

WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 119 Nr 1–3

Styczeń – Luty – Marzec 2018



*Modelowanie
neurocybernetyczne*

Guzy mózgu u ludzi

*Zaburzenia dwubiegunowe
a kreatywność*

*Naukobzdury
i pseudomedycyna*

*Stres, depresja, leki
i plastyczność neuronalna*

*Mechanizmy
zegara biologicznego*

*Choroby psychiczne
a ewolucja*

Żywność funkcjonalna

ISSN 0043-9592





Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika*

wydawca czasopisma *Wszechświat*

organizator konferencji Tydzień Mózgu w Krakowie,
Konkursu Wiedzy Neurobiologicznej dla uczniów szkół ponadgimnazjalnych „Brain Bee”
oraz Olimpiady Biologicznej

ma status organizacji pożytku publicznego

dzięki czemu na naszą działalność można przekazać **1% PODATKU**

JAK TO ZROBIĆ? — oto szczegółowa instrukcja:

Należy obliczyć kwotę, którą możemy przekazać i wypełnić odpowiednią rubrykę w zeznaniu podatkowym

Najpierw należy obliczyć swój podatek należny Urzędowi Skarbowemu, a następnie odliczyć 1% od tego podatku. Przy wypełnianiu odpowiedniego dla siebie formularza PIT (PIT-36, PIT-36L, PIT-37 lub PIT-38) w ostatnich rubrykach zeznania podatkowego wpisujemy nazwę: „Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika” i numer KRS: “0000092796”. Wpisujemy także kwotę, którą chcemy przekazać dla Towarzystwa. Kwota ta nie może przekroczyć 1% podatku należnego, wynikającego z zeznania podatkowego, po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek groszy w dół.

Pieniądze przeleje Urząd Skarbowy w terminie do 3 miesięcy.

Z wyliczonej kwoty potrącone zostaną koszty przelewu.

Podatnik nie może podzielić swojego **1%** między kilka organizacji.

1% można przekazać tylko w zeznaniach podatkowych złożonych w terminie.

UWAGA! Dla wszystkich z Państwa, którzy w zeznaniu ujawnią się jako darczyńcy prenumerata roczna gratis**.



* Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika istnieje od 1875 roku i jest jednym z najstarszych towarzystw naukowych w Polsce. PTP im. Kopernika jest organizacją typu “non profit”, tzn. członkowie Towarzystwa pełnią swe funkcje honorowo a działalność nasza opiera się na dotacjach i darowiznach, które niestety z roku na rok coraz trudniej uzyskać. Posiadany obecnie status organizacji pożytku publicznego umożliwia otrzymywanie przez Towarzystwo 1% podatku.

Głównym celem Towarzystwa jest popularyzacja osiągnięć nauk przyrodniczych, między innymi poprzez organizowanie odczytów naukowych, konferencji, wydawanie czasopism. W obrębie Towarzystwa działa Komitet Główny Olimpiady Biologicznej organizujący co roku konkurs olimpiady biologicznej w liceach ogólnokształcących na terenie całego kraju.

** w pozycji Informacje Uzupełniające zeznania rocznego należy podać swoje dane oraz zaznaczyć kwadrat potwierdzający przekazanie ich OPP. Gratisową prenumeratą premiowane będą wpłaty równe lub wyższe jej rocznej wysokości, tj. 48 PLN.



Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Zarząd Główny: 31-118 Kraków, ul. Podwałe 1/2

NIP 521-01-22-918 REGON 000810437 NR KRS 0000092796

Tel.: 48 661 482 408 (siedziba),

Prezes: prof. dr hab. Elżbieta Pyza (prezes@ptpk.org)

Sekretarz: dr Jolanta Górską-Andrzejak (j.gorska-andrzejak@uj.edu.pl)



WSZECHŚWIAT

Z POLSKIMI PRZYRODNIKAMI OD 3 KWIETNIA 1882
Zalecany do bibliotek nauczycielskich i licealnych od r. 1947 (pismo Ministra Oświaty nr IV/Oc-2734/47)
Wszechświat jest pismem punktowanym w Index Copernicus International.

Treść zeszytu 1–3 (2649–2651)

TYDZIEŃ MÓZGU

Program konferencji – Tydzień Mózgu w Krakowie – „Pamięci prof. Jerzego Vetulaniego”	3
Elżbieta Pyza, „Tydzień Mózgu” 2018 w Krakowie	4
Ryszard Tadeusiewicz, Wspomnienie wywiadu „Dwugłos o mózgu” opublikowanego 18 lat temu	5
Ryszard Tadeusiewicz, Co modelowanie neurocybernetyczne i symulacja komputerowa mogą wnieść do wiedzy o mózgu?	6
Kamila Pawlicka, Anna Maria Barciszewska, Katarzyna Rolle, Jan Barciszewski, Diagnostowanie i leczenie guzów mózgu u ludzi ..	16
Dominika Dudek, Zaburzenia dwubiegunowe – choroba ludzi kreatywnych	24
Paweł Boguszewski, Naukobzdury i pseudomedycyna	28
Irena Nalepa, Stres, depresja, leki przeciwdepresyjne a plastyczność neuronalna	34
Bernadetta Bilska, Bartosz Doktor, Elżbieta Pyza, Rytm biologiczny i mechanizm zegara okołodobowego w mózgu – nagroda Nobla 2017	44
Janusz Rybakowski, Choroby psychiczne w świetle teorii ewolucji	52

ARTYKUŁY

Agnieszka Trela, Renata Szymańska, Żywność funkcjonalna w profilaktyce zdrowotnej	60
---	----

DROBIAZGI

Ciekawsze gatunki roślin z okolic Dębicy na Podkarpaciu, (Andrzej Trzeciak)	69
Pogodowe anomalie i ich skutki w przyrodzie, (Maria Olszowska)	72
Niepozorna wiosnowka pospolita, (Maria Olszowska)	73

WSZECHŚWIAT SPRZED WIEKU

Praca fizyczna i praca umysłowa, (Maria Śmiałowska)	75
---	----

RECENZJE KSIĄŻEK

Yehudah L. Werner: Reptile Life in the Land of Israel with Comments on Adjacent Regions, (Piotr Sura)	81
Joseph LeDoux, 2017, Lęk – Neuronauka na tropie źródeł lęku i strachu, (Bartłomiej Pochwat)	82

Okladka: Plakat promujący „Tydzień Mózgu 2018” autorstwa Wojciecha Kolka.

Wojciech Kolek jest absolwentem Wydziału Grafiki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, którą ukończył dyplomem w Pracowni Plakatu prof. Piotra Kunce w 2002 r. Projektuje plakaty, systemy identyfikacji wizualnej firm, realizuje również animacje oraz czołówki filmowe. Uczestnik międzynarodowego projektu „Radar”, koordynowanego w ramach funduszy Komisji Europejskiej Kultura 2000 przez Międzynarodowy Uniwersytet Wenecki. Stale bierze udział w festiwalach, wystawach i konkursach plakatu w Warszawie, Krakowie, Brnie, Hangzhou, Meksyku... Jego prace można znaleźć w galeriach w Polsce oraz za granicą.

Informujemy, że istnieje możliwość zakupienia bieżących i archiwalnych numerów *Wszechświata* bezpośrednio w Redakcji lub poprzez dokonanie wpłaty przelewem na nasze konto, z zaznaczeniem, jakich numerów dotyczyła wpłata.

Cena zeszytu z bieżącego roku oraz zeszytów z dwóch ubiegłych lat wynosi 12 zł. Ceny numerów archiwalnych z wcześniejszych lat od 1 zł do 5 zł.

Redakcja nie dysponuje zeszytem nr 7–9, tom 104, zawierającym płytę CD z głosami ptaków.

Proponujemy również dokonanie prenumeraty Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*, poprzez wpłatę 48 zł rocznie. W sprawach prenumeraty i zakupu wybranych numerów prosimy o kontakt z P. Aleksandrem Koralem, e-mail: biuro@ptpk.org, tel. 661 482 408.

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31-118 Kraków, ul. Podwale 1
Bank Zachodni WBK, XXII Oddział Kraków
nr konta 81 1500 1142 1220 6033 9745 0000

Ten numer *Wszechświata* powstał dzięki finansowej pomocy:

- Akademii Górniczo-Hutniczej
- Polskiej Akademii Umiejętności
- Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego



Rada Redakcyjna

Przewodniczący: Irena Nalepa

Z-cy Przewodniczącej: Ryszard Tadeusiewicz, Jerzy Vetulani

Sekretarz Rady: Stanisław Knutelski

**Członkowie: Wincenty Kilarski, Michał Kozakiewicz, Elżbieta Pyza, Marek Sanak,
January Weiner, Bronisław W. Wołoszyn**

Komitet redakcyjny

Redaktor Naczelny: Maria Śmiałowska

Z-ca Redaktora Naczelnego: Barbara Płytycz

Sekretarz Redakcji: Alicja Firlejczyk

Członek Redakcji: Barbara Morawska-Nowak

Adres Redakcji

Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*

31-118 Kraków, ul. Podwale 1 m. 2, tel. 661 482 408

e-mail: wszechswiat.smialo@onet.pl,

www.wszechswiat.ptpk.org

Wydawca

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Kraków, ul. Podwale 1 m.2

Projekt i skład

Artur Brożonowicz, frontart@frontart.eu

Druk

Drukarnia Printgraph, tel. 14 663 07 50, www.printgraph.pl

Nakład 1200 egz.



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

WYDAWANE PRZY WSPÓŁUDZIALE: AKADEMII GÓRNICZO-HUTNICZEJ,
MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO, POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 119
ROK 136

STYCZEŃ – LUTY – MARZEC 2017

ZESZYT 1–3
2649–2651

TYDZIEŃ MÓZGU 2018 **„PAMIĘCI PROF. JERZEGO VETULANIEGO”**



12–18 marca 2018, godz. 17

**Aula Auditorium Maximum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
ul. Krupnicza 33**

12.03.2018

Prof. dr hab. Ryszard Tadeusiewicz (Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie) – „Co modelowanie neurocybernetyczne i symulacja komputerowa mogą wnieść do wiedzy o mózgu”.

13.03.2018

Prof. dr hab. Jan Barciszewski (Instytut Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu) – „Diagnozowanie i leczenie guzów mózgu u ludzi”.

14.03.2018

Prof. dr hab. Dominika Dudek (Collegium Medicum UJ) – „Zaburzenia dwubiegunowe – choroba ludzi kreatywnych”.

15.03.2018

Dr Paweł Boguszewski (Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie) – „Naukobzdury i pseudomedycyna”.

16.03.2018

Prof. dr hab. Irena Nalepa (Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) – „Stres, depresja, leki przeciwdepresyjne a plastyczność neuronalna”.

17.03.2018

Prof. dr hab. Elżbieta Pyza (Uniwersytet Jagielloński) – „Rytm biologiczny i mechanizm zegara okołodobowego w mózgu – nagroda Nobla 2017”.

18.03.2018

Prof. dr hab. Janusz Rybakowski (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu) – „Choroby psychiczne w świetle teorii ewolucji”.

Imprezy towarzyszące:

Pokaz filmów w Akademii Ignatianum:

19 marca 2018, poniedziałek, godz. 18. „Motyl: Still Alice” (2015), w reż. R. Glazer, W. Westmoreland, sala 412 (mała aula). 20 marca 2018, wtorek, g. 18.00, „Jaskinia zapomnianych snów” (2010), w reż. W. Herzoga, sala 412 (mała aula).

Po projekcjach planowana jest dyskusja.

**Miejsce: Akademia Ignatianum w Krakowie,
ul. Kopernika 26**

Wstęp wolny!

Organizatorzy:

**Polskie Towarzystwo
Przyrodników im. Kopernika**

„TYDZIEŃ MÓZGU” 2018 W KRAKOWIE

Tegoroczny „Tydzień Mózgu” poświęcony jest pamięci Profesora Jerzego Vetulaniego. Profesor Vetulani zmarł w kwietniu zeszłego roku w wyniku tragicznego wypadku komunikacyjnego, któremu uległ tuż przed zeszłoroczną konferencją. W tym roku będziemy wspominać Profesora Vetulaniego, bo wszyscy wykładowcy przyjaźnili się i współpracowali z Profesorem. Ciągłe trudno nam się pogodzić ze tą stratą. Od 1999 roku, od kiedy „Tydzień Mózgu” jest organizowany w Krakowie, Profesor był corocznym wykładowcą, a Jego wykłady, każdego roku inne tematycznie, przyciągały setki słuchaczy. Profesor był także ważną postacią w Polskim Towarzystwie Przyrodników im. Kopernika, organizacji, która od 143 lat promuje nauki przyrodnicze. Niestety w ostatnich latach funkcjonowanie Towarzystwa jest utrudnione ze względu na brak dotacji z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na naszą działalność wydawniczą oraz organizowanie wykładów i konferencji, m.in. „Tygodnia Mózgu”, tak jak to było w ubiegłych latach. Towarzystwo przez całą dotychczasową historię zawsze borykało się z kłopotami finansowymi, ale w tym roku kryzys finansowy jest poważny, bo zgromadzone do tej pory środki finansowe umożliwią nam działalność tylko do końca maja 2018. Liczymy jednak na wsparcie naszych sponsorów, członków i sympatyków. Apelujemy o przekazanie 1% podatku na działalność Towarzystwa (KRS 0000092796, konto 81 1500 1142 1220 6033 9745 0000) i inne formy wsparcia. Pomimo kłopotów nie rezygnujemy jednak z organizacji takich imprez, jak „Tydzień Mózgu”. Jak co roku, konferencja ta jest otwarta dla wszystkich zainteresowanych, a przygotowany program, mamy nadzieję, jest różnorodny i ciekawy. W tym roku chcielibyśmy zwrócić uwagę na choroby psychiczne oraz nowotwory mózgu, zwłaszcza na diagnostykę i leczenie guzów mózgu (prof. Jan Barcikowski), a także przedstawić jak możemy poznawać funkcjonowanie mózgu różnorodnymi metodami, także poprzez modelowanie neurocybernetyczne (prof. Ryszard Tadeusiewicz) oraz jak zegar biologiczny zlokalizowany w mózgu reguluje funkcjonowanie mózgu i całego organizmu w czasie doby (prof. Elżbieta Pyza). Prof. Janusz Rybakowski, będzie starał się wyjaśnić skąd wzięły się choroby psychiczne człowieka, jakie jest ich prawdopodobne pochodzenie, a prof. Dominika Dudek wykaże, że niektóre choroby psychiczne, zaburzenia nastroju, często dotyczą ludzi kreatywnych, wybitnie uzdolnionych. Będzie też mowa o wpływie stresu i depresji na mózg, oraz o zmianach strukturalnych i funkcjonalnych, jakie zachodzą w mózgu w depresji (prof. Irena Nalepa). Wreszcie omówiona zostanie kwestia różnych pseudomedycznych terapii (dr Paweł Boguszewski), które nie mają podstaw naukowych ani znaczenia leczniczego, a często mogą szkodzić pacjentom.

Rozwój neurobiologii w ostatnich latach imponuje za sprawą zwiększonych środków finansowych przeznaczanych w wielu krajach na badania (w Polsce jest to poniżej 0,5% PKB, podczas gdy w Rosji 1,2, na Węgrzech 1,4, a w Japonii 3,6, Izraelu 4,1, Korei Południowej 4,3 – PAUza Akademicka 412.), a także pojawienia się nowoczesnych metod badawczych i aparatury naukowej. Nauka i medycyna stają się coraz mniej zrozumiałe dla niespecjalistów, dlatego, że przyczyną wielu chorób są zmiany molekularne zachodzące na poziomie komórek, struktur komórkowych, białek i genów. Procesy te mogą być badane w komórkach pobranych od pacjentów i utrzymywanych w warunkach poza organizmem (*in vitro*), a także w komórkach i całych organizmach różnych gatunków zwierząt, zwanych gatunkami modelowymi. Trudno jest zrozumieć, że manipulacje na poziomie genów, białek u robaka, muszki owocowej czy myszy są tak samo ważne w badaniu przyczyn chorób człowieka i testowania nowych terapii, jak badanie przyżyciowe technikami obrazowania mózgu czy post-mortem mózgów pacjentów. Brak wiedzy, niezrozumienie skomplikowanych badań i ich wyników, powoduje strach i brak zaufania wielu osób do nowoczesnych terapii i technik medycznych, natomiast zwrócenie się w stronę tzw. medycyny alternatywnej, która nie jest żadną alternatywą dla nowoczesnej medycyny, ale oferuje proste i zrozumiałe metody leczenia, jest błędnym kierunkiem. Sukcesy medycyny alternatywnej to pojedyncze przypadki, czasem spektakularne, ale znane też są takie przykłady, że brak jakiegokolwiek terapii w wielu chorobach prowadzi do spowolnienia choroby, a nawet uleczenia, gdyż możliwości naprawcze organizmu – uszkodzeń DNA, usuwania niepożądanych np. zmienionych nowotworowo komórek są bardzo duże, chociaż nie zawsze działają. Każdy przypadek chorobowy jest specyficzny i bez zajrzenia w mechanizmy komórkowe, co jest obecnie niemożliwe, do końca nie wiemy co się w organizmie dzieje. Przyszłość zapewne leży w tzw. medycynie spersonalizowanej, tzn. w odpowiednim dobraniu terapii do danego pacjenta zgodnie ze specyficznymi cechami jego genotypu (genów, a także różnych sekwencji regulatorowych w genomie).

„Tydzień Mózgu” i inne konferencje popularnonaukowe, a także artykuły publikowane we *Wszechświecie* mają na celu przybliżenie niespecjalistom trudnych zagadnień naukowych i medycznych. Mam nadzieję, że działalność edukacyjna Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika pełni właśnie taką funkcję.

Zapraszam do uczestniczenia w wykładach oraz do lektury bieżącego, „mózgowego” wydania *Wszechświata*.

prof. dr hab. Elżbieta Pyza
Prezes ZG PTP im. Kopernika

WSPOMNIENIE WYWIADU „DWUGŁOS O MÓZGU” OPUBLIKOWANEGO 18 LAT TEMU

Ryszard Tadeusiewicz (Kraków)



Pamięci profesora Jerzego Vetulaniego

Tegoroczny „Tydzień Mózgu” w Krakowie odbywa się pod hasłem *Pamięci prof. Jerzego Vetulaniego*. Myślę, że z tego powodu powinienem napisać kilka słów, które pozwolą przywołać tu Jego sylwetkę – człowieka naprawdę nieprzeciętnego.

Jurek był moim Przyjacielem. Takim, którego najlepiej poznaje się w biedzie. Ja Go poznałem właśnie w biedzie i nigdy tego nie zapomnę. Pisałem już na ten temat także we *Wszechświecie*, więc nie będę do tego wracał, ale gdy w oparciu o fałszywe oskarżenia wytoczono przeciwko mnie kampanię nienawiści i było ze mną bardzo źle, Jurek był jedynym, który miał odwagę stanąć w mojej obronie.

Poza odwagą miał On liczne talenty. Był wybitnym **naukowcem**, neurobiologiem z niezwykle bogatym dorobkiem i ogromnym autorytetem. Był wspaniałym **popularyzatorem** nauki, o czym będę chciał zaraz trochę więcej napisać. Był wspaniałą **osobowością sceniczną**, co w młodości wykorzystywał występując w sławnej Piwnicy pod Baranami, a pod koniec życia prowadził autorskie programy w kabarecie „Gadający pies”. Ale okazało się, że był też **prorokiem** – i to we własnej sprawie.

W wydanej w 2015 roku książce „*Mózg i błazen. Rozmowa z Jerzy Vetulanim*” na stronie 128 przytoczony jest jego wywód:

... jeśli sobie nieświadomie postanowię, iż przejdę przez jezdnię, może to (...) skończyć się katastrofą. Bo co, jeśli na tej drodze w ostatniej sekundzie pojawi się samochód?

Dwa lata później samochód się pojawił i prof. Vetulani 02.03.2017 został odwieziony do szpitala z ciężkimi obrażeniami powstałymi w następstwie wypadnięcia pod auto. Nie dowiemy się, czy postanowił wejść na jezdnię świadomie, czy nie świadomie, bo nie odzyskał świadomości aż do swojej śmierci w dniu 06.04.2017. Ale scenariusz swojej śmierci przewidział niezwykle dokładnie!

Ten wybitny uczony i popularyzator nauki miał być – jak co roku od wielu lat – główną „gwiazdą” Tygodnia Mózgu w 2017 roku, który zaczynał się 13 marca 2017 i – jak zawsze – pierwszego dnia na otwarcie imprezy przewidziany był wykład profesora Vetulaniego. Z powodów opisanych wyżej wykład ten w zeszłym roku się nie odbył.

W tym roku Tydzień Mózgu otwierać będzie **mój wykład**. Zatytułowałem go „Co modelowanie neurocybernetyczne i symulacja komputerowa mogą wniesić do wiedzy o mózgu” – i chociaż nie mam szans tak bardzo zaciekawić słuchaczy, jak to robił przez wiele lat profesor Vetulani – to jednak fakt, że idę Jego śladem jest dla mnie bardzo nobilitujący.

Tekst mojego wykładu jest zamieszczony nieco dalej w tym numerze *Wszechświata*, ja natomiast chciałbym sięgnąć tu do numeru *Wszechświata* sprzed 18 lat, w którym ukazał się bardzo ciekawy artykuł zatytułowany „*Dwugłos o mózgu*” [1]. Był to wywiad przeprowadzony przez redaktora Mariana Nowego z Dziennika Polskiego najpierw z profesorem Vetulanim, a potem ze mną. Przypominam dzisiaj ten podwójny wywiad, bo nie stracił on nic na aktualności.

Na początku na pytania redaktora odpowiadał Jurek. Opisał budowę mózgu, opowiedział o czynnikach odpowiedzialnych za jego rozwój, wskazał, co wiedza neurobiologiczna mówi na temat emocji, opowiedział (z przywołaniem ciekawej anegdoty), jak emocje pomagają w nauce i utrwalają przyswajane wiadomości. Dalszy tok wywiadu z profesorem Vetulanim odwoływał się do zagadnień erotyki, czego nie będę tu streszczał, ale co z pewnością warto przeczytać.

Ciekawy jest też wątek porównujący mózg do komputera – i przy odpowiadaniu na to pytanie prof. Vetulani bardzo sympatycznie zasugerował, by do dyskusji na ten temat zaprosić właśnie mnie – co później nastąpiło.

Zanim jednak redaktor Nowy zaprosił mnie do rozmowy, podjął w kontakcie z profesorem Vetulanim temat świadomości, marzeń sennych i granicznych możliwości mózgu. Odpowiedzi profesora Vetulaniego do dziś zachwycają trafnością, klarownością i faktem oparcia ich na głębokiej wiedzy neurobiologicznej Profesora. Zachęcam Czytelników do tego, by spróbować dotrzeć w bibliotece do grudniowego numeru *Wszechświata* z 2000 roku albo w internecie odnaleźć tekst wywiadu „dwugłos o mózgu”.

Po zakończeniu wywiadu z profesorem Vetulanim, redaktor Nowy zaczął przepytawać mnie. Najpierw dość rutynowo zapytał, czy technicy budujący sztuczny mózg spodziewają się, że uzyskają twór elektroniczny zdolny do tego, by zastąpić biologiczny mózg człowieka – tak jak odpowiednia mechaniczna

proteza może zastąpić utraconą rękę czy nogę?

Stwierdziłem, że na takie pytanie trzeba odpowiedzieć w dwóch różnych kontekstach.

Jeśli brać pod uwagę wyłącznie kontekst techniczny, to można się spodziewać, że stale doskonalone systemy tak zwanej sztucznej inteligencji doprowadzą w końcu do tego, że możliwości i właściwości maszyny staną się podobne do możliwości i właściwości ludzkiego mózgu. Wskazałem zwłaszcza na proces samodzielnego uczenia się maszyn, jako na czynnik bardzo sprzyjający ich doskonaleniu. Starałem się jednak przy tym wykazać, że w tej wzrastającej inteligencji maszyn nie ma żadnych zagrożeń dla człowieka, bo maszyna może osiąść **inteligencję** ludzkiego mózgu, ale nie będzie w stanie naśladować jego **intencjonalności**.

Natomiast jeśli wziąć pod uwagę kontekst biologiczny, to zdecydowanie sceptycznie odniosłem się do możliwości technicznego protezowania całego mózgu człowieka w celach terapeutycznych. I dodatkowo wyraziłem przekonanie, że życie duchowe człowieka nie redukuje się do samej tylko biologicznej aktywności mózgu, więc nawet gdyby udało się zbudować system techniczny wiernie modelujący wszystkie procesy biologiczne toczące się w mózgu, to jednak nie będzie to równoznaczne z możliwością wykreowania sztucznego człowieka.

Bibliografia

1. Nowy M., Vetulani J., Tadeusiewicz R.: *Dwugłós o mózgu*, Wszechświat, tom 101, nr 10–12, 2000, str. 220–225.



CO MODELOWANIE NEUROCYBERNETYCZNE I SYMULACJA KOMPUTEROWA MOGĄ WNIĘŚĆ DO WIEDZY O MÓZGU?

Ryszard Tadeusiewicz (Kraków)

Streszczenie

Badanie mózgu stało się na początku XXI wieku jednym z dominujących kierunków rozwoju biologii i medycyny. Jednak ta ogromna ilość już zdobytych informacji oraz ich szybki wzrost powodują, że coraz trudniej te informacje złożyć w jedną całość, zrozumieć ich znaczenie, stworzyć bazę dla ich systemowego traktowania i wykorzystania we wnioskowaniu o charakterze przyczynowo-skutkowym.

Narzędziem, które może pomóc w syntezie wiedzy neurobiologicznej i w jej systemowym wykorzystaniu może być modelowanie neurocybernetyczne. Metody budowy cybernetycznych modeli złożonych systemów potwierdziły swoją przydatność w technice (gdzie służą na przykład do kontroli montażu obiektów składających się z setek tysięcy elementów składowych – na przykład dużych samolotów pasażerskich lub wojskowych) oraz w ekonomii (gdzie wspomagają ludzi przy podejmowaniu trudnych decyzji w warunkach globalnej gospodarki i rosnącej konkurencji). Z modeli takich korzystają fizycy badający świat cząstek elementarnych oraz astronomowie analizujący powstanie i rozwój Wszechświata, a także chemicy projektujący nowe związki chemiczne. Najwyższy czas, żeby z zalet metod modelowania cybernetycznego skorzystała także neurobiologia.

W artykule przedstawiono metody budowy modeli biocybernetycznych nadające się do tworzenia modeli małych fragmentów mózgu (pojedynczych komórek nerwowych lub sieci złożonych z ich niewielkiej liczby), a także przedstawiono metodykę przechodzenia od modeli fragmentów do modeli całości za pomocą agregacji elementów składowych dla uzyskania modelu całego złożonego systemu. Przy stosowaniu opisanych metod ogromnie pomocna jest możliwość posłużenia się symulacją komputerową dla kontroli działania modeli elementów składowych oraz do antycypacji działania systemów powstających z połączenia tych elementów składowych.

Abstract

At the beginning of the 21st century, the brain study became one of the dominant directions of the development of biology and medicine. However, this huge amount of information already gained and their rapid growth make it increasingly difficult to put this information together, understand their meaning, create a basis for their systematic treatment and use in the conclusion.

A tool that can help in the synthesis of neurobiological knowledge and its systematic use may be neurocybernetic modeling. Methods of building cybernetic models of complex systems have confirmed their usefulness in technology (where they serve, for example, to inspect the assembly of objects consisting of hundreds of thousands of components - for example, large passenger or military planes) and in economics (where they assist people in making difficult decisions in global conditions economy and growing competition). Such models are used by physicists studying the world of elementary particles and astronomers analyzing the origin and development of the Universe as well as chemists designing new chemical compounds. It is time for the neuroscience to benefit from the cybernetic modeling methods.

The article presents the methods of building biocybernetic models, suitable for creating models of small brain fragments (individual nerve cells or networks composed of a small number of neurons), and the methodology for moving from fragment models to whole models using aggregation of components to obtain a model of the whole complex system. When using the described methods, it is extremely helpful to be able to use a computer simulation to control the operation of component models and to anticipate the operation of systems resulting from the combination of these components.

Wstęp

Badanie mózgu stało się na początku XXI wieku jednym z dominujących kierunków rozwoju biologii i medycyny. Badacze uzbrojeni w coraz doskonalszą aparaturę gromadzą o nim coraz więcej informacji (Ryc. 1). Dzięki rozwojowi mikroskopii oraz technik obrazowania medycznego coraz dokładniej poznajemy jego morfologię. Poznaliśmy biochemię procesów zachodzących w mózgu na poziomie całego organu, na poziomie poszczególnych jego komórek i na poziomie struktur subkomórkowych. Eksperymenty *in vitro* i *in vivo*, a także obserwacje i badania kliniczne pozwalają poznać w stopniu wcześniej nieosiągalnym fizjologię całego mózgu oraz jego anatomicznie i funkcjonalnie wydzielonych części. Badania neurobiologiczne pozwalają mierzyć i oceniać aktywność bioelektryczną i biochemiczną tkanek i komórek nerwowych, a także ich wydzielonych części (na przykład synaps). Poznaliśmy też różne formy patologii mózgu i coraz lepiej radzimy sobie z ich diagnostyką i terapią.

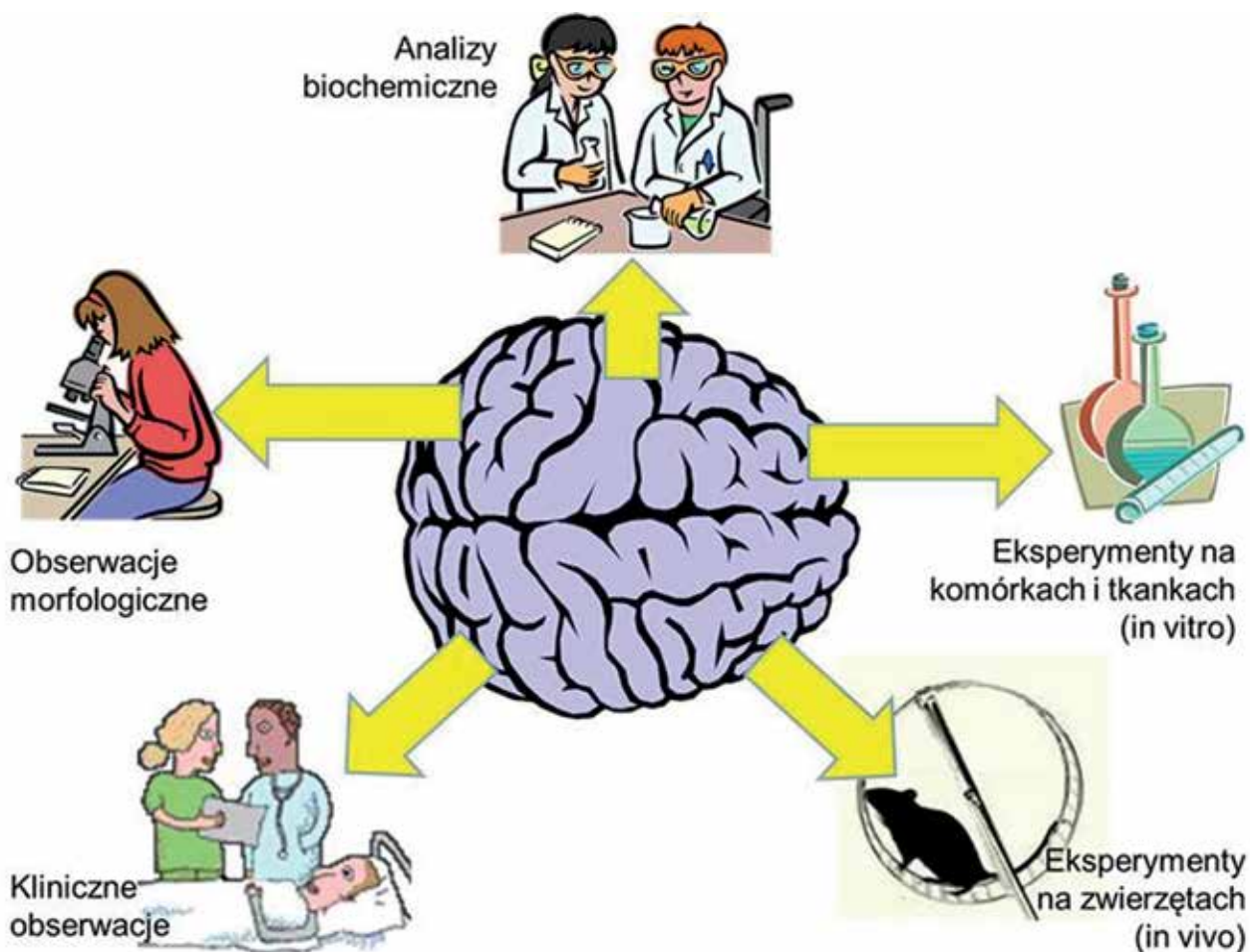
Na pozór można by sądzić, że o mózgu wiemy już niemal wszystko.

Niestety, ta nadzieja, że wiemy już tak dużo, iż mózg nie ma już przed nami żadnych tajemnic jest nadzieją złudną. Wynika to z faktu, że każda z metod badania i analizy funkcjonowania mózgu dostarcza wiedzy **jednostronnej**. Możemy się dowiedzieć **osobno**, jak mózg jest zbudowany, jakie procesy bioelektryczne w nim zachodzą, jakie zjawiska

chemiczne im towarzyszą itp. – natomiast każdy z tych zestawów wyników badań naukowych i związanych z nimi zasobów wiadomości dostarcza innej wiedzy fragmentarycznej, trudnej do zestawienia z wynikami innych badań prowadzonych według zupełnie innej metodologii. Obrazowo można to porównać z sytuacją przedstawioną na rycinie 2.

Na rysunku tym pokazano, że skomplikowane trójwymiarowe bryły mogą dostarczać różnych obrazów cieni, gdy się je oświetli z różnych kierunków. Żaden z tych obrazów nie przekazuje całej wiedzy o badanej bryle, a odtworzenie jej rzeczywistego kształtu na podstawie tych fragmentarycznych obrazów jest bardzo trudne. Analogia z sytuacją, z jaką mamy do czynienia przy badaniach mózgu, jest chyba oczywista: każda z użytych metod badawczych jest jak snop światła skierowany w jednym ustalonym kierunku. Każda dostarcza więc jakiejś fragmentarycznej informacji o tym złożonym tworze, ale złożenie tych informacji w jedną całość jest naprawdę trudne.

Stopień trudności zwiększa dodatkowo fakt, że metodologia badań biologicznych zakładała (od zawsze!), że jeśli jakiś obiekt badań był zbyt złożony, żeby go zbadać w całości, to dokonywana była jego dekompozycja na elementy prostsze (Ryc. 3), które po kolei były poddawane badaniom. Na ogół badanie tych części jest skuteczne, więc uzyskujemy bogatą kolekcję wiadomości o rozważanych częściach. Powstaje tylko pytanie, jak z wyników badania części zrekonstruować wiedzę o całości?



Ryc. 1. Różne źródła pozyskiwania wiedzy o mózgu.



Ryc. 2. Skomplikowane bryły mogą dawać różne obrazy (cienie) przy oświetleniu ich z różnych kierunków. Omówienie w tekście. (źródło: <https://www.investigacionyciencia.es/images/17843/articleImage-Thumbnail.jpg>, dostęp 12.12.2017)

Taką szansę stwarza **neurocybernetyka**. Jest to nowa dziedzina wiedzy, ale warto wiedzieć, że powstała już monografia (zamówiona przez Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego), która zbiera



Ryc. 3. Badania biologiczne w dużej mierze polegają na tym, że mając złożony system, z którym nie potrafimy sobie poradzić, dzielimy go na części i badamy te części, co jest na ogół prostsze. (źródło: <http://medicalcollege.ru/imaginators/505ff0a97754e.jpeg>, dostęp 12.12.2017)

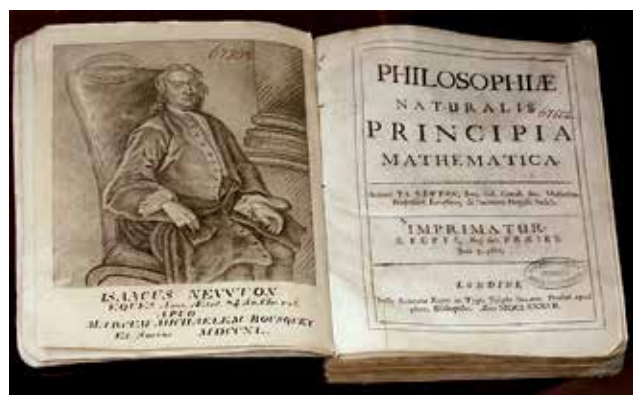
najważniejsze dane na temat jej zakresu, przedmiotu i metodologii [4]. O tym, że książka ta rzeczywiście toruje drogę nowym obszarom poznania, świadczyć może fakt, że została ona natychmiast przetłumaczona na język rosyjski i wydana także w Moskwie (Ryc. 4).



Ryc. 4. Okładka pierwszej książki o neurocybernetyce w wersji oryginalnej (po polsku) i w rosyjskim tłumaczeniu.

Modelowanie w nauce i w technice

Problemy podobne do opisanych w poprzednim rozdziale napotykali wcześniej badacze materii nieożywionej (fizycy i chemicy), a także specjaliści nauk technicznych, ekolodzy, socjolodzy oraz ekonomiści. We wszystkich wymienionych dziedzinach istotny postęp udało się uzyskać, gdy badaniom empirycznym towarzyszyły próby zbudowania i wykorzystania **modeli matematycznych**. Tworzenie takich modeli w naukach ścisłych rozpoczęło się od fundamentalnej pracy Izaaka Newtona zatytułowanej *Philosophiae naturalis principia Mathematica* (Ryc. 5). Tytuł ten można swobodnie przetłumaczyć jako „Matematyczne podstawy wiedzy o przyrodzie”. Takie tłumaczenie wydaje się lepsze niż dosłowne tłumaczenie z łaciny („Matematyczne zasady filozofii



Ryc. 5. Dzieło Izaaka Newtona, które zapoczątkowało stosowanie modeli matematycznych w naukach przyrodniczych. (źródło: https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Philosophiæ_Naturalis_Principia_Mathematica#/media/File:Principia.jpg, dostęp 12.12.2017)

naturalnej”) – bo jest dla współczesnego czytelnika bardziej zrozumiałe. Z rysunku 5 można odczytać, że książkę tę opublikowano **5 lipca 1687** roku – i była to data przełomowa w historii nauki. Od tego czasu w większym lub mniejszym stopniu wszystkie kolejne

odkrycia w dziedzinie fizyki (i w nieco inny sposób także w chemii) były poprzedzane tworzeniem modeli matematycznych, które pomagały zaplanować eksperyment, umożliwiały poprawną interpretację jego wyniku, i stanowiły podstawę do praktycznych zastosowań odkrycia – między innymi w technice (Ryc. 6).

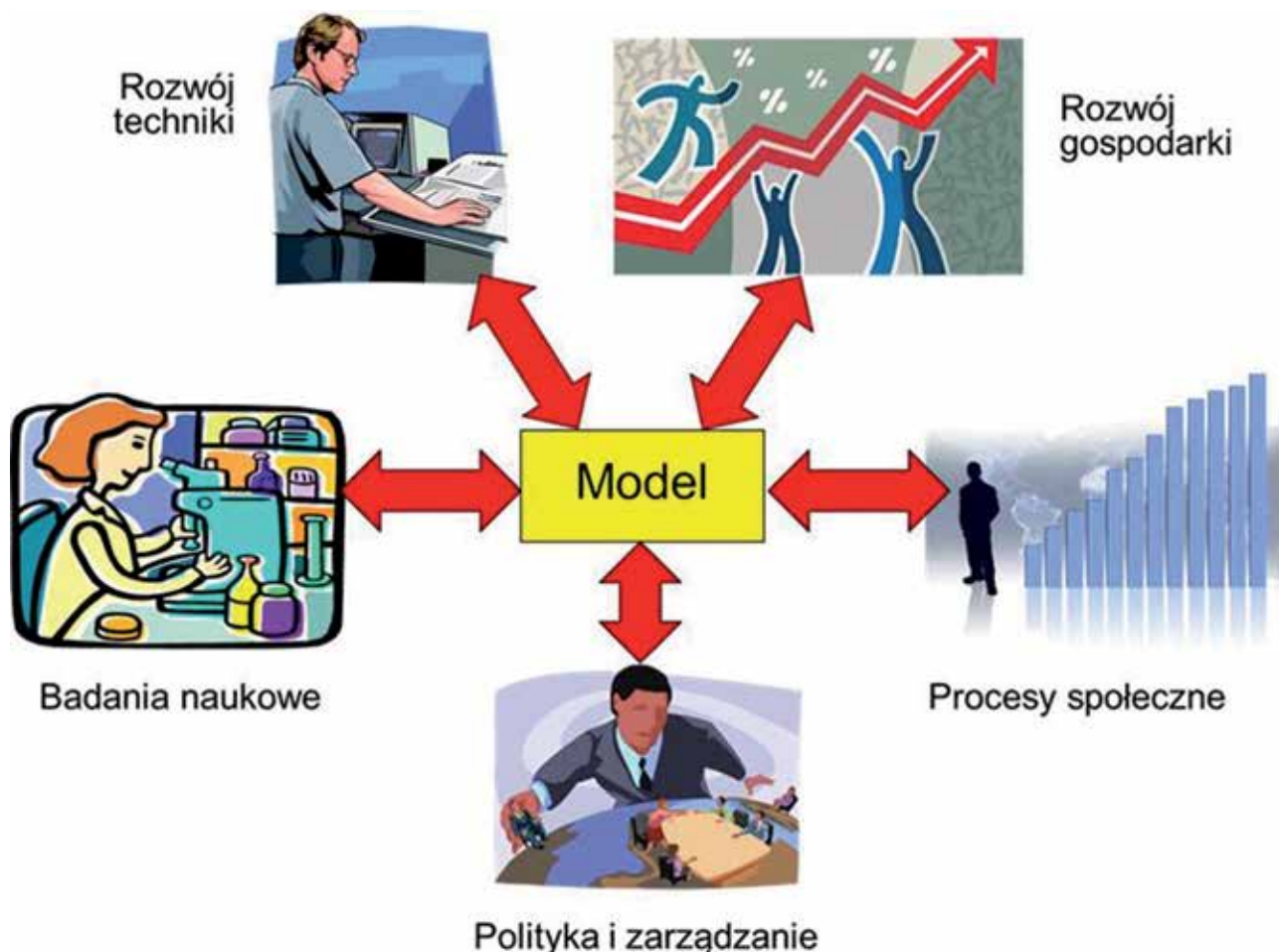


Ryc. 6. Większość urządzeń technicznych powstaje dziś w taki sposób, że najpierw tworzone są modele komputerowe, a dopiero potem maszyna jest realizowana w rzeczywistości. (źródło: <https://impactlabs.mit.edu/sites/default/files/images/cad2.png>, dostęp 12.12.2017)

Modelowanie w biologii i medycynie

Natomiast w badaniach biologicznych modelowanie matematyczne było przez wiele lat nieobecne, gdyż wierzono, że ogromna złożoność obiektów i procesów biologicznych w praktyce uniemożliwia stworzenie adekwatnych modeli, które by mogły być rzeczywistym narzędziem badawczym, a nie tylko sposobem matematycznego opisu tego, co i tak dobrze wiadomo.

Jednak zalety modelowania jako metodyki pomagającej w osiągnięciu rozmaitych celów (Ryc. 7) nie mogły być w nieskończoność ignorowane, także na gruncie biologii i medycyny. Zresztą zalety tworzenia i wykorzystywania modeli i komputerowych analiz w biologii poznali najwcześniej genetycy, zmierzający wytrwale przez szereg lat do odczytania genomów – najpierw najprostszych organizmów (wirusów i bakterii), a potem zwierząt o coraz większej złożoności, aż do odczytania genomu człowieka włącznie. Zadanie było zbyt złożone, żeby jest rozwiązać „wprost”, badając systematycznie łańcuchy DNA odcinek za odcinkiem. Dlatego zastosowano różne techniki dzielenia DNA na małe odcinki i analizowania ich struktury, a potem składania tych informacji częściowych w jedną całość. Zastosowanie tej techniki sekwencjonowania nazywaną *shotgun sequencing* doprowadziło do tego, że już 14 kwietnia roku 2003 opublikowano dokument powiadamiający o zakończeniu sekwencjonowania 99% genomu z trafnością



Ryc. 7. Obszary, w których najczęściej korzysta się (z powodzeniem!) z modeli.

99,99%. Elementem decydującym dla uzyskania tego sukcesu było zastosowanie modelowania komputerowego i szeroko rozumianej bioinformatyki.

Modele w neurocybernetyce

Mózg jest kolejnym systemem biologicznym, którego złożoność nie pozwala na poznanie go metodami „wprost”. Dlatego podjęto liczne próby budowy różnych modeli poszczególnych fragmentów mózgu, oczekując, że te modele będzie można potem złożyć w całość, uzyskując holistyczny model pozwalający zrozumieć fenomen mózgu – dla samego mózgu niepoznawalny. Tegoroczny (2018) „Tydzień mózgu” w Krakowie, w ramach którego prezentowany będzie między innymi wykład nawiązujący do tego artykułu, ma dedykację: „Pamięci prof. Jerzego Vetulaniego”. Warto więc przytoczyć jedną z bardzo trafnych ocen, wygłaszanych często przez prof. Vetulaniego. Otóż mówił on, że *gdyby mózg człowieka był tak prosty, że moglibyśmy go zrozumieć – to i tak byśmy go nie zrozumieli, bo mielibyśmy zbyt prymitywny mózg*.

Rzeczywiście, próba zrozumienia mózgu za pomocą samego tylko mózgu przypomina próbę

podniesienia siebie samego do góry metoda ciągnięcia za włosy. Wprawdzie baron Münchhausen przechwalał się, że ciągnąc sam siebie za włosy wydobył z topieli nie tylko siebie, ale i swego konia – ale jakoś nikt mu nie wierzył (Ryc. 8).

Od lat budowane są różne modele fragmentów mózgu. Droga, jaką w tym celu trzeba przebyć, jest naszkicowana skrótowo na rycinie 9.

Pierwszym etapem, oznaczonym na rysunku literą **A**, są oczywiście rozmaite naukowe badania mózgu i jego fragmentów. Badania te prowadzone są różnymi metodami (por. Ryc. 1) i dostarczają ogromnej liczby danych szczegółowych, symbolicznie zaznaczonych na rycinie 9 w polu oznaczonym literą **B**. Należy dodać, że w rzeczywistości tych danych naukowych zebranych na temat mózgu jest o wiele więcej, niż książek pokazanych na prezentowanym obrazku. Bliższa prawdy jest sytuacja narysowana na rycinie 10, w której badacz budujący model jest wręcz przytłoczony ogromną liczbą dostępnych danych.

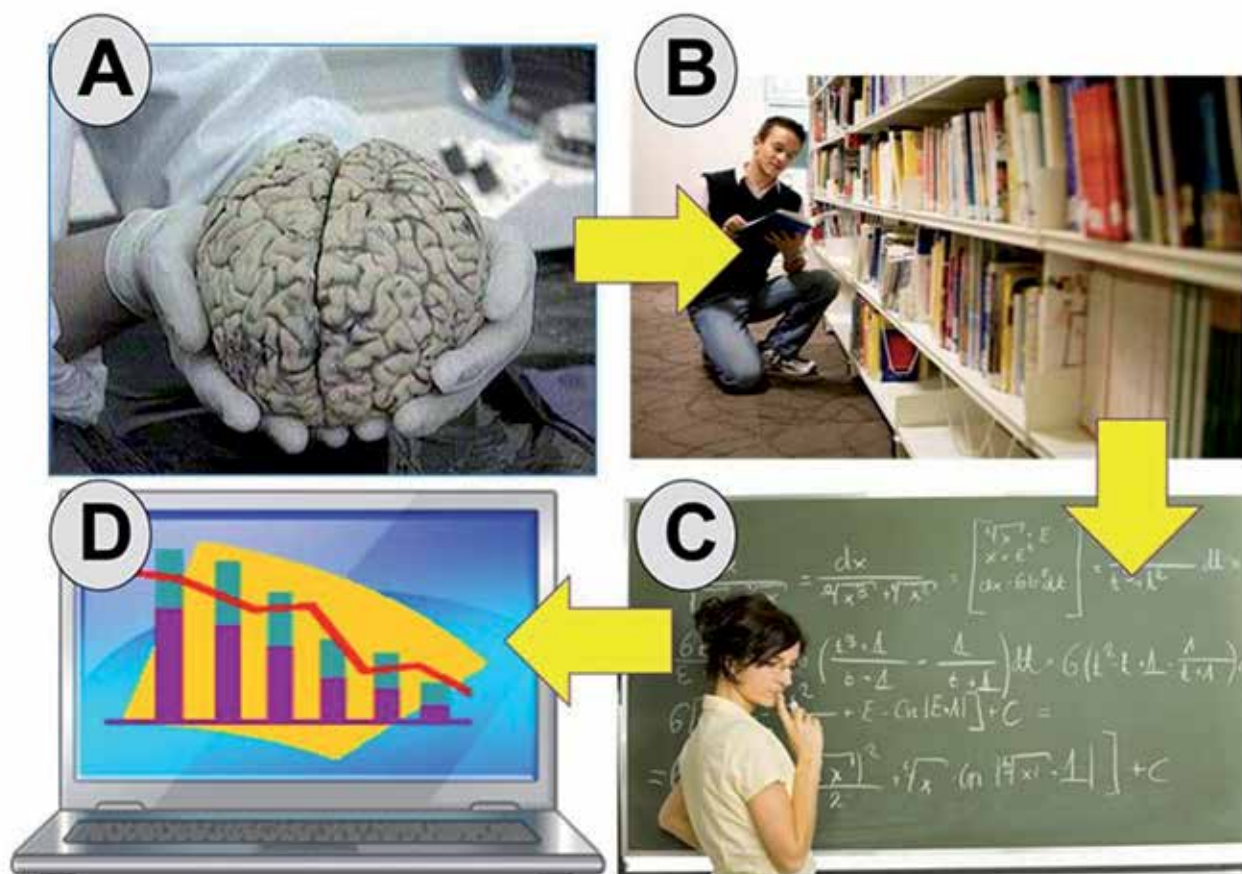
Nie dość, że danych źródłowych do budowy modelu jest tak dużo, to dodatkową trudność sprawia fakt, że są one zebrane w formie trudnej do przekształcenia w potrzebny neurocybernetyczny model. Są to



Ryc. 8. Żartobliwe przypomnienie o przechwałkach barona Münchhausena, wykazujących pewne podobieństwo z próbą zrozumienia tajemnic mózgu za pomocą samego tylko mózgu. (źródło: <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/jmmarin/esp/Boots/Munch.jpg>, dostęp 12.12.2017)

bowiem typowo opisy tekstowe, rysunki, zdjęcia, rejestracje pochodzące z różnej aparatury pomiarowej, a także szczegółowe tabele, wykresy, diagramy – wszystko bardzo rzetelne i czytelne dla innych badaczy, ale bardzo odległe od tego, czego potrzebują twórcy modeli, a zwłaszcza symulacji komputerowych. Dlatego niezbędnym krokiem poprzedzającym budowę modelu jest próba matematycznej formalizacji posiadanych informacji, oznaczona na rycinie 9 literą C.

