

Praca zbiorowa - redakcja:

Dariusz Adamek

Gabriel Nowak

WOKÓŁ DEPRESJI

PROBLEMY FARMAKOTERAPII DEPRESJI I WSPÓLISTNIEJĄCYCH SCHORZEŃ

Kraków 2012

Copyright by ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo
Kopiowanie w całości i fragmentach niedozwolone
Wydanie II, Kraków 2012

Projekt okładki i ilustracje: Monika BŁACHUTA

Wydawca:

ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo
31-851 Kraków, os. Albertyńskie 1-2,
tel./fax 12 649-98-74
e-mail: umea@interia.pl
<http://umeaopoka.republika.pl>

ISBN 978-83-931818-3-4

AUTORZY:

- 1. dr hab. n. med. Dariusz ADAMEK**
Katedra Patomorfologii, Zakład Neuropatologii UJ CM
- 2. dr hab. Barbara BŁASZCZYK**
Wydział Nauk o Zdrowiu WSEiP, Kielce, Prywatna Praktyka Neurologiczna, Kielce
- 3. prof. dr hab. Stanisław Jerzy CZUCZWAR**
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- 4. prof. dr hab. n. med. Dominika DUDEK**
Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM
- 5. dr hab. n. med. Stanisław KWIATKOWSKI**
Oddział Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie UJ CM
- 6. prof. dr hab. Władysław LASOŃ**
*Instytut Farmakologii PAN w Krakowie
Instytut Zdrowia Publicznego UJ CM w Krakowie*
- 7. dr n. med. Alicja FAŁARA-LEŚ**
Zakład Fizjoterapii UJ CM Oddział Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie
- 8. dr n. med. Olga MILCZAREK**
Oddział Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie UJ CM
- 9. prof. dr hab. Gabriel NOWAK**
*Katedra Farmakologii UJ CM
Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie*
- 10. dr hab. n. farm. Włodzimierz OPOKA**
Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UJ CM
- 11. prof. dr hab. Krystyna OSSOWSKA**
Instytut Farmakologii PAN, Kraków
- 12. prof. dr hab. n. med. Andrzej PILC**
*Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii PAN, Kraków
Instytut Zdrowia Publicznego UJ CM w Krakowie*
- 13. mgr Bartłomiej POCHWAT**
Katedra Farmakologii UJ CM
- 14. dr hab. Ewa POLESZAK**
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra Farmacji Stosowanej

15. dr n. hum. Katarzyna PROCHWICZ
Instytut Psychologii UJ

16. mgr Agata SIWEK
Katedra Farmakobiologii UJ CM

17. dr n. med. Marcin SIWEK
Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM

18. dr Katarzyna STACHOWICZ
Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakobiologii PAN w Krakowie

19. dr n. hum. Anna STAROWICZ, psycholog
Oddział Neurochirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie UJ CM

20. dr Bernadeta SZEWCZYK
Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

21. mgr Aleksandra SZOPA
Uniwersytet Medyczny w Lublinie Katedra Farmacji Stosowanej

22. dr n. med. Barbara TOMIK
Katedra Neurologii Uniwersytecki Szpital UJ CM

23. dr hab. n. med. Jerzy TOMIK
Klinika Laryngologii UJ CM

24. dr Joanna W. WIEROŃSKA
Zakład Neurobiologii Instytut Farmakobiologii PAN w Krakowie

25. mgr Małgorzata WOLAK
Katedra Farmakobiologii UJ CM

26. dr Dorota ZAWIŚLAK
Katedra Neurologii Uniwersytecki Szpital UJ CM

SPIS TREŚCI

7. Wstęp
Dariusz ADAMEK, Gabriel NOWAK
11. Neurotransmisja – neurotransmitery, układy monoaminergiczne mózgu
Dariusz ADAMEK
29. Podstawy neurobiologii emocji i zaburzeń afektywnych
Dariusz ADAMEK
91. Depresja, zaburzenia dwubiegunowe, lęk, schizofrenia-podstawy psychopatologii
Dominika DUDEK
111. Depresja lekooporna
Dominika DUDEK
113. Depresja w stwardnieniu bocznym zanikowym

Barbara TOMIK

, *Dorota ZAWIŚLAK*
121. Objawy depresji w nowotworach głowy i szyi
Jerzy TOMIK
129. Depresja w guzach mózgu i innych wybranych schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego
Anna STAROWICZ, Katarzyna PROCHWICZ, Olga MILCZAREK, Stanisław KWIATKOWSKI
159. Współczesna farmakoterapia depresji. Mechanizmy działania terapeutycznego i przedkliniczne metody badania leków przeciwdepresyjnych
Gabriel NOWAK, Małgorzata WOLAK, Agata SIWEK, Bartłomiej POCHWAT, Bernadeta SZEWCZYK, Andrzej PILC
175. Cynk w depresji
Bernadeta SZEWCZYK, Włodzimierz OPOKA, Dominika DUDEK, Marcin SIWEK, Andrzej PILC, Gabriel NOWAK
181. Magnez w depresji
Ewa POLESZAK, Aleksandra SZOPA
185. Depresja – leczenie dostępnymi metodami neurochirurgicznymi i neuromodulacyjnymi
Stanisław KWIATKOWSKI, Olga MILCZAREK, Anna STAROWICZ

- 211.** Fizjoterapia w depresji
Alicja FAŁARA-LES
- 215.** Farmakoterapia zaburzeń lękowych. Przedkliniczne metody badania leków przeciwlękowych
Katarzyna STAROWICZ, Bartłomiej POCHWAT, Andrzej PILC, Gabriel NOWAK
- 225.** Farmakoterapia schizofrenii. Przedkliniczne metody badania leków przeciwpsychotycznych
Joanna M. WIERONSKA, Gabriel NOWAK, Andrzej PILC
- 235.** Podstawy neuropatologii schorzeń neurodegeneracyjnych
Dariusz ADAMEK, Barbara TOMIK
- 269.** Patomechanizmy i leczenie choroby Parkinsona, stwardnienia zanikowego bocznego i choroby Alzheimera
Krystyna OSSOWSKA
- 291.** Farmakologia padaczki i współistniejących zaburzeń depresyjnych
Barbara BŁASZCZYK, Stanisław Jerzy CZUCZWAR, Władysław LASOŃ

WSTĘP

Przedstawiamy Czytelnikom nową, poprawioną i poszerzoną wersję książki p.t. „Wokół depresji - Problemy farmakoterapii depresji i współistniejących schorzeń”. W stosunku do pierwszego wydania dokonano w większości rozdziałów bardzo istotnych aktualizacji i innych zmian, które mamy nadzieję podwyższają walory dydaktyczne i poznawcze tego opracowania. Pojawiły się też niektóre nowe elementy, w tym np. rozdział o metodach fizykoterapeutycznych w depresji, czy roli magnezu w depresji.

Książka, tak jak jej poprzednie wydanie, została przygotowana z myślą o uczestnikach kursów prowadzonych w ramach doskonalenia zawodowego lekarzy psychiatrów, neurologów i lekarzy specjalizujących się w zakresie psychiatrii, neurologii oraz zainteresowanych lekarzy innych specjalności, a także farmaceutów. Sądzymy, że z obecnej nowej wersji mogą skorzystać także studenci medycyny, neurobiologii oraz innych dyscyplin „biomedycznych”.

Tematyka książki przybliża nie tylko kliniczny problem farmakoterapii depresji, ale również zwraca uwagę na szerszy, bardziej „podstawowy” aspekt wiedzy dotyczącej neurobiologicznych uwarunkowań depresji, w tym m.in. na rolę cynku. Czytelnicy książki będą mieli okazję do przypomnienia, jak też „upgrade’u” wiedzy na temat podstaw neurotransmisji i tych jej elementów, które są istotne dla zrozumienia mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych stosowanych aktualnie, jak również tych znajdujących się w trakcie badań. Poruszone zostały mózgowo emocjonalne mechanizmy mające ścisły związek z patogenezą depresji. Omówiono trudności w leczeniu farmakologicznym depresji (problem lekooporności) oraz metody badań nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi, uwzględniając szeroki problem właściwego doboru leków stosowanych w leczeniu tej choroby. Jakby na przeciwstawnych krańcach spektrum terapeutycznego w depresji można postawić z jednej strony próby leczenia z użyciem metod neurochirurgicznych i neurostymulacyjnych, a z drugiej metod fizykoterapeutycznych. Oba „podejścia” zostały omówione w tej książce.

Depresja jest problemem społecznym. Wystarczy zauważyć, że stanowi ona główną przyczynę samobójstw. Stany depresyjne, a dokładniej obniżonego nastroju towarzyszą właściwie każdej poważnej chorobie. Zaproponowany przez nas wybór zagadnień uwzględnia m.in. depresję towarzyszącą nowotworom mózgu, nowotworom głowy i szyi (pozamózgowym), jak też depresję towarzyszącą schorzeniom neurodegeneracyjnym. W tym ostatnim przypadku omawiana jest depresja w neurodegeneracji na przykładzie stwardnienia bocznego zanikowego, czyli śmiertelnej choroby, w której chory do końca pozostaje świadomy mimo postępującego „wygaszania” nie tylko funkcji ruchowych w zwykłym znaczeniu tego słowa, ale również tych, które warunkują życie w ogóle, takich jak jedzenie, oddychanie czy utrzymywanie komunikacji z otoczeniem.

