



STRES, DEPRESJA, LEKI PRZECIWDOPRESYJNE A PLASTYCZNOŚĆ NEURONALNA

Irena Nalepa (Kraków)

Streszczenie

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

Abstract

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

Plastyczność synaptyczna, neuroplastyczność, neuroadaptacja

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

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

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

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

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

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

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

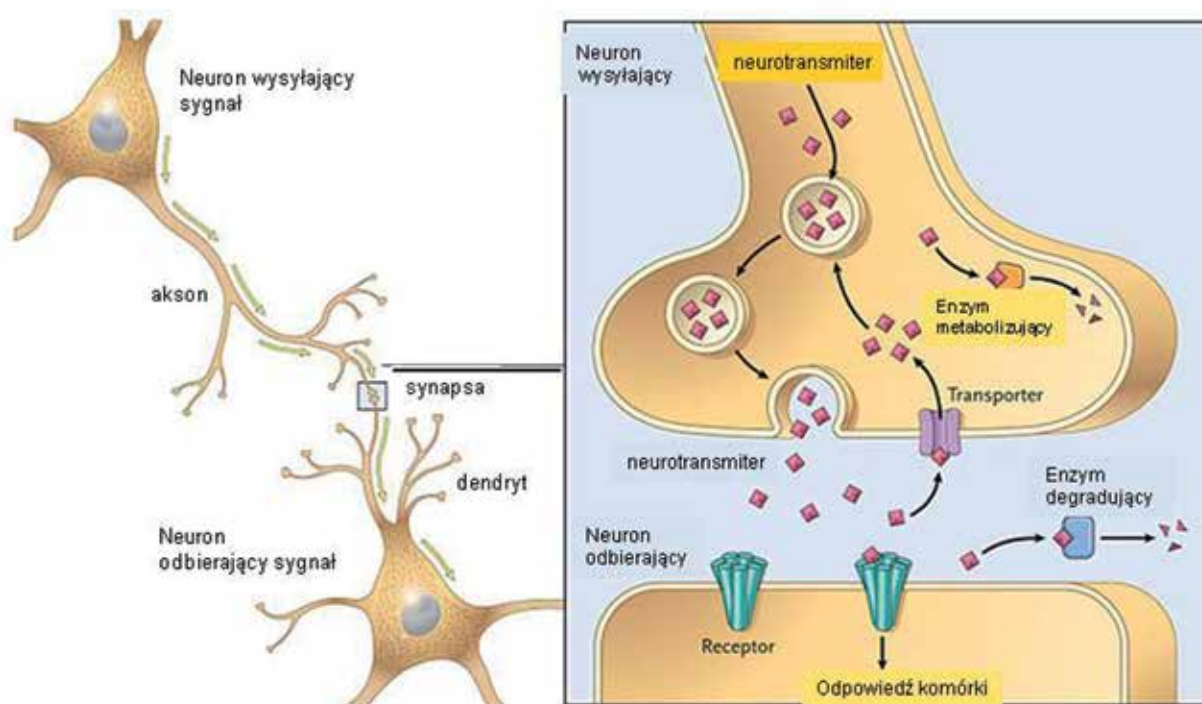
Synapsa i dalsze losy przekazywanej informacji