Mając opis rozważanego obiektu w postaci formalnej (matematycznej), można podjąć próbę budowy modelu komputerowego (symulacyjnego). Model taki pozwala badać właściwości modelowanego obiektu na drodze eksperymentów obliczeniowych, co bywa niekiedy nazywane *experiment in computo* – w nawiązaniu do tradycyjnie stosowanych w biologii metod określanych jako *experiment in vitro* (badania z użyciem preparatów biologicznych umieszczonych w próbkach) oraz *experiment in vivo* (doświadczenia wykonywane na zwierzętach). Pełny schemat postępowania wiodącego do zbudowania modelu mózgu (a dokładniej – jego fragmentów) przedstawiono na rysunku 11.



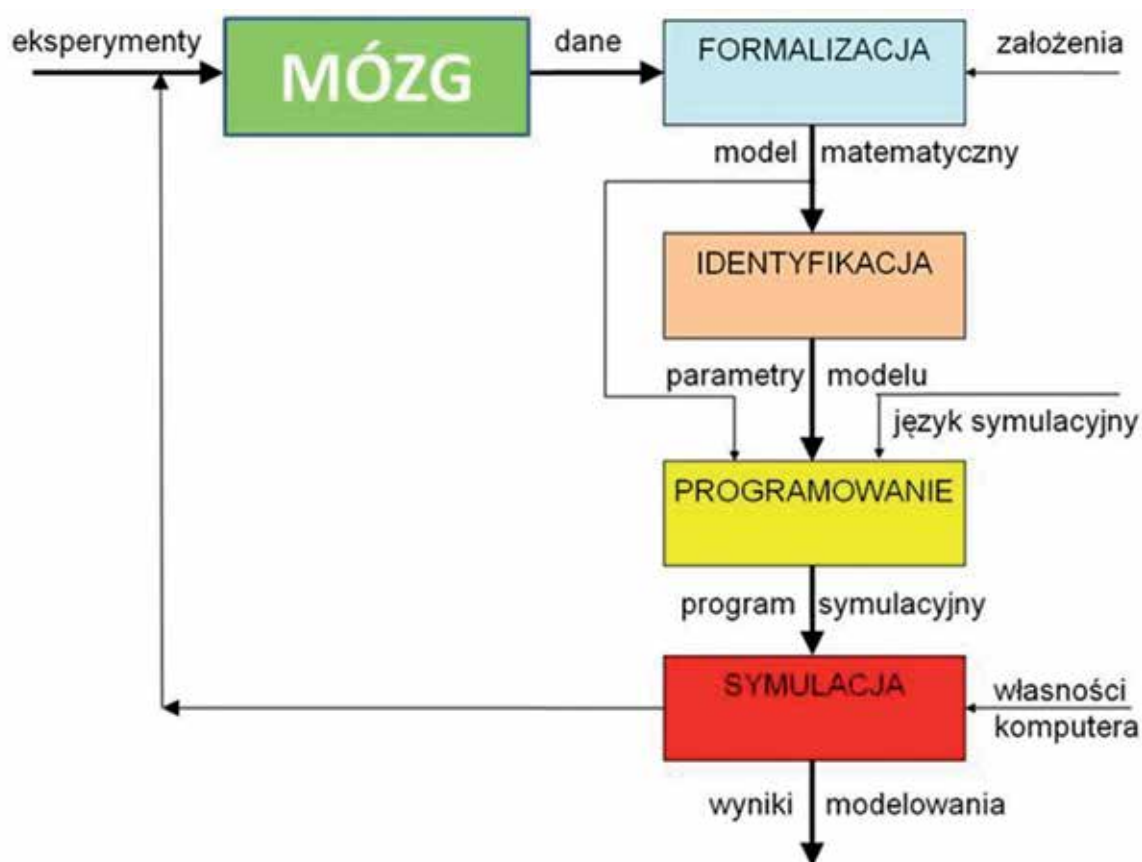
Ryc. 9. Kolejność działań przy budowie modelu mózgu (a raczej jego fragmentów). Omówienie w tekście.



Rys. 10. Żartobliwe przedstawienie ogromnej liczby danych, z jakimi musi się zmierzyć twórca neurocybernetycznego modelu mózgu.

niu rzeczywistego neuronu. Ale ta prostota okazała się siłą tego modelu. Tworzone przy jego pomocy struktury potrafiły w sposób bardzo przekonujący naśladować różne proste mechanizmy neurobiologiczne (na przykład odruch warunkowy Pawłowa, efekty hamowania obocznego, w strukturach nerwowych przetwarzające sygnały pochodzące z receptorów, procesy uczenia się i samouczenia i wiele innych). Przykłady takich modeli są opisane w publikacjach i książkach, których wykaz znajduje się na końcu artykułu.

Nieoczekiwanie dla samych badaczy zajmujących się próbami modelowania fragmentów systemu nerwowego, tworzone przez nich struktury okazały się bardzo przydatnymi narzędziami do rozwiązywania różnych praktycznych problemów informatycznych i dały początek obszernej gałęzi sztucznej inteligencji, znanej pod nazwą Sieci Neuronowe [2, 3] (Ryc. 13).



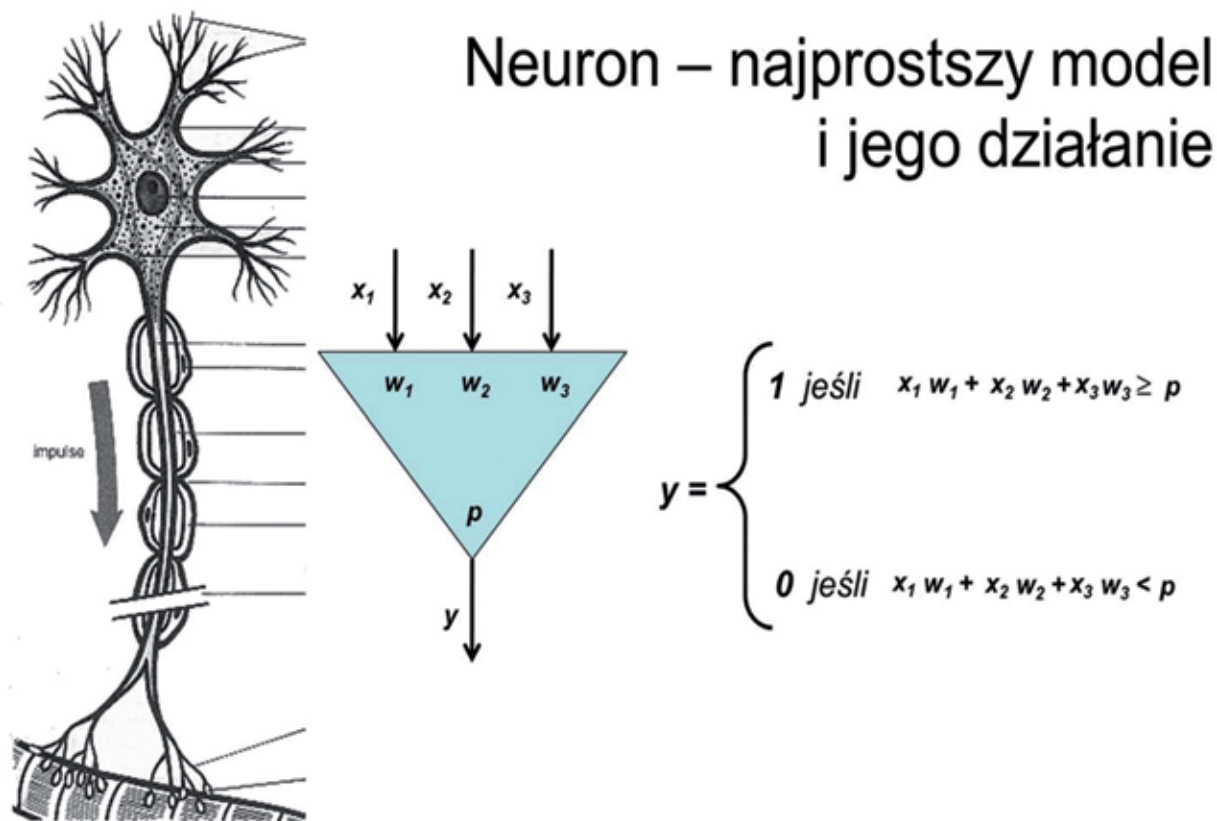
Rys. 11. Schemat postępowania zmierzającego do budowy modelu neurocybernetycznego.

Najprostsze modele neurocybernetyczne

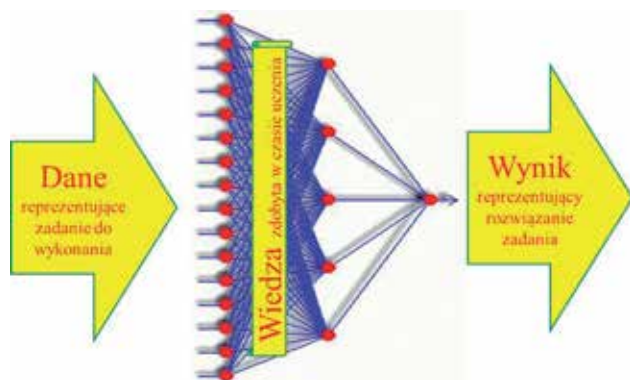
Pierwsze prace dotyczące modelowania cybernetycznego struktur neurobiologicznych pojawiły się jeszcze w połowie ubiegłego wieku. Przyjęto wtedy bardzo uproszczony model pojedynczej komórki nerwowej (Ryc. 12), którego działanie było tylko w grubym przybliżeniu wzorowane na funkcjonowa-

Jak modelowanie neurocybernetyczne może pomóc w zrozumieniu mózgu?

Modele neurocybernetyczne są narzędziem, które **docelowo** może pomóc w pokonaniu problemu zilustrowanego na rycinie 10. Jest to możliwe, gdyż jeśli potrafimy opisać w formie modeli neurocybernetycznych poszczególne **elementy** rozważanej struktury,

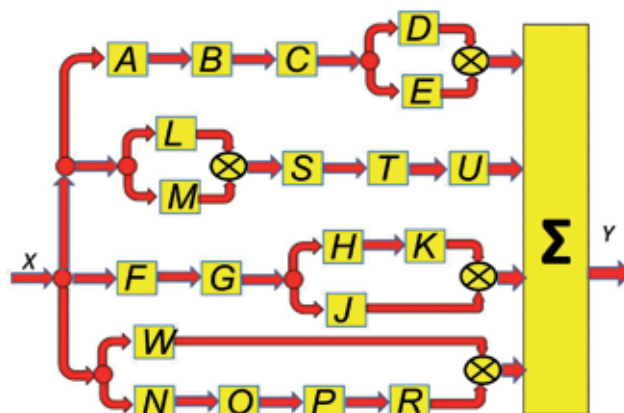


Ryc. 12. Od takich uproszczonych modeli komórek nerwowych zaczęto budować systemy neurocybernetycznych.



Ryc. 13. Tak zwana sieć neuronowa – oparte na bazie neurocybernetyki narzędzie sztucznej inteligencji, używane do rozwiązywania różnych praktycznych problemów.

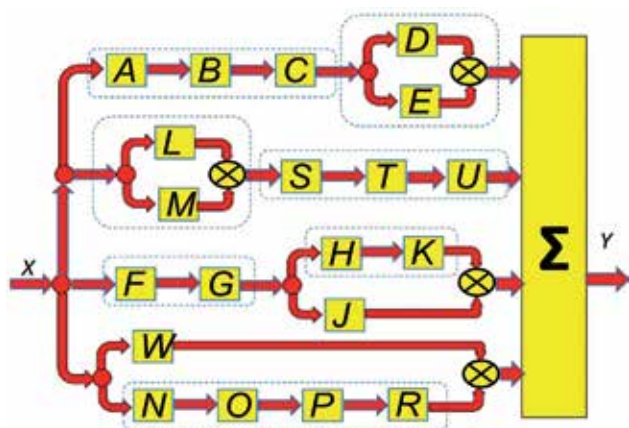
to stosując proste reguły można uzyskać **model całej struktury**. Odpowiednia przykładowa sekwencja działań przedstawiona jest na kolejnych rysunkach od numeru 14 do 18. Powoduje ona, że skomplikowany system przedstawiony na rysunku 14 może być zredukowany do pojedynczego modułu, którego opis formalny można precyzyjnie ustalić na podstawie opisów elementów składowych (określonych w następstwie ich oddzielnych badań) poprzez stosowanie dobrze zdefiniowanych i sprawnie funkcjonujących zasad i reguł.



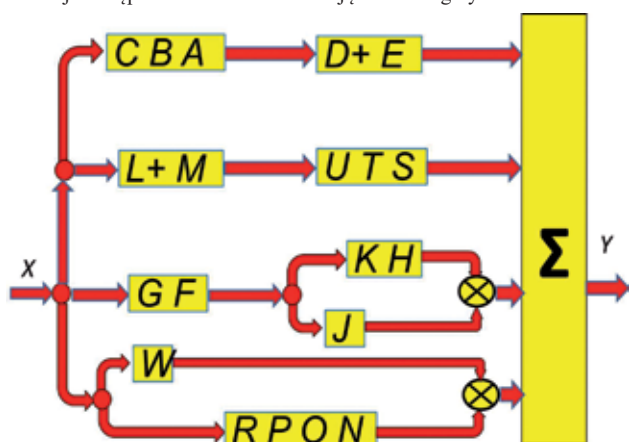
Ryc. 14. Przykładowa struktura systemu, którego elementy składowe zostały skutecznie zamodelowane (oznaczenia od A do R symbolizują tak zwane transmitancje modeli elementów składowych).

Ograniczenia napotymane przy stosowaniu metod neurocybernetycznych

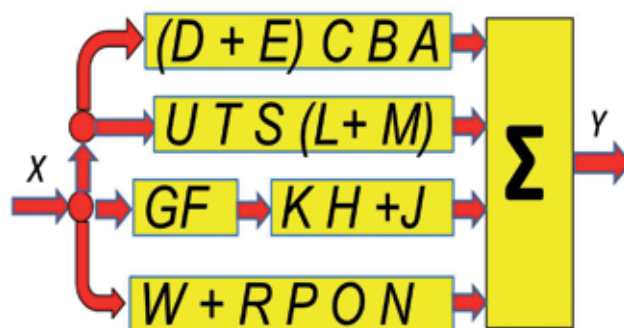
Byłoby nadmiernym uproszczeniem twierdzenie, że naszkicowana wyżej (oczywiście w dużym uproszczeniu) droga do uzyskania neurocybernetycznego modelu mózgu jest łatwa do realizacji. Główna trudność wynika z faktu, że mózg jest systemem złożonym z ogromnej liczby elementów, połączonych ze sobą w sposób niesłychanie skomplikowany i nie do końca jeszcze poznany. Porównując rozmiary



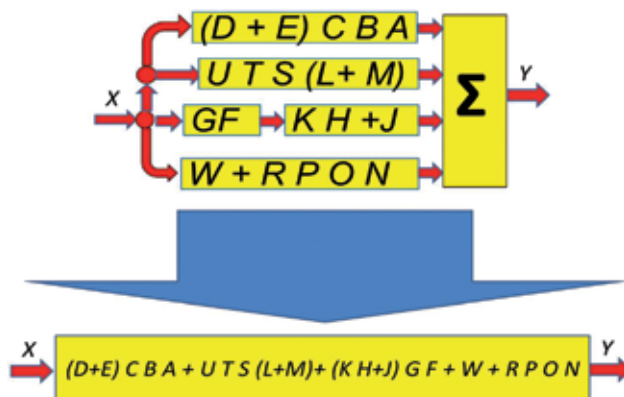
Ryc. 15. Wyodrębnienie podsystemów składowych, dla których transmitancje zastępcze można ustalić stosując znane reguły.



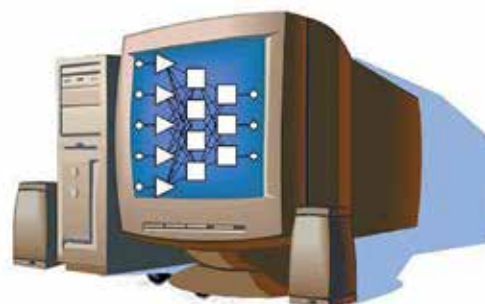
Ryc. 16 Schemat zastępczy systemu po pierwszym etapie agregacji jego struktury.



Ryc. 17. Ponowne zastosowanie tych samych reguł pozwala na dalsze zredukowanie modelowanej struktury.



Ryc. 18. Ostatni krok procedury prowadzi do „zwinienia” całego systemu do pojedynczego bloku

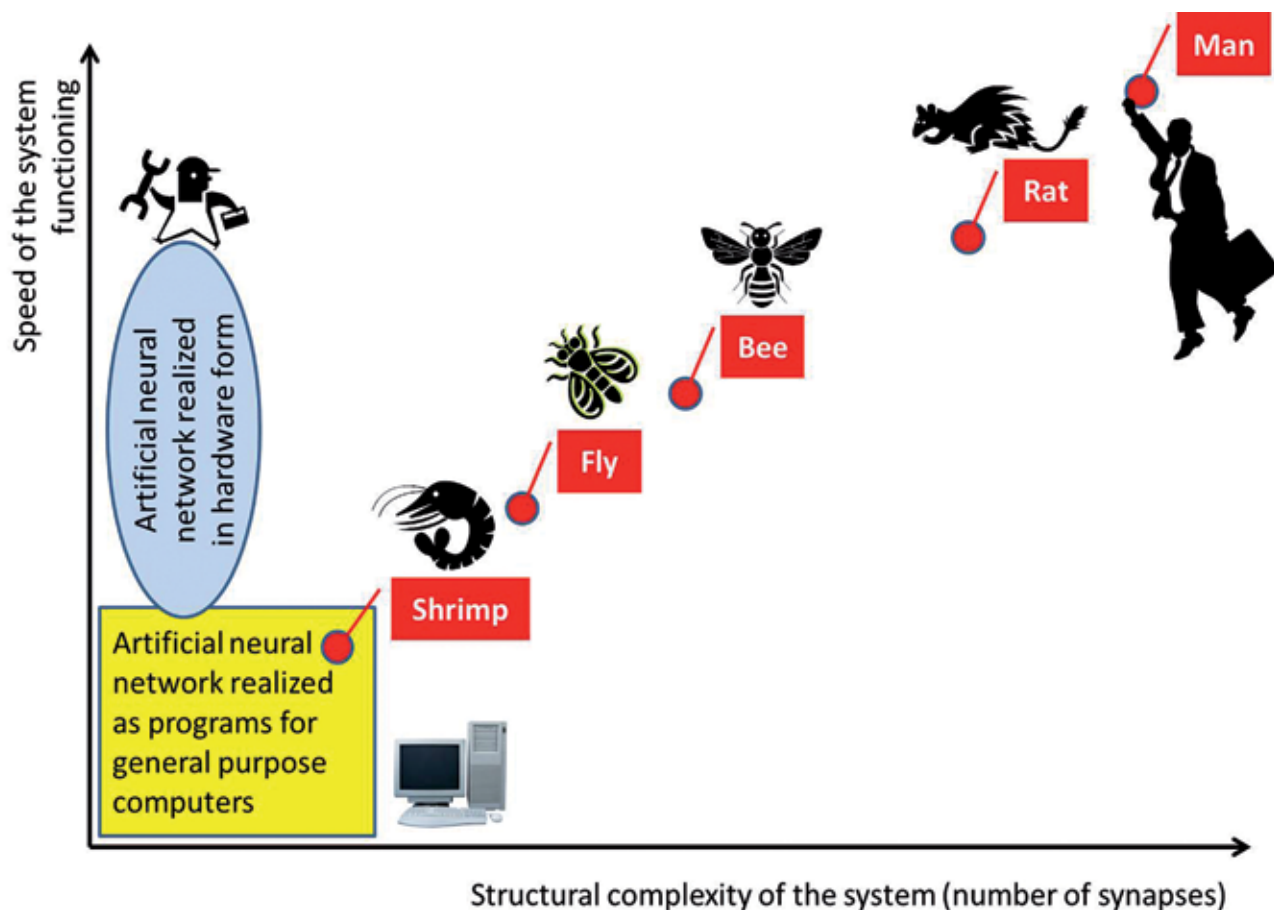


Ryc. 19. Prawdziwy mózg jest tyle razy większy (w sensie liczby elementów) od modelu w postaci sieci neuronowej, ile razy większa jest średnica Ziemi od główki szpilki.

(mierzone liczbą elementów funkcjonalnych) biologicznego mózgu i tworzonych we współczesnych komputerach modeli neurocybernetycznych dochodzimy do wniosku, że jest to proporcja podobnego rzędu, jak stosunek objętości całej kuli ziemskiej do objętości główki szpilki (Ryc. 19).

Nie znaczy to jednak, że modele neurocybernetyczne muszą być tak bardzo ubogie w stosunku do

wszystkich znanych systemów nerwowych zwierząt. Wprawdzie w przypadku krewetki czy muchy nie można mówić o mózgu jako takim, ale z pewnością stworzenia te mają sprawny system nerwowy, dzięki któremu mogą odbierać bodźce pochodzące z otoczenia, sterować swoim zachowaniem i osiągać zamierzone cele (zdobycie pożywienia, ucieczka przed zagrożeniem, czynności związane z rozmnażaniem



Ryc. 20. Porównanie złożoności budowy i sprawności funkcjonowania różnych systemów neurocybernetycznych – naturalnych i sztucznych. Omówienie w tekście.



Ryc. 21. „Farma komputerów” przystosowana do modelowania dużych systemów neurocybernetycznych (pokazano Linux cluster CCortex).



Ryc. 22. Przyszłe modele neurocybernetyczne będą lokowane na superkomputerach, takich jak Prometheus. (źródło: <http://www.wiz.pl/images/pro2.jpg>, dostęp 12.12.2017)

itp.). Na rycinie 20 można zobaczyć, jak silnie zróżnicowane są pod względem złożoności budowy i sprawności funkcjonowania systemy nerwowe różnych istot żywych. Należy podkreślić, że zarówno oś pozioma, opisana „*Structural complexity of the system (number of synapses)*” (Strukturalna złożoność systemu mierzona liczbą synaps), jak i oś pionowa, opisana „*Speed of the system functioning*” (Szybkość działania systemu) są wyskalowane logarytmicznie. Oznacza to, że jednakowe odstępstwa na tych osiach oznaczają odpowiednie wartości dziesięciokrotnie zwiększone: 10, 100, 1000, 10000, 100000 itd. Wprawdzie osie nie są wyskalowane (nie podano konkretnych wartości w konkretnych miejscach), ale proporcje można odczytać. Na rysunku tym widać, że nasze modele neurocybernetyczne są na razie bardzo ubogie. Zarówno pod względem stopnia złożoności, jak pod względem szybkości działania ustępują nawet systemowi nerwowemu muchy, nie mówiąc o ssakach, a zwłaszcza o człowieku. Ale po pierwsze istnieją żywe stworzenia, których system nerwowy

potrafimy już zamodelować w skali 1:1. Na rysunku zaznaczono krewetkę, ale szeroko znany jest też (dostępny w Internecie) zamodelowany dokładnie „mózg” karalucha. Tak więc „przyczółek” neurocybernetyki już uchwyciła, a rozwiązania sprzętowe (na przykład optoelektroniczne) mogą osiągać szybkość działania (ale nie złożoność strukturalną) porównywalną z systemem nerwowym muchy albo pszczoły. Nowe możliwości w tym zakresie stworzy zapewne tak zwane głębokie uczenie (*deep learning*) [1].

Rozwój modeli neurocybernetycznych zmierza do tego, żeby budować modele obejmujące coraz więcej neuronów. W tym celu buduje się specjalne „farmy komputerowe” (Ryc. 21).

Swoją rolę w tych badaniach z pewnością odegrają też superkomputery, takie jak krakowski *Prometheus* pracujący w Akademickim Centrum Komputerowym **Cyfronet AGH**, który jest notowany na 48 miejscu na liście najszybszych i największych komputerów świata (Ryc. 22).

Bibliografia

1. Goodfellow I., Bengio Y., Courville A.: *Deep learning*, MIT Press, 2016
2. Rashid T.: *Make Your Own Neural Network*, Amazon Copyrighted Material, March 31, 2016, https://www.amazon.com/gp/product/1530826608/ref=as_li_tl?ie=UTF8&camp=1789&creative=9325&creativeASIN=1530826608&linkCode=as2&tag=aiop04-20&linkId=413c43cb7dea61f0b79baa5a61ee7193
3. Tadeusiewicz R., Gąciarz T., Borowik B., Leper B.: *Odkrywanie właściwości sieci neuronowych przy użyciu programów w języku C#*, Wydawnictwo Polskiej Akademii Umiejętności, ISBN 978-83-60183-53-4, Kraków 2007. Pełny tekst książki dostępny pod adresem: http://otworzksiazke.pl/ksiazka/odkrywanie_wlasciwosci_sieci_neuronowych/
4. Tadeusiewicz R. (ed.): *Neurocybernetyka teoretyczna*, ISBN 978-83-235-0479-5, Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2009

Prof. zw. dr hab. inż. Ryszard Tadeusiewicz, Prezes Krakowskiego Oddziału PAN, Kierownik Katedry Automatyki AGH, Absolwent AGH 1971, informatyk, automatyk, biocybernetyk. W latach 1998–2005 Rektor AGH. Doktor Honoris Causa 12 uczelni krajowych i zagranicznych. Pełne dane: www.Tadeusiewicz.pl



DIAGNOZOWANIE I LECZENIE GUZÓW MÓZGU U LUDZI

Kamila Pawlicka, Anna-Maria Barciszewska, Katarzyna Rolle, Jan Barciszewski (Poznań)

Streszczenie

Glejak wielopostaciowy (glioblastoma) jest najczęściej występującą postacią nowotworu glejopochodnego mózgu u dorosłych. Komórki glejaka charakteryzują się niekontrolowaną proliferacją, dynamiczną angiogenezą, inwazyjnym wzrostem, zdolnością do unikania apoptozy i naciekania sąsiadujących tkanek mózgu. Najczęściej stosowanym podejściem terapeutycznym w leczeniu wysokozłośliwych glejaków jest połączenie resekcji chirurgicznej z chemio- i radioterapią. Średni czas przeżycia chorych, mimo wdrożenia intensywnego leczenia, często nie przekracza jednego roku.

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most frequent brain tumour in adults. Glioma cells are characterised by uncontrolled proliferation, dynamic angiogenesis, invasiveness, the ability to evade apoptosis and infiltrate the neighbouring brain tissue. The most common therapeutic approach involves surgical resection followed by chemo- and radiotherapy. Average patient's survival time, despite the intensive treatment, is usually no longer than one year.

Glejak wielopostaciowy

Najczęściej występującymi pierwotnymi guzami mózgu u ludzi dorosłych są glejaki. Jest to niezwykle heterogenna grupa nowotworów. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) wyróżnić można: gwiaździa-ki włosowatokomórkowe (WHO I) rosnące wolno, rzadko przechodzące w postać złośliwą, oraz trzy grupy gwiaździaków o naciekającej naturze, do których należą gwiaździa-ki rozlane (WHO II), anaplastyczne (WHO III) oraz glejak wielopostaciowy (WHO IV) (Tabela 1) [14].

Glejak wielopostaciowy (ang. *glioblastoma multiforme*, GBM) to najbardziej złośliwa postać nowotworu glejopochodnego wywodzącego się z pnia astrocytarnego. Nowotwory te częściej występują u osób starszych, średni wiek pacjentów plasuje się między 55 a 85 rokiem życia [3]. Mediana przeżycia chorych wynosi zaledwie 14 miesięcy, co świadczy o dużej agresywności tego nowotworu [6]. Najczęstsze przypadki guzów mózgu mają podłoże losowe, a jedynie 5% wszystkich zdiagnozowanych glejaków ma podłoże genetyczne [14].

GBM może rozwinąć się jako guz pierwotny lub wtórny (z glejaków o niższym stopniu złośliwości).

Tabela 1. Klasyfikacja glejaków ze względu na stopień zaawansowania według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

KLASYFIKACJA GLEJAKÓW	
□ ze względu na stopień zaawansowania [wg WHO]	
Stopień WHO	Charakterystyka
I gwiaździa-ki włosowatokomórkowe	Guz łagodny, wolno rosnący, czas przeżycia pacjenta powyżej 10 lat; 75% przypadków zachorowań poniżej 20 roku życia
II gwiaździa-ki rozlane	Guz rosnący szybko, naciekający charakter, możliwy nawrót jako guz o wyższym stopniu zaawansowania, średni czas przeżycia 8 lat
III gwiaździa-ki anaplastyczne	Brak ognisk nekrozy, brak swoistego unaczynienia, naciekający charakter, prawdopodobieństwo nawrotu choroby, średni czas przeżycia 2 lata
IV glejak wielopostaciowy	Wysoki stopień inwazyjności, obecność ognisk nekrotycznych, zawansowana angiogeneza, średni czas przeżycia 14 miesięcy
□ ze względu na profil molekularny	
Typ	Charakterystyka
1	Wyciszenie genu supresorowego p53, utrata heterozygotyczności w regionie chromosomalnym 17p, GBM WHO II i III
2	Nadekspresja lub amplifikacja onkogenu EGFR, rozwój u pacjentów, u których glejak występuje jako nowotwór pierwotny

Odnotowano, iż pierwotne zmiany nowotworowe występują częściej u mężczyzn, wtórne z kolei u kobiet [21]. Oba typy guzów pod względem histopatologicznym są nierozróżnialne [6].

Guzy mózgu wykazują wysoki stopień inwazyjności, zdolność do hamowania odpowiedzi układu immunologicznego, wytwarzania nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) oraz oporność na chemio- i radioterapię. „Wielopostaciowy” odnosi się do charakterystyki komórek tego nowotworu, u których wykryć można ekspresję cząsteczek powierzchniowych charakterystycznych dla komórek nie zróżnicowanych, jak i zróżnicowanych. Występowanie tak heterogennej populacji utrudnia identyfikację komórek inicjujących rozwój nowotworu oraz odpowiadających za jego oporność na leczenie [6].

Do metod wykorzystywanych w diagnostyce nowotworów mózgu zalicza się tomografię komputerową, tomografię komputerową pojedynczego fotonu, rezonans magnetyczny, angiografię rezonansu magnetycznego oraz pozytronową tomografię emisyjną. Jednakże metody obrazowe, pomimo wysokiej rozdzielczości, możliwości oceny charakteru tkanki, jej unaczynienia, metabolizmu czy innych cech złośliwości, nie zawsze pozwalają na jednoznaczną i trafną diagnozę guzów Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN). Dodatkowo badania pokazały, że identyczne morfologicznie guzy wykazują różnice na poziomie molekularnym. W komórkach pozyskanych ze zmian nowotworowych, zaklasyfikowanych do tej samej grupy według WHO, obserwuje się różnice w profilu ekspresji wielu genów oraz modyfikacji epigenetycznych. Zmiany te mogą wpływać na przebieg choroby i odpowiedź pacjenta na leczenie [1].

Spojrzenie na molekularny profil glejaka pozwoliło na stworzenie dodatkowej klasyfikacji tego nowotworu. Udało się wyróżnić dwa typy glejaków. Typ 1 charakteryzuje się wyciszeniem genu supresorowego p53. Mutacje w p53 powiązane są z utratą heterozygotyczności w regionie chromosomalnym 17p i występują w glejakach WHO II i III. W typie 2 zaobserwowano nadekspresję lub amplifikację EGFR, który należy do grupy onkogenów. Zmiany te dotyczą pacjentów, u których glejak występuje jako nowotwór pierwotny (Tabela 1) [16].

Podłoże molekularne glejaka wielopostaciowego

W komórkach glejaka obserwuje się zmiany w ekspresji wielu genów odpowiedzialnych za kontrolę wzrostu komórek, angiogenezę, apoptozę czy migrację komórek. Najczęściej występujące zmiany

dotyczą genów: TP53, PTEN (ang. Phosphatase and tensin homolog), NF1 (ang. neurofibromatosis-1), EGFR (ang. Epidermal growth factor receptor), RB1 (ang. retinoblastoma-1) oraz PIK3R1 [7].

Obok czynników genetycznych znaczącą rolę w inicjacji i progresji nowotworów odgrywają zjawiska epigenetyczne [26]. Epigenetyka zajmuje się badaniem cech dziedzicznych, które nie zależą bezpośrednio od sekwencji nukleotydowej w DNA, ale są rezultatem modyfikacji biochemicznych, które wpływają na zmianę ekspresji genów. Epigenetyczna kontrola ekspresji genów może być związana m.in. z:

1. przyłączeniem grupy metylowej ($-CH_3$) do DNA, która zachodzi zazwyczaj w sekwencjach bogatych w dinukleozyd cytydyna–fosforan–guanozyna, często nazywanych wyspami CpG,
2. modyfikacją potranslacyjną białek histonowych,
3. rodzicielskim piętnem genomowym (ang. genomic imprinting),
4. oddziaływaniem białek Polycomb i Trithorax oraz potranskrypcyjną regulacją informacyjnego RNA (mRNA) - interferencją RNA (RNAi).

Zmiany epigenomu prowadzą m.in. do wyciszenia genów odpowiedzialnych za kontrolę cyklu komórkowego, apoptozę czy naprawę DNA [7]. W komórkach nowotworowych modyfikacje epigenetyczne mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem toczącego się procesu nowotworowego. Fakt, że zachodzą one na różnych etapach kancerogenezy, wskazuje na potencjalne wykorzystanie ich jako celu oddziaływania zarówno dla czynników chemoprewencyjnych, jak i chemioterapeutyków [26].

W trakcie inicjacji procesu nowotworowego epigenom komórki znacząco się zmienia. Zaobserwować można: globalną hipometylację, lokalną hipermetylację, zmiany w modyfikacji białek histonowych czy niestabilność chromosomalną [26]. Glejak wielopostaciowy jest nowotworem charakteryzującym się wysoką heterogennością komórek oraz występowaniem znaczących zmian metylacji DNA, w tym metylacji histonów. Trójmetylowana lizyna 4 histonu H3 (H3K4me3) jest modyfikacją aktywującą ekspresję genów. W przypadku GBM globalny poziom H3K4me3 jest obniżony, szczególnie w obrębie sekwencji promotorowych genów, co prowadzi do zahamowania ich ekspresji. Zaobserwowano, że geny kadheryn, odpowiedzialnych za adhezję komórkową, wykazują obniżoną zawartość modyfikacji H3K4me1, która aktywuje transkrypcję genów. Z kolei geny homeotyczne, które odgrywają znaczącą rolę w rozwoju organizmu oraz mają powiązanie z komórkami macierzystymi glejaka, zyskują H3K4me1, co powoduje ich ekspresję [15]. Z kolei zmiana

w poziomie H2K4me3 wiąże się z formowaniem i migracją komórek GBM (Tabela 2)[15].

Analiza mikromacierzy 1505 CpG locus (807 genów) z biopsji pozyskanych od pacjentów wskazała zmiany metylacji w 32 genach glejaka wielopostaciowego. Do najczęstszych miejsc ulegających hipermetylacji należą: gen homeotyczny HOXA11 (ang. Homeobox protein Hox-A11), cząsteczki powierzchniowej CD81, gen supresorowy TES, MEST (ang. Mesoderm-specific transcript homolog protein), gen zaangażowany w indukcję apoptozy TNFRSF10 (ang. Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10) oraz FZD9 (ang. Frizzled-9) [7]. Analiza metylomu stanowić może także narzędzie umożliwiające prognozę odpowiedzi na terapię, a tym samym przeżywalność pacjentów z GBM. Najlepiej opisany przykład stanowi metylacja promotora genu kodującego enzym naprawy DNA: MGMT (metylotransferaza O6 metyloguaniny, ang. O6-methylguanine-DNA methyltransferase). Czynniki alkilujące stosowane w chemioterapii jak temozolomid, przyłączają grupę metylową (-CH₃) do guaniny w pozycji O6, natomiast MGMT powoduje demetylację O6G w DNA i tym samym hamuje śmierć komórek wywołaną przez podany lek. W przypadku pacjentów, u których wykryto metylację promotora genu MGMT, enzym jest nieaktywny, co po zastosowaniu terapii uniemożliwia naprawę DNA w komórce, prowadząc do jej apoptozy. W efekcie dochodzi do zwiększenia skuteczności działania czynników alkilujących i wydłużenia przeżycia chorych na glejaka [28]. W glejaku wielopostaciowym zaobserwowano również globalną hipometylację, która dotyczy nawet do 10 milionów dinukleotydów CpG (haploidalny genom) oraz prowadzi do progresji nowotworu, aktywacji onkogenów i niestabilności genomowej [7].

trate dehydrogenase, IDH). Modyfikacja ta zmienia funkcje IDH, w efekcie czego produkowany zostaje 2-hydroksyglutaran (2-HG), hamujący aktywność enzymu TET2 (ang. Ten-eleven-translocation 2) odpowiedzialnego za demetylację DNA. Prowadzi to do zwiększenia poziomu metylacji w komórkach glejaka, a guzy, w których wykryto mutacje w IDH1 i IDH2 wykazują lepsze rokowanie niż warianty dzikie tych genów [5].

W GBM zaobserwowano różnice w wielu genach zaangażowanych w regulację epigenetyczną histonów, w tym deacetylaz histonów (HDAC2, HDAC9), demetylaz histonów JMJD1A i JMJD1B, metylo-transferaz histonów SET7, SETD7, MLL3, MLL4, oraz MBD1 [13]. Analiza danych pozyskanych od 230 pacjentów wykazała związek modyfikacji białek histonowych z przeżyciem wolnym od progresji oraz wolnym od choroby. U 18 pacjentów, u których acetylacja lizyny 9 histonu H3 (H3K9ac) występowała w poniżej 88% komórek guza czas przeżywalności był niższy. Z kolei zmniejszona zawartość acetylowanej lizyny 18 histonu 3 (H3K18Ac) wiązała się z wydłużeniem życia [13].

Niekodujące cząsteczki RNA (ncRNA) odpowiadają za potranskrypcyjną regulację ekspresji genów. Reaktywacja lub brak supresji ncRNA typowych dla procesu embriogenezy może być czynnikiem krytycznym dla nabycia przez komórki cech pluripotencji oraz zdolności do niekontrolowanego wzrostu, co skutkować może procesem nowotworowym. Zmiany ekspresji ncRNA zaobserwowano także w komórkach glejaka. Zidentyfikowano grupę długich niekodujących cząsteczek RNA (lncRNA) powiązanych ze stopniem zaawansowania glejaka wielopostaciowego oraz profilem histologicznym [19]. Wiele z tych lncRNA, jak ZFAS1, stanowi nieko-

Tabela 2. Podział epigenetycznych modyfikacji białek histonowych.

Epigenetyczne modyfikacje białek histonowych	
Wpływ metylacji na transkrypcję	
AKTYWACJA	ZAHAMOWANIE
H3 K4 me1/me2/me3	
H3 K36 me3	
H3 K79 me1/me2/me3	H3 K9 me2/me3
H4 R3 me1	H3 K27 me3
H4 K20 me1	

W większości przypadków glejaków o niskim stopniu złośliwości, już w początkowych etapach kancerogenezy występuje mutacja w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianową (ang. isocit-

rate dehydrogenase, IDH). Z kolei ekspresja PART1 (ang. Prostate Androgen-Regulated Transcript 1), GLIDR (ang. Glioblastoma down-regulated RNA), MIAT (ang. Myocardial Infarction

Associated Transcript), GAS5 (ang. Growth Arrest Specific 5) i PWAR5 (ang. Prader Willi/Angelman Region RNA 5) powiązana została z przedłużonym przeżyciem pacjentów z glejakiem [28]. Badania sugerują, że zaburzenie ekspresji lncRNA jest zjawiskiem pojawiającym się w początkowych stadiach rozwoju nowotworu, co może świadczyć o roli, jaką odgrywają w inicjacji tego procesu [8].

Strategie leczenia glejaków

Oporność glejaków na chemio- i radioterapię, ich szybki rozwój oraz naciekający charakter wskazują na konieczność zastosowania bardziej agresywnego podejścia. Obecnie główne strategie leczenia pacjentów z glejakami opierają się na chirurgicznym usunięciu zmiany nowotworowej, chemioterapii, radioterapii oraz kombinacji tych metod. Standardem jest chirurgiczna resekcja guza, podanie 6 cykli temozolomidu oraz 30-dniowa radioterapia (60Gy) [4].

Mimo postępu w przypadku diagnostyki, jak i terapii nowotworów mózgu, długość życia pacjentów onkologicznych wydłużyła się nieznacznie [4]. Chirurgia, chemio- czy radioterapia oferują jedynie zahamowanie choroby i wydłużenie przeżycia, nie powodując całkowitego wyleczenia pacjenta. Przeszkodę na drodze do opracowania skutecznej terapii stanowi heterogenność komórek guza, jak i różnice na poziomie molekularnym między populacjami komórek nowotworowych u poszczególnych pacjentów.

Resekcja chirurgiczna

W większości przypadków po zdiagnozowaniu u pacjenta guza mózgu pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Prawidłowo wykonana maksymalna resekcja podwyższa jakość życia pacjenta oraz przeżycie bez progresji choroby [11]. Z uwagi na naciekający charakter guza ta metoda leczenia wymaga jednak uzupełnienia w postaci chemio- lub radioterapii.

Zauważono, że 80-90% nowotworów wtórnych pojawia się w odległości 2-3cm od miejsca resekcji guza, tworząc sferoidy, co może sugerować klonalną ekspansję komórek [27]. Dalszy rozwój, zarówno technik chirurgicznych, jak i bardziej precyzyjnego sposobu zobrazowania guza, umożliwi lepsze oszacowanie maksymalnej bezpiecznej resekcji guza, a co za tym idzie podwyższenie czasu przeżycia pacjenta wolnego od wznowy choroby [13].

Radioterapia

W radioterapii wykorzystywane jest promieniowanie jonizujące, w wyniku którego wytworzone zostają wolne rodniki wodorotlenowe, które prowadzą do uszkodzenia zasad purynowych, pirymidynowych, reszt cukrowych oraz do rozerwania wiązań fosfodiestrowych DNA [5]. Radioterapia wykazuje umiarkowane efekty i obciążona jest dużym ryzykiem uszkodzenia prawidłowych tkanek mózgu, a tym samym prawdopodobieństwem upośledzenia funkcji kognitywnych pacjenta [21].

W ostatnich latach stosuje się techniki 3D oparte o obrazy tomografii komputerowej, które umożliwiają dopasowanie kształtu wiązki terapeutycznej do kształtu guza. Z kolei w technikach 4D dodatkowym parametrem jest czas. Pozwala to na uwzględnienie ruchów fizjologicznych pacjenta, np. oddechu [21]. Te udoskonalenia sprawiają, że wiązka promieniowania oddziałuje bardziej precyzyjnie na komórki nowotworowe, stanowiąc mniejsze zagrożenie dla otaczających zdrowych tkanek [23]. Jedną z bardziej zaawansowanych metod tego typu wykorzystuje tzw. noże cybernetyczne (Cyberknife), czyli zautomatyzowanego robota służącego do radiochirurgii. Jest to precyzyjna metoda leczenia nowotworów i zmian patologicznych, która polega na podaniu jednej lub kilku (maksymalnie 5 frakcji) dużych dawek promieniowania na obszar guza, z minimalnym objęciem otaczających go tkanek. Cybernóż może zadać różne dawki w różne obszary guza, a wiązka dociera do chorych tkanek z dokładnością do ułamków milimetra [18].

Jednakże biorąc pod uwagę strukturę anatomiczną mózgu oraz limit dopuszczalnego promieniowania, sama radioterapia może zostać zastosowana jedynie w celu wydłużenia życia, nie całkowitego wyleczenia [24]. Zastosowanie chemioterapii w połączeniu z radioterapią wykazuje wyższą skuteczność działania niż monoterapia [21].

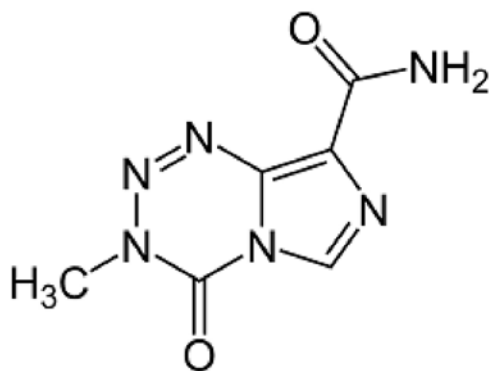
Chemioterapia

W chemioterapii stosowanej w leczeniu glejaka wielopostaciowego wykorzystywane są między innymi: czynniki alkilujące, pochodne nitrozomocznika, prokarbazyna, analogi platyny, antagoniści receptorów estrogenowych, winkrystyna, inhibitory topoizomeraz, metylotransferaz czy deacetylaz histonów [22]. Z uwagi na szybki wzrost komórek glejaka cytostatyki, które działają przez cały okres trwania cyklu komórkowego są bardziej skuteczne niż leki cyklozależne [22].

Dużą przeszkodą w chemioterapii glejaka jest jednak pokonanie bariery krew-mózg, co wyklucza większość leków stosowanych w innych rodzajach nowotworów. Guzy mózgu indukują również wytwarzanie własnych naczyń krwionośnych, co dodatkowo utrudnia wnikanie cytostatyków do zmienionej tkanki. Chemioterapia obarczona jest dużą toksycznością względem komórek prawidłowych, dlatego też terapie celowane stanowią bardziej pożądaną formę leczenia.

Najczęściej stosowanym w terapii lekiem jest temozolomid (TMZ) należący do grupy czynników alkilujących. Z uwagi na jego lipofilowy charakter, TMZ jest zdolny do przejścia przez barierę krew-mózg oraz nie wymaga biotransformacji w wątrobie. Terapeutyczne działanie TMZ opiera się głównie o alkilację guaniny w pozycji O-6. Wprowadzenie O⁶mG powoduje utworzenie pary zasad z tyminą. Ta zmiana wykrywana jest przez enzym naprawiania błędnie sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair, MMR), co prowadzi do zmniejszenia cytotoxyczności TMZ [25].

Terapia temozolomidem powiązana jest z najniższym stopniem nawrotu choroby oraz znacznym podwyższeniem czasu przeżywalności. Skuteczność TMZ próbuje się zwiększyć, poprzez zastosowanie terapii kombinowanej z wykorzystaniem innych chemioterapeutyków, czy przeciwciał monoklonalnych [25]. Zastosowanie temozolomidu w połączeniu z promieniowaniem jonizującym wpływa pozytywnie na zwiększenie skuteczności leczenia, co zapoczątkowało utworzeniem obecnie stosowanego standardu terapii glejaka wielopostaciowego [10].



Ryc. 1. Struktura chemiczna temozolomidu.

Nowoczesne metody leczenia glejaka wielopostaciowego

Standardowe podejście terapeutyczne po resekcji guza obejmuje podanie TMZ w połączeniu z radioterapią, co jednakże pozwala na przeżycie pacjenta

poniżej 70 roku życia przez okres 14–16 miesięcy [24]. Badania molekularne GBM pozwoliły na lepsze zrozumienie procesów zaangażowanych w rozwój tego nowotworu, jak modyfikacje ścieżek sygnałowych i czynników transkrypcyjnych, czy też występowanie nisz komórkowych. Te odkrycia umożliwiają opracowanie nowoczesnych strategii terapeutycznych. Przykładem jest wejście do II fazy badań klinicznych inhibitora γ -sekreazy (RO4929097), którego celem jest zaburzenie sygnalizacji ścieżki Notch zaangażowanej w inicjację GBM [25]. Badaniom klinicznym poddawany jest również vismodegib, antagonistą ścieżki Hedgehog, w celu wykorzystania w leczeniu wznowy GBM [25].

Komórki glejaka wykazują nadekpresję lub mutację w kilku receptorach czynników wzrostu, jak EGFR (ang. epidermal growth factor receptor), VEGFR (ang. vascular endothelial growth factor receptor) czy PDGFR (ang. platelet-derived growth factor receptor), które promują angiogenezę, migrację oraz niekontrolowaną proliferację komórek. Zastosowanie inhibitorów wspomnianych receptorów, jak gefitinib (EGFRi), erlotinib (EGFRi) czy sorafenib (VEGFRi) w badaniach klinicznych nie wykazało znaczącej poprawy przeżywalności pacjentów [25].

