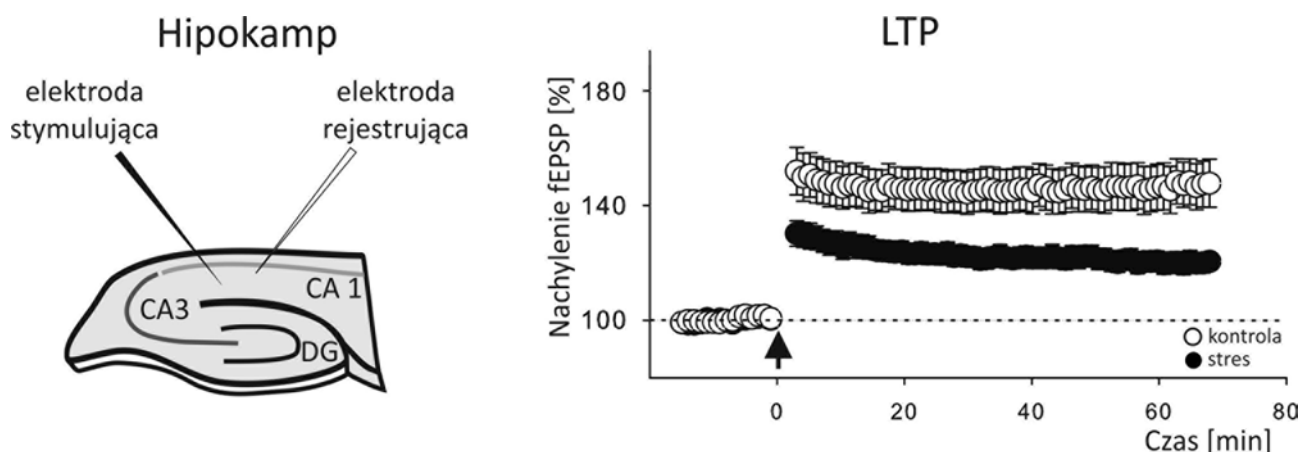
Kwas glutaminowy to główny neuroprzekaźnik pobudzający w korze czołowej i hipokampie. Plastyczność synaps glutaminianergicznych może dotyczyć zarówno zmian w ich budowie, jak i funkcji. Plastyczność strukturalna obejmuje powstawanie nowych synaps oraz zmiany wielkości, kształtu i liczby tych synaps, które już istnieją. Zmiany funkcjonalne dotyczą wzmocnienia lub osłabienia uwalniania neuroprzekaźnika z części presynaptycznej synapsy oraz zmiany liczby i modyfikacji receptorów dla neuroprzekaźnika w części postsynaptycznej. Mogą również dotyczyć funkcji trzeciego partnera, biorącego udział w czynnościach synapsy chemicznej – astrocytu.

Jednym z podstawowych przejawów plastyczności synaptycznej jest długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long term potentiation* – LTP). Zjawisko to uznawane jest za model neuronalnych procesów leżących u podłoża pamięci i uczenia się. Polega ono na wzmocnieniu przekazywania sygnału pomiędzy dwoma, jednocześnie aktywnymi neuronami. Do wywołania LTP stosuje się często stymulację krótką serią bodźców o wysokiej częstotliwości (100 Hz). Taki wzrost efektywności przewodnictwa synaptycznego między neuronami może utrzymywać się przez wiele godzin, a nawet dni. LTP obserwowane jest u zwierząt doświadczalnych w hipokampie (Ryc. 2), lecz występuje również w korze mózgowej, ciele migdałowatym i w wielu innych strukturach mózgu.

Procesem przeciwnym do LTP jest długotrwałe osłabienie synaptyczne (ang. *long term depression* – LTD), w efekcie którego spada efektywność przekazywania sygnału pomiędzy neuronami. Aby wywołać LTD najczęściej stosuje się stymulację prądem o niskiej częstotliwości (1 Hz). Dzięki istnieniu tych

Stres a plastyczność w modelach zwierzęcych

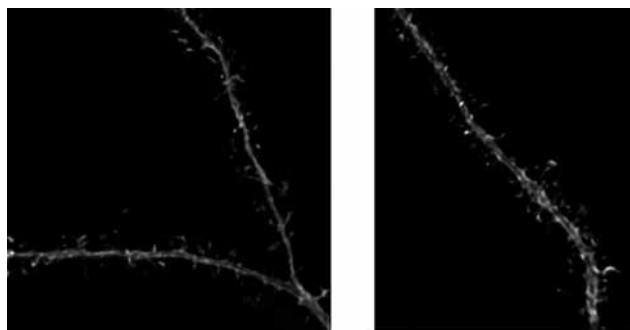
Stres wywołuje w mózgu szereg zmian o charakterze strukturalnym i funkcjonalnym, które mogą mieć charakter pozytywny lub negatywny. Umiarkowany stres pobudza plastyczność synaptyczną i wspomaga procesy



Ryc. 2. Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP) w hipokampie szczura, w grupie kontrolnej i w stresie chronicznym.

dwóch przeciwnych zjawisk synapsę chemiczną charakteryzuje określony zakres zdolności do modyfikacji.

