

KAROLINA WÓJCIK

NEUROBIOLOGIA ROZWOJOWA I INWOLUCYJNA PLASTYCZNOŚCI MÓZGU*

Czym jest plastyczność mózgu?

Wzorce zachowań człowieka uwarunkowane są głównie genetycznie, jednak łatwo można je modyfikować. Genotyp nie zawsze jest całkowicie zgodny z fenotypem. Duży wpływ na ten ostatni mają czynniki środowiskowe. Działania nasze dopasowujemy zazwyczaj do wymagań społecznych i technicznych [1]. Taka adaptacja możliwa jest między innymi dzięki cesze układu nerwowego, jaką jest plastyczność.

Pierwszą własnością, dzięki której komórki nerwowe reagują na nadchodzące impulsy określonym cyklem zmian, nazywamy pobudliwością. Drugą własność, dzięki której w określonych układach neuronów powstają trwałe przekształcenia funkcjonalne w wyniku określonych bodźców lub ich kombinacji będziemy nazywać plastycznością, a odpowiadające im zmiany, zmianami plastycznymi. Cytat ten pochodzi z książki pt. „Organization of conditioned reflexes” Jerzego Konorskiego [2]. Jej publikacja w 1948 r. stała się przełomem w sposobie myślenia o funkcjonowaniu układu nerwowego. W dziele tym określono niezbędne warunki zjawiska plastyczności:

1. Warunkiem wstępnym jest istnienie potencjalnych połączeń, będących efektem realizacji programu genetycznego, pomiędzy neuronami ośrodka wysyłającego informację o działaniu bodźca a ośrodkiem otrzymującym tę informację.

2. Jeśli wzrośnie pobudliwość pierwszego ośrodka towarzyszy wzrost pobudliwości drugiego ośrodka, to połączenia potencjalne między nimi przekształcają się w połączenia pobudzające.

3. Jeśli wzrośnie pobudliwość pierwszego ośrodka towarzyszy obniżenie pobudliwości drugiego ośrodka, to połączenia potencjalne między nimi przekształcają się w połączenia hamulcowe.

4. Zmiany plastyczne są wynikiem rozwoju i zwielokrotnienia synaps pomiędzy zakończeniami aksonów ośrodka nadawczego i neuronami ośrodka odbiorczego.

5. Narastanie (kumulacja) zmian plastycznych zależy od liczby powtórzeń określonych kombinacji bodźców i długości przerw między powtórzeniami [3].

Rok później pojawiła się tzw. koncepcja Hebb’a, który postulował, że do zmiany siły połączenia pomiędzy neuronami konieczne jest skuteczne i powtarzalne pobudzenie neuronu postsynaptycznego przez presynaptyczny – takie, które spowoduje zmiany biochemiczne i anatomiczne (np. powstawanie kolbek synaptycznych neuronu presynaptycznego na dendrytach neuronu postsynaptycznego) wzmacniające (jeśli bodziec przekroczy wartość progową) lub osłabiające (jeśli bodziec będzie podprogowy) połączenie pomiędzy dwoma neuronami. Badania udowadniające powyższą tezę przeprowadzane były m.in. przez Geoffreya Raismana, Patricka Walla, Torstena Wesela i Davida Hubla, Timothy’ego Bliss’a i Terje Lomo [4].

Plastyczność zapewnia zdolność do dokonywania zmian adaptacyjnych na poziomie strukturalnym oraz funkcjonalnym – zdolność do zmienności, samonaprawy, uczenia się i pamięci. Dotyczy wszystkich pięter układu. Do plastyczności mózgu zalicza się strukturalną dynamikę neuronów i tzw. plastyczność synaptyczną [4, 5].

Współczesna neurobiologia opisuje plastyczność rozwojową, plastyczność pouszkodzeniową (tzw. kompensacyjną) dorosłego mózgu, plastyczność wywołaną wzmożonym doświadczeniem czuciowym i/lub ruchowym, plastyczność związaną z uczeniem się i pamięcią, plastyczność przy powstawaniu uzależnień i plastyczność patologiczną (w neuropatiach lub padaczce) [4]. U podstaw wszystkich wyżej wymienionych leży zmiana siły połączeń między neuronalnych i liczby połączeń synaptycznych.

Mikroanatomia mózgu

Jak zbudowany jest neuron?

Neuron, czyli komórka nerwowa, zbudowany jest z ciała komórki i neurytów. Ciało komórki (soma, perikarion)

zawiera jądro, aparat Golgiego, rybosomy, tworzące ciała Nissla oraz inne organelle komórkowe. Składem nie różni się bardzo od komórek innego typu. Charakteryzuje się natomiast wysoką aktywnością biosyntetyczną. Wielkość neuronu waha się od 5 do 120 mikrometrów.

Neuryty są cylindrycznymi wypustkami neuronu. Wyróżnia się dendryty i aksony. Dendryty (wypustki protoplazmatyczne) to silnie rozgałęzione przedłużenia perikarionu; stanowią około 90% powierzchni całkowitej neuronu. Niektóre są zakończone tzw. kolcami dendrytycznymi, na których tworzą się synapsy. Wiele dendrytów jednego neuronu tworzy tzw. drzewo dendrytyczne.

Aksony – wypustki osiowe, są zazwyczaj długie, o wyrównanej średnicy (0,2–20 mikrometrów), rozgałęzione w dystalnej części (tworzą tzw. kolaterale aksonu). Zakończenia aksonów tworzą komponenty presynaptyczne synaps chemicznych. Długość aksonów waha się od kilku mikrometrów do ponad metra (np. komórki piramidowe). Jeśli pokryte są osłonką mielinową, nazywane są włóknami rdzennymi, jeśli nie – bezrdzennymi.

Neuryty różnią się między sobą organizacją spolaryzowanych mikrotubul, a co za tym idzie – składem organelli. W dendrytach mikrotubule ułożone są w obu kierunkach, natomiast w aksonach koniec dodatni mikrotubul leży dystalnie od perikarionu.