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

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

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

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



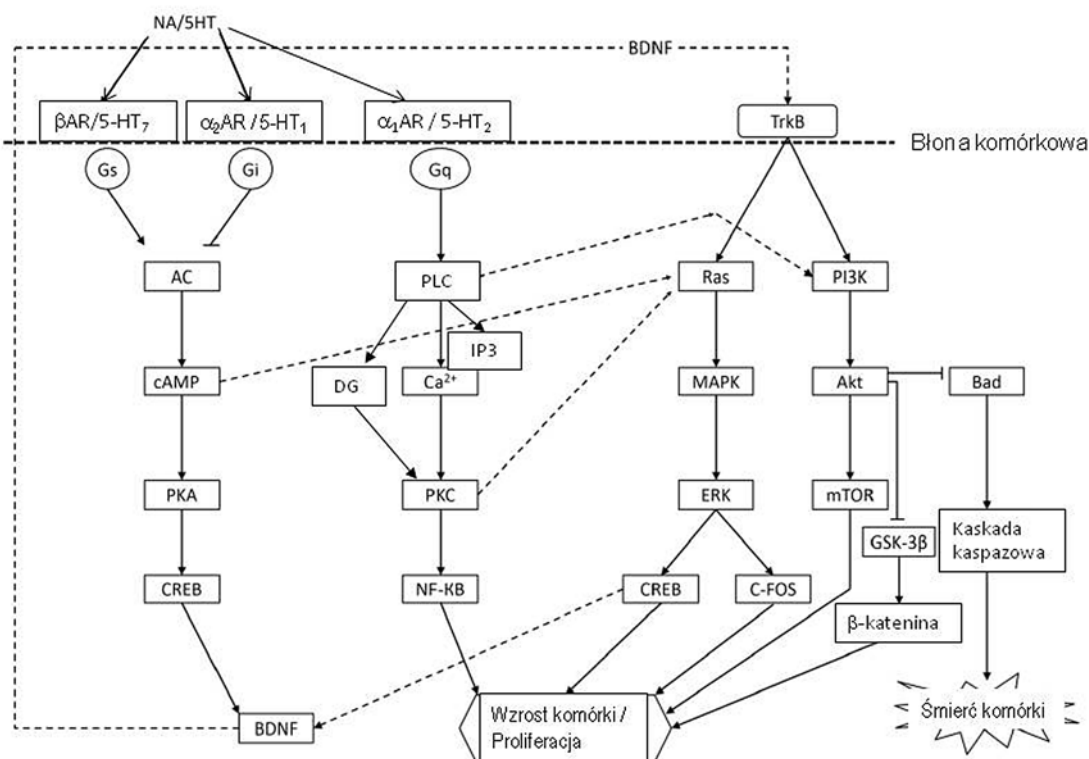
Ryc. 1. Neurotransmisja w obrębie neuronów mózgu. Po lewej: Przekazywanie impulsu nerwowego – wędrującego potencjału czynnościowego. Gdy fala depolaryzacyjna, przesuując się wzdłuż neuronu (strzałki) dotrze do zakończeń aksonu (neuronu presynaptycznego), natrafia na synapsę – połączenie (miejsce maksymalnego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

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

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

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

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



Ryc. 2. Schemat wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych i kluczowe molekuly o charakterze neuroprotekcijnym lub neurotoksycznym, zaangażowane w neuroplastyczność indukowaną lekiem (lekiem przeciwdepresyjnym, litem, itp.). Informacja dostarczona przez noradrenalinę (NA) lub serotoninę (5-HT) stymuluje odpowiednio receptor β -adrenergiczny (β AR) lub serotoniniowy, 5-HT₇, i poprzez białko G_s aktywuje szlak: cyklazaadenylinowa (AC) – cykliczny AMP (cAMP) – białkowa kinaza A (PKA) i czynnik transkrypcyjny CREB (ang. cAMP response element-bindingprotein), który moduluje ekspresję wielu genów, między innymi także czynnik troficzny pochodzenia mózgowego (BDNF). NA działając poprzez receptor α_2 -adrenergiczny (α_2 AR) a 5-HT przez receptor 5-HT₁ i białko G_i powodują zahamowanie szlaku cAMP. Z kolei stymulacja receptora α_1 -adrenergicznego (α_1 AR) oraz serotoninowego 5-HT₂ aktywuje białko G_q, fosfolipazę C typu β i wtórne przekazywniki trifosforan inozytolu (IP₃), diacylglicerol (DG) oraz prowadzi do podwyższenia wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapniowych i aktywacji białkowej kinazy C (PKC). Układy monoaminergiczne wywierają wpływ na ekspresję BDNF głównie poprzez kaskadę cAMP. Z kolei BDNF działając poprzez receptor TrkB o aktywności kinazy tyrozynowej może modulować neurony poprzez kaskadę sygnałową obejmującą białko Ras i zasocjowane z mikrotubulami kinazy MAPK, fosfatydyloinozytolo-3 kinazę (PI3K) i serynowo-treoninową kinazę Akt (zwaną także białkową kinazą B). Te szlaki sygnałowe kontrolują różne aspekty funkcjonowania komórki. Zaktywowana Akt hamuje pro-apoptyczne białko Bad i kaskadę kaspaz oraz kinazę GSK-3 i w konsekwencji odgrywa rolę w promowaniu procesów pro-życiowych. Badania przedkliniczne i kliniczne pokazują, że BDNF i komponenty szlaków Ras-MAPK i PI3K-Akt są osłabiane przez stres, natomiast podwyższone przez podawanie LP. W jądrze komórkowym (niepokazane na rycinie) dochodzi do konwergencji informacji niesionych przez różne szlaki sygnałowe i do modulowania ekspresji genów, a w następstwie do „decyzji”, które z białek komórkowych będą syntetyzowane. ERK – kinazy regulowane zewnątrzkomórkowym sygnałem (ang. extracellular signal regulated kinase); MAPK – MAP kinaza; GSK-3 α/β - białkowa kinaza GSK-3; mTOR – kinaza, ang. mammalian target of rapamycin; NF-kappa B i c-FOS – czynniki transkrypcyjne. Za: Brand i wsp. 2015 [3] (zmodyfikowano).

