

WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 118 Nr 1–3

Styczeń – Luty – Marzec 2017



Ziolo, które leczy

Podglądać mózg

*Rola diety ketogenicznej
w leczeniu*

Uzależnienia opioidowe

Nalogi behawioralne

*Neurobiologiczne
podstawy altruizmu*

*Zwierzęce modele
uzależnienia od alkoholu*

*Reakcje obronne
płazów bezogonowych*

ISSN 0043-9592



9 770043 959009 >

WSZECHŚWIAT

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

Treść zeszytu 1–3 (2637–2639)

TYDZIEŃ MÓZGU

Program konferencji – Tydzień Mózgu w Krakowie – pod hasłem „Mózg i zaburzenia jego funkcjonowania”	3
Elżbieta Pyza, Odkrywając tajemnice mózgu	4
Jakub Mlost, Magdalena Kostrzewa, Katarzyna Starowicz, Zioło, które leczy	5
Mariusz Stasiolek, Jak bardzo możemy podglądać swój mózg i po co to robić?	13
Oktawia Lipiec, Zuzanna Setkowicz, Rola diety w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych	22
Ryszard Przewłocki, Uzależnienia opioidowe, mechanizmy, terapia	28
Bogusław Habrat, Tzw. „nałogi behawioralne”	33
Jerzy Vetulani, Neurobiologiczne podstawy altruizmu i współpracy	37
Zofia Mijkowska i Katarzyna Radwańska, Zwierzęce modele uzależnienia od alkoholu	46

ARTYKUŁY

Krzysztof Kowalski, Olga Sawościanik, Reakcje obronne płazów bezogonowych	54
Maciej Bobrowski, Ewolucja – ... najwznioślejsze zjawisko, jakie możemy pojąć	62

DROBIAZGI

Nasz sąsiad wróbel domowy, (Maria Olszowska)	75
--	----

WSZECHŚWIAT SPRZED WIEKU

Konika naukowa, Srebro z gliny, (Jerzy Vetulani, Maria Śmiałowska)	77
--	----

WSPOMNIENIA Z PODRÓŻY

Maria Olszowska, Park zdrojowy w Inowrocławiu	81
---	----

Okladka: Plakat promujący „Tydzień Mózgu 2017” autorstwa Wojciecha Kolka.

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

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

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

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

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

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

Ten numer *Wszechświata* powstał dzięki finansowej pomocy:

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



Rada Redakcyjna
Przewodniczący: Irena Nalepa
Z-cy Przewodniczącej: Ryszard Tadeusiewicz, Jerzy Vetulani
Sekretarz Rady: Stanisław Knutelski
Członkowie: Wincenty Kilarski, Michał Kozakiewicz, Elżbieta Pyza, Marek Sanak, January Weiner, Bronisław W. Wołoszyn

Komitet redakcyjny
Redaktor Naczelny: Maria Śmiałowska
Z-ca Redaktora Naczelnego: Barbara Płytycz
Sekretarz Redakcji: Alicja Firlejczyk
Członek Redakcji: Barbara Morawska-Nowak

Adres Redakcji
Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31-118 Kraków, ul. Podwale 1 m. 2, tel. 661 482 408
e-mail: wszechswiat.smialo@onet.pl,
www.wszechswiat.ptpk.org

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

Projekt i skład
Artur Brożonowicz, frontart@frontart.eu

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

Nakład 1200 egz.



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

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

TOM 118
ROK 135

STYCZEŃ – LUTY – MARZEC 2017

ZESZYT 1–3
2637–2639

**TYDZIEŃ MÓZGU W KRAKOWIE –
KONFERENCJA POD HASŁEM
„MÓZG I ZABURZENIA JEGO FUNKCJONOWANIA”
HONOROWY PATRONAT JEGO MAGNIFICENCJI REKTORA UJ
PROF. DR HAB. MED. WOJCIECHA NOWAKA**



13–19 marca 2017, godz. 17

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

13.03.2017

Dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak (Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) – „Zioło, które leczy”

14.03.2016

Dr hab. Mariusz Stasiołek (Instytut Centrum Zdrowia Matki Polski w Łodzi) – „Jak bardzo możemy podglądać swój mózg i po co to robić?”

15.03.2016

Dr hab. Zuzanna Setkowicz (Uniwersytet Jagielloński) – „Rola diety w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych”

16.03.2016

Prof. dr hab. Ryszard Przewłocki (Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) – „Uzależnienia opioidowe, mechanizmy, terapia”

17.03.2016

Dr Bogusław Habrat (Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie) – „Tzw. Nałogi behawioralne”

18.03.2016

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani (Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) – „Neurobiologiczne podstawy altruizmu i współpracy”

19.03.2016

Dr hab. Katarzyna Radwańska (Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie) – „Zwierzęce modele uzależnienia od alkoholu”

Organizatorzy:

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Uniwersytet Jagielloński, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Sponsorzy:

Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Patronat:

Fundacja na Rzecz Zdrowego Mózgu

Cogni Coalition



Mózg i zaburzenia jego funkcjonowania

Tematem przewodnim tegorocznej konferencji popularno-naukowej „Tydzień mózgu 2017” w Krakowie będzie „Mózg i zaburzenia jego funkcjonowania”. Przez 7 dni, w dniach 13–19 marca, uznani polscy neurobiolodzy będą mówić na temat mózgu, nałogów i uzależnień, a także mechanizmów uzależnień badanych u zwierząt, które stanowią modele do badań tych procesów. Ponadto będzie też mowa o altruizmie i metodach funkcjonalnego obrazowania mózgu.