Neurony różnią się między sobą rozmiarem, kształtem, liczbą tworzonych synaps i wydzielanym neuroprzebieżnikiem. Ze względu na cechy strukturalne, czyli rozmiar, liczbę neurytów, wzór drzewa dendrytycznego, długość aksonów oraz charakter wytwarzanych połączeń, dzielą się na:

- komórkę jednobiegunową – z pojedynczym neurytem;
 - komórkę dwubiegunową – z dwoma neurytami. Jeśli jeden z neurytów ulegnie fuzji, to komórka stanie się pseudojednobiegunową (np. neurony czuciowe zwojów korzeni grzbietowych);
 - komórkę wielobiegunową – trzy lub więcej neurytów, stanowią większość w układzie nerwowym.
- Podział ze względu na kształt drzewa dendrytycznego (świadczący o efektywności synaptycznej i tym samym o jego funkcji):
- komórki piramidowe stanowią 60% neuronów w korze mózgu;
 - komórki gwiaździste – również występują w korze mózgu;
 - komórki Purkiniego w korze mózdzku, które posiadają gęste drzewo dendrytyczne.

Podział ze względu na długość aksonów:

- neurony projekcyjne, zwane głównymi, przebieżnikowymi lub neuronami Golgiego typu I, z bardzo długimi aksonami, np. komórki piramidalne i komórki Purkiniego;
- komórki wstawkowe, zwane interneuronami lub neuronami Golgiego typu II z krótkimi aksonami.

Podział ze względu na połączenia:

- neurony aferentne (neurony czuciowe);
- neurony eferentne (motoneurony).

Występuje korelacja pomiędzy morfologią neuronów i typem sekrecji [6].

Komórki glejowe

Oprócz neuronów, w układzie nerwowym występują komórki glejowe (grec. *glia* = klej), które wspomagają czynność neuronów. Jest ich więcej niż neuronów (stosunek 50 : 1). Dzielą się na dwie klasy: makroglej i mikroglej. Makroglej zawiera komórki zwane astrocytami, oligodendrocytami i komórki Schwanna.

Astrocyty – największe i najliczniejsze komórki spośród gleju, mają gwiazdzisty kształt, wypustki zwane stopkami ssącymi. Pokrywają synapsy. Pełnią funkcje podporowonaprawcze oraz detoksykują metabolity synaps. Regulują zewnątrzkomórkowe stężenie jonów potasu. Tworzą barierę krew-mózg.

Oligodendrocyty w OUN i komórki Schwanna w obwodowym układzie nerwowym biorą udział w tworzeniu osłonki mielinowej

Mikroglej to małe komórki o charakterze immunologicznym, pochodzące od makrofagów. Usuwają ogniska martwicze, namnażają się w neuroinfekcjach („fagocyty neuroinfekcji”) [6].

Budowa synapsy

Synapsą nazywamy obszar styku między neuronami. W skład synapsy wchodzi trzy zasadnicze elementy strukturalne: element presynaptyczny (przekazujący sygnał), element postsynaptyczny (odbierający sygnał) i szczelina synaptyczna między nimi [6]. Synapsy mogą być chemiczne, elektryczne i typu *gap junction* – szczelina. Wyróżnia się kilka rodzajów synaps: akso-dendrytyczne (pomiędzy aksonem i dendrytem; najczęstsze), akso-somatyczne (na ciele komórki nerwowej), akso-aksonalne i inne. Dodatkowo badania morfologiczne kory mózgowej i mózdzku wyróżniły dwa główne typy synaps. Typ I – typowe synapsy akso-dendrytyczne – pobudzające, zawierające małe przejrzyste (SSV) lub duże o gęstym rdzeniu (LDCV) pęcherzyki; typ II – synapsy akso-somatyczne – hamujące, zawierające ubogi materiał białkowy i wąską szczelinę [7].

Zakończenie aksonu zawiera mitochondria, pęcherzyki synaptyczne (o średnicy 50 nm) i beleczki ograniczające. W szczelinie (zwykle ma ona szerokość 30 nm) znajdują się białka, łączące się z błoną pre- lub postsynaptyczną.

W synapsie chemicznej, w jej elemencie presynaptycznym, zachodzi zmiana nośnika elektrycznego na chemiczny – jego biosynteza, transport wewnątrzkomórkowy i magazynowanie. Neuroprzebieżnik zostaje wydzielony, łączy się z receptorem błony postsynaptycznej i zostaje unieczynniony. Podkreślona jest rola jonów wapnia w procesie uruchomienia dodatkowych obszarów uwalniania w błonie presynaptycznej [7].

Tworzenie synaps

Podczas rozwoju układu nerwowego liczba powstających neuronów jest większa niż liczba tych, które przeżyją.

Konkurują one między sobą o możliwość komunikacji z innymi neuronami. Proces ten nazywany jest synaptogenezą. Neurony, którym nie uda się utworzyć połączeń synaptycznych, uruchomią proces apoptozy – programowanej śmierci komórki. Wyeliminowanych w ten sposób zostaje około połowa neuronów. Tuż po urodzeniu neurony mają niewiele wypustek i synaps. Narastają one w pierwszych dwóch latach życia (tzw. strukturalna dynamika neuronów) [4, 5]. Następnie, w wyniku procesów komórkowych, modyfikowana jest liczba synaps. Największe znaczenie dla wytworzenia połączenia na poziomie komórkowym i molekularnym ma długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP – long term potentiation)[5].

W OUN za stymulowanie tworzenia synaps odpowiedzialny jest układ glutaminergiczny [5]. Receptory glutaminergiczne NMDA (N-metylo-D-asparaginy) umieszczone na błonie postsynaptycznej regulują napływ jonów wapnia do neuronu i kaskady sygnałów wywołanych przez jony. Przepływ napięcia przez receptory NMDA w warunkach fizjologicznych jest ograniczony, gdyż blokowane są one jonom magnezu i przegrywają konkurencję z łatwiej aktywowanymi receptorami glutaminergicznymi nie-NMDA, które przepuszczają głównie jony sodu i potasu – są szybko i krótkotrwale aktywowane. Tylko wówczas, gdy pojawia się długotrwała depolaryzacja (przez silniejszy bodziec lub poprzez stymulację sąsiednich synaps w neuronie postsynaptycznym), możliwe jest wywołanie LTP i utrwalenie połączenia synaptycznego.

Synaptogeneza trwa przez całe życie. Do czynników regulujących plastyczność synaptyczną zalicza się również neuroprzekazniki, takie jak acetylocholina, dopamina, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), glicyna i noradrenalina. Wpływają one na wzrost aksonów i dendrytów, stabilizację synaps i przeżycie neuronów (poprzez regulację czynników apoptotycznych) [5].