O ile pomiary LTP i LTD prowadzi się przy pomocy technik elektrofizjologicznych, to przy pomocy technik mikroskopowych wykazano, że plastyczność synaptyczna często związana jest ze zmianami morfologicznymi neuronów, dotyczącymi szczególnie kolców dendrytycznych. Kolce dendrytyczne to niewielkie wypustki o długości kilku mikrometrów, powstające na dendrytach niektórych komórek nerwowych i posiadające na swojej powierzchni receptory postsynaptyczne (Ryc. 3). Odpowiadają one za reaktywność neuronów piramidowych mózgu na neuroprzebieżnik pobudzający – kwas glutaminowy. Ich kształt, wielkość i liczba zmienia się pod wpływem aktywności neuronu w bardzo dynamiczny sposób. Badania *in vitro* wykazały, że LTP związane jest z powiększaniem się oraz powstawaniem nowych kolców dendrytycznych, a LTD z ich kurczeniem się.



Ryc. 3. Kolce dendrytyczne w komórkach piramidowych warstwy II/III kory czołowej szczura. (Zdjęcia dzięki uprzejmości Anny Czerw).

uczenia się. U zwierząt poddanych działaniu nagłego, umiarkowanego stresu obserwowano zwiększenie liczby receptorów dla kwasu glutaminowego w neuronach piramidowych kory przedczołowej. Efekt ten powodował wzmocnienie przewodnictwa synaptycznego, a w rezultacie – poprawienie pamięci roboczej.

Badania z zastosowaniem modeli stresu chronicznego wykazały, że działa on niekorzystnie na procesy plastyczności w różnych obszarach mózgu. W hipokampie, strukturze odpowiedzialnej za pamięć przestrzenną, chroniczny stres powoduje zanikanie dendrytów oraz utratę synaps na kolcach dendrytycznych. Zmiany te są szczególnie wyraźne w obszarze pola CA3 hipokampa. Zarówno ostry, jak i chroniczny stres powoduje zwiększone uwalnianie kwasu glutaminowego. Glikokortykoidy, uwolnione w odpowiedzi na stres, poprzez aktywację odpowiednich ścieżek sygnałowych, zwiększają ekspresję receptorów dla kwasu glutaminowego, takich jak receptory AMPA i NMDA. Stres wpływa także na usuwanie glutaminianu z przestrzeni międzykomórkowej, zaburzając prawidłowe działanie transporterów dla tego neuroprzebieżnika, zlokalizowanych na powierzchni komórek glejowych. Ciężki stres osłabia zdolność synaps do LTP, a nasila możliwość wywołania LTD. Zmiany w hipokampie, wywołane stresem, powodują pogorszenie pamięci epizodycznej, deklaratywnej, kontekstualnej oraz przestrzennej. Objawy te są charakterystyczne dla zaburzeń depresyjnych.

Podobne efekty obserwuje się także w korze czołowej gryzoni. Długotrwały stres oraz podania glikokortykoidów powodują zanikanie dendrytów komórek

piramidowych w V warstwie kory czołowej oraz redukują liczbę kolców dendrytycznych w obszarze przyśrodkowej kory przedczołowej. Stres hamuje także LTP w korze czołowej.

Stres wywołuje też zmiany w ciele migdałowatym. Co ciekawe, ten sam stresor może w odmienny sposób wpływać na plastyczność synaptyczną w obrębie hipokampa i ciała migdałowatego. Chroniczny stres unieruchomienia powoduje kurczenie się dendrytów w polu CA3 hipokampa. Ten sam stres w neuronach ciała migdałowatego prowadzi do rozrastania się drzewa dendrytycznego. Dodatkowo ten typ stresu pogarsza funkcje poznawcze zależne od hipokampa (np. funkcje pamięciowe), a wzmacnia reakcję warunkowania strachu, zależną od ciała migdałowatego. Nadmierne pobudzenie ciała migdałowatego wywołane stresem może odpowiadać za wzrost zachowań agresywnych.