W ostatnich latach wiele badań klinicznych skupia się na testowaniu przeciwciał skierowanych na poszczególne markery komórek nowotworowych lub ich mikrośrodowiska. Jedynym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w terapii GBM jest bevacizumab, jednakże terapia nadal nie przyniosła zadowalających efektów, powodując zahamowanie progresji glejaka, nie wydłużając jednak całkowitej przeżywalności pacjentów [2, 17].

Dokładniejsza charakterystyka epigenomu GBM pozwoliła na opracowanie nowych strategii terapeutycznych. W leczeniu guzów mózgu zaczęto stosować między innymi inhibitory metylotransferazy DNA (5-azacytydyna, 5-aza-2'-deoksycytydyna), które w założeniu mają aktywować wyciszone przez metylację geny supresorowe. Mechanizm działania tych leków opiera się o ich podobieństwo strukturalne do cytozyny. Związek podczas replikacji wbudowywany jest do DNA oraz wiąże się z DNMT blokując jej aktywność [12].

Kolejnym przykładem skierowania terapii na modyfikacje epigenetyczne jest wykorzystanie inhibitorów deacetylaz histonów. Do związków znoszących działanie HDAC zaliczyć można: krótkie łańcuchy kwasów tłuszczowych (pochodne kwasu masłowego, kwas walproinowy), kwasy hydroksamowe (vorinostat, belinostat), cykliczne tetrapeptydy (trapoksyna A, apicydyna, depsi-peptyd) czy benzamidy (entinostat).

stat) [9]. Jednakże ze względu na liczne skutki uboczne terapii skierowanych na epigenom, jak kardiotoxyczność czy zaburzenia hematopoezy, konieczne jest poszukiwanie bardziej specyficznych związków [12].

Inne strategie terapeutyczne

W jednej z nowoczesnych metod terapeutycznych wykorzystano dwuniciowe RNA (dsRNA) selektywnie wobec mRNA tenascyny-C hamując jej ekspresję. Białko to jest składnikiem macierzy pozakomórkowej i w nowotworach mózgu ulega nadekspresji. Śródoperacyjne podanie dsRNA wykazującego homologię do tenascyny C (ATN-RNA) w miejsce wyciętego guza powoduje wydłużenie całkowitego przeżycia pacjenta, zahamowanie proliferacji pozostałych komórek nowotworowych oraz zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotu choroby [20].

Wykorzystywane są także nanocząsteczki zawierające doksorubicynę (Dox). Podejście to zaowocowało zwiększeniem ilości Dox dostarczanej do guza *in vivo*, co tym samym może prowadzić do wywołania

efektu cytotoksycznego przy podaniu niższych dawek leku. Zastosowanie nanocząsteczek z doksorubicyną spowodowało również obniżenie kardiotoxyczności tego chemioterapeutyku [29].

Podsumowanie

Guzy mózgu z uwagi na umiejscowienie stanowią niezwykle niebezpieczną grupę nowotworów. Agresywność glejaka wielopostaciowego oraz ograniczone możliwości leczenia wskazują na istotną potrzebę dalszych badań. W celu opracowania bardziej efektywnych strategii leczenia ważne jest zrozumienie aspektów molekularnych rozwoju GBM. Z uwagi na to, że zmiany epigenomu są zarówno przyczyną, jak i wynikiem toczącego się procesu nowotworowego, powinny zostać dokładniej zbadane i wykorzystane jako czynnik diagnostyczny, prognostyczny oraz potencjalny cel terapeutyczny. Pozwoliłoby to na całkowitą eliminację zmiany nowotworowej oraz uniknięcie działań niepożądanych, którymi obarczone są obecnie stosowane warianty leczenia.

Bibliografia

1. Backes, C., Harz, C., Fischer, U., Schmitt, J. i wsp. (2015) New insights into the genetics of glioblastoma multiforme by familial exome sequencing. *Oncotarget*, 6: 5918–5931. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2950>
2. Balana C, De Las Penas R, Sepúlveda JM, Gil-Gil MJ i wsp. (2016) Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol*, 127: 569–79. doi: 10.1007/s11060-016-2065-5.
3. Braun, K., Ahluwalia, M. S. (2017) Treatment of Glioblastoma in Older Adults. *Curr Oncol Rep*, 19: 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0644-z>
4. Chang L, Su J, Jia X, Ren H. (2014) Treating malignant glioma in Chinese patients: Update on temozolomide. *Onco Targets Ther*, 7: 235–244. doi:10.2147/OTT.S41336
5. Cohen A, Holmen S, Colman H. (2013) IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13: 345. doi:10.1007/s11910-013-0345-4.IDH1
6. Delgado-López, P.D., Corrales-García, E.M. (2016) Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol*, 18: 1062. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1497-x>
7. Dunn G.P., Rinne M.L., Wykosky J., Genovese G. i wsp. (2012) Emerging insights into the molecular and cellular basis of glioblastoma. *Genes Dev*, 26: 756–784. doi:10.1101/gad.187922.112.and.
8. Gao K, Ji Z, She K, Yang Q, Shao L. (2017) Long non-coding RNA ZFAS1 is an unfavourable prognostic factor and promotes glioma cell progression by activation of the Notch signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 87: 555–560 doi:10.1016/j.biopha.2017.01.014.
9. Gliński B, Ząbek M, Urbański J. (2006) Główny wielopostaciowy: impas czy postęp w pooperacyjnym leczeniu adiuwantowym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, tom 2: 1-5
10. Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG, Bazylewicz KA, Abrey LE. (2002) A phase II study of extended-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Neuro-Oncology*, 4: 39–43. doi:10.1215/S1522851701000382.
11. Kondziolka, D., Shin, S. M., Brunswick, A., Kim, I., Silverman, J. S. (2015) The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro-Oncology*, 17: 29–44. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou284>
12. Kulczycka A, Bednarek I, Dzierżewicz Z. (2013) Modyfikacje epigenetyczne jako potencjalne cele terapii antynowotworowych. *Epigenetic modifications as potential targets of anti-cancer therapy. Ann Acad Med Siles*, tom 67: 201–208.

13. Liu, B. L., Cheng, J. X., Zhang, X., Wang, R. (2010) Global histone modification patterns as prognostic markers to classify glioma patients. *Cancer Epid Biomark and Prev*, 19: 2888–2896. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-10-0454](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0454)
14. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling i wsp. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131: 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
15. Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y i wsp. (2013) Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett*, 333: 213–221. doi:10.1016/j.canlet.2013.01.033.
16. Martinez R, Esteller M. (2010) The DNA methylome of glioblastoma multiforme. *Neurobiol Dis*, 9: 40–46. doi:10.1016/j.nbd.2009.12.030.
17. Narita Y. (2015) Bevacizumab for glioblastoma. *Ther Clin Risk Manag*, 11: 1759–1765. doi:10.2147/TCRM.S58289
18. Oermann E, Collins BT, Erickson KT, Yu X, Lei S. (2010) CyberKnife enhanced conventionally fractionated chemoradiation for high grade glioma in close proximity to critical structures. *J HematolOncol*, 3: 22. doi:10.1186/1756-8722-3-22
19. Okada M, Miyake K, Tamiya T. (2017) Glioblastoma Treatment in the Elderly. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 57: 667–676. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0009.
20. Rolle K, Nowak S, Wyszko E, Nowak M. i wsp. (2010) Promising human brain tumors therapy with interference RNA intervention (iRNAi). *Cancer Biol Ther*, 9: 397–407
21. Salma, S., Djan, I., Bjelan, M., Vulekovic, P. i wsp. (2017). Benefit and outcome of using temozolomide-based chemoradiotherapy followed by temozolomide alone for glioblastoma in clinical practice. *J BUON*, 22:1233-1239
22. Sánchez LM. (2016) Glioblastoma: Multidisciplinary treatment approaches. *Applied Radiation Oncology*, 3: 17-25
23. Spigel DR, Greco FA, Meluch AA, Lane CM i wsp. (2010) Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*, 28: 2213–2219. doi:10.1200/JCO.2009.24.877
24. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M i wsp. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352: 987–996
25. Thomas A, Tanaka M, Trepel J, Reinhold WC i wsp. (2017) Temozolomide in the era of precision medicine. *Cancer Res*, 77: 823–826. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2983\
26. Yang, Y., Ren, M., Song, C., Li, D. i wsp. (2017) LINC00461, a long non-coding RNA, is important for the proliferation and migration of glioma cells. *Oncotarget*, 8: 84123–84139. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20340>
27. Young RM, Jamshidi A, Davis G, Sherman JH. (2015) Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Ann Transl Med*, 3: 121. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.05.10
28. Zhang K, Wang XQ, Zhou B, Zhang L. (2013) The prognostic value of MGMT promoter methylation in Glioblastoma multiforme: A meta-analysis. *Fam Cancer*, 12: 449–458. doi:10.1007/s10689-013-9607-1.
29. Zhang Y, Yu J, Zhang L, Cai J i wsp. (2016) Enhanced anti-tumor effects of doxorubicin on glioma by entrapping in polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Tumor Biol*, 37: 2703–2708. doi:10.1007/s13277-015-4106-7

Kamila Pawlicka¹, Anna-Maria Barciszewska^{2,3}, Katarzyna Rolle¹, Jan Barciszewski¹

¹Zakład Epigenetyki Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań, ²Pracownia Obrazowania Śródoperacyjnego, Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ³Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, Poznań. E-mail: jbarcisz@ibch.poznan.pl



ZABURZENIA DWUBIEGUNOWE – CHOROBA LUDZI KREATYWNYCH

Dominika Dudek (Kraków)

Streszczenie

Znaczna ilość badań wykazuje związek pomiędzy fenomenologią kreatywności i zaburzeń nastroju, zwłaszcza o typie dwubiegunowym. Badania wykazały podobieństwo pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) i członków ich rodzin do osób twórczych pod względem wielu cech. Również analizy biograficzne wskazują na częstsze występowanie zaburzeń afektywnych u osób twórczych, co w wielu wypadkach prowadzi do najbardziej tragicznej konsekwencji jaką jest śmierć samobójcza.

Abstract

A considerable number of research finds the connection between phenomenology of creativity and mood disorders, especially bipolar disorders (BD). Studies have demonstrated a similarity of patients with BD to creative individuals in terms of many features. Biographic studies also indicate the more frequent occurrence of affective disorders in creative subjects, with the most tragic consequence – suicidal death.

Psychiatria jest szczególną dziedziną medycyny, gdyż stawia sobie za zadanie opisanie tego, co nieopisywalne, zdefiniowanie tego, co niedefiniowalne. Wszak psychika ludzka jest czymś najbardziej subiektywnym. Każdy człowiek jest inny, ma inną osobowość, inne problemy, marzenia, sposób reagowania, przeżywania i rozumienia świata. Sprowadzenie labiryntu ludzkich doznań do wspólnego mianownika jednostki chorobowej jest niezwykle trudnym zadaniem. Stawianie rozpoznania w psychiatrii jest procesem ciągłym, polega na poznawaniu drugiego człowieka i może być traktowane jako hipoteza, weryfikowana przez życie i dalsze leczenie. Szczególnie trudne jest diagnozowanie zaburzeń psychicznych u osób nietuzinkowych, wymykającym się wszelkim stereotypom i szablonom, szalonych w swych pasjach, kreatywnych i genialnych; osób, u których cierpienie stanowi siłę napędową dla tworzenia wielkich dzieł, u których - parafrazując tytuł beletryzowanej biografii Michała Anioła, autorstwa Irvinga Stone'a - udręka przeplata się z ekstazą.

Jednakże łatwo zdać sobie sprawę, że aby móc leczyć musimy zgodzić się na pewne uproszczenia, nazwać objawy, zaszeregować je. To umożliwia tworzenie algorytmów postępowania, porozumiewanie się specjalistów między sobą, prowadzenie badań naukowych. Takemu celowi służą systemy klasyfikacji zaburzeń psychicznych, zawierające usystematyzowane opisy objawów.

Opisy różnych rodzajów zaburzeń nastroju powstawały już w starożytności. Najstarsze obrazy reakcji żałoby znajdujemy w tekstach starożytnego Egiptu. Księga Hioba przywołuje na myśl opis głębokiej depresji. Ludzie pogrążeni w mroku melancholii wypowiadają skargi podobne do tych hiobowych: „Dlaczego nie umarłem po wyjściu z łona, nie wyszedłem z wnętrzości by skończyć? (...) Po co się daje życie strapionym, istnienie złamanym na duchu, co śmierci czekają na próżno, szukają jej bardziej niż skarbu w roli (...) Zyskałem miesiące męczarni, przeznaczono mi noce udręki (...) Płacz stał mi się pożywieniem, jęki moje płyną jak woda (...), noc wiecznością się staje i boleść mną targa do zmroku. Ciało moje okryte robactwem, strupami, skóra rozchodzi się i pęka. Czas leci jak tkackie czołenko i przemija bez nadziei”.

Opisy depresyjnego cierpienia znajdujemy w niezliczonych dziełach literatury pięknej, w pismach filozofów i w poezji. Trudno oprzeć się niejednokrotnie wrażeniu, iż to co czytamy oparte jest na osobistym głębokim doświadczeniu.

Zaburzenia nastroju to nie tylko depresja – to również okresy pobudzenia, nadmiernej aktywności i euforii zwane manią (a w mniejszym nasileniu – hypomanią). W trakcie epizodu maniakalnego pacjent spostrzega swoją osobę jako niezwykle atrakcyjną, posiadającą niezwykle zdolności i potencjał. Przyszłość wiąże się z nieograniczonymi możliwościami,

a działania nie mogą napotkać na żadne przeszkody ze strony otoczenia. Pacjent czuje się szczęśliwy, jest pełen energii i pomysłów. Działa szybko i chaotycznie, wszelkie próby powstrzymania go wzbudzają opór i rozdrażnienie. Pojawianie się takich faz w ciągu życia upoważnia do rozpoznania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (ChAD). Wyróżnia się różne postacie zaburzeń dwubiegunowych. W klasycznej chorobie afektywnej dwubiegunowej, zwanej dawniej psychozą maniako-depresyjną lub cyklofrenią, u chorego w ciągu życia obserwuje się zespoły depresyjne oraz pełnoobjawowe epizody maniakalne. Taka postać schorzenia nazywana jest chorobą afektywną dwubiegunową typu I.

Badania prowadzone w ciągu ostatnich dwudziestu lat doprowadziły do konkluzji, że pomiędzy zaburzeniami jednobiegunowymi (depresją nawracającą) a chorobą afektywną dwubiegunową typu I mieści się szereg stanów pośrednich, w których pacjenci nie doświadczają zespołów maniakalnych, lecz miewają okresy podwyższonego nastroju i napędu, wzmożonej energii i potrzeb seksualnych, zmniejszonej potrzeby snu. Stają się rozmowni, zbyt łatwo nawiązują kontakty z innymi ludźmi, nie zachowują dystansu, ich zachowania bywają lekkomyślne lub mało odpowiedzialne. Stan taki jest zdecydowanie nieprawidłowy dla danej osoby i spełnia kryteria hypomanii. Taką postać zaburzeń dwubiegunowych klasyfikujemy jako typ II.

Na osobną wzmiankę zasługuje choroba afektywna dwubiegunowa o szczególnie niepomysłnym przebiegu – tzw. choroba dwubiegunowa z szybką zmianą faz (*ang. Rapid cycling*). W jej przebiegu pacjent doświadcza co najmniej czterech nawrotów manii i/ lub depresji w ciągu roku. W niektórych przypadkach fazy maniakalne i depresyjne przechodzą płynnie jedna w drugą, praktycznie bez okresów remisji. Taka postać bywa oporna na typowe leczenie i zazwyczaj wymaga odmiennego postępowania terapeutycznego.

Choroba afektywna dwubiegunowa dotyka kilku procent populacji. W przeciwieństwie do zaburzeń depresyjnych, które występują dwukrotnie częściej u kobiet, nie stwierdzono tutaj różnic płci w zakresie częstości zachorowań.

Schorzenie charakteryzuje się wysoką nawrotnością. Udokumentowano, że nawet przy stosowaniu zgodnej ze standardami farmakoterapii w ciągu jednego roku 40% chorych doświadcza nawrotu, w ciągu dwóch lat – 60%, a aż 75% w ciągu pięciu lat. Również brak nawrotów często nie oznacza pełnego powrotu do zdrowia: co najmniej u połowy pacjentów obserwuje się utrzymywanie się objawów rezydualnych.

Choroba afektywna dwubiegunowa pociąga za sobą bardzo poważne konsekwencje, niekiedy wręcz niszcząc życie osoby nią dotkniętej. Skutki schorzenia widoczne są we wszystkich sferach życia: w pracy zawodowej, rodzinie, małżeństwie, kontaktach społecznych. Opisano, że po 6 miesiącach od pierwszego epizodu manii około 30% chorych nie podejmuje pracy, a jedynie 20% wraca do normalnego poziomu funkcjonowania zawodowego. W miejscu pracy osoba z chorobą afektywną dwubiegunową zyskuje opinię niewiarygodnej i nierzetelnej. W manii jej decyzje i działania mogą być pochopne, lekkomyślne, chaotyczne. Z kolei w depresji nie jest w stanie podjąć swoich obowiązków zawodowych. Taka sytuacja wiąże się z obniżeniem stopy życiowej oraz statusu społecznego pacjenta i jego rodziny, ze wszystkimi tego psychologicznymi konsekwencjami. Podobnie znacznemu zaburzeniu ulega życie rodzinne pacjentów, z dużą ilością rozwodów i separacji. Współmałżonkowie często żałują decyzji wspólnego życia. W jednym z amerykańskich badań 53% badanych zdrowych żon lub mężów stwierdziło, że nie związałyby się z pacjentem wiedząc, że zachoruje, a 47% nie decydowałoby się na posiadanie dzieci. Byli oni zgodni, że łatwiejsze do zaakceptowania są fazy depresyjne niż mania. Co ciekawe, w innych badaniach okazało się, że ocena małżeństwa była lepsza w przypadku epizodów pełno objawowej manii niż epizodów hypomaniakalnych. Wiązało się to z odczuciem, że w fazie manii pacjent jest chory, a zachowanie wyraźnie pozostaje poza jego kontrolą i odpowiedzialnością, a przez to jest łatwiejsze do wybaczenia.

Najbardziej tragiczny skutek choroby – śmierć samobójcza występuje trzydziestokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. W tym kontekście zaskakujący jest fakt, że 40-60% osób z ChAD typu I nie otrzymuje żadnej pomocy medycznej, zaś od wystąpienia pierwszego epizodu choroby do rozpoczęcia leczenia upływa średnio 3-10 lat.

Z drugiej jednak strony należy podkreślić, że wielu pacjentów z chorobą dwubiegunową cechuje się niezwykle kreatywnością, siłą przebicia i motywacją do działania i osiąga uznane sukcesy zawodowe i życiowe. Już Arystoteles zauważał, że wśród prominentnych osób jemu współczesnych często występuje melacholia (rozumiana jak współcześnie ChAD). W okresie Renesansu określenie artysty jako melancholika równało się pasowaniu go na geniusza. O Michale Aniele mówiono, iż „towarzyszy mu gwiazda melacholii”, a on sam w jednym z sonetów pisał: „*Melancholia jest moją radością, a niepokój jest moim wypoczynkiem*”.

Znaczna część badań wykazuje związek pomiędzy różnymi przejawami kreatywności i występowaniem zaburzeń nastroju, zwłaszcza o typie dwubiegunowym. Prace te polegają na dokonywaniu analiz biograficznych znanych twórców oraz stosowaniu metod empirycznych w celu zbadania wybranych populacji pod kątem współwystępującej wraz z cechami dwubiegunowymi szeroko rozumianej kreatywności i zjawisk jej pokrewnych.

Pierwsze nowożytnie dane pochodzą od żyjącego na przełomie XIX i XX wieku włoskiego psychiatry, antropologa i kryminologa Cesare Lombroso. Analizując biografie wielkich twórców zauważył on współwystępowanie geniuszu i różnorodnych zaburzeń psychicznych i nałogów.

Jednym z ważniejszych badań w tej dziedzinie są trwające 15 lat prospektywne obserwacje amerykańskiej badaczki Nancy Andreasen, która w 1974 r. stwierdziła, iż u 80% z badanych przez nią pisarzy ($n=30$) wystąpiły objawy zaburzeń afektywnych, a u niemal połowy (w porównaniu do 10% osób z grupy kontrolnej – nie-artystów) można było rozpoznać chorobę dwubiegunową. Do podobnych wniosków dochodzili również inni badacze, tacy jak Felix Post, którego pośmiertna analiza życiorysów ujawniła występowanie depresji u 72% pisarzy, czy Arnold Ludwig, który badając grupę 59 pisarek wykazał obecność epizodów depresji u ponad połowy z nich, a stanów maniakałnych u 1/5 badanych. Autor, także analizując także biografie sławnych osób stwierdził, iż zaburzenia afektywne występowały częściej u twórców (plastycy, pisarze, muzycy) niż wśród wojskowych czy naukowców.

Do nurtu badań empirycznych, należą prospektywne obserwacje uczniów prowadzone w 2010 r. w Szwecji. Wykazały one, iż osoby, które w 15–16 r.ż. osiągały najlepsze spośród rówieśników wyniki w nauce, w wieku dorosłym (17–31 r.ż.) miały ok. 4 razy wyższe ryzyko diagnozy ChAD w porównaniu z osobami o przeciętnych wynikach. Co istotne, ryzyko to było największe w przypadku najlepszych stopni z przedmiotów humanistycznych. Ważnych informacji dostarczają także badania, w których z pacjentami cierpiącymi na chorobę afektywną dwubiegunową porównuje się studentów kierunków artystycznych lub osoby twórcze oraz grupy kontrolne. W jednej z takich analiz, badacze doszli do wniosku, iż zarówno osoby z chorobą maniakałno-depresyjną, jak i studenci kierunków artystycznych – w porównaniu z chorymi na depresję oraz osobami zdrowymi – osiągały wyniki istotnie wyższe na skali ogólnej kreatywności (pomiaru dokonano metodą BWAS – „Baron-Welsh Art Scale”). Natomiast w kontekście badania

temperamentu, porównując te same grupy, wyniki wykazały, że w skali TEMPS-A pacjenci z chorobami afektywnymi oraz studenci kierunków artystycznych mieli większe nasilenie cech cyklotymii i dystymii (czyli łagodniejszych form zaburzeń nastroju o typie dwubiegunowym i depresyjnym) w porównaniu z grupą zdrowych osób.

Tematykę tę podjęliśmy również w krakowskiej Klinice Psychiatrii Dorosłych. Przeprowadziliśmy badanie cech dwubiegunowości u 120 studentów różnych uczelni krakowskich, dokonując podziału na kierunki „artystyczne” oraz na kierunki „ściśle”. Osoby studiujące na Akademii Muzycznej oraz w Państwowej Wyższej Szkole Teatralnej, a także na Akademii Sztuk Pięknych (malarstwo oraz grafika) przydzielone zostały do grupy z kierunków „artystycznych”. Do kierunków „ściśle” zaliczano: wirtotechnologię/elektrotechnologię, energetykę, zarządzanie i inżynierię produkcji, mechatronikę, inżynierię materiałową, górnictwo i geologię, informatykę, budownictwo lądowe oraz inżynierię środowiskową. Należy oczywiście podkreślić, że ocena cech dwubiegunowości za pomocą testów i skal nie oznacza klinicznego rozpoznania zaburzeń afektywnych, jednak pokazuje pewne charakterystyczne wzorce myślenia i zachowania, które mogą predysponować do ChAD. W grupie studentów kierunków „artystycznych” kryteria występowania cech dwubiegunowości według Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju (KZN) spełniało istotnie więcej osób (28,2%) niż w grupie studentów kierunków „ściśle” (4,8%), ($p \leq 0,001$). Studenci kierunków „artystycznych” osiągałi również istotnie wyższą (w porównaniu do osób z kierunków „ściśle”) średnią punktację w części KZN dotyczącej objawów maniakałnych lub hipomaniakałnych. Szansa posiadania cech dwubiegunowości zgodnie z kryteriami KZN była prawie 8-krotnie większa dla tych studentów, którzy studiują kierunki „artystyczne”. Wśród studentów kierunków „artystycznych” istotnie więcej osób (49,1%) doświadczało okresów „niżów i wyżów” w porównaniu do osób z kierunków „ściśle”. Również studenci kierunków „artystycznych” istotnie częściej zażywali leki psychotropowe i/lub korzystali z pomocy psychiatry czy psychologa.

Granica pomiędzy natchnieniem twórczym a szaleństwem bywa nieostra. Wszak z jednej strony mamy szczególnie wyczulone zmysły, wysoki poziom energii, ekscentryczność, ekspresyjność emocjonalną, spontaniczność, podejmowanie ryzyka, determinację, niezwykle spostrzeganie, wizje, wielkie idee a z drugiej: zaburzenia nastroju, maniakałną nadaktywność,

nieobliczalne zachowania, niestabilność emocjonalną, impulsywność, lekkomyślność, obsesje, zniekształcenie rzeczywistości i halucynacje, idee nadwartościowe i wielkościowe. Pokazuje to jak cienka linia dzieli cechy genialnego twórcy od objawów psychopatologicznych. Maniakalne przyspieszenie myślenia, niespożyta energia, mała potrzeba snu, poczucie mocy i braku przeszkód w realizacji swoich idei, stan wzbudzenia intelektualnego, emocjonalnego i behawioralnego mogą sprzyjać twórczości. Również depresyjne wyciszenie, refleksja, konfrontacja z cierpieniem bywa motorem powstawania wielkich dzieł. Jednak gdy pewna granica zostanie przekroczona, choroba niszczy życie i możliwości twórcze, staje się nieszczęściem, prowadzi do destrukcji. Nie bez powodu lista słynnych twórców, którzy popełnili samobójstwo jest zatrważająco długa.

Oto jak o szaleństwie w sztuce pisał Mark Rothko (zginął śmiercią samobójczą w 1970 roku): „*zaczynam już nienawidzić życia malarza. Na początku człowiek ściera się ze swoim wnętrzem, jedną nogą wciąż stojąc w normalnym świecie. Potem wciąga go gorączkowy wir i przywodzi na granicę szaleństwa (...). A potem następują długie tygodnie otepienia, w czasie których jest się tylko w połowie żywym*”.

Z chorobą psychiczną zmagala się Sylvia Plath (samobójstwo w 1963 r): „*Boję się. Nie jestem silna, jestem pusta. Za moimi oczami zaczyna się pusta, sparaliżowana jama, piekielna czeluść, przykryta maską pustka (...). Nie wiem kim jestem, ani dokąd zmierzam – a sama muszę odpowiedzieć na te ohydne pytania*”.

I jeszcze warto przytoczyć wspomnienia o Virginii Woolf (samobójstwo w 1941 r): „*Mówiła niemal bez przerwy przez dwa czy trzy dni, nie zwracając uwagi ani na ludzi będących w pobliżu, ani na to co do niej mówiono. Przez pierwszy dzień wypowiedzi były względnie spójne (...) choć to, co mówiła było niemal w całości dzikim szaleństwem. Potem stopniowo jej mowa straciła spójność i stała się czystym chaosem niezwiązanych ze sobą wyrazów. Po kolejnym dniu strumień słów powoli słabł i w końcu popadła w śpiączkę*”.

Przytoczone przykłady pokazują cierpienie, destrukcyjną siłę choroby u osób genialnych, których dzieła okazały się ponadczasowe.

Za zakończenie tych rozważań o związku choroby afektywnej dwubiegunowej z kreatywnością i geniuszem niech posłuży wiersz genialnego poety, przez wiele lat zmagającego się z ChAD, Zbigniewa Herberta:

*„słyszałem starca który recytował Homera
znałem ludzi wygnanych jak Dante
w teatrze widziałem wszystkie sztuki Szekspira
udało mi się
można powiedzieć w czepku urodzony
wytłumacz to innym
miałem wspaniałe życie
cierpiełem”*

Bibliografia

1. Dieguez, S., 2011. Artist's afflictions. How sickness influences creativity. Belin / Pour la Science
2. Kottler, J.A., 2006. Boskie szaleństwo. Warszawa: Wydawnictwo Bellona
3. Rybakowski, J., 2009. Oblicza choroby maniako-depresyjnej. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne
4. Siwek, M., Dudek, D., Arciszewska, A., Filar, D., Rybicka, M., Cieciora, A., Pilecki, M.W., 2013. Analiza cech dwubiegunowości wśród studentów kierunków artystycznych oraz politechnicznych. *Psychiatria Polska*, 47(5), 787–798.



NAUKOBZDURY I PSEUDOMEDYCYNĄ

Paweł Boguszewski (Warszawa)

Streszczenie

Nauka to najlepsze co przydarzyło się ludzkości. To z niej wyrosła współczesna medycyna, która przedłuża i ratuje ludzkie życie. Choć naukowcom i lekarzom zdarza się czasem błądzić – w końcu to tylko ludzie – oparta na nauce medycyna działa. Jednak nie wszyscy jej ufają. Na rynku usług pseudomedycznych, który rozkwita w Polsce, znajdziemy wiele „terapii” i maszyn, które nie mają nic wspólnego z prawdziwą medycyną. Jak się bronić przed zbłądzeniem na manowce i jak rozpoznać, kiedy wróg celowo wciąga nas w bagienko pseudonauki? Trzeba oczywiście zachować czujność, być krytycznym, a także poznać jego taktykę.

Abstract

“Fake science and pseudomedicine”

Science is one of the greatest achievements of mankind. It is a root of all modern medicine that prolongs and saves human lives. But surprisingly, there are people that do not trust science based medicine. Pseudomedicine and “alternative facts” flourish in the last years. The only way to fight this phenomenon of anti-science is knowledge, critical thinking and awareness about tactics and strategy of the enemy.

Współczesna nauka krocząc po gruncie realizmu stopniowo wyjaśnia tajemnice wszechświata. Wydieramy sekrety jego najdalszych zakątków, w które zaglądamy wysyłając w przestrzeń kosmiczną sondy i teleskopy (a czasem elektryczne samochody [4]). Odkrywamy tajemnice fundamentów materii przy pomocy akceleratorów cząstek elementarnych oraz poznajemy nas samych przez badania genów, tkanek, ewolucji i działania mózgu. Zadaniem nauki jest dążenie do prawdy, do wiedzy o świecie, który nas otacza. Prawda, do której dąży nauka, jest obiektywna. Nie ma tu miejsca na mnogość sprzecznych ze sobą prawd. Nie jest metodą naukową głosowanie, która z wersji rzeczywistości ma więcej zwolenników lub wyznawców. Nie można w nauce stosować metody „spotkania się po środku”, bo prawa natury nie podlegają negocjacji. Naukowcy ścierają swoje poglądy i hipotezy tworząc konsensus naukowy, ale jego nadrzędną cechą jest zgodność z rzeczywistością, a nie przekonaniem ludzi. Amerykański astrofizyk i popularyzator nauki Neil deGrasse Tyson podsumował to stwierdzeniem: „Dobrą stroną nauki jest to, że ma rację niezależnie od tego, czy się w nią wierzy czy nie” [12].

To dzięki nauce i medycynie w XX wieku wzrosła ponad dwukrotnie oczekiwana dalsza długość trwania

życia – zyskaliśmy dodatkowe 40 lat, bo mamy szczepionki, antybiotyki, leki i procedury medyczne. Kiedy jednak spojrzymy dookoła, to możemy odnieść wrażenie, że ludzie coraz mniej rozumieją otaczający nas świat i przestają ufać nauce. Podważają jej skuteczność w odkrywaniu praw natury. Dopóki nowinki techniczne, których nie rozumieją, traktują jak magiczne artefakty, nie ma problemu. Ale kiedy w wyborach dotyczących zdrowia własnego czy bliskich kierują się postawami antynaukowymi, intuicją i opiniami „z internetu”, to nie trudno o problemy.

Przyczyny niewiary w naukę i medycynę

Przyczyn utraty wiary w naukę i medycynę jest wiele. W przypadku rozwoju postaw antynaukowych przyczyniających się do rozwoju pseudomedycyny, (zwanej niesłusznie medycyną alternatywną lub alt-medem) wybijają się na pierwszy plan następujące zjawiska:

Skomplikowanie wiedzy. Tak jak technologia również i medycyna uległa tak szybkiemu rozwojowi, że nie nadąża za nią nasze tradycyjne pojęcie leczenia. Obecnie bez zrozumienia podstaw biochemii molekularnej, genetyki, immunologii, statystyki, metodyki badań klinicznych i naukowych oraz oceny

jakości pism naukowych trudno jest samemu rozpoznać się, czy proponowana przez kogoś terapia jest naukowa, czy jedynie naukową udaje. Mają z tym problemy nawet specjaliści. Powoduje to, że pacjenci czerpią wiedzę nie z podręczników akademickich, publikacji naukowych czy wykładów uznanych naukowców, ale z filmów w Internecie, z porad udzielanych przez przygodnych ludzi w serwisach społecznościowych i od grona znajomych. Są one proste i zrozumiałe, choć bardzo często bezwartościowe lub szkodliwe.

Służba zdrowia to nie to samo co medycyna. Organizacja służby zdrowia jest daleka od ideału. Opieka zdrowotna jest niezmiernie kosztowna, nakłady finansowe potrzebne na jej utrzymanie i rozwój stale rosną. Nie ma chyba kraju, w którym wszyscy obywatele byliby z niej zadowoleni. Jedną z licznych bolączek wynikających z niedofinansowania jest krótki czas, jaki lekarz może poświęcić dla pacjenta [10]. Średnio w Polsce wizyta trwa 10 minut (z czego sporą część zabiera wypełnianie dokumentacji), podczas gdy np. w Szwecji jest to ponad 22 minuty [7]. Brak prawdziwego kontaktu z lekarzem i poczucie bycia lekceważonym przyczynia się do popularności zachorów. Szarlatani mają czas na rozmowę, wyjaśnienia, potrafią uwieść swoim zainteresowaniem naszymi problemami. Tego brakuje prawdziwym lekarzom. Jednak krótkie wizyty i długie kolejki do specjalistów nie są dowodem na to, że medycyna oparta na nauce nie jest skuteczna.

Brak komunikacji naukowej. Nauka sama czasem kopie pod sobą dołki. Jedną z przyczyn spadku jej popularności jest zła komunikacja wiedzy. Pęd za publikacjami w myśl zasady publikuj albo zgiń (ang.: „publish or perish”) powoduje, że naukowcy nie mają czasu na popularyzację wyników badań naukowych i na komunikację ze społeczeństwem. Oczywiście są chlubne wyjątki. Popularyzator nauki bardziej kojarzy się z kimś, kto w kolorowym ubraniu robi efektowny wybuch dla młodszej widowni niż z osobą, która wyjaśni złożone mechanizmy biologiczne w sposób przystępny. Nastawione na wydajność publikacyjną instytuty naukowe i uniwersytety nie wspierają w wystarczającym stopniu tego procesu. Do tego dokładają się media – informacje naukowe w przeważającej liczbie przypadków trafiają do nieprzygotowanych merytorycznie dziennikarzy i często ulegają zbyt daleko idącemu uproszczeniu i zniekształceniu.

Niepożądane zjawiska w nauce. W wyniku wspomnianej wcześniej pogoni badaczy za punktami pochodzącymi z publikacji pojawiło się zjawisko tzw. „drapieżnych czasopism” (ang.: *predatory*

journals”). Są to czasopisma, które chwalcą się otwartym dostępem do swoich zasobów, pobierają opłaty za publikowanie tekstów. To nie jest naganne i jest powszechną praktyką w czasopismach typu *open access*. Pieniądze te mają pokryć koszty przygotowania publikacji. Ale to, co różni drapieżców od prawdziwych czasopism naukowych, to brak procesu recenzowania artykułów naukowych w systemie *peer-review*, czyli przez innych specjalistów w danej dziedzinie. Jednym słowem, takie czasopisma są w stanie wydrukować każdą bzdurę – za pieniądze. A to już jest niebezpieczne. Doskonale pokazała skalę tego zjawiska grupa polskich badaczy, którzy stworzyli fikcyjną postać dr Anny O. Szust, która nie posiadając dorobku naukowego dostała propozycję bycia redaktorem naczelnym jednego z drapieżnych czasopism [5,18]. W tę lukę wchodzi zwolennicy różnych pseudomedycznych teorii i metod, bo mogą opublikować swoje twierdzenia bez ryzyka bycia przyłapanym na oszustwie czy manipulacji [1].

Jak nie dać się oszukać

Jak zatem wykryć wroga i co powinno spowodować zapalenie się czerwonych światełek alarmowych? W poniższym zestawieniu zawarłem listę zagadnień, na jakie należy zwrócić uwagę oceniając nowe terapie czy informacje medyczne. Inspirowałem się infografiką stworzoną przez rysownika Maki Naro pt: „*The Red Flags of Quackery v2*” [21], pomyślaną jako „instrukcja wykrywania zagrożenia”. Wprawdzie, jak na internetowe, standardy lista ta jest leciwa (ostatnia wersja 2013 rok) ale nadal w pełni aktualna.

Pseudomedycyna jest jak hydra. Ucięta głowa odrasta błyskawicznie i do tego w nowych formach. Dlatego nie skupiam się na tym, co obecnie obserwujemy w Polsce i na świecie – na modnych w danej chwili suplementach, cudownych ziołach, leczących urządzeniach. Unikam też wymieniania konkretnych terapii, czy z imienia i nazwiska poszczególnych szarlatanów. Moim celem jest przekazanie uniwersalnych zasad rozpoznawania nieuprawnionych naukowo twierdzeń z dziedziny medycyny i metod obnażania oszustów.

Opowieści pacjentów i dowody anegdotyczne.

To publikacje oraz wyniki badań klinicznych są dowodem naukowym, a nie tak chętnie używane przez nowoczesnych szarlatanów opowieści zadowolonych pacjentów. Trzeba pamiętać, że te historie wcale nie muszą być prawdziwe, trudno je zweryfikować, są selekcionowane, a opinie negatywne nie są brane pod uwagę. W przypadku forów internetowych i mediów społecznościowych kwestionujący skuteczność

znachora lub jego metod bardzo szybko dostają tak zwanego „bana”, czyli są wyrzucani z grupy, a ich teksty są kasowane [3]. Jest to część strategii wężenia wszędzie spisku i tworzenia zamkniętych, hermetycznych grup.

Nauka wymaga twardych dowodów i dlatego podstawą wiedzy są eksperymenty – w przypadku medycyny są to badania przedkliniczne i kliniczne. Badania przedkliniczne znajdują się styku nauk podstawowych i aplikacyjnych. Poznając mechanizmy działania świata biologicznego, jednocześnie odkrywamy przyczyny chorób człowieka i szukamy potencjalnych leków. Wyniki eksperymentów są publikowane w czasopismach naukowych po przejściu przez sito recenzji. Badania kliniczne służą do ostatecznej weryfikacji skuteczności leku i prowadzone są przy zastosowaniu rygorystycznej metodologii oraz pod nadzorem agencji, takich jak np. amerykańska *Food and Drug Administration* (FDA). Bez wykazania skuteczności i bezpieczeństwa lek lub terapia nie może wejść na rynek. Dzięki ogólnodostępnym bazom danych, takich jak *ClinicalTrials.gov* prowadzonej od 2007 roku przez *United States National Library of Medicine* (NLM) lub *EU Clinical Trials Register* (od 2011), każdy ma dostęp do informacji o prowadzonych i zakończonych badaniach klinicznych. Dzięki systemowi rejestracji zdarzeń w tych bazach, firmy prowadzące badania nie mogą ukrywać swoich porażek w postaci nieskutecznych lub niebezpiecznych leków. Szarlatani pozostają poza taką kontrolą.

Toksyny i detoks. Proponowane przez pseudomedycynę różnego rodzaju metody oczyszczania ciała z toksyn – diety, suplementy i płyny do moczenia nóg – nie mają uzasadnienia naukowego. Wychodzą z założenia, że nasze ciało jest zatrute i że istnieją proste metody na pozbycie się toksyn z organizmu. Oczyszczaniem naszego ciała zajmują się przede wszystkim nerki i wątroba – narządy powstałe w toku ewolucji specjalnie do tego celu. Dopóki działają prawidłowo, to właśnie one są najlepszym detoksem, a naszą rolą powinno być utrzymanie ich w dobrym stanie. Dobrze zbalansowana i zdrowa dieta jest niezbędna do utrzymania zdrowia (podobnie jak moczenie nóg, byle nie za często), ale ich dobroczynny wpływ nie wynika z magicznego odtruwania organizmu.

Starożytna wiedza, mądrość medycyny naturalnej, wschodnia medycyna. Zwolennicy pseudomedycyny często odwołują się do takich pojęć jak starożytna wiedza, tradycyjna medycyna lub medycyna ludowa. Z faktu, że coś jest stare, nie oznacza automatycznie, że działa. Wiara, że złe duchy powodują choroby towarzyszyła ludzkości znacznie dłużej niż wiedza, że są one spowodowane patogenami.

Współczesna medycyna wyrosła z medycyny starożytnej i tradycyjnej, ale dzięki zastosowaniu metod naukowych pozwala na wybranie wartościowej metodyki leczenia. Nadal czerpie inspirację z metod tradycyjnych, takich jak np. ziołolecznictwo. Wystarczy wspomnieć chińską chemiczkę i farmakologkę Youyou Tu, która w 2015 otrzymała Nagrodę Nobla z medycyny i fizjologii [11]. Udało jej się odkryć artemizyninę, substancję, która skutecznie blokuje namnażanie pierwotniaka z rodzaju *Plasmodium* i okazała się skuteczna w leczeniu objawów malarii. W ramach Projektu 523, poszukując lekarstwa na tę straszną chorobę, przebadano około 2 tysięcy receptur z Tradycyjnej Chińskiej Medycyny, wybrano 380 ekstraktów z 200 roślin i dzięki skrupulatnym badaniom naukowym wyodrębniono lek, substancję czynną, który uratował życie milionów osób. Ale to nie znaczy, że cała Tradycyjna Chińska Medycyna działa – jak widać działał jedynie jeden z 2000 przepisów. I pokazuje to również, że nie ma podziału na różne rodzaje medycyny – jeżeli coś działa i jest bezpieczne, to staje się medycyną.

Teorie spiskowe i konspiracyjne, wrogość na krytykę – Altmedowcy bardzo często budują swoją siłę na wzbudzaniu nieufności wobec prawdziwej medycyny. Wykorzystują naturalną ludzką tendencję do podejrzliwości i wietrzenia spisków. Wmawiają cierpiącym, że lekarze i koncerny farmaceutyczne mają zмовę milczenia i ukrywają przed zwykłymi ludźmi np. lekarstwo na raka. Lub że tajny światowy rząd, w którym zapewne siedzą ukryte człokształtne gady, Reptilianie, ma plan depopulacji Ziemi przy pomocy szczepień, lub rozsiewania trucizn z samolotów (tzw. *chemitrails*). I wiele innych, bo fantazja ludzka nie ma końca [2]. Pojawiają się stwierdzenia mówiące o tym, czego ci lekarz nie powie, ukryte terapie i wiele innych. Problem w tym, że większość teorii spiskowych nie jest spójna i opiera się głównie na wierze. Jaki to spisek, kiedy informacje o nim można wyszukać w kilka minut w każdej z wyszukiwarek sieciowych? Skoro najpotężniejsze rządy na świecie nie były w stanie zapobiec wyciekowi informacji, co pokazały dokumenty wykradzione przez Juliana Assange (WikiLeaks) czy Edwarda Snowdena, to jak zapobiec przedostaniu się do publicznej wiadomości informacji o spisku „Big-Pharmy” (wielkich firm farmaceutycznych) z lekarzami, gdzie do upilnowania jest znacznie więcej ludzi? David Robert Grimes, fizyk z Irlandii, w swojej pracy w czasopiśmie PLOS ONE przedstawił dokładne wyliczenia prawdopodobieństwa wydania się tego rodzaju spisku [6]. Zarówno spisek ukrywający lekarstwo na raka, jak i szkodliwości szczepionek, wydały by się w przeciągu około 3 lat.

Wspólną cechą środowisk altmedu jest wrogość na wszelką krytykę i próby podważania ich przekonań lub kompetencji guru. Zwykle pytają się wtedy, kto płaci za ataki na nich (w domyśle BigPharma) a nie dociekają przyczyn tego, że ktoś ma odmienne zdanie. Zamykają się w tzw. bańkach informacyjnych, które trudno jest przebić.

Sklepik i książka. Dobrym wyznacznikiem intencji autora porad medycznych jest to, czy chce na nich szybko zarobić. Jeżeli zaraz obok porady widzimy przycisk kierujący nas do sklepu z suplementami i ziołami powinno nam to dać do myślenia. Szczególnie, gdy sprzedający je szarlatan narzeka głośno na chciwość „BigPharmy”, jednocześnie zachwalając swoje produkty, które często okazują się o wiele droższe niż analogiczne pochodzące z apteki. Ale te jego są „naturalne” (patrz niżej). Skuteczność swoich preparatów będzie podpierać książkami, które sam napisał (do nabycia oczywiście w sklepiku). Problem z tym, że obecnie każdy może napisać i wydać książkę. Książki nie podlegają obowiązkowej recenzji naukowej i autor może w niej napisać cokolwiek mu przyjdzie do głowy. Na przykład, że jego suplementy działają, nie podpierając tego stwierdzenia żadnym badaniem.

Leczy wszystko, działa holistyczne. Znane powiedzenie mówi, że jak coś jest do wszystkiego, to jest do niczego. Jeżeli polecana substancja, zioła czy terapia potrafi rozwiązać wszystkie problemy zdrowotne, działa na każdego, a przy okazji nie ma żadnych skutków ubocznych, to powinno uruchomić alarm. W kontekście leczenia „wszystkiego” pojawia się często słowo „holistyczny”. Ma opisywać, że to coś działa na całe ciało, leczy człowieka, a nie chorobę i dawać wrażenie, że cała osoba jest poddawana terapii, a nie poszczególne narządy czy dolegliwości. Prawdziwe leki często mają wąskie spektrum działania, jasno określone wskazania i trzeba spełniać pewne warunki, aby je przyjmować. Zawsze podane są możliwe skutki uboczne i potencjalne interakcje z innymi lekami. Zdarza się, że dana cząsteczka ma też inne, niż pierwotnie zakładano, pozytywne działanie, ale jeżeli lekarz ją chce stosować, to musi opierać swoją decyzję na aktualnej wiedzy medycznej. Tak było w przypadku Viagry (Sildenafil), która początkowo była stosowana w pierwotnym nadciśnieniu płucnym, a z czasem stała się lekiem na zaburzenia erekcji. Użycie pojęcia ‘holistyczny’ to zabieg retoryczny - każda terapia ma leczyć całego pacjenta. Jest stosowana, by poprawić funkcjonowanie człowieka, a nie wybranych kawałków ciała.

Lekarz, doktor czy naturopata. Dobrze wiedzieć, z kim się ma do czynienia. Czy osoba doradzająca jak

leczyć nowotwory ma wykształcenie i doświadczenie w tej dziedzinie. Brak formalnego wykształcenia medycznego nie przekreśla porad takiej osoby, ale powinien wzbudzić czujność i spowodować, że jej słowa i poglądy będą weryfikowane szczególnie skrupulatnie. Niektórzy szarlatani bardzo lubią nazywać się doktorami lub specjalistami medycyny naturalnej, pomimo że nie jest to poparte tytułami naukowymi czy zawodowymi. Ale wzbudza zaufanie. Stosowanie słowa „medycyna” ma wywołać podobny efekt, pokazać, że jest to część nauki, pomimo, że nie ma z nią wiele wspólnego. Ci bardziej ostrożni działają odwrotnie. Nie nazywają swojego działania leczeniem, a jedynie informowaniem. Nie podają leków, ale jedynie zapewniają do nich dostęp. Robią to, by zabezpieczyć się przed ewentualnymi konsekwencjami prawnymi, a odpowiedzialność za skutek swoich działań przerzucić na pacjenta.

Naturalne i organiczne – to kolejna para słów-kłuczy, która powinna wzbudzić czujność. W przyrodzie znajdziemy naturalne toksyny, które zabijają szybko i skutecznie: rycynę (pochodzącą z rącznika pospolitego), botulinę (jad kiełbasiany wytwarzany przez bakterie), batrachotoksynę (na skórze żab z rodziny Dendrobatidae) i wiele, wiele innych. Wszystkie one występują całkowicie naturalnie, są w pełni organiczne, z wolnego wybiegu i bez GMO.

Tajemnicza energia i efekty kwantowe. Szarlatani często odwołują się do istnienia tajemniczych energii, których nikt nie jest w stanie wykryć i zmierzyć, ale według nich istnieją i działają. Niektórzy utożsamiają tę energię z pewnymi siłami duchowymi i ten rodzaj narracji jest w miarę bezpieczny, bo nie próbuje wyjaśniać zjawisk naukowych. Pozostaje opisem baśniowym, w który można wierzyć lub nie. Gorzej, kiedy istnieniem niewidzialnej energii lub zjawisk próbuje się tłumaczyć mechanizmy terapii, a w szczególności uzasadnić działanie różnego rodzaju urządzeń. Pojawiają się tam takie słowa kluczowe jak „biorezonans”, „naturalne częstotliwości”, „aura”, „efekty kwantowe”, „warunkowanie submolekularne”, „lampy plazmowe”, „strukturyzowana woda”, „pamięć wody” i wiele innych. Jak już wspomniałem, w tej dziedzinie fantazja nie zna granic. Są to jednak mądrze brzmiące słowa, wyrwane z kontekstu i użyte w celu nadania pozorów naukowości. Połączeniem duchowości i niewidzialnych sił fizycznych jest stosowanie słowa „kwantowy”. Zdaniem fizyków zajmujących się tą dziedziną, jest to jedynie zamiana słowa „magiczny” na „kwantowy”. Nadal nic nie wyjaśnia, ale brzmi poważnie. Jest to „przemeldowanie” spirytualizmu ze świata duchowości do dziedziny fizyki kwantowej. Wracając do maszyn opartych

o te tajemnicze energie, to kiedy próbuje się dojść do efektów i mechanizmów ich działania, okazuje się, że badań naukowych ich skuteczności brak, a zasada działania opiera się na zdyskredytowanych teoriach, dawno odesłanych do lamusa historii nauki. Do tego często operatorem takiej maszyny można zostać po bardzo krótkim kursie i wtedy do leczenia ludzi można przystąpić bez długich lat studiów i praktyki medycznej, posiadając jedynie kolorowy certyfikat.