Choroby neurodegeneracyjne, to drugi oprócz depresji element tej książki. Schorzenia te, w szczególności najczęstsze z nich, takie jak choroba Alzheimera, czy Parkinsona podobnie jak depresja, stają się coraz bardziej palącym problemem społecznym z uwagi na ogólne starzenie się populacji. Już wspomniana, relatywnie rzadka choroba neurodegeneracyjna, jaką jest stwardnienie boczne zanikowe jest być może najokrutniejszą z neurodegeneracji z uwagi na zachowaną do końca świadomość pacjenta. Co zastanawiające, podczas gdy w tej ciężkiej i śmiertelnej chorobie nie ma dowodów na to, że depresja jest częstsza, tymczasem u chorych „cieleśnie” najzupełniej zdrowych, a nawet odnoszących ogromne sukcesy życiowe, depresja może prowadzić do całkowitej destrukcji i życiowej katastrofy, a nawet często do samobójstwa. Oto jakże wielka tajemnica naszego umysłu (i mózgu).

Dwa rozdziały zostały poświęcone patogenezie, neuropatologii oraz próbom leczenia wspomnianych chorób neurodegeneracyjnych. Nie należy zapominać też, że choroby neurodegeneracyjne zarówno w swojej wstępnej, z reguły „podstępnej” fazie, mogą niekiedy sugerować depresję, a w późniejszej, gdy zostaje postawione rozpoznanie, z oczywistych powodów mogą prowadzić do stanów depresyjnych. Z drugiej strony, na co m.in. zwraca uwagę D. Dudek w rozdziale na temat podstaw psychopatologii depresji i innych schorzeń, zwłaszcza u osób starszych, rzeczywista depresja może mylnie sugerować proces otępienny (neurodegeneracyjny). Mamy nadzieję, że dla Czytelników zarówno książka, jak i ew. udział w wykładach będzie

stanowić „przetarcie szlaku” i zachętę do dalszego poszerzania wiedzy na temat depresji i schorzeń neurodegeneracyjnych.

Mimo wprowadzonych poprawek i zwiększenia zakresu omawianych zagadnień, ciągle zdajemy sobie sprawę z niedoskonałości niniejszego opracowania i liczymy na życzliwe uwagi Czytelników, które zostaną uwzględnione przy opracowywaniu kolejnego wydania tej książki.

Dariusz ADAMEK

Gabriel NOWAK



1. Monika Błachuta „ZAGUBIENIE”

NEUROTRANSMISJA – NEUROTRANSMITERY, UKŁADY MONOAMINERGICZNE MÓZGU

Dariusz ADAMEK

Standardowy model neurotransmisji zakłada, że polega ona na przekazywaniu informacji pomiędzy komórkami nerwowymi oraz pomiędzy neuronami i innymi komórkami, wykorzystując m.in. wyspecjalizowane elementy strukturalne komórek (wypustki, kolce dendrytyczne, synapsy) oraz kontrolowane zjawiska „fizyczne” (oddziaływanie elektryczne/magnetyczne, prądy jonowe, gradienty dyfuzji itp.), „chemiczne” (reakcje chemiczne, wiązania chemiczne) i biochemiczno-molekularno-genetyczne (np. skomplikowane wewnątrzkomórkowe ciągi transdukcji sygnału). Choć najlepiej poznana jest transmisja synaptyczna sygnałów (i jej będzie poświęcony wykład), komórki (nie tylko neurony) komunikują się również na sposób humoralny, parakrynnny a także efatyczny. W transmisji synaptycznej dominują synapsy chemiczne, w których elementem pośredniczącym w przekazaniu pobudzenia (informacji) z komórki do komórki jest szczególna molekula chemiczna (czyli tzw. neurotransmitter; przy czym może być więcej niż jeden neurotransmitter w jednej synapsie). W synapsie „elektrycznej” pobudzenie przekazywane jest przez bezpośrednie połączenie między komórkami (tzw. gap junction – rodzaj szczególnie skonstruowanego „kanału” zbudowanego z białek tzw. connexins; kanały te są znacznie szersze niż kanały jonowe receptorów synaps chemicznych – zob. dalej). Zasadniczy sposób komunikowania się komórek w układzie nerwowym łączy zjawiska „elektryczne” i chemiczne.

Komórki posiadają i utrzymują kosztem ogromnego wydatku energetycznego gradienty jonowe w poprzek błon pozostające w opozycji do gradientów stężeń jonów (tzw. potencjał równowagi dla określonego pojedynczego jonu w poprzek błony obliczamy za pomocą równania Nernsta), czego rezultatem jest błonowy potencjał elektryczny, czyli tzw. potencjał spoczynkowy (wyliczany

za pomocą równania Goldmana-Hodgkina-Katza, w którym, w przeciwieństwie do równania Nernsta dotyczącego tylko jednego jonu, w tym wypadku uwzględnia się stężenia różnych typów jonów po obu stronach błony oraz ich względne przepuszczalności przez błonę). Najważniejszą formą komunikacji między neuronami jest dobrze poznany m.in. dzięki badaniom Goldmana, Hodgkina i Katza tzw. **potencjał czynnościowy**. Neurony oraz niektóre inne komórki, które wytwarzają charakterystyczną, gwałtowną i rozchodzącą się wzdłuż błon zmianę potencjału błonowego zwaną właśnie potencjałem czynnościowym, nazywamy „pobudliwymi”. Potencjał czynnościowy (nazywany też m.in. „impulsem nerwowym”) polega na gwałtownej zmianie przepuszczalności błony komórkowej dla określonych jonów w określonej sekwencji czasowej - „standardowo” początkowo dla sodu, następnie dla potasu (zob. ramka 1).

Już na tej podstawie można się domyślić, że błona komórkowa musi posiadać możliwości selektywnego przepuszczania różnych jonów. Selektywność tą zapewniają, obecnie również dobrze poznane i istniejące w licznych odmianach struktury błonowe zwane kanałami jonowymi, przy czym stopień selektywności w poszczególnych ich typach jest różny. Potencjał czynnościowy powstaje wówczas, gdy napięcie elektryczne w poprzek błony komórkowej osiągnie pewną dokładnie określoną wartość określaną mianem „potencjału progowego”. Kanały jonowe odgrywające rolę w tworzeniu potencjału czynnościowego to kanały „bramkowane” napięciem, zwane inaczej „napięciowo zależnymi” (ich otwarcie zależy od określonego napięcia, czyli potencjału błonowego). Wartość potencjału progowego, po przekroczeniu którego komórka pobudliwa „uruchamia” potencjał czynnościowy, jest to ta wartość (powiedzmy, ok. -50mV), przy osiągnięciu której zaczynają się otwierać selektywne kanały sodowe bramkowane napięciem (zob. ramka 1). Przy okazji warto wspomnieć, że istnieje wiele typów kanałów jonowych. Oprócz kanałów bramkowanych napięciem elektrycznym, istnieją kanały bramkowane ligandem, to znaczy kanały, których otwarcie zależy od połączenia się z dość ściśle określoną molekułą¹ (m.in. typowe dla tzw.

¹ Molekuł, które selektywnie wiążą się (jako ligandy) z kanałem jonowym jest zwykle wiele,

jonotropowych receptorów neurotransmiterów, ale nie tylko - czyt. dalej), kanały bramkowane „mechanicznie” (tj. zmianą kształtu), bramkowane jonami wodorowymi, światłem, oraz zależne od temperatury. Te własności kanałów nie są wyłączne tzn. przykładowo, kanały zależne od temperatury mogą być również aktywowane molekułami chemicznymi², szereg kanałów jonowych, choć nieprzepuszczających wapń jest jednak „wapniowo zależnych”, tzn. dla aktywacji wymagających oprócz określonego napięcia przez błonowego obecności jonów wapnia. Ponadto kanały jonowe, np. bramkowane ligandem posiadają miejsca wiążące różne substancje (w tym wiele wykorzystywanych jako leki) zmieniające charakterystyki kanału. Takie substancje możemy nazwać „modulatorami” kanału. Przykładowo receptor neurotransmitera zwanego GABA – oznaczany, jako GABA_A (zob. dalej) posiada miejsce wiążące dla m.in. barbituranów, benzodiazepin, jak również dla alkoholu, a także dla hormonów sterydowych i innych związków, które zwiększają jego reaktywność. Są wreszcie także tzw. kanały przeciekowe (głównie potasowe), które jak się wydaje są stale otwarte i zapewniają „spoczynkową” przepuszczalność błony komórkowej dla potasu, która wielokrotnie przewyższa przepuszczalność dla innych jonów. Kanały jonowe napięciowo zależne (bramkowane napięciem, ang. voltage gated), to ogromnie liczna „rodzina”, w której poszczególni „członkowie” charakteryzują się różnymi własnościami (np. szczególnie liczne kanały potasowe dzielimy na dwie główne grupy; tzw. „dozewnątrz prostujących” i „dowewnątrz prostujących”, czyli ang.

ale zazwyczaj tylko jedna jest ligandem „naturalnym”, np. acetylocholina dla cholinergicznego kanału receptorowego, natomiast pozostałe (z tych, które w ogóle znamy) są substancjami egzogennymi, np. w przypadku wspomnianego receptorowego kanału cholinergicznego są to (m.in.) muskaryna i nikotyna. Każda z nich jest bardziej selektywna od acetylocholiny łącząc się jedynie z częścią kanałów cholinergicznym receptorowych w związku tym nazywanych odpowiednio „muskarynowymi” i „nikotynowymi”.

² Przykładowo, aktywny składnik papryki – kapsaicyna działa na kanał jonowy otwierany przez wysoką temperaturę (stąd nic dziwnego, że paprykę odczuwamy jako „coś piekącego”).