Inną formą neuroplastyczności, która ulega zaburzeniu w wyniku działania stresu, jest neurogeneza w dorosłym mózgu. Długotrwały stres powoduje zahamowanie powstawania nowych komórek nerwowych w obszarze zakrętu zębaty hipokampa. Zaburzeniom plastyczności mózgu towarzyszą także deficyty poznawcze, związane z zaburzeniami pamięci czy nastroju. Umiarkowany stres może usprawniać uczenie się i poprawiać pamięć, jednak gdy jego działanie jest przedłużone, u zwierząt doświadczalnych powoduje on zaburzenia pamięci zależnej od hipokampa. Taki sam efekt obserwowany jest po długotrwałym podawaniu glikokortykoidów.

Istotną rolę w niektórych formach plastyczności odgrywa czynnik troficzny pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), będący jednym z czynników wzrostu w układzie nerwowym. Aktywacja wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej, którą uruchamia BDNF, jest konieczna do prawidłowego przebiegu procesów uczenia się zależnego od hipokampa. W dorosłym mózgu odpowiada on także za przeżywalność nowych neuronów w zakręcie zębatym. Stres powoduje obniżenie poziomu tego czynnika troficznego w mózgu, a to może prowadzić do zaburzeń neurogenezy oraz tych form plastyczności, które zależą od BDNF.

W regulację plastyczności mózgu zaangażowane są czynniki immunologiczne. Coraz więcej dowodów doświadczalnych wskazuje na powiązanie pomiędzy obwodową aktywacją układu immunologicznego a zaburzeniami zachowania, emocji i procesów poznawczych. Jak wspomniano wcześniej, różnego rodzaju stresory mogą aktywować układ odpornościowy i stymulować uwalnianie cytokin. Obwodowa interleukina-6 (IL-6), będąca cytokiną prozapalną, stymuluje produkcję cytokin prozapalnych w mózgu.

Także stan zapalny, występujący w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, może negatywnie wpływać na procesy pamięci i uczenia się, powodując zmiany strukturalne oraz neurodegenerację w hipokampie. Interleukina-1 β , inna cytokina prozapalna, jest zaangażowana w oddziaływanie stresu na przekąźnictwo glutaminianergiczne i LTP w korze czołowej. Podanie IL-1 β naśladuje efekty stresu, tzn. nasila przekąźnictwo glutaminianergiczne i jednocześnie powoduje osłabienie LTP. Podanie stresowanym zwierzętom przeciwciała skierowanego przeciwko IL-1 β odwraca efekty stresu, co świadczy o znaczącej roli IL-1 β w mediowaniu tych procesów.

Młody, rozwijający się mózg jest bardzo plastyczny, a przez to szczególnie narażony na działanie stresu. Stresujące doświadczenia we wczesnym okresie życia mogą wpływać negatywnie na procesy plastyczne. Wywołane w ten sposób zmiany warunkują wrażliwość na stres w dorosłym życiu oraz mogą zwiększać ryzyko rozwoju chorób psychicznych. Aby jak najlepiej poznać mechanizmy działania stresu na dojrzewający mózg, w badaniach doświadczalnych stosuje się odpowiednie modele, jak model stresu prenatalnego czy model separacji od matki. W modelu stresu prenatalnego działaniu czynników stresujących poddawana jest ciężarna samica, a efekty takiego działania obserwuje się u potomstwa. Wyniki badań sugerują, że działanie stresu w okresie prenatalnym wywołuje niekorzystne zmiany w układzie nerwowym, które następnie objawiają się problemami kognitywnymi, behawioralnymi, fizycznymi oraz emocjonalnymi. Stres prenatalny osłabia proces LTP w polu CA1 oraz neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa. Zmiany te mogą powodować osłabienie pamięci i uczenia się przestrzennego, zależnego od hipokampa. U zwierząt stresowanych prenatalnie obserwowane jest też nasilenie przekąźnictwa glutaminianergicznego oraz osłabienie LTP w korze czołowej. Także stres działający we wczesnym okresie postnatalnym, np. separacja od matki, powoduje zmiany w hipokampie, korze czołowej czy ciele migdałowatym.