Gdzie szukać pomocy

Na szczęście są naukowcy, którzy chcą popularyzować wiedzę i którym zależy na zdrowiu ludzi. Jedną z najnowszych godnych polecenia inicjatyw, która adresuje dużą część aspektów problemu pseudomedycyny, jest akcja informacyjna pod tytułem „A dowodzik jest?” [8]. Jej celem jest zachęcenie do weryfikowania informacji poprzez poszukiwanie dowodów naukowych, zwracanie uwagi na ich jakość oraz propagowanie umiejętności krytycznego myślenia i przybliżanie metodologii nauki. Jej organizatorami są twórcy portalu Mała Psychologia [13], członkowie Stowarzyszenia Rzecznicy Nauki [20] oraz rysowniczka Aleksandra Herzyk. Kampania prowadzona jest poprzez tworzenie infografik, bardzo popularnej metody prezentowania i dzielenia się wiedzą.

Witryna, która jest nakierowana przede wszystkim na informacje o szczepieniach to strona akcji *Zaszczep się wiedzą* [23]. Jest to rzetelne źródło informacji na temat szczepień, zasadą jest kierowanie czytelników do miarodajnych źródeł informacji na temat szczepień oraz opieranie się na prawdziwych autorytetach medycznych, które mają omawiać wyniki badań w zakresie swoich kompetencji, a nie serwować własne opinie. Unika się emocji, a skupia na informacji i faktach.

W Internecie istnieje wiele innych stron i blogów polskojęzycznych, które często odnoszą się do poruszanych problemów i czynnie walczą z pseudomedycyną i szarlatanami np. „To Tylko Teoria” Łukasza Sakowskiego [22] – autora coraz popularniejszego plebiscytu na Biologiczną Bzdurę Roku, „Mitologia Współczesna” Marcina Napiórkowskiego [9], „Sporothrix” Ewy Krawczyk [19] i wiele innych.

Z portali zagranicznych na pierwszym miejscu jest największa baza artykułów naukowych PubMed [15]. Znajdują się w niej abstrakty, a coraz częściej i pełne teksty, artykułów naukowych z dziedziny nauk biomedycznych i medycyny. Zawiera ona ponad 27 milionów rekordów artykułów naukowych od 1966 roku. Rokrocznie uzupełniana jest o 500 tysięcy

nowych wpisów. Jeżeli w tej bazie brakuje artykułu z opisem działania substancji polecanej jako lek, znaczy to, że nie ma danych o jej skuteczności. To powinno zapalić czerwoną lampkę alarmową. Jednak fakt, że w bazie znajdzie się pojedynczy artykuł wspierający pseudonaukowe twierdzenia, także nie przesądza o ich prawdziwości – czasem kolejne badania nie potwierdzają skuteczności, a niekiedy są to błędy systemu kontroli jakości badań w nauce i do bazy trafia „drapieżne czasopismo”.

Z powszechnie uznanych witryn zajmujących się tropieniem pseudonauki można polecić Science-Based Medicine [17], założoną przez Stevena Novellę, neurologa z Yale University. Na stronie znajdziemy artykuły dotyczące współczesnej medycyny, zawsze poparte publikacjami naukowymi. Inną witryną jest Quackwatch [16], założona przez Stephena Barretta, której podstawowym celem jest wyłapywanie, katalogowanie i obalanie wszelkich oszustw medycznych i podejrzanych terapii. Lista, która się tam znajduje jest przerażająco długa i to pokazuje na jak liczne oszustwa dają się złapać ludzie.

Wszystkie powyższe linki znajdują się na nowopowstającej polskojęzycznej stronie informacyjnej „Pseudomedycyna” [14].

Podsumowanie

Jedynie wiedza i edukacja są w stanie zatrzymać marsz pseudomedycyny. Naukowcy powinni wyjść do ludzi i pokazać, że ich badania mają sens i że przekładają się na nowe metody ratowania naszego zdrowia i życia. Trzeba wspierać edukację w naukach biologicznych, zachęcać ludzi do samodzielnego myślenia, uczyć ich metod krytycznego wnioskowania i języka angielskiego. I przede wszystkim pokazać, jak rozpoznać wroga.

Bibliografia

1. Beall J. Dangerous Predatory Publishers Threaten Medical Research. *Journal of Korean Medical Science*. 2016;31(10):1511-1513. doi:10.3346/jkms.2016.31.10.1511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4999390/>
2. Bessi A, Coletto M, Davidescu GA, Scala A, Caldarelli G, Quattrociocchi W. Science vs Conspiracy: Collective Narratives in the Age of Misinformation. Amblard F, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0118093. doi:10.1371/journal.pone.0118093. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338055/>
3. Bessi A, Zollo F, Del Vicario M, et al. Users Polarization on Facebook and Youtube. Preis T, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0159641. doi:10.1371/journal.pone.0159641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994967/>
4. Elon Musk: The man who sent his sports car into space, BBC News, 10 February 2018, <http://www.bbc.com/news/science-environment-42992143>
5. Fikcyjna ekspert redaktorem pism naukowych – prowokacja polskich naukowców, Nauka w Polsce 23.03.2017, <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,413564,fikcyjna-ekspert-redaktorem-pism-naukowych--prowokacja-polskich-naukowcow.html>
6. Grimes, David Robert (26 January 2016). "On the Viability of Conspiratorial Beliefs". *PLOS ONE*. 11 (1): e0147905. doi:10.1371/journal.pone.0147905. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26812482>
7. Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H, Oishi A, Tagashira H, Verho A, Holden J. International variations in primary care physician consultation time: asystematic review of 67 countries. *BMJ Open*. 2017 Nov 8;7(10):e017902. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017902. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695512/>
8. Kampania „A dowodzik jest?” <https://www.facebook.com/kampaniadowodzikjest>
9. Mitologia Współczesna <http://mitologiawspolczesna.pl/blog/>
10. „Następny proszę”, czyli lekarz rodzinny marzy o kwadransie dla pacjenta, Portal Rynek Zdrowia, 23 listopada 2017, <http://www.rynekzdrowia.pl/Finanse-i-zarzadzanie/Nastepny-prosze-czyli-lekarz-rodzinny-marzy-o-kwadransie-dla-pacjenta,178549,1.html>
11. Nagroda Nobla 2015 z medycyny i fizjologii https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/
12. Neil deGrasse Tyson cytat: <https://www.goodreads.com/quotes/340727-the-good-thing-about-science-is-that-it-s-true-whether>
13. Portal Mała Psychologia <https://www.mala-psychologia.eu/pytaj-o-dowody>
14. Pseudomedycyna.pl (w budowie) <http://www.pseudomedycyna.pl/>
15. PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
16. Quackwatch <https://www.quackwatch.org/>
17. Science-Based Medicine <https://sciencebasedmedicine.org/>
18. Sorokowski P, Kulczycki E, Sorokowska A, Pisanski K. Predatory journals recruit fake editor. *Nature*. 2017 Mar 22;543(7646):481-483. doi: 10.1038/543481a.
19. Sporothrix <https://sporothrix.wordpress.com/>
20. Stowarzyszenie Rzecznicy Nauki <http://rzecznicyнауki.pl/>
21. The Red Flags of Quackery v2 <http://sci-ence.org/red-flags2/>
22. To Tylko Teoria <http://www.totylkoteoria.pl/>
23. Zaszczep się wiedzą <http://zaszczepsiewiedza.pl/>



STRES, DEPRESJA, LEKI PRZECIWDEPRESYJNE A PLASTYCZNOŚĆ NEURONALNA

Irena Nalepa (Kraków)

Streszczenie

Każde doświadczenie odebrane przez ośrodkowy układ nerwowy (OUN) za pośrednictwem zmysłów wywołuje zmianę aktywności obwodów neuronalnych i wystąpienie zmiany zachowania. Aby do tego doszło, sygnał musi przejść przez błonę neuronalną. Innymi słowy, przebiegowa transmisja sygnału jest zasadniczą komponentą potrzebną do wyzwolenia plastyczności neuronalnej i zmian behawioralnych. Powszechnie przyjmuje się, że zmiany w OUN związane z depresją i efektami antydepresyjnymi wiążą się nie tylko ze zmianami poziomów monoaminergicznych neuroprzekaźników i ich receptorów w mózgu, ale także z daleko idącymi zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi. Teorie powstałe w ciągu ostatnich lat dostarczyły nowych danych dotyczących neurobiologii depresji i mechanizmów działania przeciwdepresyjnego, które biorą pod uwagę zmiany na poziomie komórkowym. Hipoteza neurotroficzna i neuroplastyczna depresji, zaproponowana kilkanaście lat temu, została poparta przez wiele klinicznych i podstawowych badań koncentrujących się na roli kaskad sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, które regulują plastyczność neuronalną. Reasumując, te dane wskazują na istnienie konwergencji mechanizmów stresu, depresji i neuroplastyczności, co może doprowadzić do identyfikacji nowych celów dla bardziej efektywnych strategii przeciwdepresyjnych.

Abstract

Various experiences received by the central nervous system (CNS) through the senses trigger changes in the activity of neuronal circuits and the occurrence of behavioral changes. It is clear that if any experience, perceived by central nervous system (CNS) through sensory pathways, triggers a change in neuronal function and in behavior, the signal must traverse a neuronal membrane. One can readily deduce that neuronal transmembrane signaling is a critical component of triggering neuronal plasticity and behavioral changes. It is widely accepted that changes underlying depression and antidepressant-like effects involve not only alteration in the levels of monoaminergic neurotransmitters and their cerebral receptors but also structural and functional changes. Emerging theories are providing new explanation about the neurobiology of depression and the mechanism of action of antidepressants based on cellular changes. The neurotrophic–neuroplasticity hypothesis of depression proposed a dozen or so years ago is now supported by many basic and clinical studies considered the role of intracellular signaling cascades that govern neuronal plasticity. In summary, these data show the convergence of mechanisms between stress, depression and neuroplasticity that may result in identification of novel targets for more efficacious treatment.

Plastyczność synaptyczna, neuroplastyczność, neuroadaptacja

Wprawdzie w tytule tego artykułu na pierwszym miejscu figuruje słowo „stres”, jednak trochę przewrotnie, zaczniemy naszą opowieść od krótkiego zdefiniowania pojęć dotyczących plastyczności neuronalnej, która niewątpliwie jest jedną z najbardziej fascynujących cech mózgu ssaków. Ta plastyczność to zdolność do modyfikowania funkcjonowania obwodów neuronalnych pod wpływem aktywności neuronów, generowanej w mózgu przez różnorodne doświadczenia, jakim podlegamy w toku interakcji

z otaczającym środowiskiem i na które jesteśmy wystawiani przez całe życie. W ten sposób dochodzi na przykład do modyfikowania myśli, uczuć, zachowania i postrzegania świata, w którym żyjemy. Różne doświadczenia życia codziennego, zarówno nabywanie wiedzy w czasie regularnych lekcji w okresie szkolnej edukacji, jak i różne mniej lub bardziej stresujące wydarzenia czy też przyjęcie substancji psychoaktywnej (np. leki psychotropowe, ale także dopalacze), mają wpływ na mózg, modyfikując aktywność i organizację określonego obwodu nerwowego. Główny mechanizm, umożliwiający „wykorzystanie” tych doświadczeń dla modyfikacji funkcji mózgu, opiera

się o modyfikacje transmisji synaptycznej i plastyczności synaptycznej zachodzącej w istniejących synapsach i już w ubiegłym stuleciu proponowano, że odgrywa ona zasadniczą rolę w zdolności mózgu do wbudowywania w trwałe ślady pamięciowe doświadczeń, które same szybko przemijają.

Rozróżniamy krótkotrwałą i długotrwałą plastyczność synaptyczną. Krótkotrwała plastyczność synaptyczna została pierwotnie opisana i rozważana jako ważna dla behawioralnych reakcji prostych organizmów, takich jak *Aplysia*. Jest to rodzaj ślimaka morskiego, który zdobył sławę jako model do badań molekularnego mechanizmu uczenia się i tworzenia pamięci prowadzonych przez Erica R. Kandela, biochemika i biofizyka, który za badania nad pamięcią dostał Nagrodę Nobla z medycyny i fizjologii w 2000 roku (wraz z A. Carlssonem i P. Greengardem). Okazało się jednak, że jest ona równie ważna dla funkcjonowania mózgu ssaków. Konsekwencją zjawiska krótkotrwałej plastyczności synaptycznej jest jej wpływ na przetwarzanie informacji dla odpowiedniego funkcjonowania synaps, którym pozwala działać jak swojego rodzaju „filtry” o szerokim zakresie właściwości.

Jednym z podstawowych przejawów długotrwałej plastyczności synaptycznej jest długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long term potentiation* – LTP). Znane jest także zjawisko odwrotne do LTP, a mianowicie długotrwałe osłabienie synaptyczne (LTD, ang. *long-term depression*), które charakteryzuje się spadkiem przekazywania sygnału pomiędzy neuronami. Podczas gdy LTP związane jest z silnym napływem jonów wapniowych do komórki i aktywacją kinaz białkowych, to LTD związane jest z niewielkim napływem jonów wapnia i aktywacją fosfataz. Procesy LTP i LTD zostały opisane dokładniej w artykule Joanny Sowy i Grzegorza Hessa [18]. Zjawisko LTP uznawane jest za model neuronalnych procesów leżących u podłoża pamięci i uczenia. Jednak wyniki licznych badań prowadzonych w wielu laboratoriach na świecie wyraźnie pokazują, że występowanie LTP i LTD nie jest ograniczone do procesów pamięciowych. Zjawiska te leżą u podłoża zmian neuroadaptacyjnych w mózgu [19], które w konsekwencji umożliwiają nam przeżycie w otaczającym świecie.

Zjawisko plastyczności synaptycznej nie ogranicza się do synapsy i ma szeroki zasięg, zachodzi na różnych etapach transmisji sygnału i obejmuje całe obwody neuronalne mózgu. Opisano wiele form plastyczności neuronalnej, która między innymi odgrywa kluczową rolę na wczesnych etapach rozwoju organizmu, gdy tworzenie nowych połączeń

synaptycznych jest szczególnie nasilone. Więcej na temat różnych rodzajów neuroplastyczności można znaleźć w jednym z zeszytów archiwalnego tomu *Wszechświata*, w artykule Katarzyny Chorążkiej [5]. W konsekwencji zjawiska neuroplastyczności dochodzi do różnego rodzaju zmian adaptacyjnych. W procesach neuroadaptacji zaangażowanych jest wiele mechanizmów neurochemicznych, biochemicznych, komórkowych i molekularnych. Stąd termin „neuroadaptacja” jest pojęciem szerokim i obejmuje zarówno zmiany w uwalnianiu neuroprzekazników, jak i modyfikacje wewnątrzkomórkowych kaskad sygnałowych oraz pojawiające się w następstwie modulacje ekspresji genów. Obok zmiany liczby i siły połączeń synaptycznych i modelowania architektury dendrytów i aksonów, zalicza się tutaj także powstawanie nowych neuronów, które wbrew temu, co dawniej sądzono pojawiają się jednak w kilku określonych rejonach mózgu.

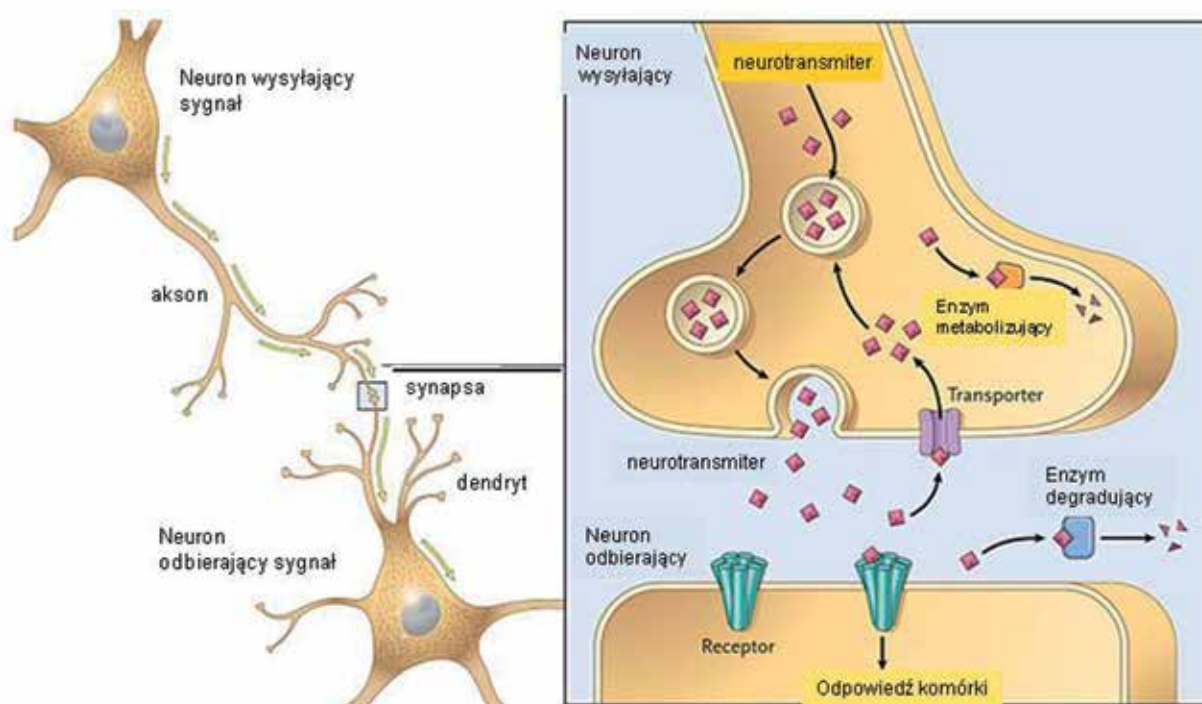
Synapsa i dalsze losy przekazywanej informacji

Praktycznie w każdej badanej synapsie neuronalnej, począwszy od prostych organizmów bezkręgowców aż po skomplikowane ssaki, obserwowane są liczne formy krótkotrwałej plastyczności synaptycznej, trwające od milisekund do kilku minut [4]. Odgrywają one ważną rolę w krótkotrwałych adaptacjach w wyniku zadziałania bodźców czuciowych, w przejściowych zmianach behawioralnych i niektórych formach pamięci. Większość odmian krótkotrwałej plastyczności synaptycznej jest wyzwalana przez krótkie zmiany potencjału błonowego, czyli miejscowe zmiany właściwości elektrycznych błony neuronu. W konsekwencji zadziałania bodźca dochodzi do depolaryzacji – zmiany potencjału błonowego z ujemnego na dodatni. Gdy fala depolaryzacyjna dotrze do zakończeń aksonu, natrafia na synapsę – miejsce maksymalnego zbliżenia z następnym neuronem. W zależności od sposobu przekazania sygnału przez synapsę wyróżnia się synapsy chemiczne i elektryczne. W synapsie chemicznej między neuronami występuje wąska szczelina synaptyczna, a przewodzenie jest jednokierunkowe – od neuronu presynaptycznego do neuronu zlokalizowanego postsynaptycznie. W synapsie elektrycznej błony synaptyczne ściśle do siebie przylegają, a przewodzenie ma charakter dwukierunkowy. Informacja z neuronu do neuronu jest przekazywana praktycznie bez żadnego opóźnienia. W synapsach tego typu każdy z tworzących je neuronów może być zarówno post-, jak i presynaptyczny. Takie procesowanie informacji w synapsie elektrycznej jest często modelowane przez fizyków,

elektrotechników i automatyków, a następnie wykorzystywane do budowy interfejsów mózg-komputer [13], które mogą znaleźć zastosowanie w różnego rodzaju protezach.

W synapsie chemicznej depolaryzacja błony presynaptycznej w zakończeniach aksonu powoduje otwarcie kanałów wapniowych i wniknięcie jonów Ca^{2+} do komórki. Ten wzrost poziomu wapnia uruchamia procesy biochemiczne, które leżą u podstaw egzocytozy, procesu umożliwiającego wydzielenie do szczeliny synaptycznej substancji przekąźnikowej (neuroprzekąźnika). Z kolei neuroprzekąźnik wiąże się ze swoimi receptorami w błonie postsynaptycznej następnej komórki nerwowej, powodując zmianę polaryzacji błony. Depolaryzacja może wywołać powstanie potencjału czynnościowego, który będzie się przemieszczał dalej [Ryc. 1]. W synapsach chemicznych sygnał elektryczny zostaje zamieniony w chemiczny.

pierwszych należy acetylocholina, katecholaminy (adrenalina, noradrenalina, dopamina), serotonina i kwas glutaminowy. Natomiast neuroprzekąźnikami hamującymi są kwas γ -aminomasłowy (GABA) i glicyna. Sygnał chemiczny – informacja niesiona przy pomocy cząsteczek neurotransmitera, uruchamia tak zwaną „powolną transmisję synaptyczną”, która w przeciwieństwie do szybkiej transmisji synaptycznej (drogą synaps elektrycznych), wymaga więcej czasu dla osiągnięcia efektywności przekazu. Określenie „powolna transmisja synaptyczna” zostało przytoczone przez Komitet Noblowski, który za badania tego procesu nagroził Nagrodą Nobla neurobiologa Paula Greengarda wraz ze wspomnianym już w tym artykule E. Kandel i A. Carlssonem. Badania każdego z nich umożliwiły powstanie określonych leków psychoaktywnych. Paul Greengard przyczynił się do opracowania nowej generacji leków stosowanych w leczeniu schizofrenii oraz uzależnień.



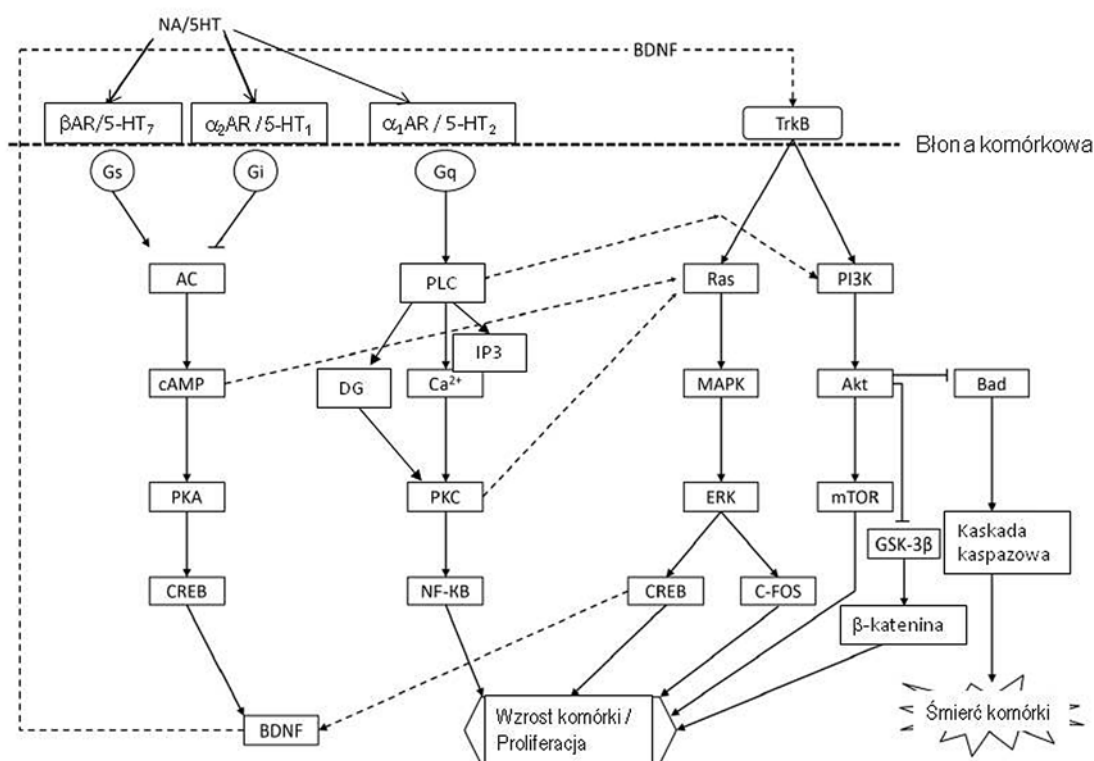
Ryc. 1. Neurotransmisja w obrębie neuronów mózgu. Po lewej: Przekazywanie impulsu nerwowego – wędrującego potencjału czynnościowego. Gdy fala depolaryzacyjna, przesuując się wzdłuż neuronu (strzałki) dotrze do zakończeń aksonu (neuronu presynaptycznego), natrafia na synapsę – połączenie (miejsce maksymalnego zbliżenia) z następnym (postsynaptycznym) neuronem. Po prawej: Synapsa w powiększeniu. W synapsach chemicznych sygnał elektryczny zostaje zamieniony w chemiczny. Neuroprzekąźniki (= neurotransmitery) w mózgu są używane do przekazywania wiadomości z jednego neuronu do drugiego. Neuroprzekąźniki są umieszczone w pęcherzykach (różowe prostokąty) w neuronie presynaptycznym i są uwalniane do szczeliny synaptycznej zlokalizowanej między neuronem presynaptycznym i postsynaptycznym. Neurotransmitery wiążą się do receptorów neuronu postsynaptycznego i je aktywują lub hamują. Po odebraniu wiadomości receptor postsynaptyczny uwalnia neurotransmitter z powrotem do synapsy, gdzie może on zostać ponownie pobrany przez neuron presynaptyczny w procesie zwanym pobieraniem zwrotnym. Dzieje się to przy udziale specyficznych białek nazywanych transporterami. Neuroprzekąźniki mogą być następnie metabolizowane lub przepakowywane do pęcherzyków synaptycznych i ponownie wykorzystywane. Źródło ryciny: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Generic_Neurotransmitter_System.jpg (zmodyfikowano).

Uwalniane do przestrzeni synaptycznej neuroprzekąźniki (neurotransmitery) mogą mieć charakter pobudzający lub hamujący, co zależy także od receptorów błonowych na które oddziałują. Do tych

Zazwyczaj jeden neuroprzekąźnik może przekazywać informację przez wiele receptorów o różnej specyfice działania. Wśród receptorów błonowych rozróżniamy receptory jonotropowe, receptory

metabotropowe oraz receptory związane z wewnętrzną, enzymatyczną aktywnością kinazy tyrozyny. Te rodziny receptorów cechuje zróżnicowany pomiędzy rodzinami ale charakterystyczny w obrębie danej rodziny schemat budowy. Receptory jonotropowe, bezpośrednio związane z kanałem jonowym przekazują sygnał w ciągu milisekund. Receptory metabotropowe (GPCR) związane z białkiem G są wolniejsze i potrzebują sekund aby ich stymulacja (w wyniku zadziałania agonisty) wywołała określoną reakcję w komórce. Jeszcze wolniejsze są receptory związane z kinazami (RTK), odpowiedź komórkowa na ich sygnał osiąga wartości maksymalne dopiero po kilku minutach. Najwolniejsze są receptory wewnątrzkomórkowe których efekt pobudzenia występuje w ciągu godzin lub nawet dni [1].

Gdy neuroprzebieżnik (ligand) zwiąże się z receptorem dochodzi do wykrycia sygnału i przekazania informacji przez błonę plazmatyczną. Inicjuje to kaskadę reakcji (kaskadę sygnałów) we wnętrzu komórki, indukując zmiany prowadzące do różnicowania i wzrostu oraz jeszcze innych procesów w zależności od rodzaju komórki [Ryc. 2]. Efekt działania neuroprzebieżnika zależy przede wszystkim od jego receptora. W przypadku receptorów jonotropowych (niepokazane na Ryc. 2), które są połączone bezpośrednio z kanałami jonowymi, dochodzi do zmian konformacyjnych, które skutkują otwarciem kanału jonowego co umożliwia napływ jonów, kationów (wapnia Ca^{2+} , sodu Na^+ , potasu K^+) lub anionów chlorkowych (Cl^-). Taki system komunikacji mogą uruchamiać tylko niektóre hormony i neuroprzebieżniki, takie jak acetylo-



Ryc. 2. Schemat wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych i kluczowe molekuly o charakterze neuroprotekcijnym lub neurotoksycznym, zaangażowane w neuroplastyczność indukowaną lekiem (lekiem przeciwdepresyjnym, litem, itp.). Informacja dostarczona przez noradrenalinę (NA) lub serotoninę (5-HT) stymuluje odpowiednio receptor β -adrenergiczny (β AR) lub serotoniniowy, 5-HT₇, i poprzez białko Gs aktywuje szlak: cyklazaadenylinowa (AC) – cykliczny AMP (cAMP) – białkowa kinaza A (PKA) i czynnik transkrypcyjny CREB (ang. cAMP response element-bindingprotein), który moduluje ekspresję wielu genów, między innymi także czynnik troficzny pochodzenia mózgowego (BDNF). NA działając poprzez receptor α 2-adrenergiczny (α 2AR) a 5-HT przez receptor 5-HT₁ i białko G(i) powodują zahamowanie szlaku cAMP. Z kolei stymulacja receptora α 1-adrenergicznego (α 1AR) oraz serotoniniowego 5-HT₂ aktywuje białko G(q), fosfolipazę C typu β i wtórne przekazyńniki trifosforan inozytolu (IP₃), diacyloglicerol (DG) oraz prowadzi do podwyższenia wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapniowych i aktywacji białkowej kinazy C (PKC). Układy monoaminergiczne wywierają wpływ na ekspresję BDNF głównie poprzez kaskadę cAMP. Z kolei BDNF działając poprzez receptor TrkB o aktywności kinazy tyrozynowej może modulować neurony poprzez kaskadę sygnałową obejmującą białko Ras i zasocjowane z mikrotubulami kinazy MAPK, fosfatydyloinozytolo-3 kinazę (PI3K) i serynowo-treoninową kinazę Akt (zwaną także białkową kinazą B). Te szlaki sygnałowe kontrolują różne aspekty funkcjonowania komórki. Zaktywowana Akt hamuje pro-apoptyczne białko Bad i kaskadę kaspaz oraz kinazę GSK-3 i w konsekwencji odgrywa rolę w promowaniu procesów pro-życiowych. Badania przedkliniczne i kliniczne pokazują, że BDNF i komponenty szlaków Ras-MAPK i PI3K-Akt są osłabiane przez stres, natomiast podwyższone przez podawanie LP. W jądrze komórkowym (niepokazane na rycinie) dochodzi do konwergencji informacji niesionych przez różne szlaki sygnałowe i do modulowania ekspresji genów, a w następstwie do „decyzji”, które z białek komórkowych będą syntetyzowane. ERK – kinazy regulowane zewnątrzkomórkowym sygnałem (ang. extracellular signal regulated kinase); MAPK – MAP kinaza; GSK-3 α/β – białkowa kinaza GSK-3; mTOR – kinaza, ang. mammalian target of rapamycin; NF-kappa B i c-FOS – czynniki transkrypcyjne. Za: Brand i wsp. 2015 [3] (zmodyfikowano).

cholina, serotonina, kwas γ -aminomasłowy (GABA), kwas glutaminowy oraz nukleotydy purynergiczne. Z kolei przekazywanie sygnałów z GPCR na wewnątrzkomórkowy system efektorowy dokonuje się z udziałem „pośredników”, których charakter zależy od typu receptora. W przypadku GPCR takimi pośrednikami są trój-podjednostkowe białka G, które obejmują 4 główne typy białek: Gs (stymulujące cyklazę adenylanową), Gi/o (hamujące cyklazę adenylanową), Gq (aktywujące fosfolipazę C typu β) i G12/13 (aktywujące małe białka Rho). Na **Ryc. 2** przedstawiono szlaki wewnątrzkomórkowego przekazu pobudzanego przy udziale poszczególnych białek G. Należy zwrócić uwagę, że sygnał przekazywany drogą GPCR jest transmitowany według podobnego schematu przez kolejne poziomy białek wewnątrzkomórkowych i ulega w ten sposób wzmocnieniu. Pierwszy poziom to białka G, potem enzymy (AC i PLC) generujące wtóre przekazy (cAMP, IP3 i DG), następnie białkowe kinazy (PKA i PKC) oraz czynniki transkrypcyjne. Do integracji sygnału dochodzi w jądrze komórkowym. Zagadnienia te zostały szczegółowo opisane w rozdziale książki autorstwa Jolanty Barańskiej i Ireny Nalepa [1]. Agonistami GPCR są związki o charakterze przekazy chemicznych, takich jak wiele hormonów, neuroprzekazy i nukleotydów. Receptory tego typu mogą być także pobudzane przez oddziaływanie bodźców fizycznych (np. bodźce czuciowe) lub sygnał świetlny odbierany przez receptor światła rodopsynę. GPCR stanowią największą i najbardziej różnorodną grupę receptorów błonowych występujących w przyrodzie i co zasługuje na szczególne podkreślenie, są celem dla wielu leków psychotropowych i kardiologicznych stosowanych obecnie w klinice.

Obecnie wiadomo, że ten sam neuroprzekazy, np. serotonina lub acetylocholina, jest zdolny do wiązania się zarówno do receptorów metabotropowych, jak i do jonotropowych, a także do różnych podtypów określonych receptorów metabotropowych. Na przykład noradrenalina może aktywować zarówno receptory β -adrenergiczne związane ze stymulacją cyklicznego AMP (1), jak i α_2 -adrenergiczne hamujące tworzenie cyklicznego AMP, a także receptory α_1 -adrenergiczne, związane z generacją trifosforanu inozytolu i diacyloglicerolu oraz wzrostem wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapniowych [**Ryc. 2**]. A więc różne receptory rozpoznające ten sam ligand mogą uruchamiać odmienne szlaki sygnałowe i być odpowiedzialne za regulację często przeciwstawnych funkcji życiowych organizmu.

Z kolei rodzina receptorów RTK obejmuje receptory dla tak zróżnicowanych substancji sygnałowych

jak hormony peptydowe (insulina, hormon wzrostu), cytokiny i różnorodne czynniki wzrostu, włączając czynniki wzrostu pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF). RTK są związane z aktywacją kinaz tyrozynowych i przekazują sygnał przez odmienne (niż GPCR) wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe [**Ryc. 2**].

Leki „wykorzystują” powolną transmisję synaptyczną

Układy monoaminergiczne i ich neurotransmitery: noradrenalina, serotonina, dopamina, a także część z ich receptorów typu GPCR, odegrały wielką rolę w rozwoju farmakoterapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. W ciągu ubiegłych 60 lat pojawiły się różne kategorie leków przeciwdepresyjnych (LP), z których pierwsze zostały odkryte przypadkowo. Wszystkie one działają na mózg modulując układy monoaminergiczne. Obserwacja, że te leki u większości pacjentów cierpiących na depresję usuwają objawy schorzenia, stała się przyczynkiem do monoaminergicznej hipotezy depresji, która zakładała, że przyczyną schorzenia są deficyty w poziomach noradrenaliny i serotoniny w synapsach. Stąd większość znanych i obecnie stosowanych LP działa w oparciu o podwyższenie poziomu monoamin bądź poprzez hamowanie doneuronalnego wychwytu zwrotnego, bądź też przez hamowanie enzymów katabolizujących monoaminy.

Począwszy od lat 90. ubiegłego stulecia obserwuje się intensywny rozwój badań nad molekularnymi efektami stosowania LP, koncentrującymi się na przekazy komórkowym poniżej receptora, generując nowe teorie dotyczące patogenezy depresji i działania LP [20] oraz wskazując nowe elementy wewnątrzkomórkowych kaskad sygnałowych jako potencjalne cele dla nowych terapii przeciwdepresyjnych [10]. Badania te pokazują wiele punktów stycznych dla mechanizmów działania LP i neuroplastyczności. Wyniki badań pokazują także, że stres wywiera ogromny wpływ na mechanizmy neuroplastyczności. W ciągu ostatnich lat staje się więc coraz bardziej oczywiste, że istnieje wyraźny związek pomiędzy efektami stresu, patogenezą depresji, działaniem LP a mechanizmami neuroplastyczności [15].

Neuroanatomiczne korelaty depresji

Dzięki prowadzonym w okresie ostatnich kilkunastu lat szeroko zakrojonym badaniom z wykorzystaniem metod neuroobrazowania, udało się określić obszary mózgu szczególnie zaangażowane w pato-

genezie depresji. Jednym z elementów endofenotypowego wzorca (patrz **Tab. 1**) ciężkich zaburzeń depresyjnych (ang. *major depressive disorder*; *MDD*; w nazewnictwie polskim określenia używane zamiennie: depresja endogenna, choroba afektywna jednobiegunowa, ChAJ) jest upośledzenie funkcji poznawczych, a jedno z kryteriów diagnostycznych tego schorzenia zostało sformułowane jako „osłabiona zdolność do myślenia i/lub koncentracji”. Pacjenci często skarżą się na trudności w wykonywaniu codziennych zadań wymagających od nich zaangażowania funkcji poznawczych, koncentracji i uwagi. Z testów obrazowania mózgu przeprowadzonych u ludzi zdrowych i zwierząt wynika, że w procesach koncentracji i uwagi zaangażowany jest szczególnie region mózgu określany jako grzbieto-wo-boczna kora przedczołowa (dlPFC). Faktycznie, w badaniach pośmiertnych mózgu ludzi z ChAJ stwierdzono morfologiczne i biochemiczne anomalie w regionie dlPFC, takie jak spadek gęstości i redukcja wielkości neuronów oraz deficyty w unerwieniu GABA-ergicznym [16]. W ChAJ obserwuje się także deficyty pamięci deklaratywnej, która zależy również od sprawnego funkcjonowania hipokampa oraz przyśrodkowego płata skroniowego. U pacjentów z ChAJ opisywano atrofię hipokampa oraz zredukowane rozmiary neuronów i zmniejszoną objętość neuropilu (patrz „Pomocnik”), a także obniżoną

ekspresję genów kodujących białka synaptyczne [7]. Wprawdzie nie wyjaśniono dotychczas czy te zmiany w reprezentacji hipokampa są wynikiem kumulacji powtarzających się epizodów depresji czy też można je traktować jako swoisty marker podatności na nawroty schorzenia, jednak zaburzone funkcjonowanie hipokampa, w tym upośledzona zdolność do neuroplastyczności może uczestniczyć w wielu aspektach depresji. Oprócz niewątpliwego zaangażowania w procesie pamięci deklaratywnej, hipokamp jest także kluczowym modulatorem aktywności kory przedczołowej (PFC) i wraz z dlFPC pełni rolę regulatora tego rodzaju pamięci. Do hipokampa docierają projekcje z pnia mózgu zawierające zawierające noradrenalinę (NA), dopaminę (DA) i serotoninę (5-HT), mogące odgrywać ważną rolę w odpowiedzi na nowości otoczenia. Szczególnie interesująca jest koncepcja istnienia funkcjonalnej pętli hipokamp – brzuszny obszar nakrywki (VTA) w kontekście formowania pamięci długotrwałej z nowych informacji docierających do hipokampa. Badania Lismana i Grace’a [8] pokazują, że pośrednia projekcja pobudzeniowa od hipokampa poprzez podporę (ang. *subiculum*), jądro półleżące przegrody (ang. *nucleus accumbens*) i brzuszny obszar gałki bladej (ang. *ventral pallidum*) do VTA ma kluczowe znaczenie dla koordynacji aktywności neuronów w VTA w odpowiedzi na nowe doświadczenia. Neurony zlokalizowane

Tabela 1. „Pomocnik” – przydatne wyjaśnienie pojęć używanych w tekście.

Agonista – w farmakologii substancja łącząca się z receptorem i powodująca reakcję w komórce

Anhedonia – brak lub utrata zdolności odczuwania przyjemności (zarówno zmysłowej, cielesnej jak i emocjonalnej, intelektualnej czy duchowej) oraz radości.

Antagonista – łączy się z receptorem i blokuje go bez wywoływania reakcji. Antagonista może zablokować receptor także przed aktywowaniem go przez agonistę i nie dopuścić agonisty do wywołania reakcji.

Endofenotyp – fenotyp pośredni, określa kliniczny marker choroby (zaburzenia). W psychiatrii endofenotypami mogą być odmienności neurofizjologiczne, neuropsychologiczne, biochemiczne, endokrynne.

Epigenetyka i mechanizmy epigenetyczne – nauka zajmująca się badaniem zmian ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA. Ekspresja ta może być modyfikowana przez czynniki zewnętrzne i podlegać dziedziczeniu. Mechanizmy epigenetyczne obejmują: metylację DNA, modyfikacje histonów, wyciszanie genów oparte o miRNA. (https://pl.wikipedia.org/wiki/Epigenetyka#Mechanizmy_epigenetyczne)

Monoaminergiczne neuroprzebieżniki – neurotransmitery o strukturze chemicznej monoamin, należą do nich noradrenalina, adrenalina, dopamina i serotonina

Neurogeneza – proces powstawania nowych komórek nerwowych

Neuropil – inaczej pilsń nerwowa, ogólne określenie obszarów układu nerwowego złożonych z nitkowatych, aksonów, dendrytów i wypustek komórek glejowych, tworzących razem gęstą strukturę przypominającą pilsń, charakteryzującą się występowaniem licznych synaps

Pamięć deklaratywna – jeden z rodzajów pamięci długotrwałej, wyróżniany obok pamięci niedeklaratywnej.

W literaturze przedmiotu obecne jest także pojęcie „pamięć jawna” lub „pamięć świadoma”, jako synonim pamięci deklaratywnej. Dzieje się tak, ponieważ dane z pamięci deklaratywnej mogą być stosunkowo łatwo wydobyte i uświadomione w odróżnieniu od danych gromadzonych przez pamięć niedeklaratywną („pamięć nieświadomą” lub „pamięć niejawną”).

Proliferacja – namnażanie komórek nerwowych

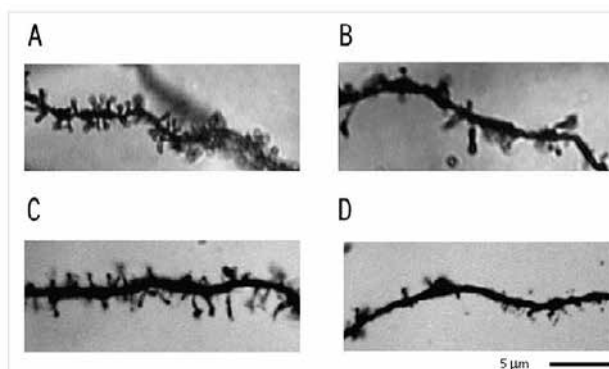
w VTA są szczególnie bogate w dopaminę. Zaburzone funkcjonowanie hipokampa może prowadzić do osłabienia tonicznej aktywności neuronów dopaminowych i w konsekwencji doprowadzić do anhedonii (patrz **Tab. 1**), która również jest jednym z markerów depresji. Ponadto hipokamp poprzez projekcje neuronalne do podwzgórza odgrywa również rolę jako źródło negatywnej modulacji osi podwzgórza-przysadka-nadnercza (HPA), która u pacjentów z ChAJ bywa nadmiernie aktywna.

Stres oddziałuje na neuroplastyczność

Wpływ stresu na neuroplastyczność zaznacza się szczególnie w tych regionach mózgu, których funkcjonowanie jest zaburzone w depresji. Biorąc pod uwagę obserwowany w klinice związek pomiędzy stresem a depresją i ich interakcje z mechanizmami neuroplastyczności nasuwa się wniosek, że stres jest jednym z czynników odgrywających rolę w etiologii depresji. Efekty stresu na ośrodkowy układ nerwowy są zróżnicowane w zależności od długości czasu oddziaływania i natężenia bodźca stresowego. Przejściowy stres o średnim natężeniu ma wręcz pozytywne działanie na kondycję naszego umysłu, zwiększając efektywność uczenia i częstokroć wzmacniając pamięć. Zupełnie odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku chronicznego i nasilonego stresu, który jak obserwowano w modelach zwierzęcych, zdecydowanie zakłóca zależną od hipokampa pamięć strachu warunkowanego kontekstem. Takie same efekty wywołuje przedłużone podawanie wysokich dawek glikokortykoidów. Analogiczne obserwacje poczyniono u ludzi, u których po długotrwałej terapii glikokortykoidami dochodziło do deficytów pamięci deklaratywnej.

Jak wspomniano już w tym artykule, LTP jest ważną składową mechanizmu formowania pamięci zależnej od hipokampa (opisanej powyżej). U gryzoni laboratoryjnych nasilony stres uszkadza proces LTP, natomiast nasila proces LTD. To działanie stresu jest wyraźnie związane z poziomem glikokortykoidów, które są produkowane i uwalniane w wyniku zadziałania stresu i wyniku aktywacji osi HPA. Więcej na ten temat Czytelnik może znaleźć w artykule Bogusławy Budziszewskiej [2]. Krążące w krwioobiegu glikokortykoidy powodują efekty analogiczne do efektów stresu: niski poziom glikokortykoidów wzmacnia, a wysoki poziom osłabia LTP. Długotrwały stres lub długotrwała ekspozycja na glikokortykoidy uszkadza neuroplastyczność hipokampa na poziomie jego morfologii, prowadząc do atrofii, zaniku i obkurczania szczytowych dendrytów neuronów hipokampa oraz

do zahamowania hipokampalnej neurogenezy. Podobnie upośledzana przez stres jest neuroplastyczność kory przedczołowej [**Ryc. 3**]. Natomiast przeciwnastawne zmiany obserwuje się w innym rejonie mózgu, w ciele migdałowatym (amygdala), którego rozmiar i aktywność są podwyższone w depresji. W ślad za hyperaktywnością amygdala zależne od niego procesy są również nasilone. Na przykład u szczurów laboratoryjnych chroniczny stres wzmacnia zależne od ciała migdałowatego nabywanie reakcji strachu i ogólnie reakcje lękowe zwierząt w różnych testach laboratoryjnych są wzmożone.



Ryc. 3. Chroniczny stres powoduje redukcję ilości kolców dendrytycznych. Stres izolacji społecznej trwający 8 tygodni wywołał znaczną redukcję kolców dendrytycznych neuronów w mPFC (panele górne) i hipokampie (panele dolne) u stresowanych szczurów (B, D) w porównaniu do kontroli (A, C). Skala 5 μ m. Za: Silva-Gomez i wsp. 2003 [17].

Molekularne i komórkowe szlaki neuroplastyczności a oddziaływanie leków przeciwdepresyjnych

Mechanizmy zaangażowane w zjawiskach synaptycznej i morfologicznej plastyczności były intensywnie badane głównie w kontekście procesów pamięci i uczenia. Kolejne badania dostarczyły wyników wskazujących na nakładanie się mechanizmów komórkowych plastyczności synaptycznej oraz zmian molekularnych i komórkowych wywołanych przez leczenie przeciwdepresyjne. Jeśli efekty stresu na mechanizmy neuroplastyczności przyczyniają się do patogenezy depresji, można oczekiwać, że leki przeciwdepresyjne będą miały wpływ na te same mechanizmy. Istnieją dowody, że tak właśnie jest w rzeczywistości. Dotychczas w niewielu badaniach analizowano wpływ terapii przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze u człowieka bez depresji, po prostu z powodu problemów etycznych, które towarzyszyłyby przewlekłemu podawaniu leku przeciwdepresyjnego osobom zdrowym. Jednak istnieją nieliczne badania sugerujące poprawę pamięci i funkcji poznawczych po przewlekłym leczeniu fluoksetyną pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [15].

O wiele więcej informacji dostarczyły badania na modelach zwierząt laboratoryjnych, które wskazują, że LP modulują i indukują neuroplastyczność. Stwierdzono, że chronicznie stosowana terapia elektrowstrząsowa (ECS) oraz LP zwiększają LTP, a także poprawiają pamięć przestrzenną. Przewlekłe podawanie niektórych LP (z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny, SSRI) odwraca wywołane stresem upośledzenie LTP lub wzmocnienie LTD w PFC i hipokampie. Podsumowując, te badania pokazują, że przewlekłe leczenie przeciwdepresyjne zwiększa plastyczność komórkową w hipokampie i przyśrodkowej korze przedczołowej (mPFC) i może tam przeciwdziałać zmianom wywoływanym przez stres [14]. Oprócz poprawy funkcjonalnej neuroplastyczności, LP mogą indukować plastyczność strukturalną, jak obserwowano na kilku różnych poziomach, i wywoływać wzrost liczby synaps, kolców dendrytycznych i dendrytów, a nawet liczby komórek. Ponadto podawane przewlekłe LP powodują nasilenie neurogenezy (patrz Tab. 1) w dorosłym hipokampie. Co ciekawe efekt ten obserwuje się po stosowaniu różnych klas LP, w tym SSRI, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI), inhibitorów MAO (IMAO), atypowych leków przeciwdepresyjnych i ECS. Neurogenne działanie LP pojawia się dopiero po długotrwałym leczeniu (14–21 dni), za wyjątkiem ECS, który zwiększa neurogenezę po 3 dniach od pojedynczego podania. LP działają na różne aspekty neurogenezy, zwiększają proliferację (patrz **Tab. 1**) i przeżywanie nowopowstałych neuronów. Neurogeneza jest podwyższana w wyniku aktywacji kaskady cAMP-CREB (patrz **Ryc. 2**), co implikuje udział tej ścieżki w neurogenym działaniu LP. Również BDNF jest niezbędny dla indukowanego przez LP nasilenia przeżywania nowych neuronów, natomiast nie dla efektu nasilenia proliferacji komórek.