„inward rectifier” często oznaczanych w skrócie „Kir” - przepuszczających lepiej w warunkach hyperpolaryzacji)³.

Potencjał czynnościowy (będący w swej istocie falą depolaryzacji błony komórkowej) docierając w strefę synapsy chemicznej powoduje otwarcie selektywnych napięciowo-zależnych („bramkowanych napięciem”) kanałów wapniowych⁴ i przezłonowy prąd wapniowy prowadzący do chwilowego lokalnego wzrostu stężenia jonów wapnia w cytoplazmie. Jony wapnia stanowią silny sygnał prowadzący do otwarcia pęcherzyków synaptycznych i uwolnienia neurotransmitera do przestrzeni synaptycznej (proces ten nazywamy egzocytozą). Detektorami wapnia są określone białka pęcherzyków (synaptotagmina). Stąd mówimy, że klasyczny neurotransmitter to m.in. taki, którego uwalnianie jest „wapniowo-zależne” (zob. ramka 2). Neurotransmitter dyfunduje przez szczelinę synaptyczną (także poza nią) i łączy się ze swoistym receptorem, a także z autoreceptorem, czyli receptorem obecnym w błonie presynaptycznej.

Receptor może mieć charakter albo kanału jonowego (nazywanego w tym przypadku „jonotropowym”) albo transbłonowego białka skompleksowanego z kolei z innym białkiem, przedstawicielem licznej rodziny tzw. białek G (taki receptor nazywamy „metabotropowym” albo „złączonym z białkiem G” ang. G-protein coupled receptor)⁵. Receptor jonotropowy ma strukturę złożoną z podjednostek (4 lub 5), wspólnie tworzących kanał jonowy, natomiast receptor metabotropowy zbudowany jest z pojedynczej molekuly białkowej 7-krotnie „przewleczonej” przez błonę komórkową. W przypadku receptora jonotropowego, jego złączenie z neurotransmiterem prowadzi do otwarcia kanału jonowego (te kanały są w przeciwieństwie do kanałów napięciowo zależnych mniej selektywne dla określonych jonów i typowo przepuszczają zarówno sód jak i potas,

³ Warto wspomnieć, że wśród kanałów potasowych są także kanały aktywowane jonami wapnia. Otwarcie kanałów potasowych z reguły prowadzi do hyperpolaryzacji i co za tym idzie inhibicji neuronu.

⁴ Fala (faza) depolaryzacyjna potencjału czynnościowego oznacza chwilową zmianę potencjału błonowego pozwalającą na otwarcie kanałów wapniowych (oczywiście napięciowo-zależnych).

⁵ Nazwa „białka G” pochodzi stąd, że białka te charakterystycznie wiążą GDP i GTP. Aktywacja białka G oznacza utratę jego powinowactwa do GDP, które zostaje „podmienione” na GTP.

a często również wapń⁶, choć niektóre, jak w przypadku receptorów GABA lub glicynowych, przepuszczają tylko aniony, zwłaszcza chlor) i w rezultacie powstania prądu jonowego i zmiany napięcia błony komórkowej (jest to tzw. potencjał postsynaptyczny). Przy pomocy metody zwanej „patch-clamp” można badać prąd jonowy nawet pojedynczego kanału receptorowego. Otwarcie kanału i powstały prąd ma charakter typu „tak/nie”, co oznacza, że stężenie neurotransmitera nie ma znaczenia dla natężenia (rzędu paru pikoamperów) ani tym bardziej dla jego kierunku. Natężenie prądu zależy natomiast od napięcia błonowego⁷ (w eksperymentach techniką „patch-clamp” można dowolnie ustalać napięcie i obserwować natężenie prądu w kanale receptorowym po ekspozycji kanału na określony neurotransmitter).

Z kolei zwiększenie stężenia neurotransmitera powoduje podwyższenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału. W zależności od kierunku i charakteru prądu powstałego w wyniku otwarcia kanału receptorowego efektem jest albo podwyższenie potencjału komórki postsynaptycznej (np. z minus 60 do minus 40 mV; czyli depolaryzacja) albo obniżenie, czyli hyperpolaryzacja. Depolaryzacja zazwyczaj oznacza zbliżenie do tzw. progu pobudliwości (wartości napięcia błonowego wyzwalającego potencjał czynnościowy określanej, jak już uprzednio wspomniano, mianem „potencjału progowego”), a zatem zwiększenie pobudliwości neuronu postsynaptycznego. Hyperpolaryzacja zawsze oznacza zmniejszenie pobudliwości komórki postsynaptycznej, czyli hamowanie (inhibicję). W ten sposób działa główny hamujący neurotransmitter w mózgu, jakim jest GABA. Jego

⁶ Np. glutamatergiczne receptory jonotropowe typu NMDA „wpuszczające” sporo jonów wapnia jeśli są silnie i długotrwale pobudzane mogą przyczynić się do uszkodzenia, a nawet śmierci komórki właśnie przez nadmierną ilość wapnia (tzw. „śmierć wapniowa”). Ponieważ glutaminian (zob. dalej) jest najważniejszym neurotransmiterem pobudzającym w mózgu, stany nadmiernego pobudzenia mogą prowadzić do zniszczenia neuronów, co określamy mianem „ekscytotoksyczności” (ang. excitotoxicity), co można także przetłumaczyć na „toksyczność pobudzeniową”. Ten proces patologiczny leży u podstaw patogenezy wielu procesów chorobowych mózgu związanych np. z niedokrwieniem, ale także schorzeń neurodegeneracyjnych.

⁷ Jak każdy prąd (przepływ ładunków elektrycznych), także prąd w kanale jonowym jest zależny od napięcia (proporcjonalnie, a odwrotnie proporcjonalnie do oporu), co wiadomo z elementarnego kursu fizyki. Prosty wniosek: samo połączenie z ligandem nie jest warunkiem wystarczającym do powstania przepływu prądu przez kanał jonowy (czyt. dalej o tzw. „potencjale odwrócenia”, w którym mimo otwarcia kanału prąd nie płynie).

jonotropowy receptor jest kanałem chlorowym. Otwarcie kanału receptorowego po złączeniu z GABA powoduje dokomórkowy napływ jonów chloru (chlor ma większe stężenie w przestrzeni pozakomórkowej więc przemieszcza się zgodnie z gradientem do komórki), które jako elektroujemne, będą obniżać ujemny potencjał błonowy a zatem hyperpolaryzować komórkę.

Warto jednak zaznaczyć, że w pewnych warunkach również depolaryzacja oznacza inhibicję neuronu. Jest tak ponieważ tak naprawdę o tym, czy otwarcie receptorowego kanału jonowego będzie neuron „pobudzać” czy „hamować” decyduje relacja wartości tzw. potencjału „odwrócenia”⁸ do wartości potencjału progowego. Jeśli potencjał odwrócenia kanału receptorowego jest niższy od potencjału progowego wtedy jego otwarcie prowadzi do inhibicji neuronu (nawet wtedy gdy takie otwarcie oznacza niewielką depolaryzację!). Jeśli natomiast potencjał odwrócenia kanału receptorowego jest wyższy od potencjału progowego wtedy otwarcie kanału (w rezultacie związania z neurotransmiterem) będzie skutkować pobudzeniem. Zasada jest bowiem taka, że prąd kanału po jego otwarciu (związaniu z neurotransmiterem) „stara się” zmienić potencjał spoczynkowy neuronu w kierunku potencjału odwrócenia dla danego kanału. Wróćmy jeszcze na chwilę do podanego wyżej uzasadnienia hamującej roli GABA, aby nieco pogłębić zrozumienie roli jego jonotropowego receptora będącego selektywnym kanałem chlorowym w inhibicji neuronu. Po związaniu z ligandem (czyli GABA), o kierunku i wartości ruchu jonów chloru decyduje nie tylko różnica między wewnątrz i zewnątrzkomórkowym stężeniem Cl^- , ale także relacja wartości potencjału równowagi dla chloru i aktualnego potencjału spoczynkowego neuronu. Otóż potencjał równowagi dla chloru (wszystkie takie potencjały wyliczamy z równania Nernsta) często nie odbiega w sposób znaczny od potencjału spoczynkowego i w rezultacie hyperpolaryzujący dokomórkowy prąd chlorowy może być niewielki. Co więcej, w okresie embrionalnym

⁸ Nazwa „potencjał odwrócenia” (ang. reversion potential) pochodzi stąd, że jest to taki potencjał po przekroczeniu którego, (obojętnie w którą „stronę”) zmienia się czyli „odwraca” kierunek prądu jonowego netto w kanale receptorowym (np. z dokomórkowego na „odkomórkowy”) natomiast w samej chwili osiągnięcia tego potencjału prąd jonowy netto jest zerowy.

i noworodkowym, na skutek słabszej aktywności usuwających chlor z komórki tzw. kotransporterów potasowo-chlorowych, różnica stężeń chloru zewnątrz i wewnątrzkomórkowo jest mniejsza niż u dorosłych osobników i w rezultacie potencjał równowagi dla Cl^- jest wyższy niż potencjał spoczynkowy a nawet progowy neuronu. Powoduje to, że rezultatem otwarcia kanałów chlorowych po złączeniu z GABA jest „wypychanie” jonów Cl^- z komórki i jej depolaryzacja i podudzenie! Wreszcie, hamujące działanie GABA jest także rezultatem zmniejszenia elektrycznego oporu przez błonowego, co powoduje „przeciekanie” jonów i zmniejsza skutki działania neurotransmiterów pobudzających i jakichkolwiek prądów przez błonowych na potencjał błonowy (przypomnijmy, że napięcie elektryczne jest proporcjonalne do oporu i natężenia prądu).