Stres a plastyczność mózgu u ludzi

Wyniki uzyskane w badaniach prowadzonych na zwierzętach tłumaczą szereg efektów stresu obserwowanych u ludzi. Stres uważany jest za główny czynnik ryzyka w rozwoju wielu chorób psychicznych, takich jak zaburzenia depresyjne, schizofrenia, PTSD czy zaburzenia lękowe. Dokładne opisanie konsekwencji działania stresu na ludzki mózg jest bardzo trudne, biorąc pod uwagę różnorodność form stresu,

a także indywidualną wrażliwość na jego działanie. Zaobserwowanie wywołanych stresem zmian w budowie i aktywacji różnych struktur mózgu człowieka stało się możliwe dzięki wykorzystaniu technik neuroobrazowania, takich jak strukturalny czy funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI).

Występowanie depresji jest związane ze współdziałaniem czynników genetycznych i środowiskowych. Niektóre rodzaje stresu mogą stwarzać większe ryzyko wystąpienia depresji niż inne stresujące wydarzenia. Szczególnie istotny zdaje się być wpływ stresu doświadczanego we wczesnym dzieciństwie. Sytuacje takie jak opuszczenie dziecka, znęcanie się fizyczne i psychiczne, brak dostatecznej matczynej opieki mogą wiązać się z nasiloną i wydłużoną odpowiedzią na stres w dorosłym życiu oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń depresyjnych w przyszłości. Jedna z hipotez opisujących przyczyny powstawania depresji mówi o zmianach neuroplastycznych, do których dochodzi w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację nastroju. U dużej liczby pacjentów cierpiących na depresję obserwuje się nadmierną aktywację osi PPN oraz podniesienie stężenia glikokortykoidów. Długotrwałe działanie hormonów stresu wywołuje u pacjentów zmiany strukturalne i funkcjonalne w takich strukturach jak hipokamp, kora czołowa, ciało migdałowate. W depresji obserwuje się zmniejszoną objętość hipokampa. Efekt ten wydaje się być związany z liczbą epizodów depresyjnych, jakich doświadczył pacjent. Okazuje się, że niektóre z tych zmian mogą być odwracalne. U osób przyjmujących leki przeciwdepresyjne obserwuje się zwiększenie objętości hipokampa (do takiego poziomu jak u osób zdrowych) oraz poprawę zdolności pamięciowych. Jednym z objawów depresji są zaburzenia nastroju, w regulacji których uczestniczy ciało migdałowate. W przeciwieństwie do hipokampa, zmiany strukturalne w tym obszarze mogą być bardzo zróżnicowane albo nie występować w ogóle. U pacjentów zaobserwowano natomiast zwiększony przepływ krwi w ciele migdałowatym, co świadczy o zmianach w aktywności neuronów tej struktury. Stres oddziałuje także na korę przedczołową. Jest ona najdłużej dojrzewającym obszarem w ludzkim mózgu, co czyni ją szczególnie podatną na zaburzenia wywołane stresem w dzieciństwie i w okresie dojrzewania. Kora ta u pacjentów depresyjnych jest cieńsza niż u osób zdrowych. Analizy tkanki mózgowej,

wykonane po śmierci pacjentów z depresją wykazały, że komórki piramidowe ich kory przedczołowej charakteryzują się mniej rozgałęzionymi dendrytami. U osób z depresją obserwuje się także podniesiony poziom cytokin prozapalnych, takich jak interleukina-6 czy interleukina-1 β .

Podsumowanie

Mózg jest zarówno centralnym regulatorem, jak i głównym obiektem, na który oddziałuje stres. Mózg określa, co może stanowić zagrożenie dla organizmu, a tym samym, co jest dla niego stresujące. Określone struktury mózgu odpowiadają za regulację odpowiedzi behawioralnej, fizjologicznej i emocjonalnej, których współdziałanie umożliwia organizmowi poradzenie sobie ze stresem. Współdziałanie wielu układów mózgowych jest konieczne, aby organizm jako całość mógł sprostać wymaganiom stawianym przez otoczenie. Prawidłowe funkcjonowanie tych układów jest możliwe, między innymi, dzięki zjawiskom plastyczności neuronalnej. Patologiczne zmiany czynności mózgu są często związane z zaburzeniami neuroplastyczności.

Wieloletnie badania wskazują, że związek między stresującymi doświadczeniami a stanem zdrowia zależy zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Warto pamiętać, że podatność na stres jest sprawą bardzo indywidualną i reakcja na stres oraz uciążliwość późniejszych jego konsekwencji mogą różnić się między osobami. Stres chroniczny może wywoływać w mózgu zmiany funkcjonalne i strukturalne. Niektóre z nich wydają się być odwracalne. Dokładniejsze poznanie mechanizmów tych zmian może stanowić szansę na opracowanie nowych form terapii chorób związanych ze stresem.