Obecnie wiemy, że LP oddziałują pozytywnie na szlaki sygnałowe związane z neuroplastycznością, a najwięcej danych dotyczy szlaku sygnałowego związanego z cAMP [14, 15]. Długotrwałe podawanie LP podwyższa poziom ekspresji różnych elementów przekazujących sygnał szlakiem cAMP (patrz **Ryc. 2**), w tym dochodzi do nasilenia sprzężenia podjednostki α białka Gs z AC w hipokampie oraz PFC. Wzrasta również poziom PKA, i to we frakcji jądrowej, co sugeruje udział tej kinazy w nasilaniu fosforylacji czynnika transkrypcyjnego CREB, co opisywano po stosowaniu LP. Ponadto LP prowadzą do nasilenia interakcji pomiędzy wewnątrzkomórkowymi szlakami sygnałowymi pobudzanymi przez receptory α_1 -adrenergiczne i β -adrenergiczne i do

wzmocnienia tak zwanej „ α_1 potencjalizacji odpowiedzi β receptorów” [12], co dodatkowo „wzmocnia” szlak cAMP.

Wiadomo też, że różne kinazy białkowe pobudzone przez inne (niż cAMP) szlaki sygnałowe są zaangażowane w efekty wywoływanych przez chroniczne podawanie LP. Wśród nich są: kinaza zależna od wapnia i kalmoduliny (CaMKII), kaskada kinaz MAPK (kinazy aktywowane miogenami, ang. *mitogen-activated protein kinases*) włącznie z kinazami ERK (kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym, ang. *extracellular signal-regulated kinases*). Te kinazy mają wpływ na ekspresję genów, podziały, różnicowanie i apoptozę komórek, są więc także zaangażowane w różne formy długofalowej neuroplastyczności. Jednak wyniki badań dotyczące efektów LP wywieranych na ich aktywność i fosforylację nie są spójne. Na podkreślenie zasługuje fakt, że te kinazy leżą na szlaku BDNF (patrz **Ryc. 2**), którego ekspresja jest podwyższana przez LP i odgrywa zasadniczą rolę w neuroplastyczności.

Wszystkie powyżej przywołane efekty LP, które zostały odkryte głównie w ciągu ostatniego trzydziestolecia, doprowadziły do zmiany poglądów i zaproponowania „neurotroficznej i neuroplastycznej hipotezy depresji”, która zakłada, że głównym czynnikiem patogenetycznym depresji jest uszkodzenie neuroplastyczności, w którym ważnym czynnikiem sprawczym jest chroniczny stres, podczas gdy chroniczne podawanie LP działają, przynajmniej częściowo, łagodząc skutki upośledzenia mechanizmów neuroplastyczności i wspomagają działanie czynników neurotroficznych. Nieodzwonne są jednak dalsze badania by w pełni potwierdzić słuszność tej hipotezy. Jak każda, również i ta hipoteza okazała się mieć swoje ograniczenia, między innymi dlatego, iż CREB i BDNF uczestniczą w różnych formach neuroplastyczności, nie tylko w tej indukowanej przez LP. Poza tym ich rola nie jest ograniczona jedynie do hipokampa i PFC, a zmiany neuroplastyczności w pewnych rejonach mózgu wywoływały pro-depresyjne efekty, ten temat wymagałby osobnego opracowania i wykracza poza ramy tego artykułu.

Zakończenie

Podsumowując odkrycia dokonane w ciągu ostatnich 60 lat i wielokierunkowo prowadzone badania (behawioralne, neurochemiczne, biochemiczne, molekularne) w ostatnim dwudziestolecu można zauważyć, że zdobyta w ten sposób wiedza zaowocowała kilkoma ważnymi osiągnięciami w obszarze nauki o LP. Te badania doprowadziły do (A) rozwoju

nowych grup LP, wprowadzając nadal opartych o systemy monoaminoergiczne, ale za to o zdecydowanie zmniejszonych działaniach niepożądanych; **(B)** Wpłynęły zasadniczo na zrozumienie mechanizmu działania neuroaktywnych i psychoaktywnych związków oraz poznania nie tylko ich efektów terapeutycznych, ale także działań niepożądanych. Najbardziej spektakularnym tego przykładem są badania i sukces szwedzkiego neurobiologa Arvida Carlssona (wspomniana już wcześniej Nagroda Nobla w 2000 r.), który wykazał, że osoby cierpiące na chorobę Parkinsona mają w mózgu zbyt mało neuroprzekaźnika dopaminy. W kolejnych badaniach, w modelach zwierzęcych, wykazał on że lewodopa (L-DOPA), aminokwas prekursorowy dla syntezy dopaminy, przeciwdziała wywołanemu doświadczalnie parkinsonizmowi. W końcu lat 60. ubiegłego wieku, po kilkunastu latach od odkrycia jej roli w syntezie dopaminy, L-DOPA weszła do kliniki jako lek. Carlsson zajmował się także innym neuroprzekaźnikiem – serotoniną i na podstawie jego prac opracowano wiele LP, m.in. prozac (fluoksetyna), który wszedł do leczenia 25 lat temu. Szacuje się, że na świecie 55 milionów ludzi przyjmuje obecnie prozac. Do rozwoju farmakoterapii drogą leków ukierunkowanych na receptory metabotropowe (związane z białkami G) przyczynili się znacząco Robert J. Lefkowitz i Brian K. Kobilka, laureaci Nagrody Nobla z chemii w 2012 roku, o czym można przeczytać więcej pod linkiem <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C392331-%2Cprof-nalepa-najwieksze-osiagniecia-naukowe-w-ynikiem-badan-interdyscyplinarnych.html>

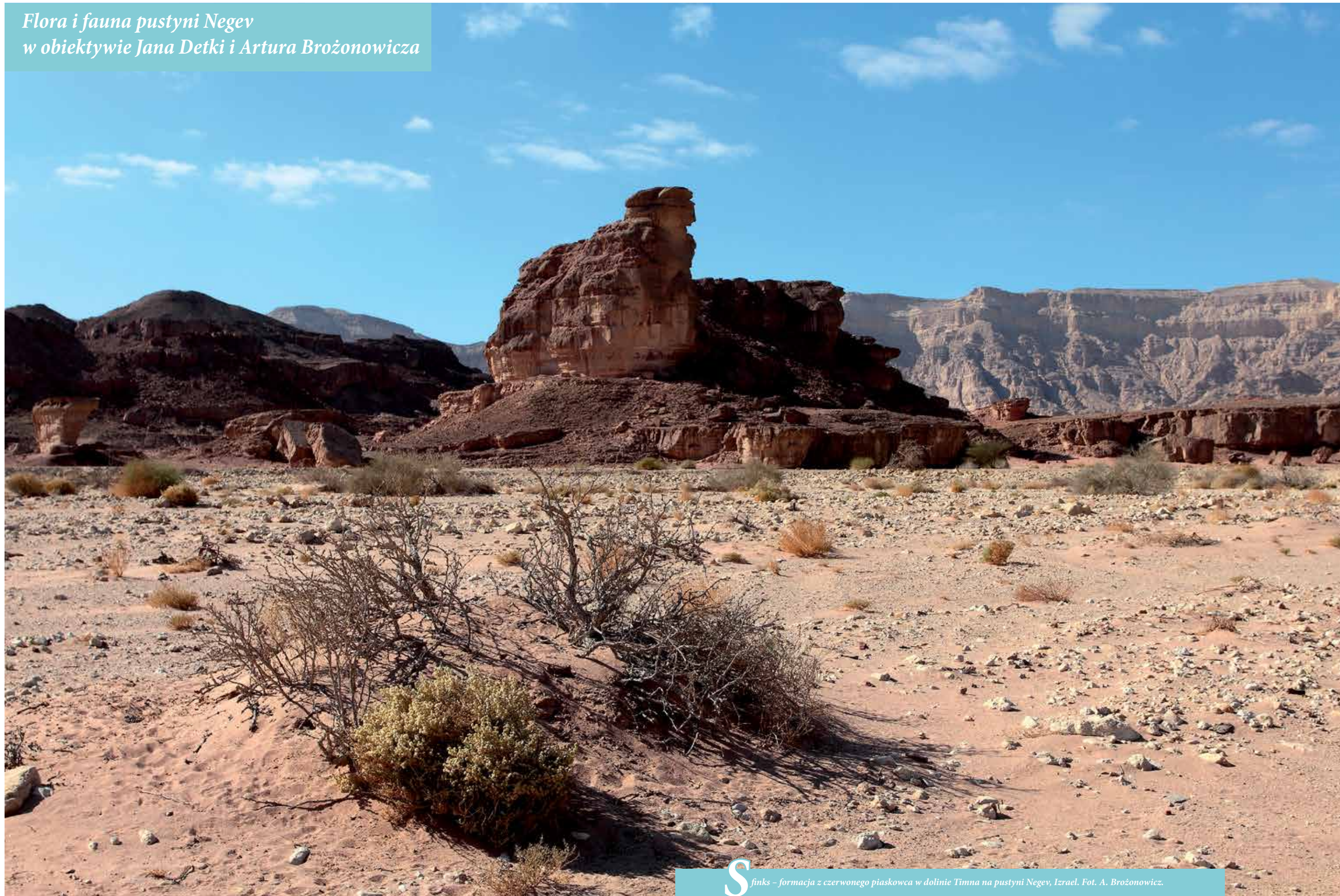
(C) Rozwinęły się poszukiwania nowych strategii konstruowania LP działających poprzez nowo badane receptory serotoninowe i receptory dla kwasu glutaminowego [14]. W tym ostatnim przypadku, stosunkowo nowym odkryciem (sprzed kilku lat) jest przeciwdepresyjne działanie ketaminy (bardzo szybkie, chociaż nie zbadano wystarczająco, jak długo utrzymujące się). Ketamina znana od dawna jako anestetyk i psychostymulant, jest antagonistą receptorów NMDA (pobudzanych kwasem glutaminowym) [6]. W związku z tymi ostatnimi właściwościami ketaminy badane są intensywnie przeciwdepresyjne właściwości jej metabolitów, które są pozbawione działania psychozo-mimetycznego. **(D)** Zwrócenie uwagi na zaangażowanie mechanizmów immunologicznych i neuroendokrynnych w podatności i oporności na stres [11], które mogą się przyczyniać do większej podatności lub też do oporności na depresję. **(E)** Poszukiwanie narzędzi diagnostycznych, którymi mogą się okazać markery epigenetyczne (na przykład miRNA, patrz **Tab. 1**), obecnie intensywnie studiowane [9].

Mając na uwadze fakt, że zwykle co najmniej 20 lat musi upłynąć od odkrycia podstawowych neurobiologicznych i molekularnych mechanizmów do wprowadzenia ich w życie w postaci leku i tyleż samo czasu upływa do nagrodzenia odkrycia Nagrodą Nobla, przyjdzie nam jeszcze trochę poczekać na praktyczne wdrożenie rezultatów dzisiejszych odkryć. Jednak przez te lata dokonał się jeszcze jeden niezmiernie ważny proces. Zaczęto doceniać biologiczne podstawy psychiatrii i dokonało się przewartościowanie wielu pojęć. Na zakończenie zacytujmy więc Erica Kandela, który najlepiej to ujął w swoim manifestie nowoczesnego podejścia psychiatrii do ludzkiej psychiki (artykuł pt. *A New Intellectual Framework for Psychiatry*, opublikowany w 1998 roku w *American Journal of Psychiatry*), zawierającym propozycje założeń, na których opierać się ma współczesna psychiatria: (1) wszystkie czynności umysłu stanowią odzwierciedlenie czynności mózgu; (2) czynniki genetyczne mają znaczenie w determinacji czynności umysłu i zaburzeniach psychicznych; (3) czynniki zewnętrzne poprzez wpływ na procesy uczenia się mogą modyfikować ekspresję genów; (4) zmiany w ekspresji genów pod wpływem uczenia się powodują modyfikację połączeń synaptycznych; ma to związek z kształtowaniem się osobowości oraz powstawaniem zaburzeń psychicznych; (5) psycho-terapia powoduje zmiany przez wpływ na procesy uczenia się (https://pl.wikipedia.org/wiki/Manifest_Kandela).



Samice koziorożca nubijskiego w dolinie Timna na pustyni Negev, Izrael. Fot. A. Brożonowicz

*Flora i fauna pustyni Negev
w obiektywie Jana Detki i Artura Brożonowicza*



S

finks – formacja z czerwonego piaskowca w dolinie Timna na pustyni Negev, Izrael. Fot. A. Brożonowicz.



B

iałorzytka arabska *Oenanthe monacha* w pobliżu Mitzpe Ramon na pustyni Negev, Izrael. Fot. A. Brożonowicz.

Bibliografia

1. Barańska, J., Nalepa, I., 2010. Przekazywanie sygnałów w komórce. W: Polskie i światowe osiągnięcia nauki. Nauki biologiczne. Fundacja im. Wojciecha Świątosławskiego na Rzecz wspierania Nauki i Rozwoju Potencjału Naukowego w Polsce, Gliwice, 2010, s. 185–230.
2. Budziszewska, B., 2016. Stres a depresja. *Wszechświat*, 117, 5–11.
3. Brand, S.J., Möller, M., Harvey, B.H., 2015. A review of biomarkers in mood and psychotic disorders: a dissection of clinical vs. preclinical correlates. *Current Neuropharmacology*, 13, 324–368.
4. Citri, A., Malenka, R.C., 2008. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropharmacology*, 33, 18–41.
5. Chorążka, K., 2016. Plastyczność neuronalna – Twój przyjaciel czy wróg?. *Wszechświat*, 117, 181–189.
6. Duman, R.S., Voleti, B., 2012. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neuroscience*, 35, 47–56.
7. Kang, H.J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C., Licznarski, P., Lepack, A., Majik, M.S., Jeong, L.S., Banasr, M., Son, H., Duman, R.S., 2012. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature Medicine*, 18, 1413–1417.
8. Lisman, J.E., Grace, A.A., 2005. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46, 703–713.
9. Lopez, J.P., Kos, A., Turecki, G., 2018. Major depression and its treatment: microRNAs as peripheral biomarkers of diagnosis and treatment response. *Current Opinion in Psychiatry*, 31, 7–16.
10. Manji, H.K., Quiroz, J.A., Sporn, J., Payne, J.L., Denicoff, K. A., Gray, N., Zarate, C.A. Jr., Charney, D.S., Pittenger, C., Duman, R.S., 2008. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 88–109.
11. Ménard, C., Pfau, M.L., Hodes, G.E., Russo, S.J., 2017. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*, 42, 62–80.
12. Nalepa, I., 1994. The effect of psychotropic drugs on the interaction of protein kinase C with second messenger systems in the rat cerebral cortex. *Polish Journal of Pharmacology*, 46, 1–14.
13. Paszkiel, Sz., 2011. Zastosowanie modeli populacyjnych w interfejsach mózg – computer. Rozprawa doktorska; Wydział Elektrotechniki, Automatyki i Informatyki Instytut Elektroenergetyki, Politechnika Opolska.
14. Pilar-Cuellar, F., Vidal, R., Díaz, A., Castro, E., dos Anjos, S., Pascual-Brazo, J., Linge, R., Vargas, V., Blanco, H., Martínez-Villayandre, B., Pazos, Á., Valdizán, E.M., 2013. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plasticity*, 2013:537265.
15. Pittenger, C., Duman, R.S., 2008. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 88–109.
16. Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C.A., Miguel-Hidalgo, J.J., 2007. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 32, 471–482.
17. Silva-Gomez, A.B., Rojas, D., Juarez, I., Flores, G., 2003. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Research*, 983, 128–136.
18. Sowa, J., Hess, G., 2015. Stres a plastyczność mózgu. *Wszechświat*, 116, 15–21.
19. Sweatt, J.D., 2016. Neural plasticity and behavior - sixty years of conceptual advances. *Journal of Neurochemistry*, 139, Suppl 2, 179–199.
20. Vetulani, J., Nalepa, I., 2000. Antidepressants: past, present and future. *European Journal of Pharmacology*, 405, 351–363.



RYTMY BIOLOGICZNE I MECHANIZM ZEGARA OKOŁODOBOWEGO W MÓZGU – NAGRODA NOBLA 2017

Bernadetta Bilska, Bartosz Doktor, Elżbieta Pyza (Kraków)

Streszczenie

Okołodobowe rytmy biologiczne występują prawie u wszystkich organizmów w ich procesach życiowych. U zwierząt rytmy generowane są przez zegary centralne zlokalizowane w mózgu oraz zegary peryferyczne, występujące w komórkach wielu narządów wewnętrznych. Zapewniają one homeostazę czasową organizmu, synchronizację wielu procesów z odpowiednią porą doby i pozwalają przygotować organizm na cykliczne zmiany w środowisku. Pierwszy gen zegara *per* i molekularny mechanizm zegara opisano u muszki *Drosophila melanogaster*. Później okazało się, że podobne geny zegara i jego mechanizm molekularny występuje również u ssaków. Za odkrycia zegara u *Drosophila*, przyznano w 2017 roku Nagrodę Nobla z fizjologii i medycyny. Prawidłowe funkcjonowanie zegara, który generuje okołodobowe oscylacje w różnych procesach komórkowych, fizjologicznych oraz jego synchronizacja z dobowo zmieniającymi się czynnikami środowiska, gł. natężenia światła, są bardzo istotne do prawidłowego funkcjonowania organizmu w ciągu doby. Zaburzenia mechanizmu zegara lub jego desynchronizacja z warunkami zewnętrznymi prowadzą do rozwoju wielu chorób.

Abstract

Circadian rhythms have been detected in the living processes of almost all organisms. In animals they are generated by a central clock located in the brain and by peripheral clocks of internal organs. The first clock gene *per* and molecular mechanism of the clock have been reported in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. Later it was found that related genes and molecular mechanism of the clock are also similar in mammals. In 2017 the Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded for the discovery of the molecular mechanisms of the circadian clock. This generates circadian oscillations in cellular, physiological and other processes that are important for the normal functioning of an organism, so that disruption of the clock, its lack of communication with peripheral clocks, or any desynchronization of the clock with the daily changes of day and night can lead to many health problems and diseases.

W 2017 roku Nagrodę Nobla z fizjologii lub medycyny przyznano trzem naukowcom ze Stanów Zjednoczonych, którzy rozszyfrowali mechanizm okołodobowego zegara biologicznego. Zegar ten funkcjonuje w mózgu zarówno u kręgowców, z człowiekiem włącznie, jak i u bezkręgowców, m.in. u owada *Drosophila melanogaster*, zwanego popularnie muszką owocową. Naukowcy, którzy otrzymali Nagrodę Nobla wykorzystując ten gatunek do poznania mechanizmu zegara, to genetycy Michael Rosbash i Jeff Hall z Brandeis University oraz Michael Young z Rockefeller University.

Zjawisko rytmów biologicznych, generowanych przez wewnętrzne zegary organizmu w procesach

biochemicznych, komórkowych, fizjologicznych i innych, występuje prawie u wszystkich organizmów na Ziemi. Rytmy te wytworzyły się w różnorodnych procesach życiowych w toku ewolucji pod wpływem cyklicznych zmian w środowisku, np. dobowych zmian dnia i nocy – rytmy okołodobowe czy sezonowych zmian długości dnia w ciągu roku – rytmy okołoroczne (sezonowe). Rytmy okołodobowe są wynikiem obrotu naszej planety wokół własnej osi (zmiany dzień/noc), a rytmy okołoroczne jej obiegu wokół Słońca (zmiany pór roku). Oprócz zmian w natężeniu światła, cyklicznie zmienia się też temperatura powietrza, poziom opadów i inne czynniki środowiskowe, co z kolei ma duży

wpływ na organizmy. U zwierząt rytmy biologiczne są przykładem adaptacji, które dostosowały ich procesy biochemiczne, fizjologiczne, a także behavior, do cyklicznych zmian w środowisku i ich synchronizację z tymi zmianami [17].

Ze względu na długość okresu rytmu możemy wyróżnić rytmy: okołodobowe (cirkadiane, ang. *circadian*, z łac. *circa* – około, *dies* – dzień, o okresie zbliżonym do 24 godz.) [5], ultradiane (o okresie krótszym niż 24 godz.) i infradiane (o okresie dłuższym niż 24 godz., np. miesięczne, okołoroczne) [27]. Rytmy infradiane dotyczą zmian masy ciała, koloru sierści, ilości spożywanego pokarmu, poziomu metabolizmu czy aktywności rozrodczej w ciągu roku i zapewniają przeżycie, m.in. potomstwa w najbardziej korzystnej dla ich rozwoju porze roku [10, 26]. Z kolei rytmy ultradiane występują w rytmice skurczów serca, oddechania, uwalniania do krwi niektórych hormonów.

Obecność rytmów biologicznych o okresie okołodobowym w procesach życiowych organizmów jest najlepiej poznana i codziennie każdy z nas doświadcza działania zegara, który je generuje. Codziennie wieczorem lub na początku nocy jesteśmy senni i jest to sygnał z zegara wyznaczający porę zasypiania, a rano budzimy się – ponownie dzięki wskazaniom naszego wewnętrznego zegara i dlatego dla większości osób wskazania zegarka czy dźwięk budzika nie są potrzebne, bo dobowy rytm snu i czuwania generuje nasz wewnętrzny zegar w mózgu.

Przykładem rytmów okołodobowych jest także rytmika aktywności lokomotorycznej, zmian temperatury naszego ciała, stężenia hormonów we krwi, ciśnienia tętniczego, szybkości bicia serca, ekspresji wielu genów, syntezy białek, hormonów, aktywności enzymów, a także procesów psychosomatycznych, koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz wrażliwości na bodźce świetlne i inne [17].

Charakterystyczną cechą rytmów okołodobowych jest ich utrzymywanie się w stałych warunkach środowiska, tzn. w stałej ciemności, przy zachowaniu stałej temperatury i wilgotności powietrza. Taki niezależny od bodźców środowiskowych rytm określany jest jako rytm endogeny. W stałych warunkach środowiska rytmy te „dryfują”, czyli przesuwają się w fazie w kolejnych dobach, dlatego określane są również jako „wolno biegnące”, a ich okres staje się dłuższy lub krótszy od 24 godz. U ludzi niewidomych, którzy z powodu uszkodzenia siatkówki nie odbierają żadnych wrażeń świetlnych, dłuższy od 24-godzinny endogeny rytm snu i czuwania prowadzi u nich do czasowego odwrócenia dobowej aktywności, a więc snu w dzień i aktywności psychomotorycznej w nocy. W środowisku naturalnym endogenne rytmy około-

dobowe są stale synchronizowane przez tzw. dawców czasu (niem. *Zeitgebers*, ang. *Time Givers*), z których najważniejszym jest światło. Oprócz bodźców świetlnych istnieją jeszcze inne (określane jako bodźce nieświatlne), takie jak dobowe zmiany temperatury, wilgotności, dostępności pokarmu i oddziaływań społecznych [24].

Powszechnie przyjęta koncepcja zakłada, że zegar biologiczny generujący rytmy endogenne składa się z trzech elementów: 1) oscylatora – odpowiedzialnego za generowanie rytmów; 2) szlaków aferentnych – które doprowadzają sygnały środowiskowe do zegara, synchronizując jego chód do cyklicznych zmian w środowisku zewnętrznym; 3) szlaków eferentnych, którymi następuje przekazywanie sygnałów z zegara do struktur efektorowych (komórek, tkanek, narządów organizmu [1], w których objawia się rytmika różnych procesów).

U ssaków zegar jest systemem oscylatorów zlokalizowanych w różnych narządach oraz nadrzędnego oscylatora znajdującego się w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN ang. *suprachiasmatic nuclei*) mózgu. Jest to bardzo mała, parzysta struktura, zbudowana z kilkunastu tysięcy komórek nerwowych, która u człowieka osiąga wielkość zaledwie kilku dziesiątych milimetra sześciennego. Jest on też nazywany zegarem centralnym (ang. *pacemaker*), ponieważ pod jego kontrolą znajdują się pozostałe oscylatory zlokalizowane poza SCN, określane jako peryferyczne. Dla pełnej synchronizacji rytmów pojedynczych komórek, tkanek i narządów niezbędny jest sygnał koordynujący, pochodzący z SCN. Sam SCN również otrzymuje sygnały zwrotne z oscylatorów peryferycznych, a endogeny okołodobowy rytm, generowany w SCN spontanicznie i w sposób ciągły, ulega synchronizacji do rytmu dobowego przez światło. Dlatego generowany przez zegar centralny w SCN rytm okołodobowy staje się rytmem dobowym w warunkach dzień/noc. SCN otrzymuje sygnały świetlne głównie z komórek zwojowych siatkówki, bezpośrednio reagujących na światło, które zawierają barwnik – melanopsynę. Melanopsynowe komórki zwojowe mają bardzo silnie rozbudowane drzewa dendrytyczne, co umożliwia im zbieranie informacji świetlnych z całego obszaru siatkówki, a następnie przesłanie ich do SCN. Neuroprzekaznikiem w tym szlaku jest aminokwas – kwas glutaminowy [23].

Ewolucyjnie rytmy biologiczne i mechanizm zegara są konserwatywne. Molekularny mechanizm zegara działa na podobnej zasadzie u ewolucyjnie oddalonych od siebie grup organizmów, takich jak ssaki, owady, grzyby czy sinice. Opiera się on na zasadzie pętli sprzężeń zwrotnych dodatnich i ujemnych,

a główną pętlą zegara jest pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego, w której produkt końcowy (białko) hamuje proces ekspresji własnego genu. Podstawowe geny zegara ssaków należą do dwóch rodzin: *Period* – *Per1*, *Per2*, *Per3* oraz *Cryptochrome* – *Cry1*, *Cry2*. Oprócz nich ważną rolę pełnią również *Clock* oraz *Bmal1*, które kodują białka zwane czynnikami transkrypcyjnymi, regulującymi ekspresję genów *Per* i *Cry*. Geny zegara ulegają ekspresji o określonej porze doby w wyniku przyłączenia się *Clock* i *Bmal1*, jako heterodimery *Clock/Bmal1*, do sekwencji regulatorowych tzw. promotorowych E-box genów *Per* i *Cry*. Po transkrypcji następuje translacja, która prowadzi do syntezy i akumulacji białek *Per* i *Cry* w cytoplazmie, a następnie po osiągnięciu odpowiedniego stężenia wszystkich białek, do tworzenia heterodimerów *Per* (1, 2 lub 3)/*Cry* (1 lub 2), które przechodzą do jądra komórkowego. W jądrze kompleksy *Per/Cry* rozdzielają się na monomery, *CRY* wiąże się do heterodimerów *Clock/Bmal1*, hamując tym samym transkrypcję *Per* i *Cry*, natomiast *Per* stymuluje ekspresję *Clock* i *Bmal1*. Gdy białka *Clock* i *Bmal1* osiągną odpowiedni poziom cały proces powtarza się, rozpoczy-

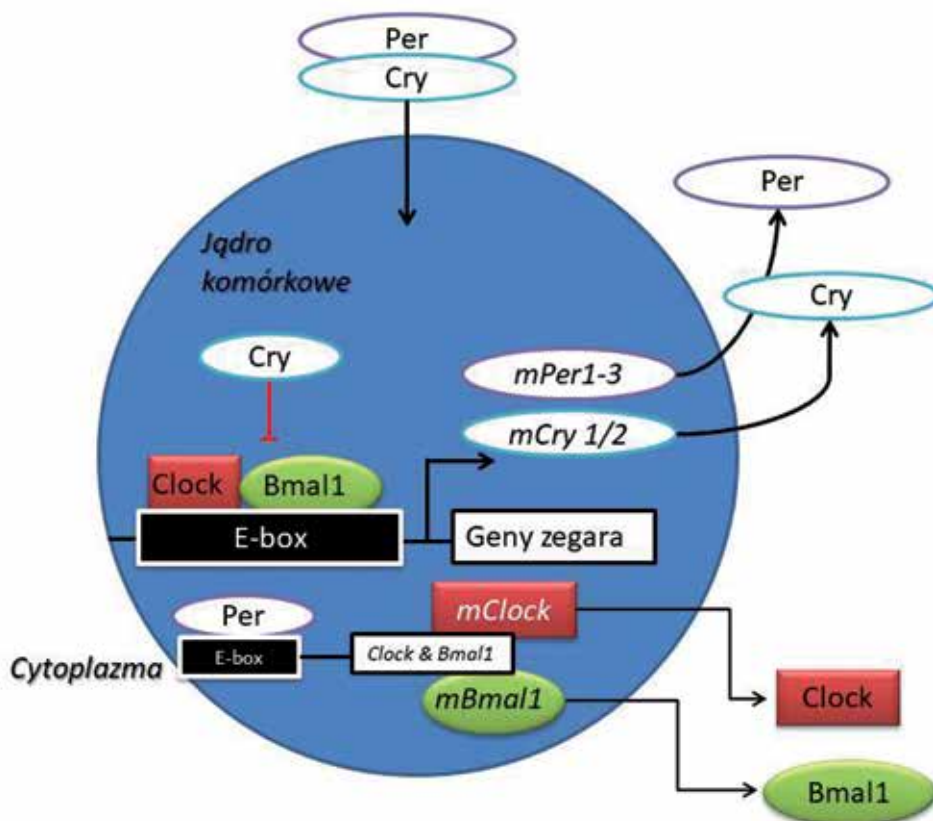
nając aktywację transkrypcji *Per* i *Cry* (Ryc. 1) [20].

Zanim poznano molekularny mechanizm zegara cirkadianalnego u ssaków i innych kręgowców, pierwszy gen zegara *period* (*per*) opisano u muszki owocowej *Drosophila melanogaster* [18], a następnie molekularny mechanizm zegara został rozszyfrowany przez Rosbasha i Halla oraz Younga.

Zegar okołodobowy *Drosophila melanogaster*

Podobnie jak u ssaków zegar okołodobowy muszki owocowej zawiera nadrzędny oscylator (centralny) i oscylatory peryferyczne. Zegary peryferyczne ulokowane w różnych tkankach na terenie całego organizmu, m.in. w siatkówce, komórkach glejowych, jelitach czy jądrach. Natomiast zegar nadrzędny zlokalizowany jest w mózgu i tworzy go około 150 neuronów, podzielonych na kilka grup oddziałujących na siebie i ze sobą zsynchronizowanych.

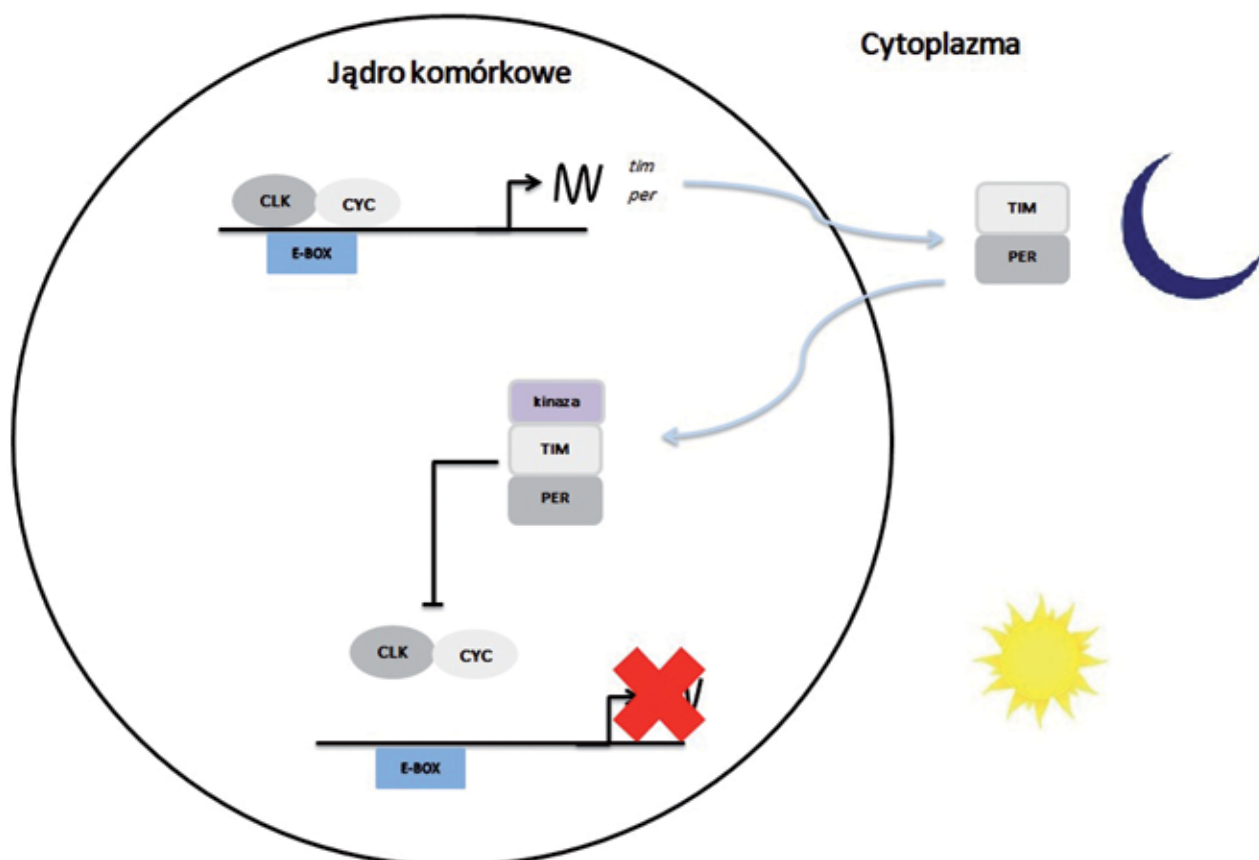
Zegar molekularny muszki owocowej *Drosophila melanogaster* tworzy kilkanaście genów zegara kodujących białka zegara, z których najważniejszymi genami są: *period* (*per*), *timeless* (*tim*), *clock* (*clk*)



Ryc. 1. Molekularny mechanizm zegara okołodobowego ssaków. Szczegółowy opis ryciny w tekście.

i *cycle* (*cyc*), a molekularny mechanizm zegara okołodobowego, odkryty przez Noblistów, opiera się na pętlach sprzężeń zwrotnych ujemnych i dodatnich. Geny *per* i *tim* ulegają rytmicznej ekspresji we wszystkich neuronach zegara, co oznacza, że poziom ich mRNA powstający po transkrypcji i poziom białek syntetyzowanych w czasie translacji zmienia się cyklicznie w ciągu doby. Ekspresja *per* i *tim* rozpoczyna się pod koniec dnia i jest najwyższa na początku nocy, a najwyższy poziom białek PER i TIM obserwuje się pod koniec nocy, i wtedy to PER i TIM tworzą heterodimery, które następnie przedostają się do jądra komórkowego [22]. W trakcie dnia TIM w cytoplazmie ulega degradacji, za co odpowiada białko CRY, a białko PER w formie monomeru jest fosforylowane przez kinazy CK2 i DBT [29]. Wysoka aktywność tych kinaz warunkuje utworzenie kompleksu PER/SLIMB i skierowanie PER do proteasomalnej degradacji [12]. Drugim kluczowym białkiem zegara jest wcześniej wspomniany TIM. Jest to białko, które łącząc się z białkiem PER, chroni je przed degradacją. TIM może również łączyć się z innym białkiem zaangażowanym w pracę zegara – CRY. CRY jest fotoreceptorem światła niebieskiego, które po absorpcji fali elektromagnetycznej o odpowiedniej

długości zmienia swoją konformację, tym samym przechodząc w formę aktywną. CRY w takiej formie przyłącza się do TIM, co skutkuje skierowaniem go na drogę proteasomalnej degradacji [28]. Kolejnymi komponentami zegara okołodobowego u muszki owocowej są białka CLK i CYC, które zaliczają się do czynników transkrypcyjnych. W jądrze komórkowym tworzą one heterodimer, który następnie przyłącza się do sekwencji E-box w rejonach promotorowych genów *per* i *tim*, aktywując ich transkrypcję. Jeżeli w jądrze komórkowym pojawiają się białka PER-TIM-kinaza, to wówczas dochodzi do hiperfosforylacji białka CLK i tym samym zahamowania aktywności całego dimeru. CLK/CYC, nie mogąc przyłączyć się do sekwencji E-box, nie aktywuje ekspresji *per* i *tim*. W trakcie dnia, kiedy białka PER i TIM ulegają degradacji, aktywność CLK/CYC zostaje wznowiona, zamykając tym samym główną pętlę zegara okołodobowego [2] (**Ryc. 2**). Drugą pętlę sprzężenia zwrotnego tworzą białka VRILLE (VRI) i PDPε. Ekspresja genów kodujących te białka również zależna jest od dimeru CLK/CYC, który łączy się z sekwencjami E-box w ich rejonach promotorowych. Powstałe białko VRI ulega natychmiastowemu przetransportowaniu do jądra komórkowego, gdzie łączy się z sekwencjami



Ryc. 2. Molekularny mechanizm zegara okołodobowego *Drosophila melanogaster*. Szczegółowy opis ryciny w tekście.

V/P-box, znajdującymi się w rejonach promotorowych genów *cyc* i *clk*, hamując ich transkrypcję, co w efekcie powoduje spadek poziomu ich białek. Białko PDP ϵ powstaje w cytoplazmie z kilkugodzinnym opóźnieniem względem białka VRI, a stamtąd transportowane jest do jądra komórkowego. Działa ono jako represor VRI wiążąc się do sekwencji V/P-box i wznowiając transkrypcję genów *clk* i *cyc* [7]. Opisane tutaj dwie pętle sprzężenia zwrotnego tworzą podstawę działania zegara okołodobowego poprzez regulację ekspresji jego genów i białek.

Znaczenie zegara w regulacji procesów komórkowych

Obecność rytmiki okołodobowej w procesach komórkowych ma znaczenie w utrzymaniu kondycji organizmu. W narządach wewnętrznych, np. w wątrobie zegar wyznacza porę produkcji i uwalniania kwasów żółciowych, a w nerkach produkcję moczu w czasie aktywności. W nocy procesy te są hamowane. Zegar nie tylko wyznacza odpowiednią porę aktywności różnych narządów w ciągu doby, ale także zapewnia synchronizację procesów fizjologicznych różnych narządów, które są włączane o jednej porze doby, a wyłączane o innej. Jeszcze inną ważną funkcją zegara jest przewidywanie zmian w środowisku w ciągu doby i przygotowanie narządów i całego organizmu do aktywności, albo do snu, zanim jeszcze nastąpi zmiana natężenia światła w środowisku zewnętrznym. Dzięki temu zanim obudzimy się rano i wstaniemy z łóżka, nasz organizm jest już przygotowany do aktywności w dzień. Odwrotnie jest natomiast wieczorem, kiedy zegar hamuje procesy związane z aktywnością, a aktywuje te związane ze snem, jak obniżenie temperatury ciała, produkcja melatoniny – tzw. hormonu snu. Badania przeprowadzone w naszym zespole w Zakładzie Biologii i Obrazowania Komórki Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych wykazały, że zegar kontroluje też strukturę komórek nerwowych (neuronów i komórek gładkich) oraz liczbę połączeń pomiędzy neuronami, zwanych synapsami. U muszki *Drosophila melanogaster* stwierdziliśmy, że w czasie aktywności motorycznej neurony w części wzrokowej mózgu powiększają objętość długich wypustek – aksonów oraz kształt i długość krótkich wypustek – dendrytów, dzięki czemu mogą tworzyć więcej synaps. Istotnie większa liczba synaps przekazujących informacje świetlne z fotoreceptorów oka do neuronów mózgu występuje właśnie wtedy, gdy neurony zwiększają objętość i kształt. Takie cykliczne zmiany plastyczne nie zachodzą tylko w warunkach dnia i nocy, ale

także w stałej ciemności, co dowodzi regulacji tych zmian przez zegar okołodobowy [11, 25]. Także u myszy, tym razem w części mózgu zwanej korą somatosensoryczną, która odbiera bodźce dotykowe z wibrys – długich wąsów znajdujących się na pyszczku myszy, liczba synaps też zmienia się w rytmie dobowym [15]. W dzień w czasie snu zwiększa się liczba synaps pobudzających, a zmniejsza hamujących, natomiast w ciągu wysokiej aktywności lokomotorycznej myszy jest odwrotnie. To dowodzi, że w ciągu doby następuje przebudowa mózgu odpowiednio do zmian jego funkcji w fazie snu i aktywności oraz do zmian warunków panujących w środowisku. Częste zmiany pory snu i aktywności, np. u osób często podróżujących pomiędzy strefami czasowymi lub pracujących w systemie zmianowym wpływają na dobową rytmikę plastyczności, co może prowadzić do zaburzeń nastroju oraz zdolności do uczenia się i zapamiętywania.

Zegar okołodobowy niezbędny jest też do włączania procesów zabezpieczających nasz organizm czy organizmy roślin i zwierząt przed niekorzystnym wpływem środowiska. W fotoreceptorach oka u muszki owocowej wykryliśmy np. rytm zmian poziomu enzymu – oksygenazy hemowej zabezpieczającej fotoreceptory przed niekorzystnym wpływem promieniowania ultrafioletowego [8–9]. Dzięki regulacji zegara, rano, kiedy światło słoneczne bogate jest w ultrafiolet, zwiększa się poziom oksygenazy hemowej, która zmniejsza ilość wolnych rodników w fotoreceptorach, powodujących pęknięcia nici DNA w jądrze komórkowym. Brak funkcjonującego zegara u muszek nierytmicznych w wyniku mutacji genów zegara i wystawienie ich na działanie światła ultrafioletowego, powoduje liczne uszkodzenia DNA w fotoreceptorach, a także wysoką śmiertelność tych osobników.

Choroby XXI wieku a zegar biologiczny

Efekt działania zegara biologicznego zapewniają jego elementy wykonawcze – szlaki eferentne, czyli te, które przekazują informacje z głównego zegara do tkanek i narządów efektorowych. U ssaków w tym układzie bardzo ważną rolę pełni melatonina. Jest ona hormonem produkowanym głównie w szyszynce, ale także w siatkówce, przewodzie pokarmowym, szpiku kostnym czy gruczole Hardera (gruczoł występujący w oczodołach łądowych kręgowców, jego wydzielina zwilża powierzchnię rogówki). Melatonina wyprodukowana w szyszynce zostaje wydzielona do krwiobiegu oraz płynu mózgowo-rdzeniowego i jest transportowana do wszystkich narządów w organizmie.

Jej inaktywacja zachodzi głównie w wątrobie. Z kolei melatonina wyprodukowana w siatkówce działa tylko w obrębie oka, gdzie również podlega szybkiej, lokalnej degradacji. Synteza melatoniny szyszynkowej oraz siatkówkowej odbywa się w rytmie okołodobowym, generowanym przez zegar biologiczny i zsynchronizowanym ze zmieniającymi się warunkami oświetlenia. Najwyższy jej poziom występuje w nocy (pomiędzy 2:00 a 4:00), natomiast najniższy w ciągu dnia. W związku z tym, że endogenne rytmy syntezy melatoniny regulowany jest światłem, zmiany poziomu melatoniny dostarczają zwierzętom informację o zmieniających się porach roku. Wydłużający się dzień wiąże się z obniżoną produkcją melatoniny, co daje informację o zbliżającym się lecie, natomiast wydłużająca się noc, związana jest z wyższą produkcją tego hormonu, co dla zwierzęcia jest sygnałem nadchodzącej zimy. Ten fakt ma ogromne znaczenie w fizjologii wszystkich zwierząt [30]. Ponieważ produkcja melatoniny hamowana jest przez światło, jest ona zaburzona u osób, które pracują w systemie zmianowym. U osób tych bardzo często obserwuje się skłonność do wielu schorzeń, między innymi problemów żołądkowo-jelitowych, zaburzeń snu, czy nawet zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory.

Odkrycie roli melatoniny w pracy zegara okołodobowego umożliwiło leczenie chronobiologicznych zaburzeń snu właśnie u osób pracujących w systemie zmianowym, przekraczających strefy czasowe, ale także u osób niewidomych czy autystycznych. Dostarczony przez nas o odpowiedniej porze doby hormon działa jak ten pochodzenia endogenne, a tym samym reguluje funkcjonowanie naszego organizmu [24].

Nasilenie różnych procesów fizjologicznych oraz komórkowych, w tym również praca zegara okołodobowego, w ciągu życia ulega zmianie. Zmiany te spowodowane są starzeniem się organizmu, spowolnieniem metabolizmu, bądź różnymi chorobami. Do jednych z ważniejszych, a także najbardziej uciążliwych chorób, zaliczane są choroby neurodegeneracyjne. Choroby te mogą powodować nieodwracalne zmiany w mózgu, a jednym z procesów, które zostają zaburzone w przypadku chorób neurodegeneracyjnych, jest funkcjonowanie zegara okołodobowego. Przykładem takich chorób jest choroba Parkinsona, Alzheimer'a czy Huntingтона. Chorzy cierpiący na te choroby mają problemy ze snem, takie jak fragmentacja snu, wzmożona aktywność nocna albo senność w dzień, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia ruchów gałek ocznych [14]. Za kontrolę snu odpowiedzialny jest w dużej mierze zegar okołodobowy.

Istnieją doniesienia, że to właśnie nieprawidłowo działający zegar okołodobowy jest przyczyną wyżej wymienionych objawów [4, 21, 32]. Udowodniono też, że u osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne zaburzony jest dobowy rytm produkcji i wydzielania melatoniny [14]. Innym hormonem mającym wpływ na sen jest kortyzol – hormon stresu, którego wydzielanie w przypadku chorób neurodegeneracyjnych jest też zaburzone. Maksimum wydzielania tego hormonu u osób zdrowych przypada na godziny poranne, natomiast osoby chore charakteryzują się podwyższonym jego poziomem przez cały dzień [6, 13, 31]. U chorych obserwuje się także nieprawidłowy dobowy rytm zmian temperatury ciała. Temperatura ludzkiego ciała rośnie w ciągu dnia osiągając swoje maksimum w nocy. U osób z chorobą Parkinsona rytm ten jest przesunięty w fazie, a maksymalna temperatura ciała jest znacznie niższa niż u osób zdrowych [33]. U osób chorych obserwuje się także zmiany rytmiki nastroju. Zwiększone pobudzenie, zmienność emocjonalna oraz agresja u osób zdrowych osiągają swoje maksimum w godzinach wieczornych, natomiast pacjenci z nasilonymi objawami chorobowymi są bardziej podatni na skoki emocjonalne przez cały dzień [3]. Choroby neurodegeneracyjne nie są jedynymi chorobami, które wydają się wpływać na zegar okołodobowy. Obecnie, styl życia wielu z nas charakteryzuje praca zmianowa (nie tylko w dzień, ale także w nocy), zmieniające się pory zajęć w szkołach, czy częste podróże samolotem przez różne strefy czasowe. Badania pokazują, że w szczególności praca o nieregularnym wymiarze godzinowym czy praca w nocy wpływa na porę wydzielania wcześniej wspomnianych hormonów, melatoniny i kortyzolu, a także katecholamin, hormonów endokrynnych, które są bardzo istotne dla układu krążenia. Osoby prowadzące wyżej wspomniany tryb życia mają zmieniony profil oraz amplitudę wydzielania tych czynników i są bardziej podatni na choroby serca [16]. Zegar okołodobowy kontroluje także procesy komórkowe takie jak różnicowanie się komórek, migracja bądź ich podziały. Bardzo ważnym aspektem, w którym te procesy biorą kluczowy udział, jest rozwój komórek nowotworowych. Dotychczasowe badania wykazały, że brak zegara: np. poprzez chirurgiczne usunięcie SCN, bądź mutacje genów zegara powodują przyspieszony rozwój nowotworów. Przy zahamowaniu działania molekularnego zegara komórki ulegają częstszej transformacji w komórki nowotworowe, ich migracja oraz podział również zachodzą w przyspieszonym tempie. Zaburzone zostają również procesy naprawcze DNA, których nieskuteczność przyczynia się do nowotworzenia [19]. Istnieją również wyniki

badan wskazujące, że podawanie leków o odpowiednich porach dnia osobom cierpiącym na nowotwory może mieć znaczenie w skuteczności leczenia. Przytoczone przykłady chorób pokazują jak dużo

towarzyszących im objawów jest skutkiem zaburzenia zegara okołodobowego oraz nasuwają hipotezę, że przywrócenie jego normalnego funkcjonowania może mieć duży wpływ na jakość życia chorych.