Receptory „metabotropowe” (złączone z białkami G) w wyniku pobudzenia prowadzą albo do zmiany właściwości receptorów jonotropowych (np. poprzez indukowanie ich fosforylacji lub bezpośrednią aktywację lub hamowanie kanału jonowego) albo do inicjacji szeregu wewnątrzkomórkowych ciągów sygnalizacyjnych, w których biorą udział enzymy takie jak: cyklaza adenylowa, fosfolipaza C, kinazy białkowe A i C, oraz jony wapnia i różne molekuly (diacylglicerol-DAG, trójfosfoinozytol-IP3, cykliczny AMP- cAMP, także cGMP) nazywane „wtórnymi przekąźnikami”. Złączenie neurotransmitera z receptorem metabotropowym (np. dopaminergicznym lub innym) powoduje aktywację sprzężonego z tym receptorem białka G. Jak już wspomniano, aktywacja białka G oznacza „wymianę” połączonego z nim GDP w GTP⁹. Aktywacja receptora metabotropowego w zależności od typu białka G, może prowadzić do aktywacji lub hamowania cykazy adenylowej lub do aktywacji fosfolipazy C. To z kolei prowadzi do powstania wymienionych „wtórnych przekąźników”. Przykładowa „kaskada” pobudzeń, z których każdy kolejny etap jest bezpośrednim rezultatem poprzedniego dla receptora dopaminergicznego typu D1, jako przykładu receptora związanego

⁹ Zakończenie aktywacji białka G jest związane z odłączeniem reszty fosforanowej od GTP i przekształcenie go w GDP. Mówimy tu o własnościach GTP-azowych białka G. Mutacje osłabiające tą aktywność białka G obserwuje się w różnych schorzeniach, także poza układem nerwowym. Ich skutkiem jest przedłużona aktywność tego białka i zaburzony metabolizm komórki.

z białkiem G to: 1) związanie receptora z neurotransmiterem (w tym przypadku – dopamina), 2) aktywacja białka G, 3) aktywacja cykazy adenylowej, 4) „produkcja” cAMP (wynik działania zaktywowanej cykazy adenylowej), 5) aktywacja „kinazy białkowej A” (kinaza białkowa A – w ang. skrócie PKA, jest aktywowana przez cAMP), 6) fosforylacja różnych białek prowadząca do modulacji ich funkcji w tym funkcji np. białek receptorowych (PKA, a dokładniej jej enzymatyczna podjednostka, katalizuje fosforylację reszty Ser/Tre białek, co powoduje zmianę ich właściwości i funkcji). Ponadto aktywne podjednostki kinazy białkowej A mogą przemieszczać się do jądra i aktywować ekspresję określonych genów poprzez czynniki transkrypcyjne typu CREB, daje to możliwość długotrwałych zmian np. metabolizmu czy aktywności komórki.

Wartą szczególnego podkreślenia jest rola jonów wapnia. Była już mowa o ich kluczowym znaczeniu w uwalnianiu neurotransmitera. Zagadnienie to dotyczyło jakby bardziej neuronu presynaptycznego (depolaryzacja neuronu powoduje otwarcie napięciowo-zależnych kanałów wapniowych, a wnikaający do komórki wapń powoduje uruchomienie egzocytozy neurotransmitera). Teraz zwróćmy uwagę na rolę jonów wapnia w neuronie postsynaptycznym, choć oczywiście ten sam neuron jest (może być) zarazem pre jak i postsynaptycznym, chodzi zatem bardziej o aspekt niż odrębną sytuację w neurotransmisji.

W wyniku aktywacji tych receptorów metabotropowych, które stymulują fosfolipazę C powstają dwa związki będące wtórnymi przekaźnikami, a mianowicie: diacylglicerol-DAG i trójfosfoinozytol-IP3. Ten drugi, wnikać w głąb komórki łączy się z jego specjalnymi receptorami w retikulum endoplazmatycznym, co powoduje uwolnienie jonów wapnia z czegoś w rodzaju „rezerwuaru” komórkowego. Wapń w cytozolu aktywuje liczne enzymy, spośród których na szczególną uwagę, jeśli chodzi o neurony, zasługuje kinaza zależna od kalmoduliny i wapnia (tzw. kinaza CaMKII). Autofosforylacja jest jedną z najistotniejszych cech CaMKII. Powoduje 400x wzrost powinowactwa do kalmoduliny i w efekcie aktywność CaMKII trwa wiele sekund już po spadku poziomu wapnia. Kinaza CaMKII fosforyluje m.in. hydrolazę tyrozyny (enzym krytyczny dla syntezy katecholamin), białka MAP-2, synapsin, kanały wapniowe,

receptory glutaminianowe, ATP-azową pompę wapniową, czynniki transkrypcyjne. Z kolei pierwszy ze wspomnianych wtórnych przekźników powstałych w wyniku aktywacji fosfolipazy C, a mian. DAG (diacylglicerol) stymuluje kinazy białkowe z rodziny C - tzw. PKC (podobnie działa także wapń). Do substratów PKC należą liczne białka regulacyjne cyklu i wzrostu komórki oraz m.in. kanałów jonowych i receptorów takich jak NMDA i AMPA. Kinazy takie jak PKA, PKC i CaMKII mogą być aktywne znacznie dłużej niż trwa pobudzenie receptora metabotropowego, a jeszcze bardziej wydłużone w czasie są skutki aktywacji tych kinaz. Są one jednym z kluczowych elementów trwałych zmian neuronów zbiorczo określanych, jako przejawy plastyczności synaptycznej. Bywają też stąd nazywane „kinazami kognitywnymi”.

Końcowym adresatem tych szlaków pobudzeń mogą być białka regulujące ekspresję genów, co w efekcie może prowadzić nawet do długotrwałych zmian w metabolizmie i w budowie komórki, syntezy nowych receptorów czy powstawania nowych synaps itp.

Reasumując to, co powiedziano o receptorach jonotropowych i metabotropowych: w wyniku ich aktywacji te pierwsze jak i drugie mogą aktywować jak i hamować neurony. Skutki aktywacji receptorów jonotropowych są bardzo szybkie (niemal natychmiastowe), natomiast skutki aktywacji receptorów metabotropowych pojawiają się wolniej, ale są znacznie bardziej wydłużone w czasie a pojawiające się wtórne przekźniki oraz aktywacja enzymów daje możliwość ogromnej amplifikacji sygnału mediiowanego przez receptor metabotropowy.

Pobudzenie nie oznacza automatycznie osiągnięcia przez neuron postsynaptyczny wartości potencjału progowego i co za tym idzie wytworzenia potencjału czynnościowego. Natomiast pobudzenie (w przeciwieństwie do hamowania, czyli „inhibicji”) oznacza każde zwiększenie szansy na powstanie potencjału czynnościowego. Zmiany potencjału komórki nerwowej w wyniku aktywacji synaps podlegają tzw. sumowaniu czasowemu i przestrzennemu. W wyniku „sumowania” (nie jest ono prostym dodawaniem) potencjały synaptyczne nieosiągające indywidualnie wartości progowej (czyli tzw. potencjały

podprogowe) działając „zespołowo” mogą osiągnąć przekroczenie wartości progowej, co skutkuje wytworzeniem potencjału czynnościowego.

W mózgu z reguły nigdy pojedynczy potencjał czynnościowy „dochodzący” do obszaru synaptycznego „neuronu presynaptycznego” nie doprowadza do tak znacznej depolaryzacji, aby przekroczony został próg pobudliwości neuronu postsynaptycznego. Natomiast, jak już wspomniano, następuje sumowanie się czasowe (warto pamiętać, że potencjały czynnościowe przepływają w postaci serii o różnych częstotliwościach) i przestrzenne potencjałów postsynaptycznych z różnych synaps konwergujących na danym neuronie i dopiero taka integracja sygnałów doprowadza do ponadprogowego depolaryzowania neuronu (i w rezultacie „odpalenia” potencjału czynnościowego).