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

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

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

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

Leki „wykorzystują” powolną transmisję synaptyczną

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

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

Neuroanatomiczne korelaty depresji

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

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

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

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

<p>Agonista – w farmakologii substancja łącząca się z receptorem i powodująca reakcję w komórce</p> <p>Anhedonia – brak lub utrata zdolności odczuwania przyjemności (zarówno zmysłowej, cielesnej jak i emocjonalnej, intelektualnej czy duchowej) oraz radości.</p> <p>Antagonista – łączy się z receptorem i blokuje go bez wywoływania reakcji. Antagonista może zablokować receptor także przed aktywowaniem go przez agonistę i nie dopuścić agonisty do wywołania reakcji.</p> <p>Endofenotyp – fenotyp pośredni, określa kliniczny marker choroby (zaburzenia). W psychiatrii endofenotypami mogą być odmienności neurofizjologiczne, neuropsychologiczne, biochemiczne, endokrynne.</p> <p>Epigenetyka i mechanizmy epigenetyczne – nauka zajmująca się badaniem zmian ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA. Ekspresja ta może być modyfikowana przez czynniki zewnętrzne i podlegać dziedziczeniu. Mechanizmy epigenetyczne obejmują: metylację DNA, modyfikacje histonów, wyciszenie genów oparte o miRNA. (https://pl.wikipedia.org/wiki/Epigenetyka#Mechanizmy_epigenetyczne)</p> <p>Monoaminergiczne neuroprzebieżniki – neurotransmitery o strukturze chemicznej monoamin, należą do nich noradrenalina, adrenalina, dopamina i serotonina</p> <p>Neurogeneza – proces powstawania nowych komórek nerwowych</p> <p>Neuropil – inaczej pilsń nerwowa, ogólne określenie obszarów układu nerwowego złożonych z nitkowatych, aksonów, dendrytów i wypustek komórek glejowych, tworzących razem gęstą strukturę przypominającą pilsń, charakteryzującą się występowaniem licznych synaps</p> <p>Pamięć deklaratywna – jeden z rodzajów pamięci długotrwałej, wyróżniany obok pamięci niedeklaratywnej. W literaturze przedmiotu obecne jest także pojęcie „pamięć jawna” lub „pamięć świadoma”, jako synonim pamięci deklaratywnej. Dzieje się tak, ponieważ dane z pamięci deklaratywnej mogą być stosunkowo łatwo wydobyte i uświadomione w odróżnieniu od danych gromadzonych przez pamięć niedeklaratywną („pamięć nieświadomą” lub „pamięć niejawną”).</p> <p>Proliferacja – namnażanie komórek nerwowych</p>
--

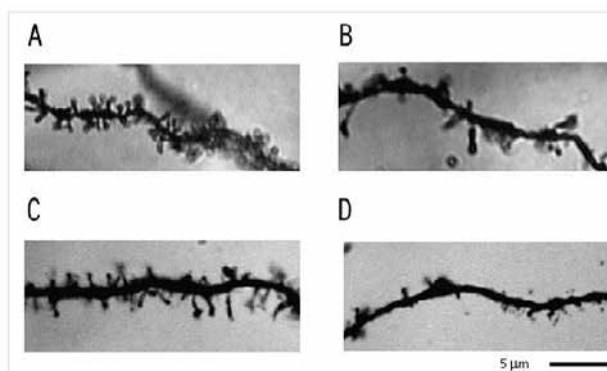
w VTA są szczególnie bogate w dopaminę. Zaburzone funkcjonowanie hipokampa może prowadzić do osłabienia tonicznej aktywności neuronów dopaminowych i w konsekwencji doprowadzić do anhedonii (patrz **Tab. 1**), która również jest jednym z markerów depresji. Ponadto hipokamp poprzez projekcje neuronalne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

Stres oddziałuje na neuroplastyczność

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

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

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



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

Molekularne i komórkowe szlaki neuroplastyczności a oddziaływanie leków przeciwdepresyjnych

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

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

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

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

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

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

Zakończenie

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

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

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

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

Bibliografia

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