Bibliografia

1. Allada, R., & Chung, B. Y. (2010). Circadian organization of behavior and physiology in *Drosophila*. *Annual review of physiology*, 72, 605-624.
2. Allada, R., White, N. E., So, W. V., Hall, J. C., & Rosbash, M. (1998). A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell*, 93, 791-804.
3. Bachman, D., & Rabins, P. (2006). "Sundowning" and other temporally associated agitation states in dementia patients. *Annu. Rev. Med.*, 57, 499-511.
4. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... & Cicarelli, G. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 1641-1649.
5. Bourguignon, C., & Storch, K. F. (2017). Control of rest: activity by a dopaminergic ultradian oscillator and the circadian clock. *Frontiers in neurology*, 8.
6. Breen, D. P., Vuono, R., Nawarathna, U., Fisher, K., Shneerson, J. M., Reddy, A. B., & Barker, R. A. (2014). Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA neurology*, 75, 589-595.
7. Cyran, S. A., Buchsbaum, A. M., Reddy, K. L., Lin, M. C., Glossop, N. R., Hardin, P. E., ... & Blau, J. (2003). *vriille*, *Pdp1*, and *dClock* form a second feedback loop in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*, 112, 329-341.
8. Damulewicz, M., Loboda, A., Jozkowicz, A., Dulak, J., & Pyza, E. (2017). Interactions between the circadian clock and heme oxygenase in the retina of *Drosophila melanogaster*. *Molecular neurobiology*, 54, 4953-4962.
9. Damulewicz, M., Loboda, A., Jozkowicz, A., Dulak, J., & Pyza, E. (2017). Haeme oxygenase protects against UV light DNA damages in the retina in clock-dependent manner. *Scientific Reports*, 7, 5197.
10. Diatropov, M. E., & Diatropova, M. A. (2017). Infradian Biorhythm of Thyroid Hormone Concentrations in Mammals and Birds. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162, 815-819.
11. Górska-Andrzejak, J., Damulewicz, M., & Pyza, E. (2015). Circadian changes in neuronal networks. *Current Opinion in Insect Science*, 7, 76-81.
12. Grima, B., Lamouroux, A., Chélot, E., Papin, C., Limbourg-Bouchon, B., & Rouyer, F. (2002). The F-box protein *slimb* controls the levels of clock proteins *period* and *timeless*. *Nature*, 420, 178.
13. Hatfield, C. F., Herbert, J., Van Someren, E. J. W., Hodges, J. R., & Hastings, M. H. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*, 127(5), 1061-1074.
14. Hood, S., & Amir, S. (2017). Neurodegeneration and the circadian clock. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 170.
15. Jasinska, M., Grzegorzczak, A., Woznicka, O., Jasek, E., Kossut, M., Barbacka, Surowiak, G., ... & Pyza, E. (2015). Circadian rhythmicity of synapses in mouse somatosensory cortex. *European Journal of Neuroscience*, 42, 2585-2594.
16. Khaper, N., Bailey, C. D., Ghugre, N. R., Reitz, C., Awosanmi, Z., Waines, R., & Martino, T. A. (2017). Implications of Disturbances in Circadian Rhythms for Cardiovascular Health: A New Frontier in Free Radical Biology. *Free Radical Biology and Medicine*.
17. Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human molecular genetics*, 15, 271-277.
18. Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(9), 2112-2116.
19. Lamia, K. A. (2017). Ticking time bombs: connections between circadian clocks and cancer. *F1000Research*, 6.

20. Mendoza-Viveros, L., Bouchard-Cannon, P., Hegazi, S., Cheng, A. H., Pastore, S., & Cheng, H. Y. M. (2017). Molecular modulators of the circadian clock: lessons from flies and mice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74, 1035-1059.
21. Morton, A. J., Wood, N. I., Hastings, M. H., Hurelbrink, C., Barker, R. A., & Maywood, E. S. (2005). Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 157-163.
22. Özkaya, Ö., & Rosato, E. (2012). The circadian clock of the fly: a neurogenetics journey through time. In *Advances in genetics*, 77, 79-123.
23. Pilorz, V., Helfrich-Förster, C., & Oster, H. (2018). The role of the circadian clock system in physiology. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 1-13.
24. Potter, G. D., Skene, D. J., Arendt, J., Cade, J. E., Grant, P. J., & Hardie, L. J. (2016). Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocrine reviews*, 37, 584-608.
25. Pyza E. (2010). Circadian rhythms in the fly's visual system. In: Dartt, D. A. *Encyclopedia of the Eye*, Academic Press, 1.
26. Smarr, B. L., Grant, A. D., Zucker, I., Prendergast, B. J., & Kriegsfeld, L. J. (2017). Sex differences in variability across timescales in BALB/c mice. *Biology of sex differences*, 8, 7.
27. Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Reinberg, A., Sackett-Lundeen, L., & Portaluppi, F. (2016). Circadian disruption: new clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiology international*, 33, 1101-1119.
28. Stanewsky, R., Kaneko, M., Emery, P., Beretta, B., Wager-Smith, K., Kay, S. A., ... & Hall, J. C. (1998). The cryb mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*. *Cell*, 95, 681-692.
29. Tang, C. H. A., Hinteregger, E., Shang, Y., & Rosbash, M. (2010). Light-mediated TIM degradation within *Drosophila* pacemaker neurons (s-LNvs) is neither necessary nor sufficient for delay zone phase shifts. *Neuron*, 66, 378-385.
30. von Gall, C., Stehle, J. H., & Weaver, D. R. (2002). Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell and tissue research*, 309, 151-162.
31. Waller, K. L., Mortensen, E. L., Avlund, K., Fagerlund, B., Lauritzen, M., Gammeltoft, S., & Jennum, P. (2016). Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nature and science of sleep*, 8, 47.
32. Weissová, K., Bartoš, A., Sládek, M., Nováková, M., & Sumová, A. (2016). Moderate changes in the circadian system of Alzheimer's disease patients detected in their home environment. *PloS one*, 11.
33. Zhong, G., Bolitho, S., Grunstein, R., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8.



CHOROBY PSYCHICZNE W ŚWIELE TEORII EWOLUCJI

Janusz Rybakowski (Poznań)

Streszczenie

Ćwierć wieku temu rozpoczęły się systematyczne badania nad ewolucyjnymi uwarunkowaniami zaburzeń psychicznych tworząc dziedzinę tzw. psychiatrii ewolucyjnej. Zakłada ona, że objawy zaburzeń psychicznych występujące współcześnie, mogły na określonym etapie rozwoju ewolucyjnego pełnić funkcje adaptacyjne i przez to zwiększać sukces reprodukcyjny. Główny okres w tym względzie miał miejsce między 100 tys. a 10 tys. lat temu, gdy gatunek *Homo sapiens* pozostawał na etapie funkcjonowania zbieracko-łowieckiego i występował w grupach liczących kilkadziesiąt osobników.

W kontekście psychiatrii ewolucyjnej omówione zostaną najważniejsze zaburzenia psychiczne, takie jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, depresja i zaburzenia lękowe. Objawy psychotyczne schizofrenii mogły pełnić rolę w spajaniu i tworzeniu nowych grup plemiennych. Objawy depresji i manii mogły być adaptacyjne w sytuacji niedoboru lub nadmiaru zasobów. Objawy zaburzeń lękowych pełnią rolę protekcyjną w odniesieniu do różnorodnych zagrożeń. Zostaną przedstawione również koncepcje „nieadaptacyjne” tych zaburzeń, które postulują, że objawy te powstały jako produkt uboczny ewolucji *Homo sapiens*. Utrzymywanie się niektórych zaburzeń psychicznych, które w normalnym przebiegu powodują zmniejszenie płodności, może być związane z pleiotropizmem genów predysponujących, wykazujących u krewnych chorych korzyści funkcjonalne.

Abstract

Systematic studies on evolutionary underpinnings of psychiatric disorders began quarter century ago, creating a field of evolutionary psychiatry. Its main assumption is that the symptoms of psychiatric disorders occurring today had served adaptative functions, at some stage of evolutionary development, and thus increased a reproductory success. The main period in this respect took place between 100 – 10 thousand years ago, when the species of *Homo sapiens* remained at the stage of hunter-gatherers and functioned in groups of several dozen individuals.

The main psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar mood disorder, depression and anxiety disorders will be discussed in the context of evolutionary psychiatry. Psychotic symptoms of schizophrenia could play a role in unifying and generating new tribal groups. Symptoms of depression and mania could be adaptation in a situation of deficiency or excess of resources. Symptoms of anxiety disorders play a protective role against various threats. Also, non-adaptationist concepts of psychiatric disorders will be presented, postulating their emergence as a side product of the evolution of *Homo sapiens*. A perpetuation of some psychiatric disorders usually causing a decrease in fertility can be due to a pleiotropism of predisposing genes which may bring about a functional advantage in the relatives of psychiatric patients.

Ewolucyjny kontekst zaburzeń psychicznych

Twórca teorii ewolucji, Karol Darwin, zakładał, że podobnie jak cechy fizyczne, cechy psychiczne ludzkiego gatunku powstały w wyniku działania doboru naturalnego i doboru płciowego. W swej książce „The expression of the emotions in man and animals”, opublikowanej w roku 1872 wykazywał, że wyrażanie

emocji za pomocą układu mięśni twarzy jest podobne u większości ludzkich społeczności, zarówno rozwiniętych, jak i prymitywnych, wykazuje też podobieństwa z wieloma gatunkami ssaków, zwłaszcza naczelnymi. Interpretował to jako dowód działania procesów ewolucyjnych [5]. Sto lat później wybitny badacz ewolucji Theodosius Dobzansky swój wkład na zebraniu American Association of Biology

Teachers zatytułował „Nic w biologii nie ma sensu, jeżeli nie jest rozpatrywane w świetle teorii ewolucji” [6]. Jednak dopiero w latach 90. XX w. rozpoczęły się systematyczne badania nad ewolucyjnymi uwarunkowaniami zaburzeń psychicznych, tworząc dziedzinę tzw. psychiatrii ewolucyjnej i doprowadzając do publikacji pierwszych opracowań podręcznikowych [13, 23].

Głównym założeniem psychiatrii ewolucyjnej jest teza, że objawy zaburzeń psychicznych, występujące współcześnie mogły na określonym etapie rozwoju ewolucyjnego *Homo sapiens* pełnić funkcje adaptacyjne i przez to zwiększać sukces reprodukcyjny. Główny okres w tym względzie, określany jako środowisko ewolucyjnej adaptacji (*environment of evolutionary adaptation*), miał miejsce między 100 tys. a 10 tys. lat temu, gdy gatunek *Homo sapiens* pozostawał na etapie funkcjonowania zbieracko-łowieckiego i występował w grupach liczących kilkadziesiąt osobników. W ramach psychiatrii ewolucyjnej istnieje również koncepcje „nieadaptacyjne”, w myśl których zaburzenia funkcji psychicznych powstały jako produkt uboczny ewolucji *Homo sapiens*.

W niniejszym artykule w kontekście psychiatrii ewolucyjnej omówione zostaną najważniejsze zaburzenia psychiczne, takie jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, depresja i zaburzenia lękowe.

Schizofrenia w kontekście psychiatrii ewolucyjnej

Ewolucyjne koncepcje schizofrenii starają się udzielić odpowiedzi na pytanie, dlaczego geny związane z predyspozycją do tej choroby przetrwały do chwili obecnej, mimo że u większości osób doprowadza ona do różnego stopnia degradacji społecznej oraz powoduje zmniejszenie ich możliwości reprodukcyjnych. Problem ten został nazwany przez Huxleya „centralnym paradoksem schizofrenii” jako utrzymywanie się w całej ludzkiej populacji i na stałym poziomie (około 1%) zaburzenia, niewątpliwie zdeterminowanego genetycznie, które ujawnia się przeważnie u szczytu zdolności reprodukcyjnych danego osobnika i w znacznym stopniu je upośledza [10].

Adaptacyjne koncepcje ewolucyjne schizofrenii zakładają, że w rozwoju gatunku ludzkiego istniały okoliczności, w których geny predysponujące do schizofrenii mogły dawać ich właścicielom przewagę adaptacyjną [24]. Stevens i Price [23] uważają powstanie schizofrenii jako konsekwencję procesów doboru naturalnego faworyzujących geny, które na poziomie behawioralnym objawiają się cechami przywódczymi (charyzmatyczny lider, przywódca religijny). Schizoidalne cechy osobowości oraz zach-

owanie o charakterze „schizofrenicznym” mogły mieć znaczenie w okresie zmian zachodzących w strukturach małych grup okresu zbieracko-łowieckiego, kiedy dla zerwania więzi z dotychczasową grupą konieczny był charyzmatyczny przywódca, wokół którego gromadziliby się jego zwolennicy. Hipoteza taka nazywa się „hipotezą podziału grupy” (*the group-splitting hypothesis of schizophrenia*). W przypadku przywódców rzadko rozwijałaby się pełnoobjawowa schizofrenia, lecz raczej zaburzenia schizotypowe, paranoidalne czy graniczne. Natomiast z uwagi na swoją pozycję społeczną posiadaliby oni liczne potomstwo, co utrzymywałoby w populacji geny potencjalnie odpowiedzialne za predyspozycję do schizofrenii. Byliby więc oni swoistymi nosicielami cech schizoidalnych, które swoje pełne natężenie przybierałyby tylko u części potomstwa. Autorzy przytaczają argumenty historyczne wskazujące, że większość przywódców o cechach charyzmatycznych spełniała kryteria zaburzeń osobowości schizotypowych, paranoidalnych lub granicznych.

Polimeni i Reiss [19] uważają, że istotnym elementem predyspozycji do schizofrenii jest zjawisko szamanizmu, prawdopodobnie niezbędnego elementu dla podtrzymywania więzi w społeczeństwach o strukturze grup łowiecko-zbierackich. Osoby o cechach „schizoidalnych” stanowiłyby kluczowe ogniwo w tworzeniu, inicjowaniu oraz podtrzymywaniu obrzędów religijnych. Wykazując w swoim zachowaniu liczne objawy psychotyczne, szczególnie o charakterze urojeń czy omamów, potrafiliby sprawić wrażenie kontaktu z rzeczywistością nadprzyrodzoną, a to pozwalałoby wzmocnić jedność grupy wokół takiej osoby i ceremoniałów przez nią pełnionych. Natomiast niektóre objawy deficytowe, jak np. wycofanie społeczne, zdecydowanie upośledzające repertuar typowo ludzkich zachowań, mogłyby być interpretowane przez pozostałych członków grupy jako dowód, na potwierdzenie stałego kontaktu szamana (przywódcy duchowego) z „tamtym” światem. Pewną odmianą tej hipotezy jest propozycja Juliusa Jaynesa [11], który uważa, że omamy słuchowe o treści nakazów (odbiorca miałby je identyfikować jako pochodzące od przywódcy grupy), na pewnym etapie rozwoju języka były zjawiskiem całkiem normalnym i pełniły rolę komunikacyjną oraz spajającą kilkudziesięcioosobowe grupy ludzkie.

Koncepcje „nieadaptacyjne” traktują powstanie schizofrenii jako produkt uboczny w procesie ewolucji języka i zachowań społecznych [24]. McGuire i Troisi [13] sądzą, że do powstania objawów schizofrenii dochodzi w wyniku współdziałania predyspozycji do różnorodnych deficytów poznaw-

czych i ruchowych. Jest to tzw. hipoteza licznych cech deficytowych (*the multiple suboptimal trait hypothesis of schizophrenia*). Zakłada ona, że w schizofrenii nieprawidłowo funkcjonują procesy przetwarzania informacji, które mogą objawiać się w postaci deficytów poznawczych, dotyczących m.in. relacji społecznych jak np. zdolność do „odczytywania” stanów psychicznych innych ludzi i innych sygnałów natury społecznej. Zaburzenia w schizofrenii polegają np. na nieadekwatnym „filtrowaniu” bodźców ze środowiska zewnętrznego czy na wolniejszym ich przetwarzaniu. Może to prowadzić do „przeciążenia” informacyjnego czy też do błędnego rozpoznawania i interpretowania sygnałów o społecznym charakterze i powstania przeświadczenia, że otoczenie jest niebezpieczne, nieprzyjazne i wysoce nieprzewidywalne. Strategią działania w takich sytuacjach mogą być zachowania, które zdają się przynosić ulgę i są pozornie skuteczne, jak np. wycofywanie się z życia społecznego oraz konstrukcje własnego subiektywnego świata „zastępczego”, w oparciu o doświadczane objawy psychotyczne (urojenia oraz omamy).

Angielski psychiatra Timothy Crow [4] uważa, że geneza objawów psychotycznych schizofrenii jest związana z powstawaniem języka i towarzyszącą temu procesowi lateralizacją mózgu. Zaburzenia tych procesów, które, jeśli funkcjonują prawidłowo, stanowią wielki atut adaptacyjny, prowadzą do nieprawidłowych mechanizmów wyrażania myśli za pomocą mowy. Tak więc występowanie objawów schizofrenii może stanowić cenę, jaką gatunek ludzki płaci za wykształcenie się języka. Według Crowa mutacja genu (genów) odpowiedzialnych za predyspozycję do schizofrenii, związanych z rozwojem mowy i lateralizacją mózgową, miała miejsce ponad 100-150 tys. lat temu, kiedy to gatunek ludzki, którego cechy genetyczne stwierdzane są u wszystkich osobników żyjących obecnie, rozprzestrzenił się z Afryki na inne kontynenty. Świadczyć ma o tym fakt podobnej częstości występowania schizofrenii w różnych społecznościach na świecie stwierdzany, w badaniach epidemiologicznych. Istnieje też możliwość, że u osób chorych na schizofrenię (lub z innymi zaburzeniami psychotycznymi) dochodzi do ujawnienia lub intensyfikacji niektórych zachowań, dotyczących zwłaszcza procesów myślenia, charakterystycznych dla wcześniejszych etapów rozwoju tych procesów. Przykładem może być tu myślenie o charakterze magicznym czy prelogicznym oraz wspomniane już omamy słuchowe o treści nakazów [11].

Hipoteza zaproponowana przez Yeo i wsp. [27], znana jako teoria niestabilności rozwojowej (*the developmental instability theory of schizophrenia*), za-

kłada, że różnorodne czynniki środowiskowe oraz genetyczne modyfikują proces kształtowania się wzorca organizmu, który został zapisany w genach. Istotnym czynnikiem wpływającym na procesy rozwojowe są różnorodne mutacje o niewielkiej pojedynczej szkodliwości, które jednak w sytuacji znacznej akumulacji mogą istotnie destabilizować rozwój układu nerwowego już od okresu życia płodowego. Osoby o mniejszej zdolności do buforowania niekorzystnych wpływów epigenetycznych, czyli cechujące się większą niestabilnością w rozwoju, są bardziej podatne na zachorowanie na schizofrenię. Potwierdzeniem koncepcji niestabilności rozwojowej są dane wskazujące na wahanie symetrii anatomicznych cech dwustronnych (np. długość uszu), małe anomalie fizyczne, np. szerokie rozstawienie oczu (hyperteloryzm) oraz tzw. „miękkie” objawy neurologiczne (*neurological soft signs*), będące markerem zaburzeń procesów rozwojowych w okresie prenatalnym, istotnie częstsze u osób chorych na schizofrenię oraz u ich krewnych niż u osób zdrowych [7, 8]. Inne dane zgodne z w/w koncepcją to obserwowana w schizofrenii zmniejszona objętość mózgu i poszczególnych jego struktur, zaburzenia lateralizacji oraz stwierdzona w badaniach genetycznych znaczna liczba wariantów liczby kopii (*copy number variants-CNV*) licznych fragmentów genomu [28].

Jonathan Burns [3] przedstawił ewolucyjną teorię powstania schizofrenii stanowiącą połączenie koncepcji neurorozwojowej i powstawania mózgu „społecznego”. Wg niego w schizofrenii dominują zaburzenia funkcji tych struktur mózgowych, które są odpowiedzialne za interakcję społeczną (*social brain*). W procesie ewolucji mózg hominidów rozwinął skomplikowaną sieć połączeń nerwowych (głównie w zakresie obwodów czołowo-skroniowych i czołowo-potylicznych) w celu regulacji poznania społecznego i sprostania wymaganiom związanych z życiem w grupie. W czasie ontogenezy dochodzi do stymulacji wzrostu komórek w poszczególnych regionach mózgu w odpowiedniej kolejności czasowej (*sequential hypermorphosis*), a proces ten może ulec zaburzeniu w wyniku działania czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych, przy czym najbardziej podatne na zaburzenie są procesy najmłodsze, związane z organizacją mózgu społecznego. Istotną przyczynę predyspozycji do schizofrenii Burns upatruje w zaburzeniach w zakresie genów regulujących procesy czasowe (heterochroniczne) rozwoju mózgu. Podobnie jak Crow, uważa on, że zaburzenia takie mogły powstać na wcześniejszym etapie ewolucji Homo sapiens, jeszcze przed migracją tego gatunku z Afryki.

Choroby afektywne w kontekście psychiatrii ewolucyjnej

Stan depresji można uznać za uniwersalną reakcję organizmu na niekorzystną sytuację zewnętrzną, której mediatorem jest ośrodkowy układ nerwowy, w głównej mierze jego struktury związane z regulacją reakcji stresowej. Depresja stanowi zasadniczy element choroby afektywnej jednobiegunowej (depresji nawracającej) i jeden z elementów choroby afektywnej dwubiegunowej (maniakalno-depresyjnej). Behawioralne objawy depresji obejmują obniżenie nastroju, zahamowanie procesów psychicznych oraz wycofanie się z kontaktów społecznych, a najczęściej występującym zaburzeniem biochemicznym jest hiperkortyzolemia, wskazująca na pobudzenie układu stresu. Argumentem na rzecz możliwości adaptacyjnej roli stanu depresji może być znaczna częstość występowania takiego zaburzenia wykazująca tendencję wzrostową w ostatnich dziesięcioleciach [21].

W świetle koncepcji ewolucji można wyróżnić liczne sytuacje, w których zachowanie o charakterze depresji mogło mieć znaczenie adaptacyjne. Istotną okolicznością depresjogenną jest sytuacja straty związana z zerwaniem więzów emocjonalnych, np. oddzielenie dziecka od matki we wczesnym okresie życia. Reakcja podobna do depresji występuje w takiej sytuacji u wielu gatunków ssaków, a szczególnie nasilona jest u małp człekokształtnych. Przywiązanie dziecka do matki, matki do dziecka, jak również partnerów seksualnych jest cechą ewolucyjnie korzystną z punktu widzenia sukcesu reprodukcyjnego. Reakcja o charakterze depresji pozwala na lepsze przystosowanie się do sytuacji, gdy więź ta ulega zerwaniu i stanowi sygnał dla szukania pomocy, którą w ten sposób łatwiej jest uzyskać. Jaak Panksepp uważa, że zaburzenie systemu emocjonalnego związanego z separacją jest najważniejszym czynnikiem patogennym depresji [18]. U człowieka reakcja depresyjna występuje również w sytuacjach straty w późniejszym okresie życia, gdy nie ma to już znaczenia dla reprodukcji (śmierć współmałżonka w starszym wieku) oraz w sytuacji utraty innych wartości (np. materialnych) do których ktoś był przywiązany.

Stan depresji może stanowić adaptację do sytuacji związanej z obniżeniem statusu społecznego. Wiele zwierząt w sytuacjach rywalizacji o pożywienie lub partnera seksualnego sygnalizuje stan podporządkowania, aby uniknąć agresji osobników dominujących. Badania biochemiczne u małp o „podporządkowanym” statusie społecznym wykazały niższe stężenia serotoniny i wysokie kortyzolu, które ulegały zmianie w zależności od zmian tego stanu. Odpowiednikiem

takiej sytuacji u człowieka może być spadek jego statusu w różnych dziedzinach (np. pozycji zawodowej, sytuacji materialnej) czy nieosiągnięcie planowanych celów [20].

Depresja może pod względem niektórych mechanizmów przypominać reakcję na przewlekłą sytuację stresową lub na złe warunki egzystencji. Badania ekologiczne wykazują, że u wielu zwierząt znajdujących się w sytuacji, gdy ciągle istnieje możliwość ataku drapieżnika, zmniejszenie aktywności może być strategią zapewniającą lepsze przeżycie. U niektórych zwierząt, gdy warunki środowiska ulegają istotnemu pogorszeniu, następuje zmniejszenie aktywności i zahamowanie czynności reprodukcyjnych. Podobne mechanizmy adaptacyjne mogą również funkcjonować w analogicznych sytuacjach u człowieka.

Wydaje się, że elementów zachowania o charakterze adaptacyjnym można szukać w stanach depresji o nasileniu lekkim i umiarkowanym. Wg Nesse [15] wystąpienie depresji może też pełnić rolę ostrzegawczą, że dotychczasowe strategie funkcjonowania nie powiodły się, zwolnienie procesów fizjologicznych i wycofanie społeczne może zapobiegać niekorzystnym społecznym interakcjom (które przynoszą niewspółmiernie małe korzyści w stosunku do kosztów), a objawy postrzegane przez otoczenie sygnalizują konieczność pomocy ze strony innych. Natomiast stan depresji o znacznym nasileniu, czyli depresję z charakterystycznym zespołem objawów „melancholicznych”, występującą często bez istotnych czynników wyzwalających, nie można uważać za proces mający jakiegokolwiek znaczenie adaptacyjne. Wprost przeciwnie, stan taki poprzez zagrożenie popełnieniem samobójstwa może istotnie zmniejszać szansę przeżycia. Wg Wolperta [26] taka postać depresji może być uważana za „złośliwy” wariant reakcji depresyjnej (ang. *malignant sadness*), całkowicie nie podlegający kontroli homeostatycznej organizmu, podobnie jak proces nowotworowy jest przejawem „złośliwego” przebiegu procesu wzrostu komórek.

Gałecki i Talarowska [9] uważają, że skłonność do depresji stanowi cenę, jaką gatunkowi *Homo sapiens* przyszło zapłacić za rozwój kory przedczołowej, w szczególności nabywania przez tę strukturę własności sprawowania kontroli nad emocjami i uczuciami. Depresja stanowi tutaj wyraz niemożności zapewnienia prawidłowego funkcjonowania obwodów nerwowych między korą przedczołową a strukturami układu limbicznego (hipokamp, ciało migdałowe) w sytuacjach nadmiernego obciążenia ze strony otoczenia.

W chorobie afektywnej dwubiegunowej obok stanu depresji występują stany maniakalne będące

biegunowym przeciwieństwem zachowania depresyjnego. Zachowanie o charakterze maniackalnym mogło w określonych warunkach pełnić niewątpliwą rolę adaptacyjną w rozwoju gatunku *Homo sapiens* i zwiększać sukces reprodukcyjny poprzez sygnalizację przywództwa i wysokiej rangi społecznej, jak również zwiększenie interakcji z otoczeniem, w tym wzrost zachowań o charakterze seksualnym. Zachowanie maniackalne przynosi prawdopodobnie największe korzyści w sytuacjach obfitości różnych zasobów, dając najlepsze możliwości ich wykorzystania. Przypomina to okresowe korzyści dla różnych rodzajów działalności, jakie osiągają pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową w okresie stanów hipomaniackalnych. Przez analogię do „malignant sadness”, stan maniackalny o znacznym nasileniu z objawami psychotycznymi i całkowitym zniesieniem krytycyzmu chorobowego można uważać za „malignant happiness”, czyli stan całkowicie pozabawiony kontroli mózgowych i ogólnoustrojowych mechanizmów homeostatycznych i nie mający znaczenia adaptacyjnego [22].

W chorobie afektywnej dwubiegunowej najczęściej występuje temperament hipertymiczny i cyklotymiczny, które mogą być związane z większym sukcesem reprodukcyjnym. Osoby z temperamentem hipertymicznym posiadają cechy przywódcze, mają zdolność do gromadzenia wokół swojej osoby innych ludzi, a także cechują się dużym poziomem energii i ekspansywnością. Skłonności do przywództwa i obrony terytorium mogły w przeszłości, ale prawdopodobnie również w czasach teraźniejszych, umożliwiać rozpowszechnienie własnych genów. Temperament cyklotymiczny jest związany z częstym zakochiwaniem się i wygasaniem uczuć, a w konsekwencji może prowadzić do licznych związków, co w ewolucyjnej przeszłości prawdopodobnie wiązało się z posiadaniem dużej liczby potomstwa. Cechą najczęściej spotykaną u osób z temperamentem cyklotymicznym są szybkie zmiany nastroju i energii. Są one prawdopodobnie związane z cechą reaktywności emocjonalnej, co w wielu sytuacjach może przynosić korzyści. Stwierdzono również, że temperament cyklotymiczny może wiązać się również z posiadaniem zdolności artystycznych, które również pośrednio mogą zwiększać sukces ewolucyjny [1].

Zaburzenia lękowe w kontekście psychiatrii ewolucyjnej

Zachowanie o charakterze lęku stanowi moduł czynności mózgu stanowiący odpowiedź na sygnalizowane zagrożenie zewnętrzne lub wewnętrzne.

Reakcja lękowa ma w tym wypadku podobne znaczenie, jak wystąpienie gorączki czy bólu, powodując u organizmu natychmiastowe konsekwencje biologiczne i behawioralne, których ostatecznym celem jest ujęcie danemu zagrożeniu. Nesse i Williams wysunęli koncepcję, że stany lękowe (np. napady lęku czy fobie) mogą stanowić w istocie stany adaptacyjne, podobnie jak gorączka, kaszel i biegunka, które uznawane są czasem w medycynie za przejaw zaburzeń [17]. Są one uruchamiane często, a w niektórych przypadkach również w sytuacjach, które tego nie wymagają. Jednakże z punktu widzenia ekonomiki ewolucyjnej – opłaca się je uruchomić nawet wtedy, gdyby tylko w 1 przypadku na 1000 występowało rzeczywiste zagrożenie, albowiem brak danej reakcji mógłby przynieść fatalne następstwa. Obowiązuje tutaj zasada „wykrywacza dymu” (*smoke detection principle*) [16].

Stan lękowy i jego następstwa mogą działać w sposób adaptacyjny na różne sposoby. Jednym z nich jest ucieczka przed niebezpieczeństwem lub jego unikanie, co powoduje zwiększenie dystansu między organizmem a czynnikiem szkodliwym, czemu służą również takie czynności organizmu jak wymioty, czy kaszel. Stan lękowy może wyzwać zachowanie agresywne nastawione na uszkodzenie źródła niebezpieczeństwa, podobnie jak system odpornościowy atakuje chorobotwórcze drobnoustroje. Inne zachowania związane z lękiem to zniechęcenie lub zachowanie o charakterze submisyjnym (podporządkowanym), powodujące możliwość przeżycia w sytuacjach zagrażających życiu czy fizycznej integralności organizmu. Mobbs i wsp. [14] uważają, że istotny dla generowania reakcji lękowej jest dystans do zagrożenia. Wyróżniają tutaj zagrożenie bezpośrednie, percepcję niebezpieczeństwa z daleka oraz występowanie ryzyka bez specyficznego zagrożenia. Badania neuroobrazowe wykazały, że w sytuacjach bezpośredniego zagrożenia aktywne są bardziej archaiczne struktury mózgowe, takie jak istota szara okołowodociągowa, natomiast przy większym dystansie do niebezpieczeństwa następuje zwiększona aktywizacja brzusznej części kory przedczołowej.

Reakcja na bodźce lękotwórcze o różnym nasileniu może doprowadzić do wystąpienia lęku uogólnionego lub lęku napadowego. Zagrożenie o niezbyt intensywnym nasileniu powoduje uogólnioną reakcję lękową, skutkującą lepszą identyfikacją niebezpieczeństwa i sprzyjającą opracowaniu sposobu radzenia sobie. Zagrożenie o charakterze nagłym lub ekstremalnym może natomiast wyzwolić niekontrolowany stan paniki. Stan ten może również powstać jako reakcja na zagrożenie wewnętrzne, sygnalizujące

istotne zaburzenie homeostazy ustroju. Wg amerykańskiego psychiatry Donalda Kleina napady paniki mogą być związane z nadmierną wrażliwością ośrodka oddechowego na dwutlenek węgla, w myśl koncepcji fałszywego alarmu duszenia się (*the suffocation false alarm theory*). Podobny mechanizm może mieć napad lęku występujący w następstwie gwałtownego wyrzutu adrenaliny przez guz chromochłonny nadnerczy [12].

Poszczególne rodzaje lęków mogą mieć odrębne podłoże ewolucyjne, jako, że związane są z mechanizmami adaptacyjnymi do różnych sytuacji. Najstarsze moduły lękowe dotyczące ssaków (lęk wysokości, lęk separacyjny) ukształtowały się już w erze mezozoicznej (140 mln lat temu). Lęk przed otwartą przestrzenią i oddaleniem się od domu związany jest z sygnalizacją niebezpieczeństwa wynikającego z oddalenia się od własnego terytorium. U gatunku ludzkiego, podobnie jak u wielu innych, występuje bowiem silne poczucie terytorialności, a intensyfikacja takiego lęku powoduje stan agorafobii. Reakcje lękowe ssaków naczelnych obejmujące m.in. lęk ciemności, lęk węży, lęk pajaków wytworzyły się około 20 mln lat temu (era cenozoiczna). Fobia niektórych zwierząt (węży, pajaków) ma prawdopodobnie ewolucyjne podłoże związane z celowością

unikania tych zwierząt, z których niektóre mogą grozić śmiertelnym ukąszeniem. Różnorodność stanów lękowych występujących u człowieka związana jest głównie z dynamicznym rozwojem kory przedczołowej mającej miejsce w okresie ostatnich 200 tys. lat, a szczególnie między 70-12 tys. lat przed naszą erą. Jedną z reakcji lękowych wytworzonych w tym okresie jest fobia typu „krew-rana”, doprowadzająca do wystąpienia omdlenia, u podłoża której leży odczyn wazowagalny. W wyniku tej reakcji mogło dochodzić do zmniejszenia przepływu krwi po doznaniu zranienia i zapobieżenia dalszemu atakowi agresora poprzez „symulację” śmierci [2]. W ostatnich stuleciach fobia ta objęła również reakcję na wykonywanie iniekcji i nazywa się ją fobią „krew-iniekcja-rana” (*blood-injection-injury*).

Przytoczone tu ewolucyjne koncepcje zespołów lękowych wskazują np., że wyodrębnienie specyficznych zespołów lękowych we współczesnych klasyfikacjach psychiatrycznych może mieć w znacznym stopniu uzasadnienie ewolucyjne. Prawdopodobnie istnieje jakiś element globalny łączący wszystkie moduły reakcji lękowych, m.in. zwiększenie stanu wzbudzenia (*arousal*). Wskazuje na to również skuteczność tych samych leków (np. selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny) oraz procedur

Tabela 1. Ewolucyjny kontekst objawów zaburzeń psychicznych.

Schizofrenia	Choroby afektywne	Zaburzenia lękowe
<u>Schizoidalne cechy osobowości:</u> - charyzmatyczny przywódca grupy: rola w tworzeniu nowych grup plemiennych - szaman: rola w tworzeniu obrzędów religijnych – objawy psychotyczne i deficytowe wskazują na kontakt z rzeczywistością nadprzyrodzoną W rozwoju grupy plemiennej: -omamy słuchowe o treści nakazów – odbierane jako pochodzące od przywódcy <u>Nieprawidłowy rozwój procesów poznawczych (przeciążenie informacyjne):</u> -wycofywanie z życia społecznego (objawy deficytowe) -tworzenie świata „zastępczego” (objawy psychotyczne) Nieprawidłowe wykształcenie procesów językowych i lateralizacji mózgowej Zaburzenia rozwoju mózgu i innych struktur organizmu Zaburzenia rozwoju struktur mózgowych odpowiedzialnych za interakcję społeczną (social brain)	<u>Depresja</u> Reakcja adaptacyjna na sytuację: - straty (separacji) - obniżenia statusu społecznego - przewlekłego stresu - złych warunków egzystencji Upośledzenie rozwoju kontroli poznawczej nad emocjami i uczuciami przez korę przedczołową w sytuacjach nadmiernego obciążenia ze strony otoczenia <u>Mania</u> Adaptacja do obfitości zasobów (najlepsze możliwości ich wykorzystania) <u>Temperamenty afektywne</u> choroby afektywnej dwubiegunowej mogące zwiększać sukces reprodukcyjny - hipertymiczny – cechy przywódcze, wysoki poziom energii, ekspansywność - cyklotymiczny – liczne związki, wysoka reaktywność emocjonalna, zdolności artystyczne	<u>Adaptacja do zagrożenia</u> zewnątrznego lub wewnętrznego Mechanizmy uruchamiane w sytuacjach, które mogą tego nie wymagać na zasadzie „wykrywacza dymu” Istotny dystans do zagrożenia: przy niebezpieczeństwie z daleka lub ryzyku bez specyficznego zagrożenia: zwiększona aktywizacja brzusznej kory przedczołowej Zespół lęku napadowego - nadmierna wrażliwość na CO₂ - fałszywy alarm „duszenia się” Kształtowanie się reakcji lękowych w różnych okresach ewolucji: - era mezozoiczna – lęk wysokości, lęk związany z terytorium - era kenozoiczna – np. fobie węży, pajaków - Homo sapiens – fobia typu „krew-rana” (w ostatnim okresie „krew-iniekcja-rana”)

psychoterapeutycznych w zespołach lękowych o zróżnicowanej fenomenologii. Willers i wsp. [25] wskazują jednak, że istnieją pewne różnice neurobiologiczne między zespołami lękowymi odzwierciedlone w badaniach neuroobrazowych. W fobiach, zespole lęku społecznego oraz zespole lęku napadowego mamy do czynienia przede wszystkim z nadmierną aktywacją ciała migdałowatego oraz wyspy. W lęku uogólnionym istotna jest również aktywacja brzusznej części kory przedczołowej, natomiast w zespole obsesyjno-kompulsyjnym mamy do czynienia z nadmierną aktywnością obwodów neuronalnych łączących korę oczodołowo-czołową oraz przednią część zakrętu obręczy z jądrami podkorowymi.

Podsumowanie

Zestawienia ewolucyjnego kontekstu objawów omawianych zaburzeń psychicznych dokonano w tabeli 1.

Rozpatrywanie zaburzeń psychicznych z punktu widzenia ewolucji *Homo sapiens* może niewątpliwie pogłębić naszą wiedzę na temat ich patogenezy. Koncepcje „adaptacyjne” tych zaburzeń rozpatrują je w kategoriach tzw. przyczyn ostatecznych (*ultimate*

causes) i mają pomóc w zrozumieniu, w jaki sposób pewna własność organizmu wpływa na jego wartość przystosowawczą i dlaczego się upowszechniła i przetrwała. W kontekście współczesnych danych genetyki molekularnej, utrzymywanie się niektórych zaburzeń psychicznych, które w normalnym przebiegu powodują zmniejszenie płodności może być związane z plejotropizmem genów predysponujących, wykazujących u krewnych chorych korzyści funkcjonalne. W świetle koncepcji zaburzeń psychicznych traktujących je jako produkt uboczny ewolucji *Homo sapiens*, zaburzenia te można potraktować jako nieprawidłowości wynikające z reakcji mózgu na pojawiające się deficyty jego rozwoju w trakcie procesu ewolucyjnego. Można też przypuszczać, że lepsze poznanie zaburzeń psychicznych w kontekście psychiatrii ewolucyjnej ma również implikacje praktyczne, jeżeli chodzi o postępowanie, zarówno w sensie leczenia biologicznego, jak i psychoterapeutycznego. Wydaje się, że już obecnie pewnych elementów nawiązujących do psychiatrii ewolucyjnej można się dopatrzeć w procedurach psychoterapii depresji i zaburzeń lękowych.

Bibliografia

1. Akiskal K.K., Akiskal H.S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders* 85: 231-239.
2. Bracha H. S. (2006) Human brain evolution and the “Neuroevolutionary Time-depth Principle:” Implications for the Reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 30: 827-853.
3. Burns J. (2007) The descent of madness. Evolutionary origins of psychosis and the social brain. London, Routledge.
4. Crow T.J. (Red). (2002). The speciation of modern *homo sapiens*. Oxford, Oxford University Press.
5. Darwin C. (1872) The expression of the emotions in man and animals. London, John Murray.
6. Dobzhansky T. (1973) Nothing in biology makes any sense except in the light of evolution. *American Biology Teacher* 35: 125-29.
7. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Gonda X, Kimiskidis V, Nimatoudis I. (2017) Neurological soft signs significantly differentiate schizophrenia patients from healthy controls. *Acta Neuropsychiatrica* doi: 10.1017/neu.2017.29
8. Franco JG, Valero J, Labad A. (2010) Minor physical anomalies and schizophrenia: literature review. *Actas Españolas de Psiquiatría* 38: 365-371.
9. Gałecki P., Talarowska M. (2017) The evolutionary theory of depression. *Medical Science Monitor* 23: 2267-2274.
10. Huxley J., Mayr E., Osmond H., Hoffer A. (1964) Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature* 204: 220-221.
11. Jaynes J. (1990) The origin of consciousness in the breakdown of bicameral mind. Boston, Houghton Mifflin Company.

12. Klein DF (1993) False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Archives of General Psychiatry* 50: 306-317.
13. McGuire M.T., Troisi A. (1998) *Darwinian psychiatry*. New York ; Oxford, Oxford University Press.
14. Mobbs D., Petrovic P., Marchant J.L., Hassabis D., Weiskopf N., Seymour B. i wsp. (2007) When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* 317: 1079-1083.
15. Nesse R.M. (2000) Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry* 57: 14-20.
16. Nesse R.M. (2001) The smoke detector principle. Natural selection and the regulation of defensive responses. *Annals of the New York Academy of Sciences* 935: 75-85.
17. Nesse R.M., Williams G.C. (1996) *Evolution and healing : the new science of Darwinian medicine*. London, Phoenix,
18. Panksepp J. (2010) Affective neuroscience of the emotional BrainMind: evolutionary perspectives and implications for understanding depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12: 533-545.
19. Polimeni J., Reiss J.P. (2002) How group selection may reveal the origins of schizophrenia. *Medical Hypotheses* 58: 244-248.
20. Price J., Sloman L., Gardner R. Jr, Gilbert P., Rohde P. (1994) The social competition hypothesis of depression. *British Journal of Psychiatry* 164: 309-315.
21. Rybakowski F., Rybakowski J. (2006) Ewolucyjne koncepcje zaburzeń afektywnych. *Psychiatria Polska* 40: 401-413.
22. Rybakowski J. (2008) *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej*. Poznań, Termedia.
23. Stevens A., Price J. (1996) *Evolutionary psychiatry : a new beginning*. London, Routledge.
24. Wiener D., Rybakowski J. (2003) Schizofrenia w świetle koncepcji ewolucyjnych. *Psychiatria Polska* 37: 601-613.
25. Willers L.E.W.G., Vulink N.C., Denys D., Stein D.J. (2013) The origin of anxiety disorders – an evolutionary approach. W: *Anxiety Disorders* (red. D.S. Baldwin, B.E. Leonard), Basel, Karger.
26. Wolpert L. (1999) *Malignant sadness*. London, Faber and Faber.
27. Yeo R.A., Gangestad S.W., Edgar C., Thoma R. (1999) The evolutionary genetic underpinnings of schizophrenia: the developmental instability model. *Schizophrenia Research* 39: 197-206
28. Zhuo C, Hou W, Lin C, Hu L, Li J. (2017) Potential value of genomic copy number variations in schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience* doi: 10.3389/fnmol.2017.00204

ŻYWNOŚĆ FUNKCJONALNA W PROFILAKTYCE ZDROWOTNEJ

Agnieszka Trela, Renata Szymańska (Kraków)

Streszczenie

W odpowiedzi na wykazaną w ostatnich latach zależność pomiędzy sposobem żywienia a zdrowiem człowieka, narodziła się idea żywności funkcjonalnej, która poza dostarczaniem podstawowych składników odżywczych, wykazuje również właściwości prozdrowotne. Zawartość składników aktywnych o udokumentowanym, korzystnym wpływie na stan zdrowia sprawia, że żywność ta znajduje zastosowanie w profilaktyce wielu chorób, zwłaszcza cywilizacyjnych. Obecnie, z uwagi na potwierdzoną licznymi badaniami rolę reaktywnych form tlenu oraz stresu oksydacyjnego w patogenezie wielu schorzeń, szczególne zainteresowanie wzbudzają produkty funkcjonalne zawierające w swym składzie związki aktywne o charakterze antyoksydacyjnym. W niniejszym opracowaniu omówiono na podstawie literatury pojęcie żywności funkcjonalnej oraz przykłady jej wykorzystania w zapobieganiu oraz wspomaganiu leczenia głównych chorób cywilizacyjnych, zaznaczając przy tym rolę związków antyoksydacyjnych.

Abstract

The concept of functional food developed in response to the increasing knowledge about relationship between nutrition and human health. This term include products which are intended not only to provide necessary nutrient but also to improve health and well-being. The content of active compounds with documented physiological effects allows to use the functional food in the prevention of many diseases, especially civilization diseases. At present, due to the role of reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of many diseases, special attention is paid to functional products containing antioxidant active ingredients. In this paper we discussed the concept of functional food and examples of its use in the prevention and medical treatment support of major civilization diseases, highlighting the role of antioxidant compounds.

Wprowadzenie

Obserwowana na przestrzeni ostatnich dekad poprawa warunków oraz jakości życia doprowadziła do wzrostu zainteresowania społeczeństwa utrzymaniem jak najlepszego stanu zdrowia oraz opóźnieniem procesów starzenia. Jednocześnie wyniki licznych badań potwierdziły istnienie korelacji między dietą a zdrowiem i funkcjonowaniem organizmu. Wykazano, że sposób żywienia ma istotne znaczenie nie tylko w zapewnieniu zdrowia i dobrego samopoczucia, ale również w rozwoju szeregu chorób. W odpowiedzi na te doniesienia konsumenci przestali traktować żywność wyłącznie jako czynnik zaspokajający głód oraz dostarczający podstawowych składników odżywczych. Pożądane stały się produkty spożywcze, które poza spełnianiem potrzeb żywieniowych wykazują również ukierunkowane działanie prozdrowotne.

W odpowiedzi na wzrastające wymagania konsumentów odnośnie korzyści zdrowotnych diety doszło do rozwoju nowego rynku produktów spożywczych określanych mianem żywności funkcjonalnej (ang. *functional food*).

Charakterystyka żywności funkcjonalnej

Koncepcję żywności funkcjonalnej opracowali po raz pierwszy Japończycy w latach 80. ubiegłego wieku, definiując ją jako produkty spożywcze o określonym przeznaczeniu zdrowotnym (ang. *Foods for Specified Health Uses*; FOSHU). W Japonii zapoczątkowano badania oraz rozpoczęto produkcję tego typu żywności na skalę przemysłową. Następnie ideą żywności funkcjonalnej zainteresowali się również konsumenci oraz naukowcy w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Europie, gdzie jej definicja ewolu-

owała. Obecnie brak jest jednolitej, ogólnościowej definicji żywności funkcjonalnej, jednak najpowszechniejsza jest ta wprowadzona w 1999 r. w ramach europejskiego programu badawczego o nazwie FUSOSE (ang. *Functional Food Science in Europe*). Według niej żywność można nazwać funkcjonalną, jeśli poza efektem odżywczym wykazuje ona udowodniony wpływ na jedną lub więcej funkcji organizmu. Wpływ ten polega na poprawie stanu zdrowia i samopoczucia, a także na zmniejszaniu ryzyka chorób. Uznano, że żywność ta musi przypominać żywność konwencjonalną oraz wykazywać korzystne oddziaływanie w ilościach dostarczanych zwyczajowo, jako część składowa codziennej, zbilansowanej diety. Nie mogą to być suplementy diety lub leki przyjmowane w formie tabletek czy kapsułek [1].

danego wpływu na zdrowie (Tab. 1). Do tradycyjnej postaci żywności funkcjonalnej zalicza się większość owoców i warzyw, zboża, zioła, przyprawy, oleje, nasiona oraz napoje, takie jak kawa czy herbata [19]. Z kolei drugi typ żywności to m.in. produkty o zwiększonym stężeniu związku aktywnego występującego w nich naturalnie lub takie ze specjalnym dodatkiem składnika, który nie jest w nich normalnie zawarty. Mogą to być również produkty o zwiększonej biodostępności lub przyswajalności związków aktywnych, a także żywność, w której usunięto lub obniżono zawartość składników niepożądanych. W produkcji żywności funkcjonalnej stosowane są zwykle produkty regularnie spożywane, takie jak nabiał, produkty zbożowe czy soki owocowe.

Tab. 1. Kategorie produktów funkcjonalnych oraz ich przykłady.

Kategoria produktów	Przykład
Produkt naturalny	Marchew (zawiera m.in. β -karoten)
Produkt z dodatkiem składników, które nie występują w nim naturalnie	Margaryna z dodatkiem steroli lub stanoli roślinnych
Produkt, w którym zwiększono zawartość składników występujących w nim naturalnie	Pomidory ze zwiększoną ilością likopenu
Produkt, z którego usunięto niepożądany składnik lub zredukowano jego ilość	Jogurt o obniżonej zawartości tłuszczu

Pojęcie żywności funkcjonalnej jest bardzo szerokie, dlatego jej podziału można dokonać na podstawie różnych kryteriów. W literaturze często spotykana klasyfikacja uwzględnia przeznaczenie stosowania żywności funkcjonalnej w celu zaspokajania ściśle określonych potrzeb zdrowotnych. W tym przypadku wyróżniamy m.in. produkty zmniejszające ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych, osteoporozy czy żywność dla osób z zaburzeniami metabolicznymi lub trawiennymi. Podział ten obejmuje również produkty funkcjonalne dla osób w określonych stanach fizjologicznych, np. dla kobiet w ciąży, dla sportowców, dla młodzieży w okresie intensywnego wzrostu, dla osób obciążonych stresem, czy dla ludzi starszych. Drugim powszechnym kryterium klasyfikacji jest swoisty skład żywności. Żywność funkcjonalną mogą stanowić produkty naturalne, bogate w jakiś szczególny składnik lub może to być żywność, która została celowo zmodyfikowana technologicznie w celu uzyskania pożą-

Korzyści zdrowotne wynikające ze spożywania produktów funkcjonalnych uwarunkowane są obecnością w ich składzie całej gamy substancji biologicznie aktywnych. Jest to grupa związków pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, które wpływają na funkcje fizjologiczne oraz metaboliczne organizmu [21]. Substancje te działając w pojedynkę, bądź w połączeniu, wywierają pożądany efekt zdrowotny oraz mogą zapobiegać, hamować, a nawet blokować rozwój wielu procesów chorobowych. Składniki biologicznie aktywne, które nadają żywności funkcjonalność to m.in. błonnik pokarmowy, oligosacharydy, bakterie kwasu mlekowego, witaminy (np. B₆, B₁₂, C, D, K), mikro- oraz makroelementy (np. Ca, Mg, Zn, Se), antyutleniacze (np. witamina E, karotenoidy, flawonoidy, polifenole), białka, aminokwasy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe czy „fitozwiązki” (np. fitosterole, fitoestrogeny).