Komórki kory – pochodzenie

Neurony, jak i komórki glejowe mają swój początek w neuroektodermie. W wyniku różnicowania, komórki prekursorowe (progenitorowe) przekształcają się w komórki dojrzałe, tworzące linie komórkowe danego rodzaju. Proces ten sterowany jest wzorem ekspresji genów w komórce oraz sygnałami zewnątrzkomórkowymi, które mogą zmieniać ekspresję genów i niektóre geny kodujące detektory sygnałów zewnątrzkomórkowych. Komórki neuronabłonka kolumnowego, wyścielające cewę nerwową wyzwalają namnażanie neuroblastów. Struktura pierwotnie jednowarstwowa staje się kilkuwarstwowa w wyniku procesu zwanego promienistym kształtowaniem cewy nerwowej. Dwie pierwsze warstwy to:

- warstwa przykomorowa (tzw. wyściółka), gdzie namnażają się komórki (ich perikariony utworzą ścianę komór mózgu);
- warstwa brzeżna z promieniście uporządkowanymi wypustkami komórek glejowych (glioblastów), po których ruchem ameboidalnym będą wspinać się neurony z warstwy przykomorowej, w przyszłości tworząc warstwę korową.

Tuż pod kształtującą się warstwą korową, utworzy się tymczasowa warstwa podpłytkowa – zachodzi w niej bardzo intensywna synaptogeneza. Neurony przechodzące przez tę warstwę komunikują się z włóknami wstępującymi innych okolic rozwijającej się kory i obszarów podkorowych. Te, które nie opuszczą tej warstwy, dotkną apoptoza. Neurony wspinające się po jednym glioblastie pozostaną blisko siebie tworząc kolumnę. Gdy migracja neuronów zakończy się, glioblasty przekształcą się w astrocyty [7]. Dojrzała kora mózgu utworzy 6 warstw:

Warstwa I – drobinowa.

Warstwa II – ziarnista zewnętrzna.

Warstwa III – piramidowa zewnętrzna.

Warstwa IV – ziarnista wewnętrzna.

Warstwa V – piramidowa wewnętrzna.

Warstwa VI – komórek wielokształtnych [7].

Nad wyściółką powstanie warstwa okołokomorowa, gdzie przez pierwsze dwa lata życia będą powstawały małe interneurony i komórki glejowe.

Fizjologia plastyczności

Śmierć komórki

Około połowa liczby neuronów powstających podczas embriogenezy zostaje wyeliminowana na drodze konkurencji o połączenia synaptyczne z sąsiadującymi neuronami. Według Vetulaniego również między 8. a 15. rokiem życia następuje wymarcie ogromnej liczby neuronów [8]. Jest to proces fizjologiczny, zwany apoptozą – czyli czynną śmiercią komórki. Apoptoza ma ogromne znaczenie dla procesu embriogenezy, wzrostu i rozwoju narządów oraz dla inwolucji, eliminowania komórek uszkodzonych, zmutoowanych i autoreaktywnych [9]. Zaburzenia procesów apoptotycznych mogą być przyczyną powstania nowotworów, schorzeń autoimmunologicznych oraz degeneracyjnych [10, 11].

Apoptoza może być wywołana czynnikami zewnątrzpochodnymi, poprzez pobudzenie „receptorów śmierci”, oraz wewnątrzpochodnymi, gdzie największą rolę odgrywają mitochondria [11].

W przebiegu apoptozy niezbędna jest synteza DNA i mRNA. Pierwszą zmianą morfologiczną jest odwodnienie komórki, zagęszczenie cytoplazmy, zagęszczenie chromatyny jądrowej – powstanie tzw. jądra pyknotycznego. Rozpoczyna się proces cięcia DNA na odcinki o długości nukleosomu z następową fragmentacją jądra komórkowego, Fragmenty jądra wraz z cytoplazmą tworzą tzw. ciała apoptotyczne – są one trawione przez makrofagi lub sąsiadujące komórki dendrytyczne. Stopniowa dezintegracja komórki zapobiega uwalnianiu enzymów i substancji cytotoksycznych – stan zapalny nie pojawia się. Śmierć na drodze apoptozy trwa od kilku godzin do kilku dni [9].

Inne rodzaje śmierci komórki to autofagia, śmierć mitotyczna, interfazowa śmierć komórki i martwica.

Martwica (nekroza) jest procesem incydentalnym, pasywnym, katabolicznym. Polega na zaburzeniu homeostazy komórki. Wczesnym objawem jest obrzęk prowadzący do rozerwania błony komórkowej i wydostania się cytoplazmy i organelli na zewnątrz. Sąsiednie komórki ulegają uszkodzeniu. Miejscowe stany zapalne powodują napływ granulocytów, limfocytów, makrofagów. Martwica, czyli nieplanowana śmierć komórki, trwa kilkanaście minut [9].

Procesy naprawcze

Wykazano, że pewne czynniki uszkodzające komórki OUN, takie jak: stres, niektóre z czynników środowiskowych, niedokrwienie, niedotlenienie, obrzęk mózgu, choroby neurodegeneracyjne pobudzają procesy naprawcze, prowadzące do tworzenia nowych neuronów. Neurogeneza w stanach patologicznych, poprzez naprawę samouszkodzeń danych obszarów, zapewnia zdolność do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Największą zdolność do naprawy uszkodzeń ma rozwijający się układ nerwowy. Intensywność procesów naprawczych i zdolności kompensacyjne ulegają osłabieniu wraz z wiekiem [5]. Zależne od wieku zmiany w neurogenezie, dotyczące czynników molekularnych, genetycznych i środowiskowych mogą prowadzić do ujawnienia się chorób zwyrodnieniowych OUN.

Aktywność rozwojowa a możliwości naprawcze

Aktywność rozwijającego się mózgu jest bardzo wysoka. Ogromna zdolność do tworzenia połączeń i reorganizacji ośrodków korowych i podkorowych stwarza duże możliwości kompensacyjne, nawet w przypadku rozległych uszkodzeń. W diagnostyce i usprawnianiu neurofizjologicznym dzieci, prezentujących deficyty neurologiczne, panuje stwierdzenie, że im wcześniej jest rozpoczęta terapia, tym lepsze wyniki usprawniania. Niestety nie przeprowadzono badań porównujących dzieci, u których nie podjęto działań usprawniających z tymi, u których zastosowano wczesną terapię. Badania na kociętach i małpach wykazały, że zamknięcie jednego oka na kilka godzin jest przyczyną pobudzenia większej liczby neuronów przez oko otwarte. Aksony wzgórza silnie rywalizują wówczas o połączenie z korą wzrokową. Zmiany są widoczne w drzewkach aksonalnych. Aksony oka otwartego wrastają w ciało kolankowate boczne w miejsce aksonów z oka zamkniętego. Te ostatnie obkurczają się. Oko otwarte staje się okiem dominującym. Efekt ten jest możliwy do uzyskania u kociąt w wieku od 4 do 12 tygodni. U dorosłych osobników takich wyników nie uzyskano [4]. Kossut opisuje plastyczność rozwojową w następująco: W okresie, kiedy tę zmianę plastyczną można łatwo wywołać, receptor NMDA w korze mózgowej ma charakterystyczny, „młodociany” skład podjednostkowy, z dużym udziałem podjednostki, która wydłuża czas otwarcia kanału jonowego receptora. Dzięki temu wydłuża się również okres, kiedy przychodzące szybko po sobie do komórki bodźce sumują swoje działania – tzw. zjawisko wykrywania równoczesności [12], co daje duży napływ jonów wapnia do wnętrza neuronu. Wtedy może zostać rozpoczęty szereg procesów