Tegoroczny „Tydzień mózgu” odbywa się pod honorowym patronatem JM Rektora UJ prof. dr hab. med. Wojciecha Nowaka. Patronatem naszą imprezę objęła też Fundacja na Rzecz Zdrowego Mózgu CogniCoalition, która również, oprócz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Uniwersytetu Jagiellońskiego i Instytutu Farmakologii PAN, jest jednym ze sponsorów. Krakowska impreza popularyzująca wiedzę o mózgu odbywa się w ramach „Światowego tygodnia mózgu” – „Brain Awareness Week”, koordynowanego przez DANA Alliance for Brain Initiatives w Stanach Zjednoczonych, a w Europie przez European DANA Alliance for the Brain (EDAB). W tym samym czasie tydzień wiedzy o mózgu odbywa się w wielu ośrodkach, zarówno w Polsce jak i na świecie. Jego celem jest podniesienie w społeczeństwie świadomości jak można zdrowiej żyć i jak pomaga w tym wiedza na temat mózgu, zaburzeń jego funkcjonowania i chorób. „Tydzień mózgu” jest ponadto okazją do informowania społeczeństwa o badaniach prowadzonych w laboratoriach neurobiologicznych oraz uświadamiania konieczności ich prowadzenia w celu coraz lepszego poznania tego najbardziej skomplikowanego organu u zwierząt i człowieka.

W bieżącym wydaniu „Wszechświata” oprócz programu konferencji opublikowane są artykuły napisane na podobne tematy jak te prezentowane podczas wykładów przez wykładowców tegorocznej konferencji. W tym roku zajęliśmy się bardzo ważnym tematem, jakim są nałogi i uzależnienia, zarówno od substancji chemicznych takich jak nikotyna, alkohol, różnego rodzaju narkotyki, jak również uzależnienia behawioralne – nałogowe zakupy, seksuolizm, pracoholizm i inne kompulsywne zachowania. Które z tych uzależnień należy leczyć, a które nie wymagają takiej interwencji będzie się można dowiedzieć z wykładu dr Bogusława Habrata. Więcej informacji na temat uzależnień, a zwłaszcza ich podłoża neurobiologicznego będzie w czasie wykładu prof. dr hab. Ryszarda Przewłockiego. Obecnie uzależnienie od różnego rodzaju substancji chemicznych jest poważnym problemem medycznym i społecznym. Ponieważ powstawanie uzależnień jest skomplikowanym procesem, najpierw jego mechanizm musi być dokładnie poznany w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych. O takich badaniach opowie dr hab. Katarzyna Radwańska. Niektóre z substancji, uważanych za uzależniające, mogą być wykorzystane w terapii poważnych chorób. O właściwościach leczniczych ok. 100 substancji chemicznych uzyskiwanych z konopi *Cannabis sativa* opowie dr hab. Katarzyna Starowicz-Bubak. Choć jest coraz więcej naukowych dowodów o skuteczności działania substancji uzyskiwanych z konopi w leczeniu

astmy, jaskry, padaczki, zaburzeń neurologicznych, chorób autoimmunizacyjnych, nowotworowych, zwalczania bólu, nadal nie ma pełnej zgody na stosowanie marihuany. Wynika to z faktu, że wpływ marihuany nie jest jeszcze dostatecznie zbadany zwłaszcza na poziomie komórkowym. Ponadto istnieją wyniki badań wskazujące, że marihuana zażywana przez kobiety w ciąży wpływa negatywnie na rozwój mózgu płodu. Również zażywanie marihuany przez młode osoby może prowadzić do rozwoju podatności na uzależnienia od opioidów. Z kolei w przypadku wielu chorób oraz jako środek przeciwbólowy stosowanie marihuany jest korzystne i nie prowadzi do uzależnienia. Obecnie jest to gorący temat i miejmy nadzieję, że opracowanie nowych leków na bazie marihuany wyeliminuje jej niepożądane efekty.

Każde zachowanie człowieka i zwierząt można wyjaśnić poprzez procesy zachodzące w mózgu. Altruizm jest zachowaniem, które przynosi korzyść nie tylko osobnikom danej grupy, ale także jednostce, która zachowuje się altruistycznie, aktywując w mózgu tzw. ośrodek nagrody. Dowodzi to, że altruizm poprawia samopoczucie osoby, która takie zachowanie wykazuje. Skoro tak, to jakie zmiany zachodzą w mózgu, gdy takiego altruistycznego zachowania u wielu osób nie obserwuje się, jakie są indywidualne różnice i jak można zmierzyć altruizm u danej osoby? Szeroki odzew społeczny na organizowane różnego rodzaju zbiórki społeczne świadczy, że wiele osób przejawia zachowania altruistyczne. To zachowanie występuje nie tylko u człowieka, ale też u wielu gatunków zwierząt żyjących w grupach społecznych. Wiele altruistycznych zachowań opisano u owadów społecznych. O neurobiologicznym podłożu altruizmu opowie prof. dr hab. Jerzy Vetulani.