Klasyczne neurotransmitery („standardowe”, w przeciwieństwie do szeregu „niestandardowych”, do których można zaliczyć np. NO czy nawet CO) można podzielić na drobnomolekularne (np. glutaminian) i peptydowe (np. tzw. endogenne opiaty, takie jak endorfiny czy enkefalin). Do neurotransmiterów „doszłusowały” niedawno również tzw. endokanabinoidy (anandamid, 2-arachidonoylglicerol) mające chemiczny charakter lipidów i których jedną z interesujących cech jest „wsteczna sygnalizacja” z neuronu postsynaptycznego do presynaptycznego. Nazwy receptorów neurotransmiterów pochodzą z reguły od specyficznych agonistów, zwykle egzogennych substancji jak np. wspomniana już muskaryna czy NMDA itp. Substancje te potrafią się swoiście łączyć z określonym podtypem receptora. Przykładowo, receptor neurotransmitera – acetylocholine, swoiście przyłączający muskarynę (alkaloid pochodzący z grzyba *amanita muscaria*) nazywany jest „muskarynowym”. Inny typ receptora tego samego neurotransmitera – acetylocholine, wiążący swoiście nikotynę jest odpowiednio nazywany „nikotynowym”. Część neurotransmiterów drobnomolekularnych posiada receptory zarówno jonotropowe jak i metabotropowe. **Acetylocholina** ma receptory typu jonotropowego, czyli wspomniane wyżej tzw. nikotynowe i metabotropowego, czyli muskarynowe. **Glutaminian** - zasadniczy pobudzający neurotransmiter

w mózgu, posiada receptory glutamatergiczne jonotropowe typu NMDA¹⁰, AMPA i kainianowe, oraz receptory metabotropowe oznaczane jako mGluR. **Kwas γ -aminomasłowy (GABA)** również posiada receptory jonotropowe oznaczane GABA_A (większość), przepuszczające jony chloru i stąd prowadzące do hyperpolaryzacji i inhibicji neuronu, jak też receptory metabotropowe GABA_B. Inny neurotransmitter - **serotonina** posiada receptory jonotropowe oznaczane 5HT₃, pozostałe oznaczane 5HT_{1-2,4-7} są metabotropowe. Także **puryny** posiadają receptory jonotropowe i metabotropowe. Pozostałe neurotransmitery takie jak **norepinefryna, epinefryna, dopamina i histamina** posiadają wyłącznie receptory metabotropowe. **Glicyna** natomiast, będąca obok GABA drugim neurotransmiterem hamującym (głównie w rdzeniu) posiada wyłącznie receptory jonotropowe. Receptory metabotropowe i tylko takie, posiadają też wszystkie neurotransmitery peptydowe. Również receptory endokannabinoidów są wyłącznie typu sprzężonego z białkiem G (czyli „metabotropowe”). Nawiasem mówiąc, jeden z podtypów, receptorów kannabinoidowych oznaczony CB1 jest bardzo obfity w mózgu.

Receptory neurotransmiterów nie występują tylko w błonie postsynaptycznej, ale są także obecne w błonie presynaptycznej. W tym przypadku ich zadaniem jest zazwyczaj regulacja wydzielania neurotransmitera kontrolowanego przez mechanizm sprzężenia zwrotnego (nadmierne uwalnianie

¹⁰ O receptorze glutamatergicznym NMDA była już mowa przy okazji uwagi na temat przewodnictwa jonów wapnia przez ten receptor i związanym z tą właściwością jego udziałem w tzw. ekscytotoksyczności. Receptor ten ma jeszcze jedną ważną cechę, do której będziemy się odwoływać m.in. w rozdziale dotyczącym neurobiologii emocji. Aktywacja receptora NMDA wymaga nie tylko związania z glutaminianem (czyli neurotransmiterem) ale również (uprzedniej albo właściwie jednoczasowej) depolaryzacji neuronu postsynaptycznego. Można więc porównać mechanizm działania receptora NMDA do realizacji komputerowej bramki logicznej typu „AND”. Muszą bowiem być spełnione dwa warunki łącznie (tak naprawdę dochodzi jeszcze konieczność aktywacji „miejsca glicynowego” receptora NMDA). Mówi się, że aktywacja receptora NMDA „koduje” koincydencję zdarzeń, albo, że receptor NMDA jest „detektorem koincydencji”. Z tego powodu receptory NMDA odgrywają bardzo ważną rolę w mechanizmach pamięci i uczenia się (można bowiem powiedzieć, że mogą kodować wszelkie asocjacje zdarzeń np. w reakcjach warunkowania odruchów, powiedzmy typu: dźwięk dzwonka i niewielki szok elektryczny). Jednym z dowodów jest to, że w badaniach na modelach zwierzęcych uczenia się, podawanie antagonistów receptora NMDA utrudnia lub blokuje uczenie się.

neurotransmitera jest hamowane na skutek aktywacji jego presynaptycznego receptora). Są one również potencjalnym i bardzo interesującym punktem uchwytu leków.

Neurotransmisja obejmuje ściśle kontrolowane procesy, odbywające się w określonych lokalizacjach. Należy do nich w szczególności synteza i przemiana chemiczna neurotransmiterów (np. część syntezy niektórych neurotransmiterów odbywa się wewnątrz pęcherzyków synaptycznych), w tym również ich inaktywacja. Przykładowo, początkowym enzymem szlaku chemicznej syntezy katecholamin jest hydroksylaza tyrozyny przekształcająca L-tyrozinę w L-DOPA. Jego aktywność jest limitująca syntezę katecholamin, a zarazem jest pod kontrolą mechanizmów regulacyjnych (poprzez fosforylację realizowaną przez różne kinazy, takie jak PKA, CaMKII, MAPK, PKC, oraz poprzez wpływ jonów wapnia). Jeden z kolejnych enzymów w szlaku syntezy katecholamin – beta-hydroksylaza dopaminy (DBH) jest obecny wewnątrz pęcherzyków synaptycznych. Enzymy syntetyzujące neurotransmitery wykrywane np. immunohistochemicznie wykorzystywane są również do mikroskopowej identyfikacji określonych typów neuronów w skrawkach tkanki mózgu. W procesy przemiany neurotransmiterów zaangażowane są oprócz enzymów syntetyzujących i „rozkładających”, różne inne białka w tym białka transporterowe, umożliwiające „załadunek” neurotransmitera do pęcherzyka synaptycznego, jak też selektywny wychwyt z przestrzeni pozakomórkowej. Wymagający pokonania ogromnej różnicy stężeń substancji załadunek neurotransmitera lub jego prekursora do pęcherzyka synaptycznego wykorzystuje gradient protonowy jako rezerwuar energii. Gradient protonowy wytwarzany jest dzięki (zużywającej ATP) pompie protonowej będącej jednym z białek wbudowanych w błonę pęcherzyka synaptycznego.

Poznano 5 typów transporterów przenoszących neurotransmiter do pęcherzyków: dla acetylocholiny, wspólny dla katecholamin/serotoniny (tzw. „vesicle monoamine transporter” –VMAT)¹¹, dla glutaminianu, wspólny dla GABA/glicyny (vesicular

¹¹ VMAT jest zależny od magnezu i hamowany przez rezerpinę, czyli jeden z „klasycznych” leków przeciwnadciśnieniowych i pierwszych leków antypsychotycznych a jednocześnie, co tu szczególnie istotne, wywołujący stany depresyjne!

inhibitory aminoacid transporter - VIAAT), oraz dla ATP (ATP jest także neurotransmiterem). Transportery „pęcherzykowe” są różne od transporterów błonowych wychytujących neurotransmitter z przestrzeni pozakomórkowej i będących elementem inaktywacji neurotransmitera.

Inaktywacja neurotransmitera jest równie istotna jak jego synteza. Biorą w niej udział, oprócz określonych enzymów (w przypadku katecholamin, takich jak monoaminooksydaza - MAO i catechol-O-metylotransferaza - COMT) wspomniane już specyficzne białka transporterowe błon komórkowych, które co również wspomniano, są niezależne od transporterów pęcherzykowych.

Dla katecholamin poznane są dwa typy transporterów błonowych (oba mało specyficzne i w przeciwieństwie do transporterów pęcherzykowych katecholamin, niezależne od magnezu). Są to: transporter dopaminy - DAT¹² i transporter norepinefryny - NE-T¹³. Dla GABA znane są 3 typy transportera błonowego (GAT), dla glicyny istnieje osobny transporter błonowy (jego mutacja prowadzi do hyperglycynemii). Glutaminian posiada kilka różnych transporterów błonowych (excitatory amino acid transporter - EAAT)¹⁴.

Neurotransmitery, ich receptory oraz wszystkie inne elementy ich przemian, w tym w szczególności transportery błonowe (odpowiedzialne za tzw. transport zwrotny, czyli „wychyt” – przerywający działanie neurotransmitera) i transportery „pęcherzykowe” są przedmiotem („targetem”) działania zapewne większości substancji leczniczych stosowanych lub poszukiwanych w schorzeniach układu nerwowego. Dobrym przykładem są stosowane w depresji leki takie jak

¹² DAT jest raczej pozasynaptyczny! Stąd być może katecholaminy działają nie tylko synaptycznie ale i „parakrynnie”; faktycznie bardzo duże ich ilości dyfundują poza synapsy.

¹³ Transporter NE-T jest blokowany przez tzw. trójcykliczne antydepresanty takie jak np. doxepina, czy imipramina.

¹⁴ Transportery glutaminianu, których poznano 5 typów oznaczanych odpowiednio EAAT1-5 odgrywają istotną rolę nie tylko w „cyklu życiowym” glutaminianu, ale również w tzw. mechanizmach ekscytotoksyczności, wspomnianych m.in. przy okazji omawiania patogenezy neurodegeneracji. Zob. też fot. 18 w rozdziale „Podstawy neuropatologii chorób neurodegeneracyjnych” autorów: D.Adamek i B.Tomik w dalszej części tej książki. Jak się wydaje najważniejsze z nich, EAAT1-3, zwł. EAAT2, zlokalizowane są w błonie komórkowej komórek glejowych, zwłaszcza astrocytów, które to komórki są zasadniczymi „pochłaniaczami” glutaminianu z przestrzeni pozakomórkowej i przekształcając go w glutaminę, która następnie przechodzi do neuronów (aby „z powrotem” być przekształcona do glutaminianu), zapewniają nieustanną regenerację tego neurotransmitera.

fluoksetyna, co do których wiadomo, że blokując błonowy transporter serotoniny (SER-T) hamują właśnie wychwyt zwrotny jednego z ważniejszych neurotransmiterów, jakim jest serotonina.