(aktywacja kinaz i fosfataz białkowych, aktywacja czynników transkrypcyjnych) prowadzących do wzmocnienia aktywowanych synaps” za pomocą transkrypcji odpowiednich genów [4].

Warunki indywidualne plastyczności wieku dojrzałego

Podstawą plastyczności wieku dojrzałego jest zjawisko zwane wykrywaniem równoczesności. Związane jest z analizą docierającej informacji i warunkuje proces uczenia się. Wykrywanie równoczesności (*coincidence detection*) wzbudza za pomocą wtórnych przekaźników kolejną fazę, tzw. powiązanie (*coupling*), by zakończyć tę kaskadę procesem konsolidacji (*consolidation*). Zarówno nabywanie jak i przechowywanie informacji w układzie nerwowym zależy od jonów wapnia, kinaz i fosfataz białkowych, cyklicznego AMP i GMP, trifosfoinozytoli oraz tlenu azotu [12].

Plastyczność dorosłego mózgu wymaga specyficznego środowiska, zawierającego prekursorów komórek, ich progeny, komórki glejowe i śródbłonkowe [5]. Niezbędne są również substancje wykazujące działanie neuroprotektoryjne – tzw. czynniki neurotroficzne. Dzieli się one na trzy klasy: neurotrofiny (wspomagają różnicowanie i przeżywanie neuronów), czynniki wzrostowe (stymulują namnażanie się i różnicowanie komórek), cytokiny (regulują działanie układu immunologicznego) [7].

Alvaro Pasqual Leone wykazał, że kilkudniowy trening czytania alfabetem Braille’a przy zasłoniętych oczach powoduje aktywację kory wzrokowej [13]. Uczenie się i zapamiętywanie powoduje zmianę siły danego obwodu neuronalnego. W trakcie uczenia się reakcje receptorów określonych neuroprekaźników są szybkie. U zwierząt, powstawanie nowych kolców dendrytycznych obserwuje się w hipokampie już po 20 minutach od działania silnego bodźca, a zmiany w mózgu – po 2–3 godzinach [13].

Labilność synaps potwierdzają również badania zależności rytmów dobowych, sezonowych i hormonalnych z liczbą synaps wielu struktur mózgu [13].

Po uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego stwierdza się synaptogenezę w obszarze graniczącym z uszkodzeniem oraz w przeciwległej półkuli mózgu – tam tworzą się ośrodki przejmujące funkcje należące do obszarów uszkodzonych. Nowe reprezentacje mogą być jednak mniejsze, przez co funkcja mniej dokładna [13].

Prócz roli synaps, podejrzewa się również znaczenie macierzy międzykomórkowej w plastyczności mózgu. Prawdopodobnie, zwiększenie jej objętości pomiędzy neuronami w dorosłym mózgu ogranicza tworzenie nowych połączeń. Rośnie poziom białek substancji pozakomórkowej, które utrudniają kontakt między neuronami. Pojawiają się również białka hamujące wzrost neurytów i synaptogenezę [4]. Dlatego uszkodzenia okołoporodowe zwykle są lepiej kompensowane niż uszkodzenia powstałe w wieku późniejszym.

Patologiczna plastyczność synaptyczna pojawia się w mechanizmie powstawania uzależnień. Pobierane substancje chemiczne wzbudzają tzw. układ nagrody. Zwykle są to szlaki dopaminergiczne [14]. O plastyczności

w uzależnieniu można mówić dlatego, że obwód ten ulega wzmocnieniu, podobnie jak w procesie uczenia się.

Neurogeneza i genetyka neuroplastyczności

Dzięki badaniom Sydneya Brennera udało się ustalić udział poszczególnych genów w procesach wzrostu i różnicowania komórek oraz w organogenezie. John E. Sulston wykazał, że również śmierć, jako naturalny etap rozwoju organizmu, jest genetycznie zaprogramowana (geny *ced-3* i *ced-4* odkryte przez Roberta Horovitz) [9, 15].

Za różnicowanie się ektodermy w tkankę nerwową odpowiada u ssaków organizator, zwany węzłem Hansena [7]. Cewa nerwowa dzieli się na szereg przedziałów, pod kontrolą sekwencyjnie aktywowanych genów segmentacji i genów homeotycznych (*HOX*), które nadzorują kształtowanie się osi przednio-tylnej. Geny *PAX*, kodujące czynniki transkrypcyjne, zawiadujące podziałem, specyfikacją i różnicowaniem komórek, odpowiedzialne są za kształtowanie grzbietowo-brzusznego zróżnicowania cewy nerwowej [16].

U kręgowców część komórek neuronabłonka staje się mitotycznie dzielącymi się neuroblastami – pod kontrolą genów proneuronalnych, zależnych od genów segmentacji i *HOX*. Każdy neuroblast dysponuje pełnym potencjałem rozwojowym, który zależy od aktywacji dodatkowych genów działających w hierarchicznym systemie genów kontrolujących rozwój układu nerwowego [7].

Migracja z warstwy nabłonka do powierzchni cewy nerwowej rozpoczyna proces różnicowania. Na przykładzie gatunku *Drosophila*, ekspresja genów neurogenezy (tzw. notch i delta) danej komórki, hamuje różnicowanie się sąsiednich komórek w neuroblasty – stają się epidermoblastami lub giną [7]. Neurony ruchowe natomiast wydzielają białka, które skłaniają bardziej grzbietowo położone komórki do różnicowania się w interneurony. Pierwsze neurony powstają w 4.–5. tygodniu życia płodowego.