Mózg ciągle jest tajemniczym organem, zarówno pod względem fizjologicznym jak i strukturalnym. Obecnie prowadzony jest międzynarodowy projekt poznania dokładnej budowy mózgu i połączeń pomiędzy różnymi jego rejonami zwany badaniem konektomu mózgu. W 2016 w ramach tego projektu poznano ok. 100 różnych nowych struktur mózgowych. Badania te nadal trwają i na pewno wkrótce przyniosą wiele zaskakujących wyników.

Podczas wykładów i z artykułów opublikowanych w bieżącym wydaniu „Wszechświata” można się będzie także dowiedzieć o najnowszych osiągnięciach w badaniach mózgu. Ta dziedzina nauki, od lat 90. ubiegłego stulecia, nadal dynamicznie się rozwija. W badaniach mózgu i jego zaburzeń bardzo ważnym narzędziem jest funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI) i tomografia pozytonowa (PET). Są to metody przyżyciowego obrazowania mózgu, o których będzie można dowiedzieć się z wykładu dr hab. Mariusza Stasiołka. Na pewno dużym zainteresowaniem będzie się cieszyć wykład dr hab. Zuzanny Setkowicz, na temat diety w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, które wraz z wydłużaniem się życia w społeczeństwach zachodnich stają się coraz większym problemem zdrowotnym.

Zapraszam do uczestniczenia w kolejnym „Tygodniu mózgu” przygotowanym i zorganizowanym przez Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika w ramach „Światowego tygodnia mózgu”, przy współudziale Uniwersytetu Jagiellońskiego i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

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

ZIOŁO, KTÓRE LECZY

Jakub Mlost, Magdalena Kostrzewa, Katarzyna Starowicz (Kraków)



Streszczenie

Początki stosowania *Cannabis sativa* w celach leczniczych sięga kilka tysięcy lat wstecz. Konopie były stosowane m.in. w leczeniu ran, oparzeń, wrzodów oraz bólu. Pomimo długiej historii zastosowań medycznych, dopiero początki lat 60 XX wieku przyniosły wiedzę na temat terapeutycznego składnika, czyli substancji zawartej w *Cannabis sativa* – Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (Δ^9 -THC). Odkrycie izraelskiego naukowca, profesora Raphaela Mechoulama zapoczątkowało szereg badań naukowych, które zaowocowały odkryciem i dokładnym opisaniem układu endokannabinoidowego. Szerokie rozpowszechnienie receptorów kanabinoidowych w ludzkim organizmie ze szczególnym uwzględnieniem układu nerwowego sprawia, iż układ ten odgrywa ważną rolę w modulowaniu wielu procesów fizjologicznych. W ostatnich latach podkreśla się przeciwbólowy potencjał kanabinoidów, jednocześnie związki te budzą wiele kontrowersji dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania w klinice. Nowatorskim podejściem terapeutycznym jest możliwość modulacji aktywności endokannabinoidów poprzez regulację ich syntezy i/lub degradacji oraz działanie na kilka celów molekularnych jednocześnie. Pomimo rosnącej ilości badań oraz wiedzy na temat kanabinoidów ich potencjał terapeutyczny jest wciąż niedoceniany.

Abstract

Medical properties of *Cannabis sativa* plant have been known for centuries. *Cannabis* has been used to treat several conditions including topical wounds, burns, ulcers and pain. Despite a long tradition of medicinal use of *Cannabis*, little was known about their active constituents. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), the molecule and its specific structure, was discovered in 1964. This monumental research made by Israeli scientist, professor Raphael Mechoulam, brought us closer to discovery of the unique endocannabinoid system. Broad distribution of cannabinoid receptors in human body, especially in the nervous system, makes the endocannabinoid system an important factor in regulation of various physiological functions. Recently analgesic properties of cannabinoids has been emphasized in pain treatment. However, these compounds raise a lot of controversy regarding to clinical safety. Therefore recent research is focused on novel strategies based on indirect activation of endocannabinoid system. This includes regulation of metabolic enzymes involved both in synthesis and degradation of endocannabinoids. Despite the growing amount of cannabinoid research and knowledge, the their therapeutic of the endocannabinoid system potential is still underestimated.