Na zakończenie tego skrótowego opisu podstaw neurotransmisji, które to pojęcie oznacza w gruncie rzeczy przekaz sygnału, a zatem informacji, warto wspomnieć, że samo „odpalenie” potencjału czynnościowego nie oznacza jeszcze automatycznie przekazu sygnału („informacji”). Neurony bowiem wykazują nazwijmy to „bazową” (spoczynkową) aktywność sporadycznie wytwarzając potencjały czynnościowe, co właściwie oznacza istnienie „szumu”. Natomiast rzeczywiste „pobudzenie” oznacza gwałtowny wzrost częstotliwości potencjałów czynnościowych. To właśnie w częstotliwości potencjałów czynnościowych „zakodowana” jest informacja o „sile” pobudzenia (np. neuronu czuciowego będącego receptorem¹⁵ bólu). Używając technicznego języka (i analogii) możemy stwierdzić, że neurony wykazują „częstotliwościową” modulację sygnału. Innymi słowy, amplituda potencjału czynnościowego nie ma znaczenia dla kodowania informacji – bo zresztą jest stała i zależy głównie od gradientów jonowych (głównie sodu) po obu stronach błony komórkowej i nie zmienia się na drodze jego przebiegu (mówimy, że potencjał czynnościowy przemieszcza się bez „dekrementu”, jakkolwiek może w pewnych okolicznościach po prostu „wygasnąć”).

Systemy neuromodulacyjne mózgu

W obrębie centralnego układu nerwowego oprócz precyzyjnej transmisji sygnałów „od komórki do komórki” (np. w drodze wzrokowej czy piramidowej lub drogach czucia) istnieją rozległe systemy sygnalizacyjne, których istotą („celem”) nie jest przenoszenie pobudzenia „z punktu do punktu”, ale raczej rozproszone oddziaływanie na różne obszary i ośrodki mózgu (możemy tu bardziej mówić o „neuromodulacji”). Te rozproszone systemy charakteryzują się tym, że posługują

¹⁵ Tu pojęcie „receptor” oczywiście ma inne znaczenie, ponieważ nie chodzi tu o receptor „molekularny” (np. neurotransmitera”), ale w bardziej ogólnym „neurofizjologicznym” sensie – receptor określonej modalności czuciowej (w przytoczonym przykładzie – bólu) będący mniej lub bardziej złożoną „mikro” strukturą anatomiczną (w przypadku bólu są to tzw. wolne zakończenia nerwowe).

się z reguły osobnym typem neurotransmitera, takim jak dopamina, noradrenalina, adrenalina, acetylocholina, serotonina, czy histamina oraz, że tworzą je neurony, które choć zlokalizowane w relatywnie (w stosunku do całości mózgowia) bardzo drobnych obszarach (np. jądro miejsca sinawego, jądra szwu, substancja czarna itd.) jednak wysyłają swoje aksony w wielu przypadkach do niemal wszystkich „zakątków” mózgu. Z uwagi na określony typ neurotransmitera wyróżniamy tu układy dopaminergiczne, adrenergiczne, noradrenergiczne, serotoninericzne, histaminergiczne, cholinergiczne. Z wyjątkiem ostatniego z wymienionych, często określa się te układy zbiorczym mianem „monoaminergicznych”. Odgrywają one m.in. rolę w wielu schorzeniach w tym (co tu szczególnie istotne) w zaburzeniach afektywnych takich jak depresja. Jeśli systemy połączeń w OUN typu „od-do” porównać do treści audycji radiowej, to rozległe systemy „modulacyjne” (np. monoaminergiczne) można porównać do układów regulujących głośność lub brzmienie (tony wysokie, niskie) w odbiorniku radiowym. W literaturze spotyka się i takie obrazowe porównania. Z uwagi na potencjalną rolę zarówno w neuronalnych mechanizmach emocji jak i w patogenezie depresji na następujące ośrodki i układy należy zwrócić szczególną uwagę.

Układ dopaminergiczny jest reprezentowany przez neurony obszaru nazywanego brzusznyim polem nakrywkowym - ang. „ventral tegmental area” VTA w śródmózgowiu. Dopaminergiczne neurony są również w części zbitej – *pars compacta* substancji czarnej i biorą udział w kontroli zadań ruchowych. Są jeszcze dopaminergiczne neurony podwzgórza tworzące szlak guzowo-lejkowy kontrolujący wydzielanie prolaktyny. Układ serotoninericzny reprezentowany jest przez neurony jąder szwu pnia mózgu. Układ noradrenergiczny ma neurony zlokalizowane w miejscu sinawym - *locus coeruleus* w nakrywce mostu. Z kolei w patogenezie choroby Alzheimera istotną rolę wydaje się odgrywać m.in. układ cholinergiczny. Neurony cholinergiczne zlokalizowane w jądrze podstawnym Meynerta (i należącym do tzw. *substantia innominata*) ulegają zanikowi w chorobie Alzheimera. Cholinergiczne neurony obecne są również w przyśrodkowym jądrze przegrody, w jądrze tzw. pasma diagonalnego oraz na pograniczu mostu i śródmózgowia. Acetylocholina jest najstarszym poznanyim neurotransmiterem,

którego najliczniejsze receptory jonotropowe (receptory nikotynowe) znajdują się w złączy nerwowo-mięśniowym (zob. ramka 3). Dla „kompletności” należy wspomnieć również o neuronach adrenergicznych (ich ugrupowania znajdują się w opuszce) i histaminergicznych (*nucleus tuberomammilaris* podwzgórza).

Literatura:

Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A. (Eds). „Neuroscience – Exploring the Brain” 3rd Ed., Lippincott Williams& Wilkins, Baltimore, Philadelphia 2007.

Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Hall W.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., White L.E. White (Eds.): “Neuroscience”. 4th Ed., Sinauer Associates Inc. 2008.

Squire, Bloom, McConnell, Roberts, Spitzer, Zigmond (Eds.) „Fundamental Neuroscience” 2nd Ed., Academic Press; 2002



2. Monika Błachuta „MATNIA”

Ramka 1.

Sekwencja zdarzeń molekularno-jonowych tworzących potencjał czynnościowy

Potencjał czynnościowy rozpoczyna się z chwilą otwarcia się pierwszych kanałów sodowych, kolejne z nich otwierają się lawinowo, ponieważ każde otwarcie kanału sodowego oznacza wprowadzenie do komórki jonów sodu (wchodzą one zgodnie z gradientem dyfuzji, a jak wiadomo stężenie sodu jest większe w przestrzeni pozakomórkowej). Każda „porcja” jonów sodu pojawiająca się w wyniku otwarcia kanału sodowego w oczywisty sposób podwyższa potencjał błonowy w kierunku bardziej „elektrododatnim” (a mówiąc inaczej „mniej elektroujemnym”), czyli przyczynia się do dalszej depolaryzacji (i otwarcia kolejnych jeszcze nieotwartych kanałów sodowych itd. itd.). Proces ten, zatem przebiega w trybie dodatniego sprzężenia zwrotnego („lawinowo”) doprowadzając lokalny potencjał błonowy komórki do napięcia znacznie przekraczającego 0mV, czyli innymi słowy powodując chwilowe „odwrócenie” napięcia z normalnie ujemnego na dodatnie. Ten proces limituje wartość potencjału równowagi dla sodu, który waha się w okolicy +50mV, a jego dokładna wartość oczywiście zależy (proszę przypomnieć sobie równanie Nernsta, z którego można wyliczyć potencjał równowagi dla danego jonu) od stężenia pozakomórkowego jonów sodu. Zauważyli to Goldman i Hodgkin, którzy zaobserwowali zależność amplitudy potencjału czynnościowego od stężenia pozakomórkowego sodu (natomiast stwierdzili, że o wartości potencjału spoczynkowego decyduje głównie stężenie jonów potasu wywołując wniosek, że w warunkach spoczynkowych dominuje w błonie komórkowej przepuszczalność dla potasu). Co naturalne, z chwilą osiągnięcia wartości potencjału równowagi dla sodu musi ustać prąd sodowy w selektywnych kanałach sodowych. Ale błona komórkowa nie musi osiągnąć potencjału równowagi dla sodu aby ustał „przeciek” jonów sodu. Kanały sodowe mają jeszcze jedną ważną cechę – po otwarciu bardzo szybko „automatycznie” się zamykają i nie tylko zamykają się, ale wchodzą również w stan „inaktywacji”, co oznacza, że przestają być wrażliwe na depolaryzację. Rezultatem jest tzw. bezwzględna refrakcja, której długość trwania limituje maksymalną częstotliwość przewodzenia potencjałów czynnościowych. Zamknięcie kanałów sodowych i ich inaktywacja otwiera drogę do odbudowania „wyjściowej” polaryzacji błony czyli do odtworzenia ujemnego potencjału spoczynkowego. Szybki powrót polaryzacji, przejściowo nawet do wartości bardziej ujemnych niż potencjał spoczynkowy (mówimy tu o hyperpolaryzacji) zapewnia otwarcie (również napięciowo-zależnych) kanałów potasowych. Otwarcie kanałów potasowych podobnie jak sodowych jest wywołane osiągnięciem wartości potencjału progowego tyle, że w przeciwieństwie do kanałów sodowych, kanały potasowe otwierają się z opóźnieniem (co umożliwia fazę depolaryzacyjną potencjału czynnościowego realizowaną przez opisany wyżej dokomórkowy prąd sodowy – nierównoważony w tej fazie przez odkomórkowy prąd potasowy). Ponadto, w przeciwieństwie do kanałów sodowych, czas otwarcia kanałów potasowych jest bardzo długi, co powoduje nie tylko powrót do spoczynkowej elektroujemności wnętrza komórki (oczywiście z uwagi na ponad dwudziestokrotnie wyższe stężenie jonów potasu wewnątrzkomórkowo niż pozakomórkowo, dodatnie jony potasu opuszczają komórkę przez otwarte kanały, co powoduje powrót elektroujemności wnętrza komórki), ale także wspomnianą fazę hyperpolaryzacji błony, po której napięcie błonowe powraca do stanu wyjściowego sprzed powstania potencjału czynnościowego. Opisana sekwencja zdarzeń „rozchodzi” się „wzdłuż” błony komórkowej, co najbardziej typowo przebiega w długich wypustkach neuronów zwanych aksonami, czyli wypustkami osiowymi. Modulowany częstotliwościowo sygnał, w postaci ciągów potencjałów czynnościowych jest zasadniczym nośnikiem informacji w układzie nerwowym.