W mózgu dzieci ekspresja genów sterujących procesami wzrostowymi jest bardzo wysoka. Większość połączeń powstaje dzięki interakcjom chemicznym, które są zaprogramowane genetycznie [4].

Proces neurogenezy wieku dorosłego jest mało poznany. Odgrywa jednak ważną rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania. Szczególnie duże znaczenie w czynnościach takich jak uczenie się i pamięć ma neurogeneza w obszarze hipokampa. Kora mózgu uważana jest za neurogennie niemą. Pomimo że neurony zaliczono do komórek, które zakończyły podziały i różnicowanie w okresie prenatalnym (komórki postmitotyczne, niedzielące się), to jednak obserwuje się włączanie nowych neuronów w dorosłym mózgu w istniejącą sieć neuronalną. W odróżnieniu od neuronów, komórki glejowe powstają z komórek macierzystych w wielu obszarach w wieku dorosłym [5]. W ostatnich latach wykazano, że neurogeneza utrzymuje się przez całe życie w określonych obszarach mózgu. Ulega osłabieniu w następstwie starzenia się. Skutkiem jest obniżenie tworzenia nowych neuronów w hipokampie

– prócz zakrętu zębatego, w którym neurogeneza zostaje utrzymana. Wrażliwość neuronów na czynniki troficzne zmienia się w trakcie rozwoju. W przypadku nieobecności czynników neurotroficznych uruchamiane zostają mechanizmy apoptozy. W procesie starzenia się zaobserwowano korelację obniżania poziomu czynników wzrostu z obniżeniem pobudzania powstawania nowych komórek nerwowych [5]. Jednocześnie wykazano, że substancje takie, jak statyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki stosowane w chorobie Alzheimera – donepezyl i memantyna – stymulują proces neurogenezy lub przynajmniej zapobiegają jego hamowaniu przez procesy zapalne [5].

Rozwijającą się aktualnie dziedziną biologii molekularnej jest neurogenetyka człowieka. Na razie niezwykle mało wiadomo na temat związków pomiędzy mechanizmami genetycznymi i neuronalnymi, choć dowiedziono, że pojedyncze anomalie genowe wpływają na choroby i zaburzenia poznawcze. Wykorzystano wiele mutacji do analizy procesów uczenia się i pamięci. Genetycznie uwarunkowane zmiany w strukturze i funkcji synaps odgrywają kluczową rolę w szeregu zmian zaangażowanych w uczenie się i pamięć. Według Plomina i wsp. [17] mózg stanowi system, który stara się jak najlepiej kompensować utratę genu, będącego ważną częścią systemu. Aktualnie, neurogenetyka człowieka ma przed sobą wyzwanie – analizowanie wpływu genów na wszystkich poziomach – od neuronów, przez układ nerwowy do zachowania.

Znaczenie adaptacyjne neuroplastyczności

Usprawnianie dzieci

Do diagnostyki i usprawniania dzieci z uszkodzeniami mózgu, z dużym powodzeniem, stosuje się obecnie wiele metod neurofizjologicznych. Wymienić należy najpopularniejsze z nich: metoda *Neuro-Developmental Treatment* Berty i Karela Bobath (*NDT-Bobath*), metoda Integracji Sensorycznej opracowana przez Jane Ayres, metoda Vacława Wojty oraz metoda Glenna Domana. Wszystkie kładą nacisk na wczesną diagnostykę i szybkie wdrożenie działań terapeutycznych, których kolejność jest zgodna z kolejnością fizjologicznego rozwoju reakcji posturalnych i odruchów, następujących po sobie w określonych etapach rozwoju. Wczesne rozpoczęcie usprawniania ma na celu wykorzystanie ogromnego potencjału synaptogenetycznego w rozwijającym się mózgu. Terapii poddaje się dzieci ryzyka symptomatycznego już w pierwszych tygodniach życia. Oddziaływanie jest długotrwałe (przy dużych uszkodzeniach mózgu – wieloletnie) i wielozmysłowe. Obejmuje wyciszanie patologicznych odruchów, usprawnianie dużej i małej motoryki, stymulację wszystkich narządów zmysłów: wzroku, słuchu, czucia powierzchownego i głębokiego. Zdaje się, że stosunkowo rozległe uszkodzenia mózgu zostają skompensowane do tego stopnia, że trudno zauważyć nieprawidłowości, a dziecko z mózgowym porażeniem dziecięcym ma szansę na samodzielne życie, nie wymagając

ani pomocy pielęgnacyjnej, ani pomocy przy lokomocji. Dwuletnie dziecko, które straciło korę mózgową w lewej półkuli ma szansę na rozwinięcie mowy, dzięki przeniesieniu tej funkcji na obszar prawej kory [18]. Dorosły prawdopodobnie w takim przypadku nie odzyska większości funkcji językowych. Należy jednak wciąż realnie oceniać szansę powodzenia danej terapii i zawsze brać pod uwagę bariery anatomiczne uszkodzenia, których nawet ogromna plastyczność rozwijającego się mózgu może nie pokonać.

Neurofizjologiczna rehabilitacja dorosłych

Plastyczność obserwowana jest po uszkodzeniu nerwów obwodowych, urazach mózgu oraz w procesie uczenia się. Potwierdza to fakt, że eliminacja dopływu bodźców czuciowych powoduje, że reprezentacja w korze ulega osłabieniu na rzecz miejsc sąsiadujących, które są sprawne funkcjonalnie.

Jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności osób dorosłych są udary mózgu [19]. Zarówno te niedokrwienne, jak i krwotoczne, jeśli nie doprowadzają do śmierci pacjenta, to poprzez spowodowanie dużych ogniskowych uszkodzeń mózgu, często skutkują powstaniem niedowładów lub porażań połowicznych. Podobny skutek mogą nieść za sobą urazy czaszkowo-mózgowe, których liczba wzrasta wraz z rozwojem komunikacji i zwiększeniem liczby wypadków drogowych. Metody neurofizjologicznej rehabilitacji dorosłych to: *Proceptive Neuromuscular Facilitation* (PNF) czyli torowanie nerwowo-mięśniowe oraz *NDT-Bobath* dla dorosłych. Ich celem jest ponowna nauka (tzw. reedukacja) lub odtworzenie konkretnej funkcji ruchowej, utraconej w wyniku choroby. Jest to kompleksowa terapia, oparta o najnowszą wiedzę i osiągnięcia z dziedziny neurofizjologii. Metody te można stosować we wszystkich chorobach, w których zostają upośledzone mechanizmy ruchu. Ważny jest kontakt manualny i werbalny pomiędzy pacjentem i terapeutą. Stosuje się takie techniki, jak opór, stymulowanie czucia głębokiego, irradycja (promieniowanie pobudzenia na odległe grupy mięśniowe).