1. Wprowadzenie

1.1 Historia medycznego użycia marihuany

Konopie siewne (*Cannabis sativa*) są jednym z pierwszych gatunków roślin uprawianych przez człowieka od ponad 10000 lat [1]. Wyrabiano z nich liny, sznury, a nawet papier. Wykorzystywano je także jako źródło cennego pożywienia. Pierwsze zapiski na temat medycznego wykorzystania konopi pochodzą

ze starożytnych Chin sprzed ok. 4000 lat [31]. Chińczycy stosowali kwiaty konopi w celu uśmierzania bólu, leczenia ran, poparzeń czy wrzodów. Od tamtego okresu konopie były używane w wielu innych kulturach. Starożytni Egipcjanie, Grecy i Asyryjczycy używali marihuany zarówno w celach medycznych, jak również w kultach religijnych. W Indiach stosowana była aby pozbyć się lęków i zmartwień, co odzwierciedla przeciwlękowe

właściwości marihuany opisane wiele lat później. Spośród krajów europejskich Wielka Brytania ma bardzo długą tradycję uprawy konopi przemysłowych. W 1533 roku Henryk VIII wydał dekret nakazujący każdemu rolnikowi siał ćwierć akra konopi na każde 6 hektarów upraw. „Konopny dekret” Henryka VIII powtórzony został dwukrotnie także przez jego córkę Elżbietę I – w latach 1563 i 1593. W 1563 roku królowa obciążała karą w wysokości 5 funtów każdego rolnika z polem o wielkości ponad 60 akrów, który odmówił uprawy konopi. W Wielkiej Brytanii stosowanie konopi zapoczątkowane zostało prawdopodobnie przez Irlandczyka Williama O’Shaughnessy, który przebywając w Indiach (ówczesne kolonie brytyjskie) zaobserwował lecznicze działanie *Cannabis* i opisał je w swoich opracowaniach. Jako pierwszy z powodzeniem zastosował *Cannabis* jako środek znieczulający przy bólach reumatycznych, kolce jelitowej u dzieci oraz bólach tężcowych. Właściwości lecznicze marihuany spowodowały, że od połowy XVIII wieku stała się ona jednym z najbardziej znanych i polecanych leków. Nalewki z konopi były szeroko stosowane do leczenia migreny, pobudliwości układu nerwowego czy chorób układu żołądkowo-jelitowego. Szybko stały się one dostępne w aptekach w postaci leku bez recepty (Ryc. 1). Konopie były używane też przez królową Wiktorię, której lekarz określał je „najbardziej wartościowym lekarstwem poznanym do tej pory” [26].



Ryc. 1. Zdjęcie przedstawiające preparaty lecznicze zawierające w swoim składzie *Cannabis sativa*, źródło: agroweed.com

1.2 Kanabinoidy i układ kanabinoidowy

Kanabinoidy to grupa związków chemicznych o zróżnicowanej budowie, których wspólną cechą jest powinowactwo do receptorów kanabinoidowych. Obejmującą zarówno związki naturalnie występujące w konopiach siewnych (Ryc. 2), jak również ich syntetyczne analogi lub metabolity. *Cannabis sativa* zawiera ponad 420 różnych związków chemicznych, z których najważniejsze to: Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -tetrahydrokanabinol (Δ^8 -THC), kanabinol (CBN) i kanabidiol (CBD). Najbardziej znanym i rozpowszechnionym składnikiem *Cannabis* jest

Δ^9 -THC, potocznie nazywany THC. To jemu przypisuje się główną rolę w aktywności biologicznej. Został on wyizolowany w 1964 roku w laboratorium Raphaela Mechoulama. Niedługo później ustalono tetradę efektów behawioralnych wywoływanych przez kanabinoidy, do których należą: katepsja, hipotermia, analgeza i spowolnienie ruchowe. Badania te przyczyniły się do opracowania nowych związków o działaniu kanabinomimetycznym. Ponadto pionierskie badania profesora Mechoulama zapoczątkowały szereg badań naukowych przyczyniających się do m.in. do odkrycia receptorów kanabinoidowych CB_1 oraz CB_2 .



Ryc. 2. Kwiatostany *Cannabis sativa*. Zdjęcie z archiwum własnego autorów (J. Mlost).

Kanabinoidy nie ograniczają się jedynie do świata roślinnego i występują również w różnych tkankach zwierzęcych, a szczególnie w tych tworzących układ nerwowy. Ważną grupę stanowią kanabinoidy wytwarzane przez organizmy zwierząt i człowieka, tzw. endokanabinoidy. Anandamid (AEA) i 2-arachidonylo-glicerol (2-AG) to dwa najszerzej badane i najdokładniej opisane endokanabinoidy występujące w żywych organizmach. Endokanabinoidy, w odróżnieniu od klasycznych neuroprzekazników, nie są magazynowane w pęcherzykach synaptycznych, lecz syntetyzowane „na żądanie” pod wpływem depolaryzacji błony [29]. Następnie są wydzielane do przestrzeni międzykomórkowej, gdzie aktywują specyficzne receptory znajdujące się zarówno na komórkach sąsiadujących (parakrynnie), jak i macierzystych (autokrynnie). W naszych organizmach nie tylko powstają endokanabinoidy, ale również istnieje skomplikowany układ endokanabinoidowy, który bierze aktywny udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych. Czas działania endokanabinoidów jest krótki, ponieważ są one wychwytywane i szybko rozkładane przez zróżnicowane enzymy kataboliczne [29]. Głównymi enzymami rozkładającymi AEA i 2-AG są odpowiednio hydrolaza amidowa kwasów tłuszczowych

(FAAH) oraz lipaza monoacylglicerynowa (MAGL). Zahamowanie aktywności specyficznych enzymów degradujących wydaje się nową interesującą strategią w terapii wielu chorób. Poprzez zahamowanie rozkładu endokanabinoidów jesteśmy w stanie selektywnie zwiększać ich poziom i aktywność w miejscach, w których są one aktualnie produkowane (np. podczas stanu zapalnego), unikając jednocześnie efektów ubocznych wynikających z aktywacji receptorów kanabinoidowych w całym organizmie, w szczególności tych zlokalizowanych w mózgu.