Przy okazji mała „ciekawostka”:

Kanały sodowe, o których tu wielokrotnie wspomina się, są celem działania tetrodotoksyny (TTX), neurotoksyny, która je selektywnie blokuje, a która występuje u ryb zwanych „fugu” („nadyмки” albo „rozdyмки”) będących przysmakiem w Japonii i Korei. Spożycie nieprawidłowo przyrządzonej ryby z tej rodziny może prowadzić nawet do zgonu wskutek uduszenia (porażenie mięśni). Najbardziej obfita w TTX jest wątroba ryby, ale i inne (jadalne) części zawierają nieco neurotoksyny w niewielkich dawkach powodującej tak bardzo cenione przez smakoszy sensacje np. w postaci uczucia niewielkiego drętwienia języka i warg.

Ramka 2.

Wapń i pobudliwość

Całkowite usunięcie wapnia z przestrzeni pozakomórkowej prowadzi do zablokowania możliwości neurotransmisji z powodu niemożności wytworzenia prądu wapniowego uwalniającego neurotransmitter zgromadzony w pęcherzykach synaptycznych. Również dysfunkcja napięciowo-zależnych kanałów wapniowych powoduje zahamowanie przewodnictwa nerwowego. Dzieje się tak w przypadku tzw. zespołu Lamberta-Eatona (miastenniczego), którego objawy częściowo naśladują miastenię – schorzenie, w którym dochodzi do wybitnego osłabienia siły mięśni spowodowanego przeciwciałami, w tym przypadku przeciwko mięśniowemu receptorowi cholinergicznemu. W przeciwieństwie do „prawdziwej” miastenii, w przypadku zespołu miastenniczego Lamberta-Eatona osłabienie siły mięśni jest spowodowane istnieniem przeciwciał przeciwko wapniowym kanałom napięciowo zależnym.

UWAGA! O ile całkowite „usunięcie” jonów wapnia z przestrzeni pozakomórkowej prowadzi do całkowitego „porażenia” neuronu uniemożliwiając uwolnienie neurotransmitera, o tyle jedynie zmniejszenie stężenia jonów wapnia (*hipokalcemia*, np. w niedoborze witaminy D lub parathormonu) prowadzi do efektu jak gdyby „odwrotnego”, a mianowicie do nadmiernej pobudliwości neuronów. Znacznego stopnia hipokalcemia manifestuje się w postaci niebezpiecznego dla życia stanu tzw. tetyczki (*tetania*) polegającej na skurczu mięśniówki np. głośni (*laryngospasmus*) i oskrzeli, mogącym teoretycznie nawet prowadzić do uduszenia. W tym przypadku nadmierna pobudliwość neuronów i mięśni jest wynikiem zmiany, a dokładniej, zależnego od spadku stężenia wapnia, zwiększenia przepuszczalności kanałów sodowych.

Sytuację można zatem przedstawić w postaci następującej nieco dziwnej „reguły”:

MAŁO WAPNIA → WZROST POBUDLIWOŚCI,

CAŁKOWITY BRAK WAPNIA → BLOK POBUDLIWOŚCI.

Trzeba jednak zaznaczyć, że całkowite „zniknięcie” wapnia z przestrzeni pozakomórkowej w praktyce jest możliwe do uzyskania jedynie w warunkach laboratoryjnych poprzez zastosowanie substancji chelatujących jony wapnia. Do miastenii powrócimy jeszcze w kolejnej ramce.

Ramka 3.

Uwaga „na magnezie” miastenii

Nikotynowe receptory acetylocholin (a zatem mające charakter jonotropowy) są obecne nie tylko w złączu nerwowo-mięśniowym, ale również w synapsach pomiędzy neuronami przed i pozazwojowymi całego autonomicznego układu nerwowego (a zatem zarówno jego komponenty sympatycznej jak i parasympatycznej). Jak wspomniano m.in. w ramce nr 2, przeciwciała przeciwko nikotynowemu receptorowi cholinergicznemu w złączu nerwowo-mięśniowym leżą u podstaw patogenezy schorzenia zwanego miastenią, czyli „nużliwością mięśni” (z uwagi na autoprzeciwciała jest to zatem forma tzw. autoagresji). Warto jednak zwrócić uwagę, że choć w schorzeniu tym przeciwciała blokują receptor nikotynowy, to jednak nie stwierdza się objawów ze strony autonomicznego systemu nerwowego, mimo, jak wspomniano, obecności nikotynowych receptorów cholinergicznym również w synapsach pomiędzy neuronami przed i pozazwojowymi autonomicznego systemu nerwowego...!

Ten „paradoks” (?) jest spowodowany innymi właściwościami antygenowymi i farmakologicznymi nikotynowych receptorów w układzie autonomicznym i (również nikotynowych) receptorów w mięśniówce szkieletowej. Warto jednak wspomnieć, że znane jest schorzenie, w którym autoprzeciwciała są skierowane właśnie przeciwko receptorom nikotynowym w układzie autonomicznym. Jest to rozpoznawana od niedawna rzadka choroba - tzw. autoimmunologiczna autonomiczna ganglionopatia („autoimmune autonomic ganglionopathy” – AAG) charakteryzująca się zaburzeniami zarówno sympatycznego jak i parasympatycznego układu nerwowego, w tym motoryki przewodu pokarmowego, niedociśnieniem ortostatycznym, retencją moczu, niedostatecznym wydzielaniem śliny i łez, oraz tzw. tonicznymi żrenicami – zwykle poszerzonymi, słabo zwężającymi się w reakcji na światło.

PODSTAWY NEUROBIOLOGII EMOCJI I ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH

Dariusz ADAMEK

Neurobiologia emocji... czyli emocjonalne „serce” w mózgu

Motto:

“HAMM (wearily):

... There's something dripping in my head.

(Pause.)

A heart, a heart in my head.

(Pause.)”

Z: *Samuel Beckett “Endgame”*

Wprowadzenie – nieco ogólnych uwag

Gdy myślimy o emocjach, kojarzymy je z „sercem”. „Serce” w powszechnym rozumieniu, oprócz narządu pompującego krew, jest też **pojęciem** używanym „wymienne” z takimi pojęciami jak: „miłość”, „sumienie”, „siedlisko uczuć” itp., a zatem jest niejako „siedliskiem afektów”, a także ich miernikiem. W powszechnym mniemaniu właśnie w „sercu” tkwi najgłębsza prawda o człowieku. Od niepamiętnych czasów ludzie wiedzą, że uderzenia serca mówią nam o emocjach (uczuciach) nawet, gdy pozornie „na zewnątrz” nic ich nie zdradza. „Serce” to symbol nie tylko naszej emocjonalności, ale także symbol „najgłębszego JA” oraz główny „winowajca” w tych przypadkach, gdy robimy rzeczy „nieracjonalne”. Co więcej, wiele faktów przemawia za tym, że wybory podyktowane emocjami tak naprawdę przeważają nad wyborami rzeczywiście „racjonalnymi”.

Leibniz twierdził, że: „Długa jest droga wiodąca od rozumu do serca...”.

Blais Pascalowi przypisuje się powiedzenie „Serce ma swoje racje, których rozum nie zna”. Także przypomnienie różnych cytatów literackich, takich jak mickiewiczowskiego „Bo serce nie sługa, nie zna co to pany...”, oraz powiedzeń typu „mądrości ludowej” np. „rób jak ci serce dyktuje”, wskazuje wyraźnie na dwa istotne zagadnienia, albo motywy przewodnie w rozważaniach na temat emocjonalności, literacko i potocznie ujmowanej jako „serce”, a mian.:

po pierwsze: aspekt receptywny („uczuciowy”) i motoryczny emocjonalności.

Ten pierwszy (receptywny) to prawidłowe „odczytanie” emocjonalności własnej i drugiego osobnika, ten drugi (motoryczny) oznacza „wytworzenie” i ekspresję stanu emocjonalnego, który działa jako „dyktujący” określone działanie.

po drugie: przeciwstawienie emocjonalnego, (zazwyczaj „gorącego”) „serca” (zazwyczaj „chłodnemu”) umysłowi.

Nasze emocjonalne „serce” nie tylko „współczuje”, ale i motywuje nas do wszelkich działań, dodajmy, niekoniecznie „dobrych” i niekoniecznie „racjonalnych”! Te szkodliwe działania motywowane przez „serce” miał zapewne na myśli Albert Einstein mówiąc, że „Problemem naszego wieku nie jest bomba atomowa, lecz serce ludzkie”. „Serce” jest to więc również „napęd”, który z kolei, jeśli nie działa prawidłowo, powoduje „brak chęci” nawet do czegośkolwiek (typowe dla **depresji**!). W literackim poszukiwaniu lokalizacji „serca” stosunkowo najbardziej trafny wydaje się być Beckett lokalizujący serce w głowie... (zob. motto). My możemy być bardziej jednoznaczni deklarując, że emocjonalne „serce” tkwi w mózgu. Ale znacznie gorzej nam pójdzie, jeśli (bardziej dociekliwi) zapytają: a gdzie konkretnie w tym mózgu...?