Z punktu widzenia neurokognitywistyki, ciekawym zagadnieniem są również tzw. odczucia fantomowe po amputacjach kończyn. Zmiany map korowych mogą leżeć u podstaw tych sensacji. Przemijające zmiany map korowych zauważono nawet po kilkunastominutowym znieczuleniu miejscowym lub po zdjęciu opaski uciskowej. Doznania fantomowe pojawiają się w czasie pobudzenia obszarów ciała, które utworzyły połączenia do obszaru kory reprezentującego amputowaną kończynę [18]. Mimo że odczucia bywają bardzo przykre dla pacjenta (ból, parestezje), to jednak pacjenci tacy statystycznie lepiej rokują, jeśli chodzi o zaakceptowanie i posługiwanie się protezą utraconej kończyny.

Komórki macierzyste jako nadzieja

Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem komórek macierzystych, przeszczepianych w miejsca uszkodzeń mózgu. Występują one zarówno w zarodku,

jak i w organizmie dojrzałym. Ich fenomen polega na tym, że mają dużą plastyczność (*transdifferentiation*) oraz możliwość przeróżnicowania (*transdetermination*). Identyfikacja molekularnego mechanizmu, który prowadzi do specjalizacji neuronalnych komórek macierzystych jest pierwszym krokiem w kierunku otrzymania potrzebnych typów komórek w celu zastępowania nimi uszkodzonych części mózgu. Komórki macierzyste mogłyby różnicować się, dojrzewać i pełnić funkcję utraconych neuronów. Wiąże się z tym ogromna nadzieja w dziedzinie chorób degeneracyjnych. Możliwość ta budzi jednak wątpliwości nie tylko ze względów etycznych, ale istnieje ryzyko niekontrolowanego wzrostu komórek macierzystych oraz powstawania procesów nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Obecnie istnieje na świecie kilkanaście firm, które produkują komercyjnie niektóre rodzaje komórek macierzystych (zarodkowe, hematopoetyczne, nerwowe oraz mezenchymalne) [20].

Niedobór plastyczności mózgu lub nadplastyczność a zaburzenia psychiczne

Niektóre zaburzenia afektywne wiążą się z zaburzeniami neuroplastyczności w obszarach mózgu odpowiedzialnych za nastrój i emocje [21]. Do grupy zaburzeń i chorób afektywnych zalicza się zespoły depresyjne, maniakalne oraz ich kombinacje [22].

Podstawowymi objawami depresji są:

- obniżony nastrój (smutek, przygnębienie, płaczliwość/niezdolność do płaczu, anhedonia, zubożenie);
- obniżenie napędu psychoruchowego (spowolnienie tempa procesów myślowych, spowolnienie zapamiętywania i odtwarzania wydarzeń, rzekome ośpienie, szybka męczliwość, spowolnienie ruchowe);
- zaburzenia rytmu dobowego (hipo- lub hipersomnia);
- objawy somatyczne, takie jak impotencja, bóle głowy, zaparcia, utrata łaknienia;
- lęk i związane z nim: tachykardia, podwyższone ciśnienie tętnicze, biegunka, poty.

Objawy podstawowe w stanie maniakalnym:

- wzmożenie nastroju (zadowolenie, radość, euforia, dysforia);
- wzmożenie napędu psychoruchowego (przyspieszenie tempa myślenia, gonitwa myśli, wielomówność, słowotok, hipermnestia, nadmierna przeczutność i odwracalność uwagi, wzmożona aktywność ruchowa, szal maniakalny);
- zaburzenia rytmu dobowego (np. hiposomnia) [22].

W pewnym uproszczeniu obraz kliniczny manii jest przeciwieństwem depresji. Jedną z hipotez powstawania zaburzeń afektywnych mówi, że „depresja jest związana ze zmniejszoną aktywnością mózgowych układów neuronalnych zawierających aminy biogenne, natomiast mania związana jest z nadmierną aktywnością tych układów” [23].

Wiele badań poświęcono wyjaśnieniu patofizjologii depresji. Zaburzenia depresyjne mogą być powodowane przez zmniejszoną dostępność monoamin, zwłaszcza noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT). Hipoteza ta jednak

jest niewystarczająca, w związku z tym, że po pierwsze – obniżenie 5-HT i NA nie wywołuje objawów depresyjnych u osób zdrowych, po drugie – niektóre skuteczne leki przeciwdepresyjne nie zwiększają stężeń monoamin oraz po trzecie – efekt terapeutyczny leków podnoszących stężenia NA i 5-HT w ciągu godzin lub dni jest odległy (tygodnie lub miesiące) [24].

Inne teorie uznają za przyczynę depresji mechanizmy receptorowe. Hipotezy te traktują o zmianach wrażliwości receptorów serotonergicznym i β -adrenergicznym oraz o zmniejszeniu liczby receptorów. Mimo że powyższe teorie nie są obecnie powszechnie akceptowane, to mechanizmy receptorowe wskazują na przejawy plastyczności neuronalnej w patofizjologii i w leczeniu depresji [24].

Istnieje hipoteza zaburzeń neuroplastyczności w depresji. Zgodnie z nią, zmiany neuroplastyczności obszarów mózgu związanych z kontrolą nastroju mogą powodować depresję. Badania pośmiertne osób chorujących wykazały osłabienie neurogenezy w dorosłym wieku w hipokampie, zmniejszenie ilości komórek glejowych i rozmiarów neuronów w korze przedczołowej oraz wzmożenie przekazywania synaptycznego [25, 26]. U chorych na depresję, w badaniach neuroobrazowych mózgu widać zmiany morfologiczne hipokampa, kory przedczołowej i jądra migdałowatego. W przypadku wdrożenia leczenia przeciwdepresyjnego prawdopodobnie można zaobserwować zmiany adaptacyjne mózgu, które są przejawem neuroplastyczności. Autorzy Olié, Costa E. Silva i wsp. [24] jako przykłady opisują:

1. Wpływ leków na aktywację kaskady cAMP (cyklicznego monofosforanu adenozyliny) i zwiększanie stężenia czynnika transkrypcyjnego CREB (cAMP response element binding protein), który prowadzi do trwałych zmian w neuronach przez aktywację odpowiednich genów; leki hamujące metabolizm cAMP wykazują działanie przeciwdepresyjne. Ekspresja białka CREB w niektórych obszarach mózgu również ma takie działanie. Jest to przykład plastyczności molekularnej.

2. Wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na zwiększenie syntezy czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego; jednym z genów docelowych czynnika transkrypcyjnego CREB jest gen dla czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Indukcja CREB, jak i ekspresja BDNF jest spowodowana przewlekłym podawaniem różnorodnych leków przeciwdepresyjnych. Podawanie BDNF bezpośrednio do hipokampa wywiera działanie przeciwdepresyjne; BDNF może być wspólnym miejscem uchwytu tymoleptyków. Nie można jednak wykluczyć, że niektóre leki mogą działać jak BDNF i wywoływać bezpośredni wpływ neurotroficzny.

3. Wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na zwiększenie neurogenezy; wpływ leków przeciwdepresyjnych na BDNF pozwala podejrzewać, że leki te wpływają na morfologię, przeżywalność i liczbę neuronów w mózgu. Przewlekłe leczenie przeciwdepresyjne zwiększa neurogenezę w hipokampie dorosłych szczurów. Neurogeneza nasila się również w wyniku terapii elektrowstrząsowej, wzbogacenia środowi-

ska, aktywności fizycznej oraz uczenia się (w hipokampie) [22]. Jest to przykład plastyczności komórkowej.

Każdy stan depresyjny może okazać się fazą psychozy dwubiegunowej, jeśli w końcu pojawi się mania. Teoria psychodynamiczna mówi, że mania jest reakcją obronną na silne uczucia depresyjne. Choroba występuje częściej w średnich i wyższych grupach społeczno-ekonomicznych, niż w niższych warstwach społeczeństwa. Mimo że mania jest przeciwieństwem depresji, to stany ostre obu leczy się w podobny sposób. Najszybszą i najskuteczniejszą metodą są elektrowstrząsy (na uwagę zasługuje fakt, że efekt terapeutyczny w depresji uzyskuje się przez stymulowanie ośrodków położonych w prawej, a nie w lewej półkuli mózgu). Węglan litu zmniejsza częstość nawrotów oraz ciężkość faz zarówno depresyjnych, jak i maniakalnych, wydłuża okresy bezobjawowe. Zarówno w manii, jak i w depresji stosowane są: leki przeciwdrgawkowe, atypowe neuroleptyki, benzodiazepiny i niebenzodiazepinowe leki nasenne. Pojawia się więc pytanie, jakie mechanizmy działania leków powodują efekt terapeutyczny w chorobie polegającej na dwóch przeciwstawnych objawowo stanach. Musi zachodzić efekt swego rodzaju normalizacji pracy obwodów neuronalnych, odpowiadających za nastrój i emocje (tzw. układ nagrody – są to szlaki katecholaminergiczne – brzuszny i grzbietowy system noradrenergiczny, oraz liczne włókna dopaminergiczne [14]). Dokładne poznanie molekularnych podstaw powstawania chorób afektywnych oraz mechanizmów neuroplastyczności zachodzącej podczas terapii mogą doprowadzić do stworzenia skutecznych metod leczenia i stabilizacji nastroju.

Podsumowanie – rozwój plastyczności i jej inwolucja w kontekście procesów naturalnych i w terapii

Celem pracy było ukazanie faktu, że mózg człowieka ulega stałej reorganizacji. Plastyczność mózgu jest cechą pozwalającą na adaptację do zmiennego środowiska zewnętrznego oraz wewnętrznego, aby zapewnić możliwie najlepsze funkcjonowanie organizmu. Intensywność zachodzenia zmian plastycznych w układzie nerwowym jest zmienna w ciągu życia człowieka. Największe możliwości kompensacyjne posiada układ nerwowy dzieci. Nie oznacza to jednak, że dorosły traci tę zdolność. Porównanie mózgu człowieka do komputera, który posługuje się zaprogramowanymi, ściśle określonymi algorytmami jest niezbyt trafne. Mózg bowiem pod względem zachodzących w nim zmian bardziej przypomina ocean. Zmiany są powolne, płynne, swobodne i zachodzą w relatywnie stabilnym środowisku. Procesy naturalne, obejmujące neurogenezę i synaptogenezę oraz zmiany inwolucyjne, zachodzą bezustannie i równoległe. Zarówno tworzenie się nowych połączeń, jak i eliminacja połączeń niedostatecznie aktywnych lub neuronów nieprawidłowych, mają istotne znaczenie w zachowaniu homeostazy.

Inwolucja ma ogromne znaczenie w pierwszych dwóch latach życia, gdzie niszczone są neurony nieużyteczne, aby w pełni wykorzystać potencjał neuronów aktywnych. W późniejszym wieku, naturalnie przebiegające procesy inwolucyjne zyskują przewagę nad procesami rozwojowymi, co może spowodować m.in. problemy z pamięcią, wolniejsze uczenie się. Może dojść do ujawnienia się chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroby otępienne, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera. Dodatkowo, zaburzenia neuroplastyczności mogą prowadzić do pojawienia się spowolnienia ruchowego, zaburzeń koordynacji i równowagi, spowolnienia czasu reakcji, obserwowanych w starszym wieku. Według najnowszych hipotez zaburzenia plastyczności mają związek z patomechanizmem powstawania depresji (a prawdopodobnie też innych zaburzeń psychicznych).

W działaniach terapeutycznych (zwłaszcza w psychiatrii), zjawisko eliminacji połączeń odgrywa rolę w leczeniu niektórych niekorzystnych zachowań. Za pomocą terapii psychologicznej leczy się nerwicę natręctw, uzależnienia, stereotypie, nadpobudliwość psychoruchową. Natomiast w neurologii pojawienie się jakiegokolwiek zespołu neurologicznego może być spowodowane zarówno przez zniszczenie części mózgu, której pobudzenie jest konieczne dla utrzymania czynności, jak i przez zniesienie hamowania ze strony zdrowej części mózgu. Dlatego też niektóre metody terapeutyczne polegają na niszczeniu części mózgu – przykład: w celu złagodzenia objawów choroby Parkinsona neurochirurgicznie niszczy się nadczynne niehamowane zwoje podstawy [27].