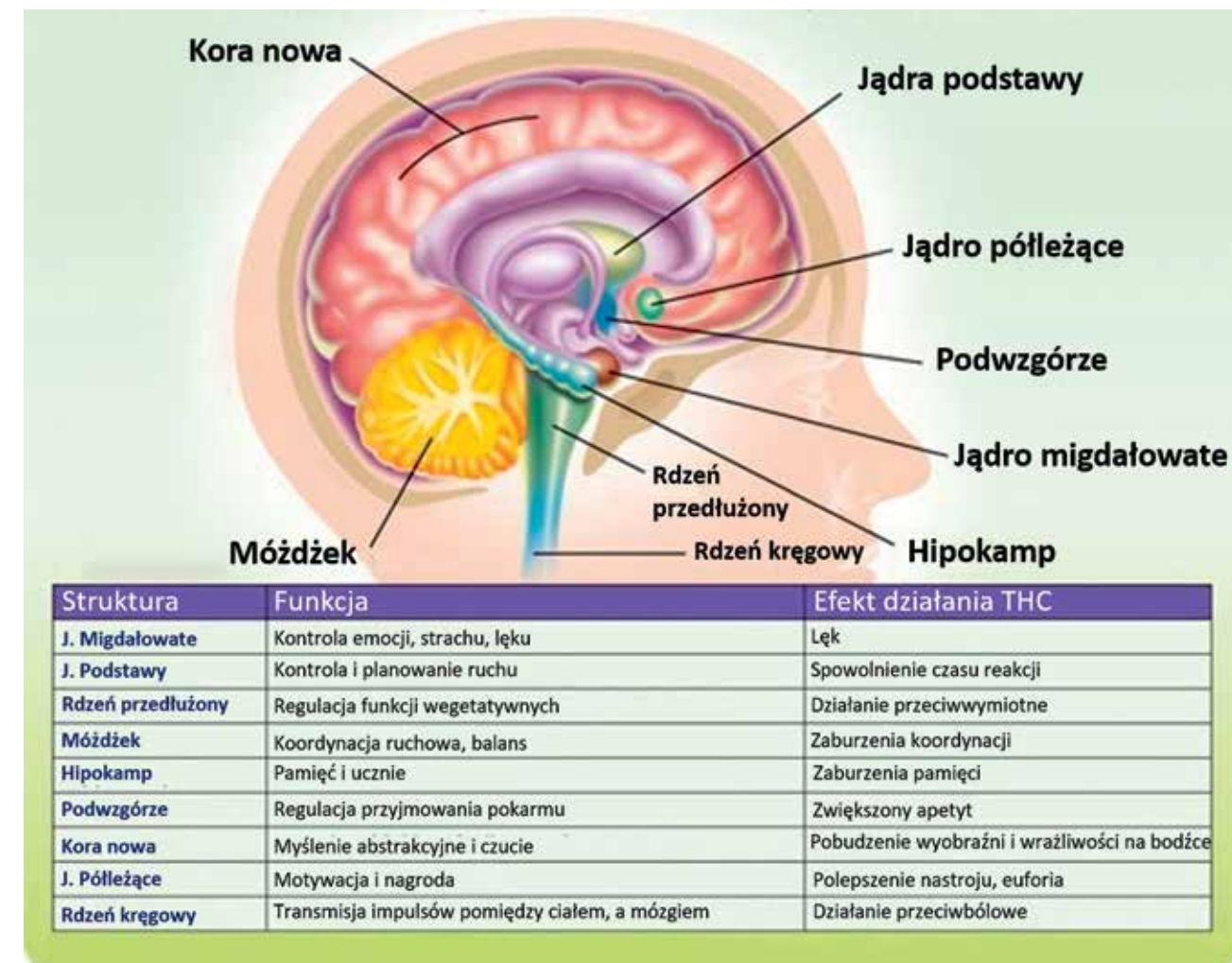
1.3 Receptory kanabinoidowe

Kanabinoidy działają poprzez aktywację specyficznych receptorów błonowych związanych z białkiem G i są zlokalizowane na wewnętrznej (cytozolowej) powierzchni błony. Dotychczas zostały scharakteryzowane dwa typy receptorów kanabinoidowych: CB_1 oraz CB_2 . Ich aktywacja najczęściej prowadzi do hiperpolaryzacji neuronu i zahamowa-