Bliżej spróbujemy odpowiedzieć na to pytanie w dalszej części rozdziału, ale tymczasem niech wystarczy taka odpowiedź: emocje łączy się po pierwsze z obszarem mózgu zwanym **„limbicznym”**, a po drugie z **podwzgórzem** podkreślając, że odpowiedź ta zawiera jedynie część bardzo złożonej i ciągle dalekiej od poznania prawdy o „emocjonalnym mózgu”. Szczególną rolę w emocjonalności upatruje się w części układu limbicznego, jakim jest relatywnie duże ugrupowanie neuronów w dolno-przyśrodkowej części płata skroniowego zwane **ciałem migdałowatym**¹⁶.

¹⁶ Czytelnika, który chce poznać lokalizację anatomicznych struktur mózgu wymienianych w tym i innych rozdziałach odsyłam do postudium anatomii mózgu na fotografiach zamieszczonych na końcu rozdziału. Fotografie obejmują zdecydowaną większość struktur mózgowia wymienianych w tym rozdziale, a na pewno wszystkie najważniejsze.

Badania neuronalnych¹⁷ „obwodów” emocji (jej percepcji i ekspresji) mają szczególne znaczenie z uwagi na:

a) Rolę zaburzeń emocjonalnych w patomechanizmach schorzeń „psychiatrycznych”, zwłaszcza depresji.

b) Rolę reakcji emocjonalnych w patogenezie schorzeń psychosomatycznych lub przynajmniej aspektu psychosomatycznego wielu schorzeń, w tym tych, co do których raczej nie ma wątpliwości, że emocjonalność gra w nich rolę, jak choroba nadciśnieniowa czy wrzodowa, jak też prawdopodobnie wielu innych, w których udział reakcji emocjonalnych nie jest jasny albo nawet (przynajmniej na razie) w ogóle niedostrzegany.

c) Rolę emocjonalności w modulacji procesów kognitywnych (np. efektywność uczenia się, sprawność procesów decyzyjnych, działanie w sytuacji stresowej, koncentracja uwagi).

d) Rolę reakcji emocjonalnych w zachowaniach społecznych (np. tworzenie lub utrata więzi rodzinnych i społecznych, zdolność/niezdolność do współpracy w obrębie „celowej grupy”, np. drużyny sportowej czy załogi samolotu itp.), oddziaływanie reklam, wpływ na wybory polityczne itp.

Nie ma wątpliwości jak ważną (może nawet najważniejszą?) rolę grają emocje w przeżyciach zarówno zbiorowych jak i indywidualnych związanych z religią, ojczyzną czy rodziną. Jak wiadomo „obraza uczuć religijnych” może być przyczyną pozwu sądowego. Symbole religijne czy patriotyczne są „naładowane” olbrzymim potencjałem emocjonalnym¹⁸.

¹⁷ Niekiedy niejako zamiennie używam także określenia „neuralne”, które wg mnie nie ogranicza (redukuje) rozumienia działania centralnego układu nerwowego tylko do, i poprzez NEURONY.

¹⁸ W wykładach w ramach zajęć fakultatywnych z neurobiologii dla studentów medycyny i stomatologii Collegium Medicum, wykład na temat neurobiologii emocji przypada w okolicy Świąt Bożego Narodzenia. Ponieważ to Święto jest zapewne naszym najbardziej emocjonalnym świętem, mój wykład na temat „emocjonalnego mózgu” dla studentów medycyny i stomatologii zdecydowałem się niejako dedykować „bożonarodzeniowo”. Zainteresowanych odsyłam do streszczenia „bożonarodzeniowych” konotacji z tego wykładu zawartych w ramce na końcu tego rozdziału (ramka nr 8).

Poznanie neuralnych mechanizmów emocji (w dużej mierze, o ile nie w większości nieświadomych) pozwoli lepiej zrozumieć, w jaki sposób mózg podejmuje decyzje.

Zanim wgłębimy się w poszukiwanie najistotniejszych, neuralnych struktur i obwodów kontrolujących („wytwarzających”?) stany emocjonalne, przyjrzymy się na początek mózgowi emocjonalnemu rozróżniając i analizując osobno **percepcję** i **ekspresję** emocji. Oba te aspekty emocjonalności mają nieomal „strategiczne” znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania człowieka i jego losów (m.in. sukcesu zawodowego, społecznego czy prokreacyjnego)¹⁹. Trzeba jednak zaznaczyć, że bardzo trudno do końca konsekwentnie rozdzielić omawianie percepcji i ekspresji emocji. Podjąłem taką próbę, chcąc podkreślić te dwa aspekty neurobiologii emocjonalności, ale Czytelnik z łatwością zauważy, że raczej w pewien sposób bardziej udało się zasygnalizować pewne akcenty percepcji i ekspresji emocji niż rzeczywiście osobno je omówić. Wspomnieć należy ponadto, że literatura neuropsychologiczna rozróżnia pojęcia „uczuć” (ang. feelings), do których zalicza się: doznania (ang. sensations), odczucia dotykowe (ang. tactile perceptionis), pożądanía/żądze (ang. appetites, w tym są m.in. np. uzależnienia lekowe), afekty (ang. affections). Afekty dzielimy na: poruszenia (ang. agitations), emocje (ang. emotions) i nastroje (ang. moods)²⁰. Ten podział za Bennettem i Hackerem, choć konceptualnie istotny, jednak nie jest punktem wyjścia do niniejszych rozważań, których przedmiotem są nie tylko formalnie sklasyfikowane „emocje”, ale w których poszukiwać i dostrzegać będziemy różne przejawy „emocjonalności” w szerokim, a nawet intuicyjno-potocznym znaczeniu, ponieważ nawet „odczucia

¹⁹ W literaturze dyskutowane jest pojęcie tzw. inteligencji emocjonalnej (ang. emotional intelligence). Istnieje test, tzw. *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence. Test* badający takie elementy „inteligencji emocjonalnej” jak spostrzeganie i rozumienie emocji, wykorzystywanie emocji w procesach poznawczych, czy kierowanie emocjami. Wg. niektórych „inteligencja emocjonalna” ma kluczowe znaczenie np. dla kariery zawodowej, być może ważniejsze niż inne „mierniki” takie jak „iloraz inteligencji”. Zainteresowanych odsyłamy do strony: http://en.wikipedia.org/wiki/Emotional_intelligence (i jej linków).

²⁰ Bennett M.R. i Hacker P.M.S. Emotion and cortical-subcortical function: conceptual developments *Progress in Neurobiology* 75 (2005) 29–52.

dotykowe” nie mówiąc już o „doznaniach” czy „pożądaniach” wykazują aspekty emocjonalne „uruchamiając” określone „obwody mózgowe”²¹.

PERCEPCJA EMOCJI

Aby wykluczyć ew. nieporozumienia należy rozróżnić percepcję „własnego” stanu emocjonalnego od percepcji stanu emocjonalnego innych osobników. To rozróżnienie w rzeczywistości zamazuje się, ponieważ obserwacja i interpretacja emocji u innych nie jest wyłącznie intelektualna („kognitywna”). Percepcja przejawów emocji u innych osobników mniej lub bardziej, znajduje (niezależne od świadomej woli) również emocjonalne odzwierciedlenie w mózgu obserwatora - przekładając się na jego własny stan emocjonalny. Mimo to, rozróżnienie percepcji emocji własnych od emocji „cudzych” jest ważne. W pierwszym przypadku mamy do czynienia z sytuacją, w której trudno w ogóle oddzielić „postrzeganie” własnych reakcji emocjonalnych od samego procesu „generowania stanu emocjonalnego”. Dobrze ilustrują to dwie główne („klasyczne”) teorie emocji: James’a-Lange’a i Cannona’a-Barda (zob. ramka nr 1). Wg. James’a-Lange’a emocja polega właściwie na postrzeganiu własnego, wewnętrznego stanu emocjonalnego człowieka, na obserwacji jego reakcji somatycznych, a w szczególności tych, które kontrolowane są przez nerwowy układ wegetatywny. Ponieważ w przypadku własnej emocjonalności postrzeganie (przynajmniej zgodnie z Jamesem-Langem) w gruncie rzeczy jest nieomal tożsame z „wytwarzaniem” emocji, a zatem ściśle łączy się z samymi mechanizmami emocjonalnego mózgu, dlatego tu na chwilę zajmiemy się tylko percepcją emocji i nierozłączną z nią **interpretacją** stanów emocjonalnych u **innych osobników**. Mówiąc obrazowo np.

²¹Należy też wspomnieć, że w literaturze często „feelings” (uczucia) są rozumiane, jako przejawy kognitywnego rozpoznania emocji (stanu emocjonalnego). M.in. Damasio szeroko snując rozważania na ten temat, a dokładniej na temat głębokich wzajemnych związków uczuć i stanów ciała (tego poza mózgiem) wprowadza ważne pojęcia „pętli ciała” (ang. body-loop) i „pętli jak gdyby” (ang. „as-if loop), z których druga odnosi się do mózgowych reprezentacji ciała. (Damasio, „Descartes’ Error”). Przy okazji podziękowania dla prof. dr. hab. J. Bremera SJ za zwrócenie na to uwagi jak i za życzliwe zapoznanie się z tekstem rozdziału.