Rozwój neuroplastyczności – neurogeneza i synaptogeneza – mają ogromne znaczenia dla procesów uczenia się i pamięci w ciągu całego życia człowieka. W pracy kilkakrotnie podkreślałam znaczenie dużej aktywności tych procesów w rozwijającym się mózgu. Synaptogeneza, bardzo nasilona w mózgu dziecka, jest też wykładnikiem zmian plastycznych dorosłego mózgu. Wykazano jednak, że również neurogeneza – powstawanie nowych neuronów – utrzymywana jest przez całe życie, zwłaszcza w opuszce węchowej i hipokampie. Może być nasilona w wyniku uszkodzenia mózgu – tak dzieje się w chorobie Parkinsona, gdzie niszczeniu neuronów dopaminergicznych istoty czarnej towarzyszy powstawanie nowych neuronów w tej strukturze – tworzą one nowe połączenia z korą. Na plastyczność mózgu można wpływać samodzielnie – wzbogacenie otoczenia, aktywność fizyczna i praca intelektualna stymuluje rozwój nowych połączeń międzyneuronalnych. Trening pamięci opóźnia niekorzystne jej osłabienie w podeszłym wieku. W zaburzeniach psychiatrycznych i w psychologii, przykładowo, wykorzystuje się metody, które obejmują utrwalanie korzystnych obwodów neuronalnych. Również farmakologicznie lub za pomocą elektrowstrząsów wymusza się zmiany plastyczne w danych obwodach w mózgu (dotyczy leczenia depresji). Coraz większe też zainteresowanie budzi rola komórek glejowych w patomechanizmie powstawania i w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych i neurologicznych.

Piśmiennictwo tematu wykorzystane i sugerowane

1. *Urchs M.*: O procesorach i procesach myślowych. Wyd. Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2009.
2. *Konorski J.*: Conditioned reflexes and neuron organization. Cambridge University Press, Cambridge 1948.
3. *Zieliński K.*: Procesy warunkowania. W: *Mózg a zachowanie*. Red. T. Górski, A. Grabowska, J. Zagrodzka. PWN, Warszawa 2006, 375–395.
4. *Kossut M.*: Synapsy i plastyczność mózgu. <http://fundacjarozwojunauki.pl/res/Tom1/Nauka%20swiatowa%20i%20polska%5B1%5D.Rozdzial%2009.pdf> (dostęp: 1.05.2011).
5. *Dorszewska J.*: Neurogeneza i plastyczność synaptyczna ośrodkowego układu nerwowego. W: *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Red. W. Kozubski, J. Dorszewska. Czelej, Lublin 2008, 45–64.
6. *Adamczewska-Goncerzewicz Z.*: Podstawy neurochemii klinicznej. AM Poznań, Poznań 2001.
7. *Longstaff A.*: Neurobiologia. PWN, Warszawa 2002.
8. *Vetulani J.*: Mózg: fascynacje, problemy, tajemnice. Homini, Kraków 2011.
9. *Dorszewska J.*: Molekularne podstawy apoptozy i martwicy. W: *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Red. W. Kozubski, J. Dorszewska. Czelej, Lublin 2008, 11–28.
10. *Florczak J.*: Apoptoza i choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego. W: *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Red. W. Kozubski, J. Dorszewska. Czelej, Lublin 2008, 115–132.
11. *Florczak J.*: Rola mitochondriów w procesie apoptozy. W: *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Red. W. Kozubski, J. Dorszewska. Czelej, Lublin 2008, 133–144.
12. *Niewiadomska G.*: W poszukiwaniu molekularnych mechanizmów pamięci. W: *Mózg a zachowanie*. Red. T. Górski, A. Grabowska, J. Zagrodzka. PWN, Warszawa 2006, 316–348.
13. *Zernicki B.*: Uszkodzenie mechanizmu uczenia się w wyniku wczesnej deprywacji wzrokowej. W: *Mózg a zachowanie*. Red. T. Górski, A. Grabowska, J. Zagrodzka. PWN, Warszawa 2006, 217–231.
14. *Gierdalski M.*: Depresje i uzależnienia lekowe. W: *Mózg a zachowanie*. Red. T. Górski, A. Grabowska, J. Zagrodzka. PWN, Warszawa 2006, 417–442.
15. *Przesmycka M.*: Programowana śmierć komórki. W: *Medicus*. 2002, 11, 6–7.
16. *Przewoźniak M., Brzóška E.*: Białka PAX w różnicowaniu komórek i organogenezie. *Post Biol Komórki*. 2008, 35, 2, 229–242.
17. *Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E., McGuffin P.*: Genetyka zachowania. PWN, Warszawa 2001.
18. *Kalat J.W.*: Biologiczne podstawy psychologii. PWN, Warszawa 2007.
19. *Pera J., Szczudlik A.*: Apoptoza i martwica w udarze mózgu. W: *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Red. W. Kozubski, J. Dorszewska. Czelej, Lublin 2008, 79–90.
20. *Bartel H.*: Embriologia – podręcznik dla studentów. PZWL, Warszawa 2004.
21. *Vincent J.D.*: Nastrój i mózg. W: *Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym ujęciu*. Red. J.P. Olié, J.P. Macher, E. Costa Silva J.A. Via Medica, Gdańsk 2004, 21–32.
22. *Heitzman J., Wojnar N.*: Zaburzenia i choroby afektywne. W: *Psychiatria – podręcznik dla studiów medycznych*. Red. J. Heitzman. PZWL, Warszawa 2007, 107–130.
23. *Frazer A.*: Biologiczne aspekty manii i depresji. W: *Biologiczne podstawy zaburzeń psychicznych*. Red. A. Frazer, A. Winokura. PZWL, Warszawa 1982, 185–199.
24. *Duman R.S.*: Teorie patofizjologiczne depresji – od monoamin do neuroplastyczności. W: *Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym*

- ujęciu. Red. J.P. Olie, J.P. Macher, E. Costa Silva J.A. Via Medica, Gdańsk 2004, 9–20.
25. *Shaline Y.I.*: Następstwa depresji w hipokampie oraz w innych obszarach mózgu. W: Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym ujęciu. Red. J.P. Olie, J.P. Macher, E. Costa Silva J.A. Via Medica, Gdańsk 2004, 33–46.
26. *Zyss T., Zięba A., Hese R.T., Dudek D., Grabski B.*: Głęboka stymulacja mózgu – najnowszą fizykalną metodą leczenia depresji. *Psychiat Pol.* 2010, 44, 3, 301–317.
27. *Gur R.E., Levy J., Gur R.C.*: Badania kliniczne nad organizacją funkcji mózgu i zachowaniem. W: Biologiczne podstawy zaburzeń psychicznych. Red. A. Frazer, A. Winokura. PZWL, Warszawa 1982, 109–128.