nia wydzielania neuroprzekazników. Za pośrednictwem białek G receptory dla kanabinoidów regulują wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP i wpływają na funkcje kanałów jonowych. Receptory CB_1 znajdują się w wielu strukturach mózgu, m.in. w hipokampie, jądrach podstawy, jądrze migdałowym, korze nowej i podwzgórzu. Ich rozmieszczenie odzwierciedla działanie marihuany, bowiem część z wymienionych struktur odpowiada m.in. za funkcje poznawcze, pamięć, motywację czy też uzależnienie (Ryc. 3). Receptory CB_2 , w odróżnieniu do CB_1 , ulegają ekspresji przede wszystkim w tkankach związanych z układem odpornościowym. W układzie nerwowym występują głównie na komórkach glejowych, ale ostatnie badania potwierdzają ich obecność również w ośrodkowym i autonomicznym układzie nerwowym [30].

1.4 Farmakologia fitokanabinoidów

Rośliny od zawsze były cennym źródłem substancji leczniczych dla człowieka. *Cannabis sativa*



Ryc. 3. Rozmieszczenie receptorów kanabinoidowych w mózgu wraz z pokazaniem funkcji wynikających z ich aktywacji. Zaadoptowano z <http://headsap.scholastic.com/students/the-science-of-marijuana>

dostarczyły nam prawie 100 różnych substancji aktywnych. Kanabinoidami występującymi w największym stężeniu w kwiatostanach *Cannabis sativa* są THC i CBD, odpowiednio w stężeniu ok. 10% i 1% suchej masy [3]. THC wykazuje działanie przeciwwymiotne, stymulujące apetyt, rozluźniające mięśnie, a także przeciwbólowe i przeciwzapalne. W odróżnieniu od powszechnie stosowanych leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), THC jest skutecznym lekiem w terapii bólu neuropatycznego niewywołującym efektów niepożądanych ze strony układu pokarmowego [19].

Kolejną istotną substancją aktywną w konopiach indyjskich jest CBD. Najnowsze badania pokazują, iż CBD może hamować działanie agonistów receptora CB_1 jako jego negatywny allosteryczny modulator. Wiążąc się z receptorem w innym miejscu niż substancja endogenna nie powoduje aktywacji receptora CB_1 , lecz moduluje jego odpowiedź poprzez osłabienie działania endogennego liganda. Wynik ten jest zgodny z funkcjonalnymi badaniami, które pokazują, że CBD jest w stanie osłabiać wiele efektów niepożądanych wywoływanych przez THC, takich jak zaburzenia pamięci, urojenia czy lęk [7].

Szereg innych składników konopi również wykazuje aktywność farmakologiczną. Wśród nich są związki terpenowe, które odpowiadają za zapach konopi. Jednym z takich związków jest β -kariofilen. Jest on pierwszym poznanym kanabinoidem występującym powszechnie w naszej diecie. Oprócz konopi występuje on w dużych ilościach w takich roślinach jak bazylia (*Ocimum basilicum* L.), chmiel (*Humulus* L.), cynamon (*Cinnamomum verum*), pieprz czarny (*Piper nigrum*), goździki czy oregano (*Origanum vulgare*). Wykazano, że β -kariofilen jest agonistą receptorów CB_2 , wykazując w różnych modelach bólu właściwości analgetyczne, neuroprotektoryjne w modelu choroby Parkinsona [23] oraz przeciwnowotworowe w hodowlach komórkowych [8]. Ponadto związek ten nie wywołuje efektów odurzających.

Na uwagę zasługuje fakt, iż związki szeroko rozpowszechnione w świecie roślinnym, a niebędące kanabinoidami, posiadają zdolność oddziaływania z tym układem, np. poprzez hamowanie enzymów degradujących endokanabinoidy. Do grupy tych związków należą m. in. flawonoidy, takie jak biochanina-A, występująca w soi lub kemferol powszechny w wielu roślinach, takich jak jabłka, winogrona czy pomidory. Również korzeń rośliny Maca posiada szereg związków aktywnych nazywanych macamidami, które potrafią bezpośrednio hamować FAAH i wychwyt AEA [10]. Z kolei Pieprz czarny (*Piper*

nigrum), powszechnie używany jako przyprawa, wydaje się aktualnie najbogatszym źródłem dziennego spożycia kanabinoidów w naszej diecie. Oprócz wspomnianego wcześniej β -kariofilenu, pieprz zawiera także alkaloid guinezynę, który hamuje wychwyt AEA, a jego podanie dootrzewnowe jest w stanie wywołać pełną tetradę behawioralnych efektów kanabinoidów u myszy [21].