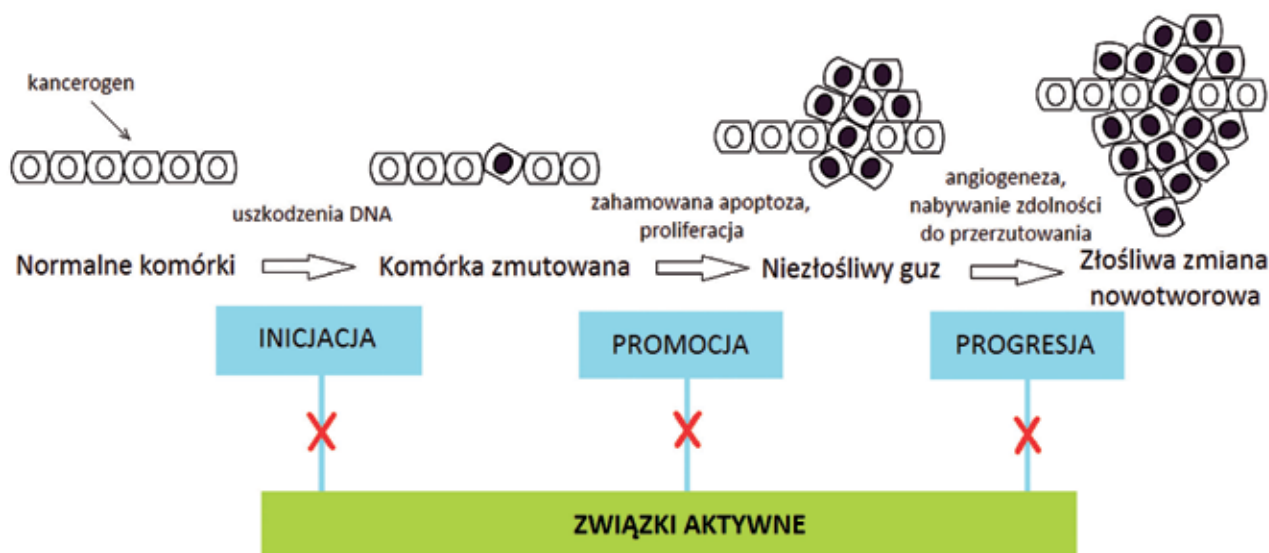
Zastosowanie żywności funkcjonalnej w profilaktyce zdrowotnej

Ze względu na wzrastające zagrożenie społeczeństwa chorobami cywilizacyjnym, największe zainteresowanie wzbudza obecnie możliwość wykorzystania żywności funkcjonalnej w profilaktyce zdrowotnej. Rozwój nauki umożliwił określenie mechanizmów działania związków aktywnych, które odpowiadają za potencjał terapeutyczny tej grupy żywności.

Obecnie, duża liczba danych potwierdza istotny udział reaktywnych form tlenu (RFT) i generowanego przez nie stresu oksydacyjnego w patogenezie wielu chorób cywilizacyjnych. Dlatego wśród składników aktywnych szczególną rolę przypisuje się związkom aktywnym z grupy antyutleniaczy, które nie tylko przeciwdziałają niszczyielskiemu działaniu RFT, ale wykazują również szereg innych mechanizmów warunkujących ich prozdrowotne efekty. W odpowiedzi na te doniesienia, rynek żywności funkcjonalnej rozpoczął intensywne poszukiwania produktów stanowiących naturalne źródło takich związków. Poniżej przedstawiono zastosowanie wybranych produktów funkcjonalnych w profilaktyce oraz wspomaganiu leczenia głównych chorób cywilizacyjnych, skupiając się przy tym na roli związków z grupy antyutleniaczy.

ze sposobów zapobiegawczych jest włączenie do codziennych posiłków produktów funkcjonalnych, zawierających w swym składzie związki aktywne, ingerujące w wieloletni proces kancerogenezy na wszystkich trzech etapach: inicjacji, promocji oraz progresji (Ryc. 1). Takie właściwości wykazują związki o charakterze antyoksydacyjnym [2].

Jednym z najsukuteczniejszych antynowotworowych produktów funkcjonalnych jest zielona herbata. Właściwości chemoprewencyjne (czyli zapobieganie rozwojowi nowotworu lub opóźnienie jego powstawania) tego napoju wynikają z obecności flawonoidów, w szczególności galusanu epigallokatechiny (EGCG) [15]. Wykazano, że EGCG hamuje *in vitro* rozwój komórek rakowych piersi, skóry, gruczołu krokowego, płuc, jelita grubego oraz wątroby. Zielona herbata może być skuteczna także w przypadku rzadziej występujących guzów, jak anaplastyczny rak tarczycy, który jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów [15]. Wśród mechanizmów działania EGCG odpowiedzialnych za aktywność przeciwnowotworową wymienia się: zmniejszenie produkcji RFT, stymulację wewnętrznych mechanizmów antyoksydacyjnych, indukowanie apoptozy (śmierci) komórek nowotworowych oraz zapobieganie ich proliferacji (namnażaniu). Ponadto EGCG wykazuje



Ryc. 1. Antynowotworowe właściwości związków aktywnych żywności funkcjonalnej, obejmujące ingerencję w etap inicjacji, promocji oraz progresji kancerogenezy.

Choroby nowotworowe

Nowotwory są poważnym problemem zdrowotnym, który stanowi znaczny odsetek wśród przyczyn zgonów. Zdaniem naukowców, na wystąpienie nowotworów ma wpływ także dieta. Wobec tego, jednym

z sposobów hamowania angiogenezy, czyli procesu powstawania nowych naczyń krwionośnych zaopatrujących komórki rakowe w tlen i składniki odżywcze, niezbędne im do niekontrolowanego wzrostu. EGCG zapobiega także tworzeniu się przerzutów. Dane literaturowe wskazują również, że flawonoidy zielonej

herbaty uwrażliwiają komórki rakowe na działanie chemioterapii oraz radioterapii, a jednocześnie chronią zdrowe komórki przed ich toksycznością [25]. Należy jednak zaznaczyć, że aktywność antynowotworowa zielonej herbaty uzależniona jest od picia znacznych jej ilości – nawet powyżej 10 filiżanek dziennie.

Szerokie działanie prewencyjne oraz terapeutyczne w odniesieniu do chorób nowotworowych wykazuje również soja. Badania epidemiologiczne pokazują, że istnieje ścisła korelacja pomiędzy spożywaniem dużej ilości produktów sojowych, a zmniejszoną zachorowalnością na nowotwory prostaty oraz sutka. Podstawą skuteczności soi jest genisteina, należąca do grupy izoflawonów [15]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że związek ten posiada aktywność antyoksydacyjną, hamuje namnażanie i angiogenezę oraz działa proapoptycznie. W literaturze, często podkreślaną właściwością tego izoflawonu jest jego aktywność estrogenowa. Genisteina, ze względu na podobieństwo strukturalne do ludzkich estrogenów, odznacza się silnym powinowactwem do ich receptorów. Połączenie genisteiny z takim receptorem powoduje zahamowanie wzrostu guza i zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów hormonozależnych [13]. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że genisteina w pewnych przypadkach może przyczyniać się do przyspieszania wzrostu raka piersi. Wyniki najnowszych badań na zwierzętach sugerują, że wczesne, wieloletnie przyjmowanie genisteiny skutkuje zwiększoną ochroną przed nowotworem oraz jego nawrotami. Jednak w przypadku, gdy genisteinę podaje się jedynie w czasie leczenia nowotworu, oporność komórek nowotworowych na terapię oraz ryzyko nawrotów wzrasta [40].

Kolejnym produktem funkcjonalnym o silnym działaniu antynowotworowym jest kurkuma, a właściwości te wynikają z obecności związku aktywnego o nazwie kurkumina. Wśród najważniejszych mechanizmów uzasadniających stosowanie tego produktu w chemoprewencji wymieniane jest działanie przeciwzapalne kurkuminy, które wynika z hamowania aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B – kluczowego elementu w powstawaniu stanu zapalnego [28]. Właściwość ta ma istotne znaczenie, ponieważ нефизjologiczny stan zapalny, utrzymujący się przez dłuższy czas, może stać się przyczyną rozwoju nowotworu. Według danych literaturowych kurkumina jest wysoce selektywna wobec nowotworów skóry, żołądka, dwunastnicy, jelita grubego, wątroby, płuc i piersi [28]. Badania sugerują, że związek ten wykazuje skuteczność nawet w przypadku tak agresywnego nowotworu, jakim jest glejak wielopo-

staciowy. Według najnowszych doniesień, kurkumina wpływa na modulowanie szlaków sygnałowych związanych z żywotnością komórek macierzystych glejaka, które wykazują oporność na tradycyjne leczenie stanowiąc tym samym przyczynę nawrotów [14]. Związek ten jest bezpiecznym środkiem antynowotworowym, jednak ograniczeniem jest jego słaba biodostępność w ludzkim organizmie. Jedną z metod pozwalających zwiększyć wchłanianie tego składnika jest połączenie go z piperyną – związkiem występującym w czarnym pieprzu.

Choroby sercowo-naczyniowe

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów wśród ludzi na całym świecie. Do głównych czynników ryzyka rozwoju tych schorzeń, obok uwarunkowań genetycznych oraz stylu życia, należy dieta [4]. Zwiększenie spożycia żywności funkcjonalnej zawierającej substancje o działaniu antyoksydacyjnym może mieć istotne znaczenie kardioochronne (Ryc. 2).

Wśród produktów funkcjonalnych zdolnych do zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym duże zainteresowanie wzbudza gorzka czekolada. Analiza badań wskazuje, że spożywanie dużej ilości tego produktu wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz redukcją udarów niedokrwiennych mózgu [8]. Za szczególne właściwości gorzkiej czekolady odpowiadają flawonoidy zawarte w kakao. Związki te, jako antyutleniacze, wykazują zdolność zapobiegania oraz hamowania utleniania lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz przyczyniają się do wzrostu całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza. Wiele badań wskazuje, że flawonoidy kakao obniżają ciśnienie tętnicze krwi, a działanie to wynika głównie z ich zdolności do stymulacji syntezy tlenku azotu, który sprzyja relaksacji naczyń krwionośnych [27]. Ponadto stwierdzono, że związki występujące w gorzkiej czekoladzie wykazują działanie przeciwzakrzepowe, które związane jest z hamowaniem aktywacji oraz agregacji płytek krwi. W warunkach laboratoryjnych, efekt antypłytkowy flawonoidów kakao był porównywalny to tego uzyskiwanego po zastosowaniu aspiryny [18].

Kolejnym produktem funkcjonalnym o istotnych właściwościach kardioprotekcyjnych jest czerwone wino. Naukowcy potwierdzili, że systematyczne spożywanie tego napoju stanowi przyczynę fenomenu tzw. „francuskiego paradoksu” – zjawiska obserwowanego wśród Francuzów, którzy pomimo teoretycznie niezdrowej diety, odznaczają się stosunkowo

niską zachorowalnością na choroby sercowo-naczyniowe [26]. Czerwone wino zawiera w swym składzie wiele cennych związków aktywnych, wśród których największe znaczenie ma resweratrol. Jak wskazują wyniki badań, czerwone wino przywraca prawidłowe funkcje śródbłonna oraz zmniejsza agregację płytek krwi i stężenie fibrynogenu – białka, które bierze

Korzyści z konsumpcji tego produktu wynikają głównie z obecności polifenolowych antyutleniaczy, które stymulują mechanizmy antyoksydacyjne organizmu oraz hamują produkcję RFT zaangażowanych w utlenianie lipoprotein. W badaniu *in vivo* na zwierzętach wykazano, że podawanie oliwy z oliwek wpływa na profil lipidowy, hamuje aktywność proagregacyj-



Ryc. 2. Potencjalne mechanizmy działania żywności funkcjonalnej w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

udział w procesie krzepnięcia [26]. Inną przyczyną kardioprotekcyjnego działania czerwonego wina jest zdolność resweratrolu do hamowania procesów zapalnych, głównie w wyniku obniżenia aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [26]. Zaobserwowano, że po spożyciu tego napoju spada poziom większości wskaźników stanu zapalnego, m.in. białka CRP (ang. *C-reactive protein*) [26]. Wyniki ostatnich badań wskazują również, że czerwone wino może chronić naczynia krwionośne przed uszkodzeniami zainicjowanymi paleniem papierosów. Według obserwacji niemieckich naukowców, wypicie wina na godzinę przed paleniem ogranicza negatywne skutki wywołane przez papierosy, w tym ostre stany zapalne [35]. Wymienione powyżej właściwości kardioochronne czerwonego wina występują przy umiarkowanej konsumpcji tego napoju, która zgodnie z danymi literaturowymi, wynosi zwykle do 200 ml dziennie dla kobiet oraz do 300 ml dziennie w przypadku mężczyzn.

Obiecujące rezultaty wynikają również z włączenia do diety oliwy z oliwek. Wyniki jednego z badań pokazały, że spożywanie najwyższych ilości tego produktu (>31,2 g/dziennie) powoduje znaczne ograniczenie ryzyka choroby wieńcowej serca, w porównaniu do grupy o najniższym spożyciu ($\leq 15,9$ g/dziennie) [7].

na płytek krwi, działa przeciwzakrzepowo, a także zmniejsza nasilenie uszkodzeń śródbłonna naczyń krwionośnych [22]. Ponadto składniki aktywne oliwy z oliwek wykazują silne działanie przeciwzapalne, a ich skuteczność w tym zakresie dorównuje skuteczności wynikającej z zastosowania ibuprofenu [29]. Należy jednak pamiętać, że oliwa z oliwek stanowi istotny element kardioprewencji jedynie wtedy, gdy pozyskiwana jest z procesu pierwszego tłoczenia, pozwalającego na zachowanie najwyższego poziomu cennych składników.

Choroby metaboliczne

Choroby metaboliczne to grupa schorzeń, w przebiegu których dochodzi do zaburzeń przemiany węglowodanów lub tłuszczów. Obecnie najczęściej występującą chorobą tego typu jest otyłość. Najnowsze analizy wskazują, że problem ten dotyczy 640 milionów ludzi na całym świecie, a według przewidywań, w 2025 r. obejmie on nawet 20% globalnej populacji [31]. Wśród związków aktywnych, które mogą być pomocne w profilaktyce oraz wspomaganiu leczeniu otyłości jest kapsaicyna. Jego głównym źródłem pokarmowym są różne odmiany papryki. Jak

wskazują wyniki badań, związek ten hamuje transkrypcję genów białek zaangażowanych w adipogenezę, czyli proces odpowiadający za gromadzenie się tkanki tłuszczowej [11]. Kapsaicyna pobudza również spalanie energii oraz stymuluje termogenezę. Jednym z postulowanych mechanizmów wzrostu termogenezy jest indukowane kapsaicyną wydzielanie katecholamin i następująca po nim aktywacja receptorów β -adrenergicznych [11]. W eksperymencie na zwierzętach, które karmiono posiłkami bogatymi w tłuszcz, podawanie tego związku wywołało redukcję masy ciała o 8%, w zestawieniu z grupą kontrolną [20]. Według naukowców, kapsaicyna pobudza wydzielanie katecholamin z rdzenia nadnerczy poprzez stymulację ośrodkowego układu nerwowego [39]. W walce z otyłością istotny jest również wpływ tego związku na ograniczenie spożycia pokarmów, wynikający ze zdolności do modulowania poziomu hormonów przewodu pokarmowego związanych z odczuwaniem głodu i apetytem [11].

Potencjał w przeciwdziałaniu otyłości wykazuje również rozmaryn. Związki aktywne tego produktu, które odpowiadają za jego właściwości, to przede wszystkim karnozol oraz kwas karnozowy [17]. W badaniu na myszach karmionych dietą wysokotłuszczową, podawanie przez 50 dni ekstraktu z rozmarynu doprowadziło do ograniczenia wzrostu wagi o 64%, w zestawieniu z grupą kontrolną [17]. Powodem uzyskanego rezultatu było ograniczenie wchłaniania tłuszczu z pokarmu, które wynikało z blokowania aktywności lipazy trzustkowej. Inne doniesienia wskazują, że związki aktywne rozmarynu hamują proces powstawania nowych komórek tłuszczowych oraz normalizują poziom frakcji lipidowych we krwi (tzw. profil lipidowy). Wyniki badania klinicznego pokazały, że podawanie proszku z liści rozmarynu codziennie przez 4 tygodnie osobom z hiperlipidemią czyli wysokim poziomem cholesterolu i trójglicerydów we krwi, skutkuje obniżeniem ich zawartości o 34% (cholesterol całkowity i frakcja LDL) oraz o 29% (trójglicerydy) [24]. Podobny efekt zaobserwowany został również w eksperymentach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych [5, 6].

Wśród chorób metabolicznych coraz bardziej powszechna jest również cukrzyca, która objawia się niebezpiecznym wzrostem poziomu glukozy we krwi czyli tzw. hiperglikemią. Obecnie najczęściej występująca jest cukrzyca typu II, która związana jest z opornością komórek organizmu na działanie insuliny. Kluczowym czynnikiem ograniczającym ryzyko rozwoju tej choroby jest odpowiednia dieta.

Wśród żywności funkcjonalnej, która okazuje się pomocna w walce z cukrzycą, wymieniana jest kawa.

Według danych epidemiologicznych istnieje odwrotna zależność między częstym piciem kawy a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu II. Zebrana dotąd wiedza wskazuje, że spożywanie 6 filiżanek kawy dziennie może obniżyć ryzyko tej choroby nawet o 33% [9]. Za hipoglikemiczne właściwości tego napoju odpowiadają zawarte w nim związki aktywne z grupy polifenoli, zwłaszcza kwas chlorogenowy. Badania wykazały, że związek ten spowalnia wydzielanie glukozy do krwi po spożytym posiłku oraz zwiększa czułość komórek obwodowych organizmu na insulinę [3]. Co więcej, polifenole obecne w kawie przyczyniają się również do aktywacji hormonów przewodu pokarmowego, które zwiększają wydzielanie insuliny oraz powodują ograniczenie wchłaniania glukozy w jelicie cienkim [3].

Kolejnym produktem funkcjonalnym, który wykazuje skuteczność w prewencji cukrzycy jest cynamon. Związki aktywne tego produktu powodują zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, co wynika z pobudzania jej receptorów oraz hamowania aktywności białkowej fosfatazy tyrozynowej (PTP-1B) – enzymu, który katalizuje defosforylację receptorów insulinowych zmniejszając tym samym ich aktywność [10]. Badania wykazały, że ekstrakt z cynamonu nasila działanie insuliny niemal 20-krotnie, a efekt ten przewyższa rezultat uzyskiwany po zastosowaniu innych przypraw i ziół [34]. Przeciwcukrzycowe właściwości tego produktu wynikają również z hamowania enzymów, które rozkładają węglowodany złożone do glukozy w przewodzie pokarmowym. Dodatkowo, polifenole cynamonu hamują powstawanie tzw. końcowych produktów zaawansowanej glikacji, czyli nieenzymatycznego procesu wiązania się cząsteczek cukru z cząsteczkami białek, który nasila się w stanie hiperglikemii. Nagromadzenie tych produktów w organizmie może doprowadzić do poważnych powikłań [34].

Inne choroby

Wśród zastosowań żywności funkcjonalnej wymieniana jest także profilaktyka chorób układu immunologicznego, zwłaszcza powszechnych obecnie alergii. Istotne znaczenie mają tu produkty funkcjonalne bogate w kwercetynę - związek z grupy flawonoidów. Są to przede wszystkim jabłka oraz cebula [30]. Badania dostarczają wyników przemawiających za tym, że związek ten ogranicza syntezę oraz uwalnianie mediatorów procesów zapalnych i reakcji alergicznych, do których należą m.in. histamina, prostaglandyny czy leukotrieny. Metaanaliza 7 badań epidemiologicznych pokazała, że istnieje statystycznie

istotna zależność między wysokim spożyciem jabłek a obniżonym ryzykiem ataków astmy [36]. Według eksperymentu przeprowadzonego na zwierzętach, ponad 25% dostarczonej do organizmu kwercetyny lokalizuje się w komórkach płuc, co zdaniem naukowców, może dodatkowo wpływać na ograniczenie rozwoju astmy [30]. Inne doniesienia wskazują, że kwercetyna może skutecznie zapobiegać reakcjom anafilaktycznym. U szczurów doświadczalnych, które reagowały wstrząsem anafilaktycznym na podanie orzeszków ziemnych, stosowanie kwercetyny przez 4 tygodnie powodowało istotne obniżenie poziomu histaminy, zahamowanie aktywności immunoglobulin E oraz ograniczenie częstości anafilaksji [37].

Zakres działania żywności funkcjonalnej obejmuje również spowalnianie procesów związanych ze starzeniem organizmu. Przykładem takich produktów są czarne borówki (*Vaccinium* sp.) będące bogatym źródłem związków z grupy antocyjanów i polifenoli [32, 38]. Badanie doświadczalne w udziale zwierząt pokazało, że włączenie do diety tych owoców spowolniło związany z wiekiem spadek stężenia tzw. białek szoku termicznego (ang. *heat shock proteins*; HSP), które odgrywają istotną rolę w ochronie komórek organizmu przed czynnikami stresowymi [12]. Według wyników innych badań [16, 38] podawanie borówek starszym szczurom powodowało złagodzenie spadku funkcji poznawczych oraz poprawę sprawności motorycznej. Z kolei wyniki eksperymentu z udziałem ludzi sugerują, że spożywanie soku z borówki (*Vaccinium angustifolium*) (odmiana borówki występująca w Kanadzie i północnych częściach USA) może poprawiać pamięć u starszych osób, dotkniętych łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (ang. *Mild Cognitive Impairment*) [23]. Ze względu na małą liczbę badanych, wyniki te wymagają jednak weryfikacji. Istotnym jest również fakt, że ekstrakt z borówek powoduje wydłużanie o 10% średniego okresu żywotności muszek owocówek. Według autorów badania jest to prawdopodobnie związane z pobudzaniem ekspresji genów, które kodują endogenne antyutleniacze [33]. W cytowanych pozycjach literaturowych nie ma danych, które wskazywałyby, które związki aktywne borówek odpowiadają za tę właściwość.

Osteoporoza stanowi kolejny poważny problem zdrowotny, zaliczany do chorób cywilizacyjnych. Polega ona na zaburzeniu równowagi pomiędzy zanikiem komórek kostnych a tworzeniem nowych. Występuje często u kobiet w okresie postmenopauzalnym, u których obserwowany jest niedobór estrogenów. Badania naukowe dostarczają danych sugerujących, że istotne znaczenie w profilaktyce osteoporozy mają izoflawony produktów sojowych.

W krajach azjatyckich, gdzie produkty te są podstawą diety, odnotowuje się mniejszą liczbę zachorowań na osteoporozę, w porównaniu do innych rejonów świata. Spożywanie soi zapobiega utracie masy kostnej poprzez ograniczenie eliminacji komórek kostnych oraz jednoczesnej stymulacji tworzenia nowych. Jak podaje literatura, właściwości te wynikają ze wspomnianego wcześniej podobieństwa izoflawonów soi do estrogenów, które odgrywają istotną rolę w metabolizmie kostnym. Co więcej, związki te, tak samo jak ludzkie estrogeny, uczestniczą we wchłanianiu wapnia z przewodu pokarmowego [41].

Podsumowanie

Przytoczone powyżej przykłady wskazują, że żywność funkcjonalna daje dużą szansę na ograniczenie zachorowalności oraz śmiertelności związanej z chorobami cywilizacyjnymi. Badania dostarczają wyników sugerujących, że produkty funkcjonalne mogą stanowić uzupełnienie dla tradycyjnych leków oraz terapii stosowanych w medycynie. Wydaje się jednak, że istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań nad wpływem takiej żywności na stan zdrowia. Na potrzeby tego typu badań powstała i rozwija się interdyscyplinarna dziedzina nauki zwana nutrigenomiką. Do jej nadrzędnych celów należy identyfikacja mechanizmów warunkujących to, w jaki sposób składniki aktywne pożywienia oddziałują na stan zdrowia, a także analizowanie zależności między dietą a genetycznymi predyspozycjami do chorób cywilizacyjnych. Wiedza na temat tych mechanizmów pozwoli w przyszłości opracowywać bezpieczną żywność funkcjonalną, która będzie mogła stanowić element spersonalizowanej diety.

Bibliografia

1. Abdel-Salam A.M. (2010): *Functional Foods: Hopefulness to Good Health*, American Journal of Food Technology, 5: 86-99
 2. Aghajani-pour M., Nazer M.R., Obeidavi Z., Akbari M., Ezati P., Kor N.M. (2017): *Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review*, American Journal of Cancer Research, 7: 740-769
 3. Akash M.S.H., Rehman K., Chen S. (2014): *Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus*, Nutrition, 2014, 30: 755-763
 4. Alissa E.M., Ferns G.A. (2012): *Functional Foods and Nutraceuticals in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases*, Journal of Nutrition and Metabolism, 2012: 1-16
 5. Al-Jamal A.-R., Alqadi T. (2011): *Effects of Rosemary (Rosmarinus officinalis) on Lipid Profile of Diabetic Rats*, Jordan Journal of Biological Sciences, 4: 199-204
 6. Alnahdi H.S. (2012): *Effect of Rosmarinus Officinalis Extract on some Cardiac Enzymes of Streptozotocin-induced Diabetic Rats*, Journal of Health Sciences, 2: 33-37
 7. Bendinelli B., Masala G., Saieva C., Salvini S., Calonico C., Sacerdote C., Agnoli C., Grioni S., Frasca G., Mattiello A., Chiodini P., Tumino R., Vineis P., Palli D., Panico S. (2011): *Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study*, The American Journal of Clinical Nutrition, 93: 275-83
 8. Buitrago-Lopez A., Sanderson J., Johnson L., Warnakula S., Wood A., Di Angelantonio E., Franco O.H. (2011): *Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis*, BMJ, 343: d4488
 9. Ding M., Bhupathiraju S.N., Chen M., van Dam R.M., Hu F.B. (2014): *Caffeinated and Decaffeinated Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-analysis*, Diabetes Care, 37: 569-586
 10. Eijaz S., Salim A., Waqar M.A. (2014): *Possible Molecular Targets of Cinnamon in the Insulin Signaling Pathway*, Journal of Biochemical Technology, 5: 708-717
 11. Fattori V., Hohmann M.S.N., Rossaneis A.C., Pinho-Ribeiro F.A., Verri W.A. (2016): *Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses*, Molecules, 21: 844
 12. Galli R.L., Bielinski D.F., Szprengiel A., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. (2006): *Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal HSP70 neuroprotection*, Neurobiology of Aging, 27: 344-350
 13. Garg S., Lule V.K., Malik R.K., Tomar S.K. (2016): *Soy Bioactive Components in Functional Perspective: A Review*, International Journal of Food Properties, 19: 2550-2574
 14. Gersey Z.A., Rodriguez G.A., Barbarite E., Sanchez A., Walters W.M., Ohaeto K.C., Komotar R.J., Graham R.M. (2017): *Curcumin decreases malignant characteristics of glioblastoma stem cells via induction of reactive oxygen species*, BMC Cancer, 17: 99
 15. González-Vallinas M., González-Castejón M., Rodríguez-Casado A., Ramírez de Molina A. (2013): *Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy: a complementary approach with promising perspectives*, Nutrition Reviews, 71: 585-599
 16. Goyarzu P., Malin D.H., Lau F.C., Taglialatela G., Moon W.D., Jennings R., Moy E., Moy D., Lippold S., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. (2004): *Blueberry Supplemented Diet: Effects on Object Recognition Memory and Nuclear Factor-kappa B Levels in Aged Rats*, Nutritional Neuroscience, 7: 75-83
 17. Harach T., Aprikian O., Monnard I., Moulin J., Membrez M., Béolor J.C., Raab T., Macé K., Darimont C. (2010): *Rosemary (Rosmarinus officinalis L.) leaf extract limits weight gain and liver steatosis in mice fed a high-fat diet*, Planta Medica, 76: 566-571
 18. Ishaq S., Jafri L. (2017): *Biomedical Importance of Cocoa (Theobroma cacao): Significance and Potential for the Maintenance of Human Health*, Matrix Science Pharma, 1: 01-05
 19. Jenzer H., Büsse S., Silva M., Sadeghi L. (2016): *Functional food*, BAOJ Nutrition, 2: 014
 20. Joo J.I., Kim D.H., Choi J.W., Yun J.W. (2010): *Proteomic Analysis for Antiobesity Potential of Capsaicin on White Adipose Tissue in Rats Fed with a High Fat Diet*, Journal of Proteome Research, 9: 2977-2987
 21. Kaur S., Das M. (2011): *Functional Foods: An Overview*, Food Science and Biotechnology, 20: 861-875
 22. Khurana S., Venkataraman K., Hollingsworth A., Piche M., Tai T. C. (2013): *Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging*, Nutrients, 5: 3779-3827
-

23. Krikorian R., Shidler M.D., Nash T.A., Kalt W., Vinqvist-Tymchuk M.R., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. (2010): *Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58: 3996-4000
24. Labban L., Mustafa U., Ibrahim Y. (2014): *The Effects of Rosemary (Rosmarinus officinalis) Leaves Powder on Glucose Level, Lipid Profile and Lipid Peroxidation*, International Journal of Clinical Medicine, 5: 297-304
25. Lecumberri E., Dupertuis Y.M., Miralbell R., Pichard C. (2013): *Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy*, Clinical Nutrition, 32: 894-903
26. Liberale L., Bonaventura A., Montecucco F., Dallegri F., Carbone F. (2017): *Impact of Red Wine Consumption on Cardiovascular Health*, Current Medicinal Chemistry, 24: 1-21
27. Ludovici V., Barthelmes J., Nägele M.P., Enseleit F., Ferri C., Flammer A.J., Ruschitzka F., Sudano I. (2017): *Cocoa, Blood Pressure, and vascular Function*, Frontiers in Nutrition, 4: 36
28. Mandal S. (2016): *Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: its bioactivity and development of drug delivery vehicles*, International Journal of Drug Research and Technology, 6: 43-57
29. Martín-Pelaéz S., Covas M.I., Fitó M., Anita Kušar A., Pravst I. (2013): *Health effects of olive oil polyphenols: Recent advances and possibilities for the use of health claims*, Molecular Nutrition & Food Research, 2013, 57: 760-71
30. Mlcek J., Jurikova T., Skrovankova S., Sochor J. (2016): *Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response*, Molecules, 21: 623
31. NCD Risk Factor Collaboration (2016): *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants*, Lancet, 387: 1377-1396
32. Peng C., Wang X., Chen J., Jiao R., Wang L., Li Y.M., Zuo Y., Liu Y., Lei L., Ma K.Y., Huang Y., Chen Z-Y. (2014): *Biology of Ageing and Role of Dietary Antioxidants*, BioMed Research International, 2014: 831841
33. Peng C., Zuo Y., Kwan K.M., Liang Y., Ma K.Y., Chan H.Y., Huang Y., Yu H., Chen Z-Y. (2012): *Blueberry extract prolongs lifespan of Drosophila melanogaster*, Experimental Gerontology, 47: 170-178
34. Qin B., Panickar K.S., Anderson R.A. (2010): *Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes*, Journal of Diabetes Science and Technology, 4: 685-693
35. Schwarz V., Bachelier K., Schirmer S.H., Werner C., Laufs U., Böhm M. (2017): *Red Wine Prevents the Acute Negative Vascular Effects of Smoking*, The American Journal of Medicine, 130: 95-100
36. Seyedrezazadeh E., Moghaddam M.P., Ansarin K., Vafa M.R., Sharma S., Kolahdooz F. (2014): *Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis*, Nutrition Reviews, 72: 411-28
37. Shishehbor F., Behroo L., Broujerdnia M.G., Namjoyan F., Latifi S.-M. (2010): *Quercetin effectively quells peanut-induced anaphylactic reactions in the peanut sensitized rats*, Iran. J. Allergy Asthma Immunol., 9: 27-34
38. Shukitt-Hale B., Bielinski D.F., Lau F.C., Willis L.M., Carey A.N., Joseph J.A. (2015): *The beneficial effects of berries on cognition, motor behaviour and neuronal function in ageing*, British Journal of Nutrition, 114: 1542-9
39. Watanabe T., Kawada T., Kurosawa M., Sato A., and Iwai K. (1988): *Adrenal sympathetic efferent nerve and catecholamine secretion excitation caused by capsaicin in rats*, American Journal of Physiology, 255: E23-7
40. Zhang X., Cook K.L., Warri A., Cruz I.M., Rosim M., Riskin J., Helferich W., Doerge D., Clarke R., Hilakivi-Clarke L. (2017): *Lifetime Genistein Intake Increases the Response of Mammary Tumors to Tamoxifen in Rats*, Clinical Cancer Research, 23: 814-824
41. Zheng X., Lee S-K., Chun O.K. (2016): *Soy Isoflavones and Osteoporotic Bone Loss: A Review with an Emphasis on Modulation of Bone Remodeling*, Journal of Medicinal Food, 1: 1-14

Mgr inż. Agnieszka Trela, doktorantka w Katedrze Fizyki Medycznej i Biofizyki, Wydziału Fizyki i Informatyki Stosowanej, Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie

Dr hab. Renata Szymańska, adiunkt naukowy Katedra Fizyki Medycznej i Biofizyki, Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie. E-mail: renata.szymanska@fis.agh.edu.pl

CIEKAWSZE GATUNKI ROŚLIN Z OKOLIC DĘBICY NA PODKARPACIU

W ostatnim, ubiegłorocznym numerze – *Wszechświat*, t. 118, nr 10–12/2017 przedstawiłem wraz z krótką charakterystyką kilka ciekawszych gatunków grzybów, stwierdzonych w dębickich lasach. Obecnie chciałbym zaprezentować ciekawsze gatunki roślin, roślin prawnie chronionych, rzadkich lub po prostu ciekawych.

Z obserwacjami florystycznymi skupiłem się na południowej części powiatu dębickiego, o charakterze pogórzy, zdominowanej przez drzewostany liściaste. Są to lite buczyny karpackie które stanowiąc cenny walor przyrodniczy objęte zostały dodatkowo ochroną w ramach Obszaru Natura 2000 „Las nad Braciejową”.

Chciałbym skupić się na kilku wybranych gatunkach roślin, stwierdzonych na wymienionym obszarze w ostatnich latach.

Paprotnik koleczysty – *Polystichum aculeatum* (L.) Roth. Jest to bylina o krótkim, grubym kłą-

czu, z którego wyrasta kilka ustawionych w rozetę liści (Ryc. 1). Liście zimozielone, skórzaste, ciemnozielone, o długości do 80 cm i szerokości 5–22 cm. Gatunek górski, pospolity w Karpatach, rzadziej występujący w Sudetach, na Roztoczu i w Górach Świętokrzyskich, pojedynczo spotykany na wyżynach i nizinach. Gatunek częsty w żyznej buczynie karpackiej, rosnący na glebach świeżych, eutroficznych. W dębickiej buczynie spotykany rzadko, przeważnie w sąsiedztwie potoków leśnych w miejscach wilgotnych i zacienionych, ze znacznym udziałem klona jawora i wiąza górskiego. Gatunek objęty ścisłą ochroną prawną (Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 w sprawie ochrony gatunkowej roślin).

Przytulia (marzanka) wonna – *Galium odoratum* (L.) Scop. Bylina z cienkimi, długimi, pełzającymi kłaczami, z których wyrastają pędy, tworząc często zwarte łany. Kwiaty białe, drobne, zebrane w szczy-



Ryc. 1. Paprotnik koleczysty – *Polystichum aculeatum* (L.) Roth. Fot. A. Trzeciak.



Ryc. 2. Przytulia (marzanka) wonna – *Galium odoratum* (L.) Scop. Fot. A. Trzeciak.

tową wierzchołkę (Ryc. 2). Kwitnie od kwietnia do czerwca, cała roślina intensywnie pachnie kumaryną. W Polsce występuje na terenie całego kraju po regiel dolny, jedynie w części środkowozachodniej praktycznie nie występuje. Występuje w żyznych lasach liściastych na glebach świeżych, mezo- do eutroficznych. W okolicach Dębicy roślina spotykana stosunkowo często wraz z zawilem żółtym – *Anemone ranunculoides* L. i żywcem gruczołowatym – *Dentaria*



Ryc. 3. Zimowit jesienny – *Colchicum autumnale* L. Fot. A. Trzeciak.

glandulosa W. et K. Gatunek prawnie nie chroniony, roślina o właściwościach leczniczych.

Zimowit jesienny – *Colchicum autumnale* L. Bylina o wysokości 3–30 cm, kwitnąca w naszych warunkach od września do listopada (Ryc. 3), liście natomiast pojawiają się w okresie wiosenno-letnim. W Polsce występuje w południowej części kraju i w niższych położeniach górskich, w zbiorowiskach łąkowych na siedliskach świeżych i wilgotnych. Gatunek odnaleziony w okolicach Dębicy po raz pierwszy w 2003 roku (Trzeciak, 2004), na śródleśnej łące w miejscowości Braciejowa. Kilka lat temu stwierdzony natomiast w miejscowości Stobierna na nieużytku rolnym

o powierzchni ok. 0,30 ha, gdzie co roku pojawia się kilkadziesiąt egzemplarzy. Gatunek objęty w Polsce ochroną częściową (Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 w sprawie ochrony gatunkowej roślin).

Podkolan biały – *Platanthera bifolia* (L.) Rich. Przedstawiciel rodziny storczykowatych, z wysoko, do 70 cm łodygą i białymi, pięknie pachnącymi kwiatami (Ryc. 4). Kwitnie od maja do lipca. W po-



Ryc. 4. Podkolan biały – *Platanthera bifolia* (L.) Rich. Fot. A. Trzeciak.

staci rozproszonej występuje na terenie całego kraju, w części południowo-wschodniej spotykany jest natomiast częściej. W okolicach Dębicy spotykany jest pojedynczo w drzewostanach bukowych, w ubiegłym roku stwierdziłem go natomiast na nasłonecznionej łące o powierzchni 1 ha w miejscowości Stobierna, w liczbie około kilkuset osobników. W Polsce roślina objęta częściową ochroną prawną (Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 w sprawie ochrony gatunkowej roślin).

Pokrzyk wilcza jagoda – *Atropa belladonna* L. Bylina o rozgałęzionym, grubym kłacu, z którego wyrasta kilka pędów wysokości 50–150 cm (Ryc. 5). Łodyga gałęzista, czerwono nabiegła,



Ryc. 5. Pokrzyk wilcza jagoda – *Atropa belladonna* L. Fot. A. Trzeciak.



Ryc. 6. Pokrzyk wilcza jagoda – *Atropa belladonna* L. Fot. A. Trzeciak.



Ryc. 7. Wawrzynek wilczełyko – *Daphne mezereum* L. Fot. A. Trzeciak.



Ryc. 8. Kłokoczka południowa – *Staphylea pinnata* L. Fot. A. Trzeciak.

gruczołowato omszona. Kwitnie od czerwca do sierpnia (Ryc. 6). W Polsce roślina spotykana w Karpatach i Sudetach oraz rzadko w pasie południowych wyżyn, gdzie osiąga północną granicę zasięgu. Rośnie na glebach świeżych, eutroficznych, w zbiorowiskach porębowych. Wraz ze wzrostem ocienienia roślina zanika. W okolicach Dębicy roślina stosunkowo rzadka, występuje w przerzedzonych cięciach drzewostanach liściastych oraz sporadycznie na poboczach dróg i szlaków leśnych. W Polsce roślina objęta częściową ochroną prawną (Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 w sprawie ochrony gatunkowej roślin).



Ryc. 9. Kłokoczka południowa – *Staphylea pinnata* L. Fot. A. Trzeciak.

Wawrzynek wilczelyko – *Daphne mezereum* L. Krzew o wysokości 0,3–1,5 m, z pąkami zróżnicowanymi na kwiatowe i wegetatywne, kwitnie od lutego do kwietnia (Ryc. 7), często przed rozwojem liści. W Polsce rozproszony na terenie całego kraju, rzadziej w środkowej i zachodniej części, w górach po piętro subalpejskie. Gatunek charakterystyczny dla gleb świeżych, eutroficznych, o odczynie obojętnym do zasadowego. Roślina trująca. W dębickich buczynach występuje pojedynczo oraz w małych grupach, w miejscach wilgotnych i zacienionych. W Polsce roślina objęta częściową ochroną prawną (Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 w sprawie ochrony gatunkowej roślin).

Kłokoczka południowa – *Staphylea pinnata* L. Krzew wysokości 2–5 m, z korą na starszych pędach podłużnie prążkowaną (Ryc. 9). Kwiaty białe, czasem różowo nabiegłe, zebrane w zwisające, wydłużone wiechy (Ryc. 8). Kwitnie od maja do czerwca. W Polsce rzadka, tylko w południowo-wschodniej części kraju (z wyjątkiem Bieszczadów), na Wyżynie Krakowsko-Częstochowskiej i Przedgórzu Sudeckim. Gatunek ciepłolubny, osiągający w Polsce północną granicę zasięgu. Krzew związany z żyznymi lasami liściastymi, suchszymi buczynami i grądami. W dębickich buczynach pojedynczo spotykany w drzewostanach bukowych w miejscowości Stobierna oraz w kilku grupach po kilkadziesiąt osobników w lasach w sąsiedztwie Dębicy. Kilkadziesiąt lat temu wykorzystywana na terenie Rzeszowszczyzny do wykonywania różańców, paciorków, które później rozpowszechniano na uroczystościach religijnych. W Polsce roślina objęta ścisłą ochroną prawną (Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 w sprawie ochrony gatunkowej roślin).

Andrzej Trzeciak, atrzeciak2@wp.pl

POGODOWE ANOMALIE I ICH SKUTKI W PRZYRODZIE

Coraz częstsze zakłócenia pogodowe wywołują negatywne skutki w przyrodzie, między innymi zaburzenia w cyklach życiowych roślin i zwierząt. O niecodziennym spotkaniu z żywym padalcem w grudniu 2015 roku pisałem w czasopiśmie Wszechświat (Wszechświat, tom 117, nr 1–3/2016).

Pogoda w pierwszej połowie grudnia 2017 roku przypominała bardziej przedwiośnie niż początek zimy. Nie było śniegu, a temperatury oscylowały wokół zera lub nieco poniżej zera, zarówno w dzień, jak i w nocy. Tafla niewielkiego śródlęsnego jeziora w Mrągowie pokryta była cieniutką warstwą lodu.

Zdziwiła mnie obecność kwitnącej przy brzegu knieci błotnej (*Caltha palustris*), nieco już zmrożonej (Ryc. 1). Roślina ta, zwana również kaczeńcem błotnym kwitnie, przecież od marca do maja. Jesienią na jej kłęczu zanurzone w wodzie zawiązują się zimowe pąki, z których dopiero wczesną wiosną wyrastają nadziemne pędy. Najwyraźniej knieć pomyliła porę roku z powodu nienormalnie wysokich temperatur panujących w tym czasie.



Ryc. 1. Kwitnąca knieć błotna w połowie grudnia 2017 roku. Fot. M. Olszowska.

Pogoda w Mrągowie na początku stycznia bieżącego roku nie różniła się od tej z końca minionego roku. W tym czasie niewielki kluczek bezgłośnie lecących żurawi (Ryc. 2) zupełnie mnie zaskoczył. Okazało się, że ptaki widziano również na polach poza Mrą-

gowem, o czym informowali Radio Olsztyn mieszkańcy zdziwieni tym faktem. Żurawie przylatują na Mazury w marcu. Swoją przylot oznajmują charakterystycznym klangorem. Obecność tych pięknych, dostojnych ptaków zwiastuje zbliżającą się wiosnę. Być może obserwowane ptaki to osobniki, które pozostały u nas na zimę albo przyspieszyły swój przylot zdeorientowane panującymi warunkami pogodowymi. Tak czy inaczej obserwowanie żurawi zimą jest dla



Ryc. 2. Przelot żurawi 7 stycznia 2018 roku. Fot. M. Olszowska.

nas niespodzianką, ale dla ptaków może skończyć się tragicznie, gdy nadejdzie prawdziwa zima.

mgr Maria Olszowska
e-mail: marjolsz@interia.pl

NIEPOZORNA WIOSNÓWKA POSPOLITA



Ryc. 1. Wiosnowkę trudno wypatrzyć. Fot. M. Olszowska.

Ta delikatna, drobna roślina jednoroczna jest jedną z pierwszych roślin zwiastujących nadchodzącą wiosnę. Choć pospolita, to prawie niedostrzegalna ze względu na niewielkie rozmiary. Pierwsze rośliny ledwie odstają od ziemi, dopiero później osiągną wzrost do około 10–15 cm. Wiosnowka pospolita (*Erophila verna*), bo o niej mowa, należy do rodziny kapustowatych (Brassicaceae). Rośnie na suchych murawach, piaskach i skałach. W sprzyjających warunkach pogodowych kwitnie od końca lutego do końca kwietnia. W maju szybko ginie. Jej drobnutkie białe kwiatki mają średnicę 3 mm i zebrane są w grona wyrastające na owłosionych dołem łodyżkach. Płatki kwiatków są białe i głęboko wcięte. Liście tworzą przyziemną owłosioną rozetkę zielono-bordową. Owocem wiosnowki jest wielonasienna łuszczyńka. Roślina posiada lecznicze właściwości moczopędne, żółciopędne,



Ryc. 2. Wiosnówka pospolita w całej okazałości. Fot. M. Olszowska.

odtruwające, podnoszące odporność na infekcje bakteryjne i grzybicze oraz wzmagające wydzielanie



Ryc. 3. Skupisko wiosnówki pospolitej. Fot. M. Olszowska.

soku żółdkowego. A skupiska kwitnącej wiosnówki wyglądają przepięknie.

mgr Maria Olszowska
e-mail: marjolsz@interia.pl



Ryc. Pająk z rodziny pogońcowatych (Lycosidae). Dorosła samica. Mitzpe Ramon, Pustynia Negew, Izrael. Fot. Jan Detka.

Wszechświat, Tom I, 1882. Fragmenty

PRACA FIZYCZNA I PRACA UMYSŁOWA

przez M. Siedlewskiego

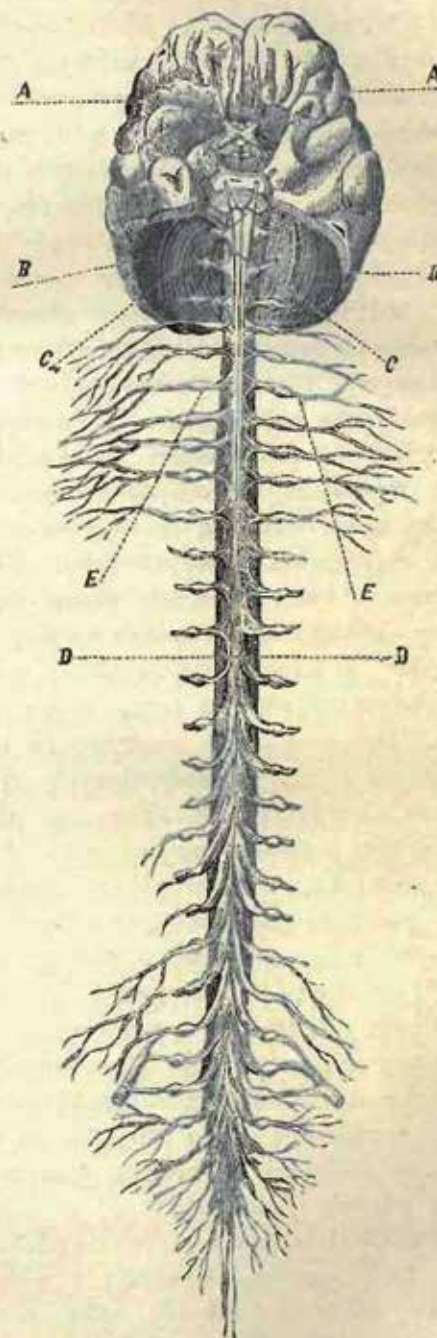
Gdy wykonujemy jakąś pracę fizyczną, wymagającą dość znacznego napięcia mięśni, np. przenosimy ciężar z jednego miejsca na drugie, czujemy, że robi się nam gorąco; jednocześnie osoba, pomagająca nam przy tym zajęciu, głosi uwagę, żeśmy się zaczerwienili. Mamy tu trzy zjawiska, następujące po sobie tak szybko, że zdaje się, jakoby zachodziły jednocześnie: wysiłek mięśniowy, czerwoność pewnych części ciała i uczucie ciepła. Pytanie więc, czy zjawiska te przypadkowo tylko zbiegły się w jednym momencie, czy też istnieje między nimi określony związek i jeżeli istnieje, to jaki mianowicie?

Do organu pracującego krew napływa w większej obfitości, a jednocześnie podnosi się jego temperatura. Jakikolwiek byłby organ, zawsze praca jego musi pociągnąć za sobą napływ krwi do niego. Zorientujmy się więc naprzód. Zachodzi potrzeba obfitszego napływu krwi do pracującej części ciała. Obaczymy, jakie są w ogóle możliwe sposoby ku zadośćuczynieniu tej potrzebie i które mianowicie są zastosowane w organizmie.