Alkamidy obecne w roślinach z rodziny Jeżówki (*Echinacea* spp.), ziołach tradycyjnie stosowanych w leczeniu przeziębienia, również wykazują zdolność do aktywacji receptorów CB_2 , modulacji receptorów CB_1 oraz hamowania enzymu FAAH i wychwytu AEA [4, 14]. Ekstrakt z *Echinacea angustifolia* (Ryc. 4) powoduje obniżenie poziomu cytokin prozapalnych IL-6, TNF α i IL-8 we krwi pacjentów [6], a także działa przeciwłękowo [11]. To czy rośliny te wywołują istotne efekty kliniczne u ludzi wymaga dalszych i dokładniejszych badań. Praca wyłącznie z użyciem wyizolowanych i oczyszczonych substancji (które same w sobie wykazują słabe działanie)



Ryc. 4. Jeżówka (*Echinacea* spp.), stosowana często w leczeniu przeziębienia, zawiera alkamidy, które również wykazują zdolność do aktywacji receptorów CB_2 , modulacji receptorów CB_1 oraz hamowania enzymu FAAH i wychwytu AEA. Zdjęcie z archiwum własnego autorów (J. Mlost).

często uniemożliwia zaobserwowanie efektów, które są wywoływane przez mieszanie związków działających synergistycznie poprzez różne cele molekularne. Z drugiej strony, skomplikowany i zróżnicowany skład chemiczny roślin utrudnia formułowanie trafnych wniosków z eksperymentów przeprowadzanych na ekstraktach. Z tego powodu w badaniach farmakologicznych konieczne jest stosowanie wysoce specyficznych substancji, aby móc określić dokładny mechanizm molekularny oraz jego rolę. Takie badania pozwalają nam poznać mechanizmy tłumaczące działanie na organizm leków czy wcześniej już wspomnianych ziół. W dalszej części artykułu chciałibyśmy zwięźle przybliżyć wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych opisujących rolę układu

endokanabinoidowego w transmisji bólu, ze szczególnym uwzględnieniem roli enzymów biorących udział w rozkładzie endokanabinoidów. Omówiona zostanie również rola obwodowych receptorów CB_2 , których aktywacja nie wiąże się z działaniem psychoaktywnym kanabinoidów.

2. Zastosowania konopi w leczeniu bólu

2.1 Rola receptorów kanabinoidowych w szlakach transmisji bólu

Układ endokanabinoidowy znacząco reguluje proces przekazywania informacji nocyceptywnej. Gęstsze rozmieszczenie receptorów CB_1 jest widoczne w okolicach układu nerwowego odpowiedzialnych za przewodzenie i modulację bólu. Receptory kanabinoidowe rozmieszczone są na wszystkich poziomach transmisji bólowej, począwszy od obecności w skórze, przez obwodowe neurony czuciowe, zwoje korzeni grzbietowych (*ang. dorsal root ganglion, DRG*), rdzeń kręgowy, aż do ponadrdzeniowy struktur modulujących ból: wzgórza (*ang. thalamus, TH*) i jądra okołokonarowego (*ang. parabrachial nucleus, PBN*). Wymienione struktury przekazują informacje z rdzenia kręgowego do mózgu - do istoty szarej okółowodociągowej (*ang. periaqueductal gray, PAG*) i do brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego (*ang. rostral ventromedial medulla, RVM*). Receptory kanabinoidowe znajdują się również w jądrze migdałowatym (*ang. amygdala, AMY*) i korze (*ang. cerebral cortex*), które są ponadrdzeniowymi miejscami odbierającymi bodźce nocyceptywne [28]. Aktywacja receptorów CB_1 prowadzi do hamowania pobudliwości neuronalnej, a zatem hamowania przewodnictwa bodźców bólowych [22]. Ich stymulacja w DRG hamuje uwalnianie działającej probólowo substancji P i peptydu związanego z genem kalcytoniny, CGRP (*ang. α -calcitonin gene related peptide, CGRP*) [25]. W rdzeniu kręgowym działanie przeciwbólowe kannabinoidów jest wynikiem pobudzenia przez te związki receptorów pre- i postsynaptycznych CB_1 , zlokalizowanych na neuronach rogów tylnych. Nardzeniowe podanie kanabinoidów wywołuje efekty przeciwbólowe (antynocycpcję) oraz powoduje zahamowanie pronocyceptywnej aktywności neuronów w rdzeniu kręgowym [13].

Strategicznym miejscem modyfikacji bólu jest śródmózgowie i rdzeń przedłużony. Układ połączeń PAG-RVM jest uznawany za główne miejsce działania substancji przeciwbólowych. Obecność dwóch populacji komórek: OFF i ON w RVM powoduje, że wpływ tego układu na odczuwanie bólu jest dwójaki. Komórki OFF są odpowiedzialne za hamowanie

przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym, natomiast komórki ON za nasilanie. Wykazano, że kanabinoidy nasilają aktywność komórek OFF oraz hamują aktywność komórek ON [20]. W mechanizm ten zaangażowane jest presynaptyczne hamowanie wydzielania GABA [32], co odblokowuje neurony pobudzające (głównie glutaminergiczne) i inicjuje antynocycpcję w wyniku aktywacji hamujących dróg zstępujących. Ponadto wykazano, że elektryczna stymulacja PAG wywołuje efekty przeciwbólowe, które są zależne od receptorów kanabinoidowych oraz są związane z uwalnianiem AEA [33]. Podanie bezpośrednio do PAG inhibitorów rozkładu endokanabinoidów także powoduje działanie przeciwbólowe skorelowane z aktywnością komórek OFF w RVM. Kanabinoidy są więc ważnymi mediatorami funkcji przeciwbólowych w zstępujących szlakach modyfikujących ból.