Organizm zużywa się pracą; niektóre z jego części podczas pracy ulegają rozkładowi; każdy, chociażby najmniejszy ruch, człowiek opłacić musi częścią własnego istnienia. Konieczność ta nie jest wszakże tak smutną, jakby się to zrazu zdawać mogło. Zużywanie się organizmu jest całkiem innego rodzaju, niż zużywanie się maszyny; to ostatnie jest najczystsza stratą, jest bezprodukcyjnym psuciem się, gdyż wcale pracy nie przysparza; tamto jeśli mamy nazwać psuciem, to chyba produkcyjnym, gdyż z owych rozkładów bierze się wszelka siła w organizmie, ujawniająca się w ruchu, w trawieniu, w obiegu krwi, w pracach nerwowych i t. d. Bez nich nie byłoby pracy, nie byłoby życia. Tak więc nie wiemy jeszcze, w jaki mianowicie sposób praca warunkuje obfitszy napływ krwi do organu, jaki jest pośredniczący mechanizm między pracą i tokiem krwi; możemy to teraz zbadać.

Krew płynie w zamkniętych rurkach, zwanych naczyniami krwionośnymi; te, które krew od serca rozprowadzają po ciele, zowią się tętnicami czyli arteryjami; w ścianie tych naczyń znajduje się warstwa włókien mięśniowych okrężnych; gdy włókna się kurczą, naczynie się zwęża, gdy przyjmują maximum długości, naczynie dochodzi do maxi-

mum szerokości, włókna zaś ze swej strony pozostają pod wpływem osobnego rodzaju nerwów, tak zw. naczynioruchowych; gdy nerwy te są podrażnione, włókna się kurczą, wywołując zwężenie naczynia, gdy podrażnienie ustaje, naczynie się rozszerza. Nerwy naczynioruchowe są w bezpośredniej zależności od swoich ośrodków, umieszczonych w tak zwanym rdzeniu przedłużonym i rdzeniu kręgowym, które bezustannie wysyłają po nich prądy nerwo-



System nerwowy człowieka.

AA. mózg, BB. mózdzek, CC. rdzeń przedłużony, DD. rdzeń kręgowy, EE. nerwy rdzeniowe. "

we, utrzymujące ścianki naczyń w stałym napięciu. Gdyby żadne wpływy uboczne nie neutralizowały tego działania ośrodków naczynioruchowych, tętnice pozostawałyby wciąż przy minimum szerokości i strumień krwi nie mógłby się powiększać. Lecz ośrodki te ulegają wpływom zwyczajnych nerwów czuciowych, które wchodzą do rdzenia pacierzowego i do rdzenia przedłużonego.

Uważny czytelnik może nas jeszcze zatrzymać następującą uwagą: widzę wyjaśniony szczegółowo związek między pracą i szerokością naczyń, lecz dlaczego mi tak samo nie wyłuszczonego związku między pracą i działalnością serca? Słusznemu żądaniu pospieszamy zadość uczynić, tym bardziej, że poprzednie wyjaśnienia pozwalają w kilku słowach rzecz całą zawrzeć. Ruchy serca zależą od specjalnych zwojów nerwowych, mieszczących się w samymże organie; zwoje te ze swej strony znajdują się pod wpływem jednej z gałązek nerwu błędnego, hamującej ich czynności; jeżeli przetniemy tę gałązkę, wtedy jej wpływ ustanie zupełnie i energia zwojów sercowych zmanifestuje się w całej sile niezwykle przyspieszonym biciem serca. Praca, za pośrednictwem nerwów czuciowych i rdzenia przedłużonego (z którego bierze początek nerw błędny), powstrzymuje to hamujące działanie rzeczzonej gałązki i pozostawia wolniejsze pole dla czynności zwojów sercowych.

... Ludziom, pracującym umysłowo, zazwyczaj nie kwitną rumieńce na twarzy, gdyż mózg tych ludzi zabiera lwią porcję z ogólnej ilości krwi, krążącej w ich ciele. Lecz zestawiając tu słowa: mózg i praca umysłowa, wyprzedzamy kwestię i wkraczamy mimo woli w dziedzinę drugiej połowy artykułu. Od dawna już pojęcie o mózgu, jako o organie duszy, zyskało sobie prawo obywatelstwa w nauce. Wyznać jednakże należy, że dopiero nowoczesna fizjologia pojęcie to na niezbitych ugruntowała podstawach. Starożytność mało w ogóle zrobiła dla fizjologii, a dla nauki o czynnościach układu nerwowego najmniej. Wprawdzie u wielu spośród filozofów i zarazem naturalistów greckich napotykać zdanie, że mózg jest siedliskiem duszy, lecz również, wielu było takich, którzy ją umieszczali w sercu i takich, którzy za ognisko czynności umysłowych uważali piersi, a najwięcej takich, którzy rozmaitym tak zw. władzom duszy w rozmaitych organach kwaterę wyznaczali. Tak np. Plato twierdził, że rozum mieści się w głowie, uczucie w sercu, a żądza w wątrobie; według Epikura rozumna część duszy siedziała w piersiach, zaś bezrozumna rozpościęrała się po całym ciele. Jeżeli mamy sądzić teorie z punktu ich uzasadnienia, to wszystkim powyższym

poglądom przyznać musimy jednakowy stopień słuszności, czyli raczej wszystkim zarówno słuszności odmówić. Ze stanowiska obiektywnego nie więcej racji miał Alkmeon twierdząc, że dusza jest w mózgu, niż Parmenides, utrzymując, że siedliskiem jej jest piers. Nawet tak pozytywny naturalista, jak Arystoteles, nie miał najmniejszego pojęcia o czynnościach mózgu, choć już zauważył, że u człowieka jest on stosunkowo największy; nerwy przyjmował za ścięgna, a za zbiornik życia duchowego uważał serce. Nadto zrobić musimy jeszcze tę uwagę, że poglądy filozofów greckich dla naszej kwestii nie mają żadnej doniosłości z tego powodu, że w nich mowa jest o mózgu lub innej części ciała tylko jako o siedlisku nie zaś jako o organie duszy. My tu używamy tych słów jako jednoznacznych, nie możemy jednak sądzić, by takie iż były dla Platona i jego kolegów. Uczni greccy w ogromnej większości, jeśli mieścili duszę w mózgu lub w sercu, to bezwątpienia wcale nie dlatego, iżby sądzili, że myśl się tam wytwarza w skutek działania, czy też współdziałania organu lecz jedynie po to, by dusza, jako odrębna substancja, samodzielnie istnieć mogąca, miała za pomocą czego kierować machiną zwierzęcą. Jeżeli więc można im przypisać zdanie, że mózg jest organem duszy, to chyba w tym znaczeniu, w jakim się mówi o dzienniku, jako o organie tego lub owego ministra. Toć i Descartes, jeden z odnowicieli myśli filozoficznej w XVII wieku, metafizyki z krwi i kości, który uczył, że dusza (w tym samym znaczeniu co u Greków) nie ma absolutnie nic wspólnego z ciałem, wyznaczał jej siedlisko w tak zwanej szyszce mózgowej, nieprzeto, iżby uznawał jakkolwiek jej zależność od tego organu, lecz jedynie chyba przez wrodzoną człowiekowi dążność do uzmystawiania i umiejscawiania. Jeżeli więc między filozofami Grecji byli tacy, którzy „siedlisko duszy” pojmowali w znaczeniu bardziej zbliżonym do teraźniejszego, to w każdym razie ich głosy były bardzo nieliczne i słabe wśród współczesnych echo budziły. Sława odkrycia zasadniczych faktów w dziedzinie fizjologii nerwowej należy się lekarzom greckim. Już współczesny Arystotelesowi Herofil poznał, że właściwym przeznaczeniem nerwów jest pośredniczenie woli i uczucia. Znakomity Galen, anatom z II-go w. po Chrystusie odróżnił nerwy czuciowe od ruchowych i spostrzegł, że wszystkie wstępują do mózgu i stąd zawnioskował, że ten ostatni organ jest siedliskiem zjawisk duchowych. Jak widzimy, zdanie że „mózg jest organem duszy”, pozostało aż do czasów Galena tylko hipotezą; z Galenem pogląd ten, na pozytywniejszych oparty podstawach, podniósł się do stopnia teorii, która nabierała

W tej 3–4 milimetrów grubej warstwie, pokrywającej naksztalt kory półkule mózgu i złożonej z milionów komórek nerwowych, wrażenia stają się świadomymi, czyli przetwarzają się w czucia; w niej również rodzą się chcenia dowolne, impulsy ruchowe, które przechodzą w prądy nerwowe, działające na mięśnie i wprowadzające w ruch te lub owe członki. Ponieważ najzawilsze czynności duchowe na te dwa elementy: czucia i chcenia rozłożyć się dadzą, przeto i one tam swoje siedlisko mieć muszą. W tej korze mózgowej odbywają się najsubtelniejsze rozumowania matematyka, najbardziej abstrakcyjne wywody metafizyka, zarówno jak i bezładne myśli dziecięcia; tam się snują najidelniesze marzenia poety, zarówno jak i chłodne, a przezorne wyrachowania przemysłowca; tam powstają wzniosłe projekty filantropa, zarówno jak i potworne plany zbrodniarza; tam się gnieździ najkapryśniejsze, najbogatsze w odmiany uczucie miłości, zarówno jak i jedno z najprostszych, najjednostajniejszych — uczucie przyjemności po zaspokojeniu pragnienia.

Jeżeli przedmiot astronomii imponuje nam ogromnością swą i majestatem, jeżeli napawa nas zdumieniem, zmieszaniem z pokorą, to badania psychofizjologiczne budzą w nas podziw i uwielbienie dla potęgi tego maleńkiego laboratorium myśli; z tego to siedliska duch, jakby sturamienny Bryjareusz, wstrząsa ziemią, cały układ planetarny opasuje splotami swej przędzy i, ośmielony powodzeniem, sięga aż do mgławic, aż do krańców wszechświata.

...

Jakież doświadczenie naprowadziło fizjologów na domysł, że zjawiska świadomości mają siedlisko w półkulach mózgowych? Spostrzegli oni, że po zniszczeniu tych półkul u ptaków, u żab, u ryb ustają wszelkie czynności psychiczne świadome; ustaje czucie, ustają ruchy dowolne. Żaba w ten sposób zoperowana nie widzi, nie słyszy i sama się nie porusza. Jeżeli ją ukłuć w nogę igłą, noga się skurczy; jeżeli będziemy kluli żabę raz poraz, można ją zmusić do skakania; jeżeli ją wrzucimy do wody, żaba płynąć będzie. Ruchy te nie są wszakże ani dowolne, ani świadome: są to albo proste odruchy, takie same, jak kurczenie się dłoni człowieka śpiącego, gdy ją polaskoczymy, albo też akty automatyczne, takie same jak ruchy lunatyków, osób zahipnotyzowanych i t. p. Rzeczywiście, żaba płynąć będzie w prostym kierunku, nie omijając przeszkód dopóty, dopóki nie uderzy nosem o przeciwny brzeg naczynia (jeżeli nie zatrzyma się pierwszej wskutek wyczerpania nerwowego), wtedy staje i, jeśli jej nie ruszać, to zdechnie na tym samym miejscu. Żabę taką lub ptaka można karmić, wpychając

mu pokarm do gardła; zwierzę samo go połknie, gdyż połykanie jest aktem odruchowym; w ten sposób można je utrzymać przy życiu przez dość długi przeciąg czasu, gdyż organy trawienia, oddychania i krążenia krwi, nie ucierpiawszy nic na wycięciu półkul, mogą funkcjonować dalej normalnie. Jednakże trzeba je koniecznie karmić; pozostawione samemu sobie zwierzę zdechnie, choćby je obsypać pokarmem. Na zwierzętach, jak pies, kot, małpa i inne, doświadczenia tego wykonać niepodobna, gdyż u nich pociąga ono za sobą śmierć wskutek tego, że u wyższych zwierząt większa jest zależność między organami, tak, iż śmierć jednego powoduje większe osłabienie, a nawet i śmierć innych. Dlatego to niższe zwierzęta mogą żyć pomimo okropnych częstokroć kalectw; żółwia np. trudno jest po prostu zabić, jeśli uderzać nożem byle gdzie: trzeba mu już albo trafić w serce, albo uciąć łeb; zwyczajną glistę można przeciąć na dwoje, nie zabijając jej; żabie można uciąć nogę bez obawy o jej życie, podczas gdy człowiek, pozostawiony w tym stanie bez pomocy, umarłby na pewno. „Widzimy więc, że u wyższych zwierząt i naturalnie i człowieka nie można się dowiedzieć o czynności półkul mózgowych przez ich bezpośrednie zniszczenie. Jednak można iść drogą uboczną. Półkule łączą się z resztą mózgu za pomocą tak zwanych odnóg mózgowych, przez które wchodzi do półkul wrażenia, a wychodzą impulsy ruchowe; stosownie do tego każda odnoga składa się z dwu połów: czuciowej i ruchowej. Jeżeli eksperymentator lub choroba zniszczy czuciową połowę jednej takiej odnogi, to następuje paraliż czucia w jednej połowie ciała, jeżeli zniszczy ruchową połowę — to paraliż ruchu. Czucie ustaje dlatego, że wrażenia nie mogą dojść do półkul, by się tam stać świadomymi, ruchy dowolne stają się niemożliwe dlatego, że impulsy ruchowe dowolne, zrodzone w półkulach, nie mogą się z nich wydostać, by przejść na nerwy ruchowe i przez nie podziałać na mięśnie; ruchy zaś refleksyjne, czyli tak zwane odruchy, w tym ostatnim wypadku, ponieważ nie zależą od świadomości i półkul mózgowych, pozostają nieuszkodzone; jeżeli chorego, w ten sposób sparaliżowanego, ukłujemy w porażoną rękę — to ręką się skurczy, choć sam nie jest nią w stanie poruszyć.

Teraz, gdy wszyscy fizjologowie są przekonani, że mózg jest organem duszy, inna kwestyjka stoi na porządku dziennym, mianowicie kwestyjka lokalizacji czynności umysłowych w rozmaitych okolicach kory mózgowej. Wprawdzie zdania fizjologów w tym przedmiocie mocno się różnią, lecz dziś w przybliżeniu można oznaczyć tę część kory

mózgowej, w której wrażenia dochodzą do świadomości i tę część, z której wychodzą popędy ruchowe. Mamy także powody, które nas skłaniają do twierdzenia, że w zjawiskach, z których się składają wyższe czynności umysłowe, w zjawiskach inteligencji uczestniczą przeważnie przednie zrazy półkul mózgowych (zwróćmy uwagę na to, że od wieków już wąskie i niskie czoło uważa się za oznakę ciasnoty umysłowej). Te dane, zdobyte przez naukę, że tak powiem, w tych dniach, są tu dla nas poniekąd zbyt-kiem, gdyż dowodzą więcej, aniżeli nam potrzeba do uzasadnienia naszego założenia.

4) Zauważono paralelizm między rozwojem mózgu i stopniem inteligencji tak u ludzi, jak i u zwierząt. Wiadomo powszechnie, że ludzie, odznaczający się wysokimi zdolnościami umysłowymi, posiadają zazwyczaj głowy, a zatem i mózgi większe od przeciętnych. Przeciętna waga mózgu mężczyzny wynosi mniej więcej 1390 gramów, mózg zaś Byrona i Cuviera ważył przeszło 1800 gr., Schillera 1785 gramów, Agassiza 1512, Gausa 1942. Waga mózgu idiotów (mikrocefalów) waha się od 1100 do 300 gramów. Jeżeli weźmiemy na uwagę wiek, to okazuje się, że średnia waga mózgu mężczyzn największą jest w życiu od 30 do 40 roku, a kobiety między 20 i 30-ym rokiem życia, co się wybornie zgadza z życiem największego rozwoju inteligencji u obu płci. Mózg starców mniej waży, gdyż równolegle z upadkiem sił umysłowych idzie i częściowy zanik mózgu. Mózg kobiety waży średnio 1250 gr., a więc znacznie mniej, niż mózg mężczyzny, i bądź co bądź faktem jest, że pod względem obszaru i potęgi inteligencji kobiety ustępują mężczyznom. Kontrast ten okaże się nie tak wielkim, jeżeli, co jest racjonalniej, weźmiemy wagę mózgu nie absolutną, lecz względną, t. j. stosunek wagi mózgu do wagi ciała.

Przejdźmy teraz do rozpatrzenia zarzutów, jakie przeciwko tym danym i wnioskowi, z nich wyciągniętych, podnoszą przeciwnicy badań pozytywnych. Dlaczego są idioci, głupcy, ludzie bez żadnego wykształcenia z mózgiem, większym niż normalny? Dlaczego mózg kilku znakomitości naukowych ważył mniej, niż przeciętnego obywatela Europy? Dlaczego są ludzie zdolni z głową niekoniecznie dużą? Dlaczego sikora i niektóre inne ptaki nie są mądrze od człowieka, jeżeli waga ich mózgu jest %, $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{20}$, podczas gdy u człowieka w najlepszym razie nie dochodzi do $\frac{1}{25}$, a średnio stanowi $\frac{1}{40}$ wagi całego ciała? Tak wołają tryjumfująco przeciwnicy i z godną lepszej sprawy skwapliwością *ex cathedra* wyrokują, że niema żadnego stosunku między wielkością mózgu i stopniem inteligencji.

Mózg, wzięty w całości, prócz funkcji umysłowych, których siedlisko jest w wielkich półkulach, ma jeszcze inne czynności; jest on regulatorem całego życia zwierzęcego, rządzi ruchami nie tylko dowolnymi, lecz i refleksyjnymi i automatycznymi, które to czynności należą do tak zwanego pnia mózgowego i mózdzku. Rozpatrzmy z tego punktu mózg owych ptaków, o których była mowa. Przyznajemy, że sikora rozumem ustępuje człowiekowi, lecz zarazem zrobimy uwagę, że jej mechanizm odruchowy i automatyczny jest, jak po większej części u zwierząt, daleko lepiej ukształtowany, niż u nas i że są one, jak w ogóle drobne ptaki, bez porównania ruchliwsze od człowieka. Zgodnie z tym widzimy, że jej półkule mózgowe, wzięte w stosunku do całego mózgu, są daleko mniejsze niż u człowieka, zaś przeciwnie ośrodki odruchowe i automatyczne (pień mózgowy wraz z mózdzkiem) znacznie większe, tak, iż one tam stanowią główną masę mózgu, nic więc dziwnego, że szalę ostatecznego rezultatu przeciągają na swoją stronę. Dodać należy, że inne ptaki, u których spotykamy takąż pozorną anomalię, jak u sikory, są to wszystko małe ptaki, odznaczające się wielką ruchliwością. Gdyby nawet mózg był siedliskiem wyłącznie tylko zjawisk inteligencji. to i tak jeszcze nie można by było twierdzić, że ponieważ dany mózg jest większy, przeto i właściciel jego powinien być mądrzy, gdyż funkcja jakiego bądź organu zależy nie tylko od jego wielkości, lecz i od jakości.

Zwróćmy jeszcze uwagę na niektóre inne okoliczności, mogące być przyczyną pozornych anomalii. Mózg nie składa się całkowicie z elementów nerwowych, czynnych; w skład jego wchodzi także tkanka łączna neuroglija, stanowiąca niejako podściółkę dla komórek i włókien nerwowych, lecz nie przejmująca żadnego udziału w czynnościach umysłowych. A jednak, ważąc mózg, ważymy i tę tkankę najzupełniej obojętną. Zdarza się też, że dzięki nadmiernemu rozwojowi lub hipertrofii tej tkanki mózg staje się cięższym, który to jednakże przyrost, zdarzający się często u szalonych, nie ma najmniejszego związku z siłą inteligencji.

Na wagę mózgu wpływa jeszcze długość i rodzaj choroby, a także rodzaj śmierci. Jeżeli np. epileptyk umrze podczas ataku, to rozszerzenie naczyń mózgowych, wywołane atakiem, powodując obfity napływ krwi do tego organu, może wpłynąć na podniesienie jego wagi nad poziom normalny. Mówiąc o inteligencji, zazwyczaj mamy na uwadze tylko stronę rozumową i ją bierzemy za miarę duchowego rozwoju, gdy tymczasem należałoby przyjąć w rachubę i stronę uczuciową i siłę charakteru, które to

dwie rzeczy nie zawsze chodzą w parze tak z pierwszą, jak i między sobą.

5) W pierwszej części artykułu mówiliśmy, że każdy organ zużywa się przez pracę, że cząsteczki jego ulegają rozkładowi i że produkty tego rozkładu wydalone zostają za pośrednictwem nerek. Jeżeli by się udało dowieść, że podczas pracy umysłowej mózg się zużywa, zyskalibyśmy niezmiernie ważny argument na poparcie naszego poglądu. Argument ten zdobyła już chemija dla fizjologii. Wiadomo jest, że w skład substancji mózgowej wchodzi fosfor w większej ilości, niż w inne tkanki (prócz kostnej). Otóż analiza chemiczna wykazała, że po usilnej pracy umysłowej ilość fosforanów w moczu znacznie się powiększa. Oczywista rzecz, że ten przyrost musi mieć swe źródło w spotęgowanym rozkładzie tkanki mózgowej. Widzimy więc, że nie tylko każdy ruch ale i myśl każdą, czy to błędną, czy prawdziwą, czy złą czy dobrą opłacać musimy ciałem własnym i dodać tutaj należy, że myśl kosztuje nas drożej, aniżeli poruszenie, albowiem godzina pracy umysłowej tyleż zużywa człowieka, co dwie godziny pracy fizycznej.

Co się zaś tyczy stanu krążenia krwi w mózgu w zależności od zjawisk umysłowych, to do najnowszych czasów mieliśmy tylko dorywcze spostrzeżenia w tym względzie. Od dawna już zwracano uwagę na niedokrwistość mózgu podczas snu i na zmniejszanie się tej niedokrwistości podczas marzeń sennych, stanowiących niejako cień pracy umysłowej normalnej.

Systematyczne jednak w tym przedmiocie badania przedsięwziął dopiero w najnowszych czasach młody uczony włoski, Angelo Mosso. Ogłaszał on już dawniej swoje spostrzeżenia, lecz najzupełniej rezultaty swych doświadczeń wyłożył w dziele: „Sulla circolazione del sangue nel cervello dell'uomo”. (O krążeniu krwi w mózgu człowieka) 1880 i, które, rzec można, zawiera ostatnie słowo nauki w zajmującej nas kwestii. Mosso robił swe doświadczenia nad osobami, których mózg został obnażony wskutek uszkodzenia kości w okolicy czołowej. Badał on za pomocą sfigmografu puls mózgowy. Puls może służyć za miarę napływu krwi do organu, gdyż wskazuje dwa czynniki, od których napływ zależy: szybkość i wielkość strumienia. Najpierw

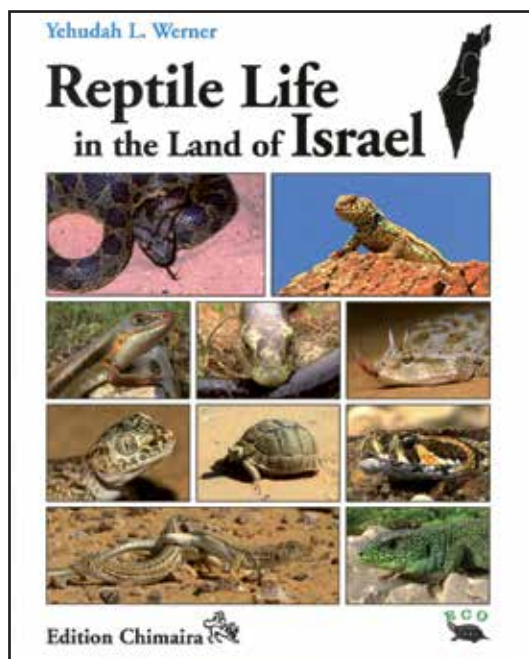
autor studiował wpływ wzruszeń na cyrkulację mózgową; okazało się, że wnet po każdym wzruszeniu lub jakiegokolwiek pobudzeniu czuciowym puls stawał się częstszym i pełniejszym, co wskazywało na przyspieszenie ruchów serca i na rozszerzenie się naczyń, wskutek tego objętość mózgu zwiększała się. Przyrząd, którym się Dr Mosso posługiwał, był niezmiernie czuły i dawał znać o najmniejszych zmianach w krążeniu krwi; chwytął on, że tak powiem, każdą myśl w przelocie. Tak np. pewnego razu wszedł do pokoju kolega pana Mosso i spoglądał bacznie na osobę, poddaną doświadczeniu; już tego dość było, by wrażenie, wywołane w umyśle subiekta, wpłynęło na wzmocnienie pulsu. Bicie zegara szpitalnego wywierało ten sam skutek. Inną razą robiono doświadczenia nad kobietą; nagle bez widocznej przyczyny przyrząd zaczyna wskazywać podniesienie pulsu; badacz zdziwiony ogląda przyrząd, sądząc, że się w nim co zepsuło, ale okazuje się, że tam wszystko w porządku; zapytuje wreszcie ową kobietę i dowiaduje się, że „trupia głowa”, którą niespodzianie spostrzegła na szafie, przyczyniła jej nieco strachu.

Na zakończenie uważamy za stosowne dać niektóre wyjaśnienia dla zażegnania możliwych nieporozumień. Ludziom wychowanym w tradycyjnych pojęciach o duszy, poglądy, któreśmy w naszej pogawędce starali się uzasadnić, wydadzą się bez wątpienia mocno podejrzanymi. „Więc mózg myśli!? więc myśl jest wydzieliną mózgu? ruchem cząsteczek nerwowych?” — wykrzykują jedni z obawą, drudzy z szyderstwem. Za pozwoleniem, nie jesteśmy ani tak straszni, by się nas obawiać, ani tak naiwni, by się z nas wyśmiewać. Rozpatrywaliśmy rzecz całą ze stanowiska czysto obiektywnego, badaliśmy tylko fizjologiczne warunki pracy umysłowej, badaliśmy stosunek między mózgiem i zjawiskami umysłowymi i znaleźliśmy, że stosunek ten jest taki, jak między każdym innym organem i jego funkcją — oto wszystko.

Teksty wybrała i przygotowała Maria Śmiałowska, pomoc techniczna Malwina Kosek.



Yehudah L. Werner: Reptile Life in the Land of Israel with Comments on Adjacent Regions. Edition Chimaira, Frankfurt am Main, 2016, ISBN 978-3-389973-104-0, s. 494, cena €188.00



Herpetofauna Izraela interesowała mnie od bardzo dawna i będąc jeszcze studentem korespondowałem z prof. Wernerem, który przysyłał mi swoje publikacje, a raz nawet książkę *The Reptiles of the Sinai Peninsula* (1973). Ponieważ był to jego jedyny egzemplarz, poprosił o odesłanie po wykorzystaniu, co też uczyniłem (ten list z 1976 r. zachowałem do dziś). Książka była w języku hebrajskim, ale przydatne okazały się mapy z nazwami łacińskimi gadów oraz angielskie streszczenie i klucz do rodzaju *Eremias*. Podróżować po Izraelu miałem okazję dopiero w 1997 r. Wtedy jednak tak wspaniałych książek, jak ta najnowsza prof. Wernera, niestety nie było. W ogóle o wszelką literaturę poświęconą herpetofaunie Bliskiego Wschodu było trudno. Dziś na uwagę zasługuje również inna monografia poświęcona płazom i gadom tego rejonu, a dokładniej Jordanii i wydana przez Chimairę w 2001 r., a także monografia o węzach jadowitych tej części świata, również Chimairy, z 2015 r. [recenzja *Wszechświat* 117 (7–9) 2016]. Te trzy książki bardzo ułatwiają identyfikację większości gatunków, a jednocześnie znacznie poszerzają naszą wiedzę o tych zwierzętach. Jednak książka Wernera jest szczególna, ponieważ jest to bardziej podręcznik herpetologii, niż zwykły przewodnik do oznaczania gadów Izraela. Zresztą autor napisał we wstępie, że zawarł w niej wszystko, co chciałby zaoferować

studentom zainteresowanym gadami. Zaczyna więc od definicji gadów wskazując na kłopoty definiowania tej gromady, gdy dołączy się do niej dinozaurowy, krokodyle i żółwie. Nie wnikając tu w szczegóły filogenetyczne, autor przechodzi do omówienia współczesnych rzędów zaczynając od Rhynchocephalia (hatterie), przechodząc potem do żółwi i krokodyli. Co ciekawe, *Crocodylus niloticus* występował w Izraelu jeszcze 100 lat temu, dziś można go zobaczyć jedynie na fermach krokodyli. W drugiej części można przeczytać o szkieletach gadów, mięśniach i skórze wraz z mechanizmem zmiany barw. Dalej omawia termoregulację i aktywność gadów, system oddechowy, osmoregulację, odżywianie, komunikowanie się, budowę oka, ucha, rozmnażanie, autotomię i regenerację, itd. Całość zajmuje ok. 100 stron, jest więc to podstawowy zasób wiedzy, jednak jeśli ktoś chciałby studiować dogłębniej herpetologię, powinien sięgnąć do IV wydania monografii (Vitt i Caldwell, 2014). Po tej części ogólnej zaczyna się część główna, w której omówiono 97 gatunków gadów notowanych w Izraelu i w Autonomii Palestyńskiej oraz na terenach przylegających, głównie na półwyspie Synaj. Opisy poszczególnych gatunków są z reguły bardzo obszerne, a dodatkowo uzupełnione zdjęciami, rysunkami lepidozy głowy oraz 89 mapami występowania. Wyjątkiem są niedawno opisane gatunki *Hemidactylus mindiae* Baha el Din, 2005 oraz *Pseudotrachemys aqabensis* Melnikov i in. 2012. Przy tej ostatniej agamie jest informacja, że niewykłuczone, iż właśnie ten gatunek występuje w Izraelu zamiast *Pseudotrachemys sinaitus*. Ponadto autor zamieścił klucze do oznaczania rodzin, rodzajów i gatunków. Kolorowe zdjęcia wykonane głównie przez autora czasem są czasem gorszej jakości, gdyż robione były bardzo dawno temu, jednak Wydawnictwo od siebie dołączyło dodatkowy zestaw cyfrowych fotografii, które zajmują ponad 100 stron i w sumie jest ich 696. Jeśli dodam, że spis literatury liczy 1702 pozycje, to śmiało można powiedzieć, że jest to najobszerniejsza monografia o gadach tego rejonu świata. Autor posługiwał się zwykle najnowszym nazewnictwem, jednak w niektórych przypadkach pozostał przy starym, np. *Laudakia stellio* (teraz *Stellagama stellio*), *Lacerta kulzeri* i *L. laevis* (obecnie *Phoenicolacerta*), *Trachylepis vittata* (teraz *Heremites vittatus*), *Typhlops vermicularis* (teraz *Xerotyphlops vermicularis*). Ponadto rodzaj *Rhagerhis* ostatnio został zsynonimizowany z rodzajem *Malpolon* (Figueroa i in. 2016). Jest też trochę zamieszania ze scynkami i np. gatunki z rodzaju *Sphenops* umieszczane są obecnie w rodzaju *Chalcides* (Carranza i in., 2008). Ponadto, na terenie

Izraela i na Synaju występuje *Mesalina bernoullii* (Šmíd i in. 2017), która tu nie jest notowana, a dodatkowo *Mesalina brevirostris microlepis* została podniesiona do rangi gatunku – *Mesalina microlepis* i też ma występować w Izraelu. Kończąca, osobna część książki zawiera m. in. historię badań gadów w Izraelu, rozdział poświęcony metodyce badań, ukąszeniom węży i udzielaniu pierwszej pomocy oraz ochronie przyrody.

Książka jest formatu A4 na kredowym papierze i jest tak ciężka, że dłuższe jej podtrzymywanie w czasie czytania powoduje ból ręki. Bardzo wysoka cena może zniechęcić do jej kupna, jednak jest ona warta tych pieniędzy.

Piotr Sura

Bibliografia

1. Baha El Din, S. M. 2005. An overview of Egyptian species of *Hemidactylus* (Gekkonidae), with the description of a new species from the high mountains of South Sinai. Zool. Middle East 33(1):11–26.
2. Carranza, S., Arnold, E.N., Geniez, P., Roca, J., Mateo, J.A. 2008. Radiation, multiple dispersal and parallelism in the skinks, *Chalcides* and *Sphenops* (Squamata: Scincidae), with comments on *Scincus* and *Scincopus* and the age of the Sahara Desert. Mol. Phylogenet. Evol. 46(3):1071–1094.
3. Disi, A.M., Modrý, D., Nečas, P., Rifai, L. 2001. Amphibians and Reptiles of the Hashemite Kingdom of Jordan. An Atlas and Field Guide. Edition Chimaira, Frankfurt am Main, s. 408.
4. Figueroa, A., McKelvy, A.D., Grismer, L.L., Bell, C.D., Lailvaux, S.P. 2016. A species-level phylogeny of extant snakes with description of a new colubrid subfamily and genus. PLoS ONE 11(9):e0161070.
5. Melnikov, D., Nazarov, R., Ananjeva, N., Disi, A. 2012. A new species of *Pseudotrapelus* (Agamidae, Sauria) from Aqaba, Southern Jordan. Russ. J. Herpetol. 19(2):143–154.
6. Russell, F.E., Campbell, J.R. 2015. Venomous Terrestrial Snakes of the Middle East. Edition Chimaira, Frankfurt am Main, s. 186.
7. Šmíd, J., Moravec, J., Gvoždík, V., Štundl, J., Frynta, D., Lymberakis, P., Kapli, P., Wilms, T., Schmitz, A., Shobrak, M., Yousefkhani, S.H., Rastegar-Pouyani, E., Castilla, A.M., Els, J., Mayer, W. 2017. Cutting the Gordian Knot: Phylogenetic and ecological diversification of the *Mesalina brevirostris* species complex (Squamata, Lacertidae). Zool. Scr. 46(6): 649–664.
8. Vitt, L.J., Caldwell, J.P. 2014. Herpetology: An Introductory Biology of Amphibians and Reptiles, 4th ed. Academic Press, London, Waltham and San Diego, s. 757.

Joseph LeDoux, 2017, Lęk – Neuronauka na tropie źródeł lęku i strachu, Przekład Mateusz Hohol, Kinga Wołoszyn-Hohol, Wydawnictwo Copernicus Center Press, Kraków, ISBN 978-83-7886-328-1, oprawa twarda, Liczba stron 700, cena 99.90 zł.

W 2017 roku nakładem wydawnictwa Copernicus Center Press do rąk polskich czytelników trafiła książka zatytułowana „Lęk – Neuronauka na tropie źródeł lęku i strachu”. Jej autorem jest znany amerykański neurobiolog Joseph LeDoux. Jego naukowe zainteresowania oscylują wokół neurobiologii emocji i uczuć ze szczególnym uwzględnieniem strachu i lęku.

Analizując powierzchownie wybitny dorobek naukowy autora, który większość swoich badań nad lękiem i strachem przeprowadził na modelach zwierzęcych, ktoś mógłby spodziewać się, że omawiana pozycja to tylko kolejne popularyzatorskie sprawozdanie z najnowszych, szczegółowych osiągnięć nauk

biologicznych, które tym razem zostało opatrzone błyskotliwym komentarzem jednego z czołowych jej przedstawicieli. W tym przypadku podobne przypuszczenia są zupełnie nietrafione, ponieważ autor w swym najnowszym, książkowym dziele dokonuje kompleksowej, holistycznej i krytycznej analizy wielu dziedzin nauki, których przedmiotem badań są lęk i strach.

LeDoux swoją wielowymiarową analizę problemu rozpoczyna od przedstawienia podstawowej wiedzy naukowej na temat uczuć i emocji. Jako że jest neurobiologiem, który odznaczył się szczególnymi osiągnięciami w badaniach nad zachowaniami emocjonalnymi zwierząt i równocześnie większość danych empirycznych na ten temat to wynik żmudnych badań nad biologią mózgów zwierzęcych, to recenzowana książka zawiera dość precyzyjne opisy procedur, za pomocą których emocje badane są w warunkach laboratoryjnych. Dlatego, że badanie procesów emocjonalnych jest nierozzerwalnie związane z procesami

uczenia się, czytelnik może bardzo dokładnie zaznajomić się z wykorzystaniem procedur warunkowania typu instrumentalnego czy pawłowskiego w badaniach laboratoryjnych na szczurach. Dowie się także, w jakiej mierze wyniki tych badań mogą przyczynić się do sformułowania bardziej adekwatnych hipotez wyjaśniających biologiczne podłoże ludzkiego lęku i strachu. W związku z tym, że obecne i poprzednie stulecie wiążą się z niewątpliwym rozwojem technik badawczych które umożliwiają naukowcom dokonywanie manipulacji na poziomie genów czy molekuł, czytelnik dowiaduje się, nierzadko bardzo szczegółowo, w jaki sposób hamowanie funkcji białek czy genów w wybranych strukturach mózgowych kontroluje konkretne aspekty złożonych zachowań. Warto podkreślić jest to, że autor znacząco nie redukuje opisów anatomiczno-funkcjonalnych, zdając sobie sprawę, że dostateczne zrozumienie problemu wymaga rzetelnego i dość szczegółowego odwołania się do ścisłych biologicznych wyjaśnień. Pomimo tego, że znaczne fragmenty książki zawierają bardzo liczne odniesienia do anatomii i funkcji mózgu, nie powinno stanowić to znacznego utrudnienia w odbiorze treści. Naprzeciw dydaktycznym potrzebom wychodzą bogate i dość czytelne schematy, które pozwalają lepiej zrozumieć opisywane strukturalno-funkcjonalne zależności.

Jak wcześniej wspomniano, głównym celem książki nie jest bezkrytyczne opisywanie najnowszych wyników badań naukowych dotyczących emocji i uczuć. Kompleksowe analizy metodologiczne i wyniki badań przeprowadzonych na gryzoniach prezentowane są w szerszej perspektywie teoretycznej, odnoszącej się przede wszystkim do badań nad funkcjonowaniem ludzkiego mózgu. Dlatego rola ludzkiego mózgu w generowaniu uczuć i emocji staje się centralnym punktem rozważań autora. Innymi słowy, wyniki prac badawczych dotyczących funkcjonowania mózgów szczurów są bardzo ostrożnie interpretowane w zakresie możliwości zastosowania ich w wyjaśnieniu emocji i uczuć u ludzi. Osiągnięcia naukowe, które pozwalają zrozumieć jak funkcjonuje mózg szczura w sytuacjach zagrożenia, są zestawiane i interpretowane razem z wynikami badań dotyczącymi przetwarzania bodźców zagrażających u ludzi. W związku z tym czytelnik zostaje zaznajomiony z bogatą perspektywą teoretyczną i jednocześnie poznaje ograniczenia metody naukowej w zakresie badania ludzkich uczuć, takich jak lęk i strach. Wynikiem tej twórczej, teoretycznej konfrontacji jest żywa i krytyczna dyskusja, jaką autor prowadzi z zastanymi i ugruntowanymi sposobami rozumienia emocji, uczuć u zwierząt oraz ludzi. LeDoux bardzo słusz-

nie zauważa, że przynajmniej niektóre ograniczenia nauki w badaniu tych skomplikowanych zagadnień mogą wywodzić się z zupełnie błędnych założeń dotyczących badania ludzkich uczuć i emocji. Przykładem takiego możliwego błędu, który jest precyzyjnie dyskutowany w książce, jest bezrefleksyjne przypisywanie zwierzętom ludzkich uczuć. Autor w bardzo klarowny i encyklopedyczny sposób wyjaśnia genezę owego poglądu, odwołując się do historii nauki i myśli ludzkiej, wskazując jednocześnie, dlaczego takie założenie jest przyjmowane i z jakich powodów może ono znacząco utrudniać badania nad zrozumieniem lęku i strachu u ludzi. Z racji tego, że milcząco akceptowane definicje mają swe źródło w dawniejszych koncepcjach naukowych, a nawet filozoficznych, LeDoux uważa, że prawomocność definicji, jak i koncepcji naukowych, należy na nowo przemyśleć i przedyskutować w świetle najnowszych osiągnięć nauk empirycznych. Dzięki temu czytelnik ma szansę zapoznać się z podstawowymi ideami, za pomocą których wyjaśniane są przyczyny lęku i strachu i które przez lata organizowały i porządkowały myślenie zwykłych ludzi i naukowców.

Wg LeDoux nauka oprócz swojego podstawowego zadania, czyli formułowania hipotez wyjaśniających poszczególne zjawiska, powinna rozwiązywać problemy dnia codziennego. Niewątpliwym problemem dla współczesnych społeczeństw są zaburzenia psychiczne, w których patologiczny strach i lęk odgrywają dominującą rolę. Stąd też bardzo dużo w omawianej monografii odniesień do problemów klinicznych, związanych z terapią zaburzeń lękowych. Co bardzo wartościowe, autor nie tylko referuje podstawowe osiągnięcia i problemy związane z leczeniem lęku, lecz stara się spojrzeć syntetycznym i krytycznym okiem na zastany stan rzeczy. Tym samym czytelnik zostaje wprowadzony w arkana psycho i farmakoterapii, zapoznając się z mechanizmami podstawowych leków przeciwlękowych oraz strategiami psychologicznymi stosowanymi w zwalczaniu lęku. LeDoux ma świadomość, że metody obecnie stosowane w celu zwalczania patologicznego lęku i strachu są niewystarczające. Dlatego też w książce pojawiają bardzo ciekawe, twórcze analizy traktujące o sposobie poszukiwań nowych form terapii lęku i strachu. Duże uznanie budzą odważne koncepcje metodologiczne (choćby hipotetyczne) autora na temat interpretacji procedur i wyników badań otrzymanych w laboratorium w kontekście leczenia lęku u ludzi. Równie interesująco prezentuje się krytyka stosowanych kryteriów diagnostycznych chorób psychicznych, które zostały sformułowane w izolacji od osiągnięć nauk empirycznych.

W podsumowaniu warto napisać, że książkowe dzieło LeDoux to pozycja bardzo obszerna. Ze wstępem tłumaczy, przypisami i bogatą bibliografią liczącą sobie grubo ponad 700 stron. Dla wszystkich chętnych, którzy zdecydują się zmierzyć z tą lekturą, jej obszerność nie powinna stanowić szczególnego wyzwania, ponieważ sposób, w jaki autor przeprowadza czytelnika przez najtrudniejsze zagadnienia podjęte w tej książce dowodzi nie tylko jego naukowej i metodologicznej biegłości ale także przekonuje o jego dydaktycznych kompetencjach. Dzięki temu książkę czyta się dobrze i jak na omawiane zagadnienie, stosunkowo szybko. Niewielką trudność w odbiorze mogą stanowić nieduże niezręczności, polegające na braku precyzji w nazywaniu anatomicznych struktur mózgu. Nieścisłości te pojawiają się tylko w kilku

fragmentach recenzowanej pozycji. Jako że autor recenzji nie miał dostępu do oryginalnej wersji książki, trudno rozsądzić, na ile są to uchybienia translatorские, a na ile nieścisłość wersji pierwotnej. Pomimo tych drobnych niedoskonałości książka ta powinna znaleźć liczne grono odbiorców. Zainteresuje ona czynnych naukowców, którzy są badają biologiczne podłoże uczuć, psychiatrów, psychologów, filozofów, a także czytelników, którzy są w mniejszym stopniu zaznajomieni z odkryciami współczesnych nauk biologicznych, lecz są ciekawi w jaki sposób funkcjonuje ludzki organizm, a w szczególności ludzki mózg.

Bartłomiej Pochwat
pochwat@if-pan.krakow.pl

**W dniach 11–12 maja 2018 roku
odbędzie się w Krakowie
czwarta międzynarodowa
Konferencja Biologii Komórki
The Fourth International Conference
of Cell Biology, organizowana przez
Instytut Zoologii I Badań Biomedycznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego.**



The Fourth International Conference of Cell Biology to czwarta edycja międzynarodowej konferencji organizowanej na Uniwersytecie Jagiellońskim przez Koło Naukowe Biologii Komórki. Uczestnicy corocznie mają możliwość podzielenia się wynikami swoich badań z naukowym środowiskiem, jak również doskonalenia swoich umiejętności prezentacji i dyskusji podczas sesji referatowych oraz sesji posterów eksperymentalnych.

Najlepsze wystąpienia w każdej kategorii, wyłaniane na podstawie opinii Rady Naukowej konferencji, na którą składają się eksperci wielu dziedzin biologii komórki, są nagradzane atrakcyjnymi nagrodami. Na corocznym wydarzeniu goszczą znamienite osobistości świata naukowego.

W tym roku zaproszonymi naukowcami, którzy potwierdzili swoje przybycie, są profesor Hugh Piggins z Uniwersytetu w Manchesterze, profesor Christoph Neumayer z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu oraz doktor Chiara Zuccato z Uniwersytetu w Medanie.

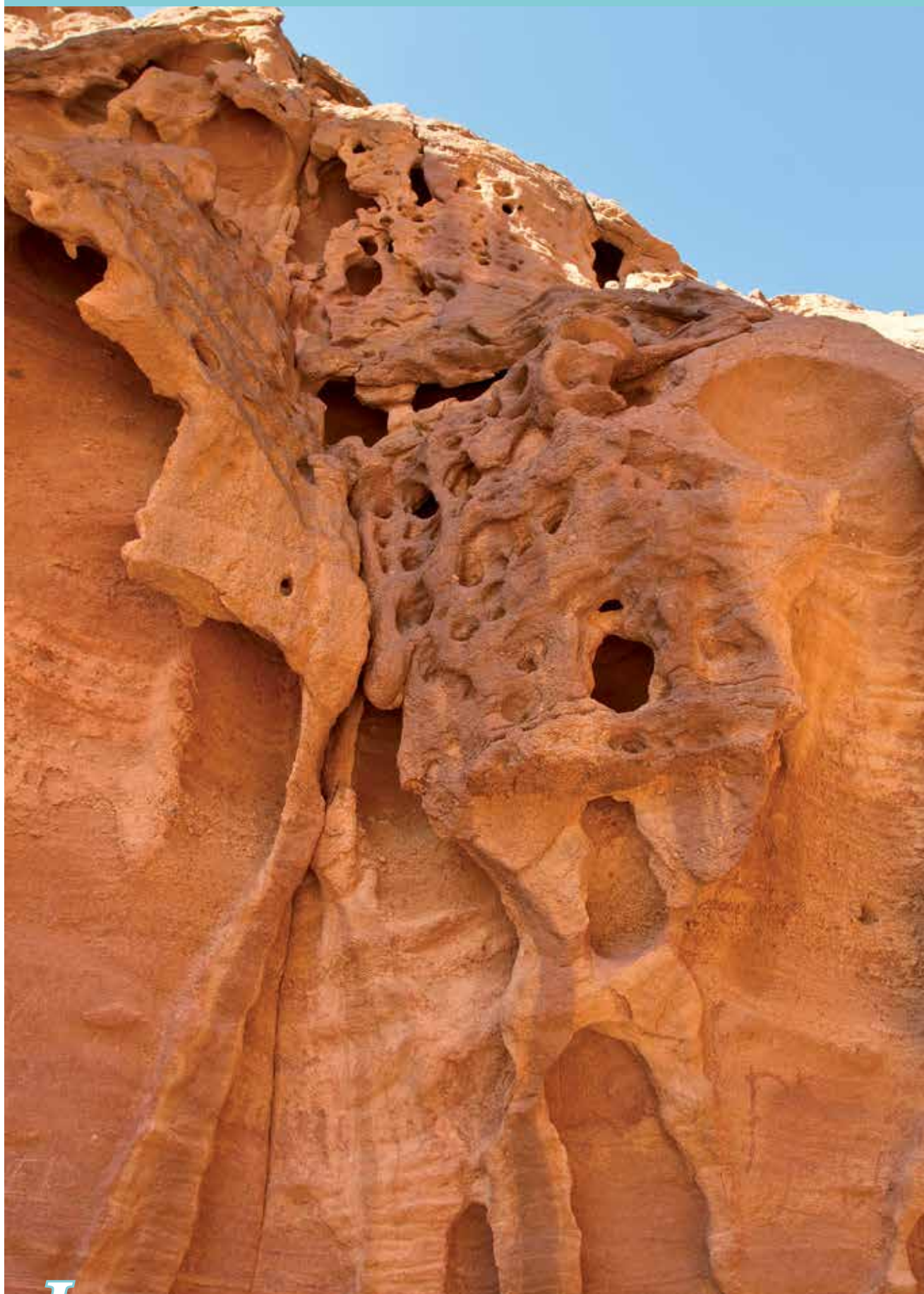
Wystąpienia honorowych gości konferencji, wybitnych ekspertów w swoich dziedzinach, jest doskonałą okazją dla uczestników do zapoznania się z nowatorskimi metodami badawczymi oraz profesjonalnym podejściem do problemów naukowo-badawczych. Wykłady plenarne są otwarte również dla niezarejestrowanych słuchaczy. Dzięki sesjom referatowym i posterowym uczestnicy mogą również zapoznać się z tematyką badań naukowych w dziedzinie biologii komórki prowadzonych w ośrodkach i na uniwersytetach, zarówno w Polsce, jak i na świecie.

Naukowe Koło Biologii Komórki podejmuje współpracę z wieloma firmami, instytucjami i fundacjami. Nawiązuje również kontakt z oficjalnymi stronami polskich uczelni i kół naukowych na Facebooku oraz blogami popularnonaukowymi, co skutecznie promuje wydarzenie. Strona internetowa konferencji <http://www.cell.confer.uj.edu.pl/> oraz funpage na Facebooku pozwala organizatorom dotrzeć do szerokiego grona odbiorców.



G

ekon wachlarzopalec (*Ptyodactylus guttatus*). Mitzpe Ramon, Pustynia Negew, Izrael [powyżej]. Fot. Jan Detka. Gekon *Stenodactylus sthenodactylus*. Mitzpe Ramon, Pustynia Negew, Izrael [poniżej]. Fot. Jan Detka.



*J*edna z wyrzeźbionych przez erozję formacji skalnych w grupie Słupów Salomona, Timna, pustynia Negev, Izrael. Fot. A. Brożonowicz.