2.2 Rola endogennych kanabinoidów i ich enzymów katabolizujących

Brak obszernej gamy kanabinoidów dostępnych w postaci leków wynika z kilku faktów. Szereg z tych związków wykazuje działania niepożądane, jak np. odurzenie, zaburzenia funkcji lokomotorycznych, zmiany postrzegania, osłabienie koncentracji, euforię, a więc efekty których substancje terapeutyczne powinny być pozbawione. Innym powodem jest fakt, iż układ endokanabinoidowy został poznany stosunkowo niedawno. Badania mające na celu wyjaśnienie funkcjonowania tego układu, a także jego interakcji z innymi systemami, przechodzą obecnie bardzo dynamiczny rozwój. Wśród nowych leków upatruje się związki działające nie bezpośrednio na receptory kanabinoidowe, lecz takie, które będą miały za zadanie hamować enzymy zaangażowane w rozkład endogennych kanabinoidów. Obecnie badana jest duża pula związków, których działanie polega głównie na zahamowaniu aktywności wspomnianych już enzymów FAAH oraz MAGL. Szczególną zaletą tych inhibitorów jest brak efektów ubocznych charakterystycznych dla egzogennych kanabinoidów. Ciekawe wydaje się być również dualistyczne podejście terapeutyczne – tj. jeden związek, który dzieli działanie hamujące enzym odpowiedzialny za degradację endokanabinoidów (np. FAAH) z aktywacją receptora z innego systemu (np. TRPV1, będącego receptorem dla endowanoloidów). Takie podejście terapeutyczne ma na celu jednoczesną aktywację dwóch systemów odpowiedzialnych za hamowanie reakcji bólowej [27].

Jak już wspomniano wcześniej, nadrzędną rolę w mechanizmie hamowania bólu w drogach zstępujących pełni PAG w śródmózgowiu oraz brzuszno-

-dogłówna część rdzenia przedłużonego (RVM). Zaobserwowano, że podskórne podanie chemicznego środka drażniącego wywołuje wzrost poziomu AEA w PAG, a następnie elektryczna stymulacja PAG powoduje efekt przeciwbólowy z jednoczesnym wydzielaniem endokannabinoidów. Co więcej, zaobserwowane zjawiska były niezależne od aktywacji receptorów opioidowych [33]. Wykazano też, że stres uruchamia endogenne mechanizmy antynociceptywne, również polegające na wzroście poziomu AEA. W tym przypadku zaobserwowano, że lokalne podanie do PAG inhibitorów rozkładu endokannabinoidów (zarówno FAAH i MAGL) wzmacnia efekt przeciwbólowy stresu [12].

Działanie układu endokannabinoidowego reguluje i modyfikuje odczuwanie bólu w naszym organizmie i vice versa. Możemy obserwować zmiany w układzie endokannabinoidowym pod wpływem patologicznych zmian związanych z transmisją bólową, np. w wyniku bólu przewlekłego. Uszkodzenie nerwu kulszowego u zwierząt powoduje wzrost poziomu endokannabinoidów w rdzeniu kręgowym, jądrach szwu w rdzeniu przedłużonym oraz układzie PAG-RVM [24]. Dodatkowo w przypadku uszkodzenia nerwu kulszowego dochodzi do zwiększenia ilości CB₁ i CB₂ w rdzeniu kręgowym [15], a badania naszej grupy wykazały również wzrost ekspresji enzymów rozkładających AEA w rdzeniu kręgowym i DRG [18].

Pomimo udowodnionego działania przeciwbólowego inhibitorów FAAH w modelach zwierzęcych, ich zastosowanie kliniczne nie przyniosło dotychczas zadowalających wyników. Jedną z przyczyn może być zdolność innych enzymów, takich jak cyklooksygenaza 2 (COX-2), lipooksygenazy (LOX12 lub LOX15) oraz cytochrom p450, do rozkładu AEA. W wyniku tych reakcji powstają biologicznie aktywne metabolity, które m.in. mogą stymulować procesy zapalne i transmisję bólu. Innym powodem może być zdolność AEA do aktywacji receptorów TRPV1, których aktywacja, poza szczególnymi warunkami, nasila ból.

Przytoczone wyniki badań obrazują jak bardzo złożone i skomplikowane jest działanie układów biologicznych. Wydaje się, że powinniśmy zrewolucjonizować klasyczne podejście współczesnej farmakologii. Aktualny stan wiedzy sugeruje wyższość związków wpływających na więcej niż jeden cel biologiczny, które mogą wykazywać korzystniejszy profil działania, większą skuteczność terapeutyczną oraz mniej działań niepożądanych. Ma to niewątpliwie wpływ na możliwość stosowania niższych dawek w porównaniu ze związkami selektywnymi wobec jednego punktu uchwytu. Najnowsze badania

naszej grupy z użyciem związków AA-5HT oraz OMDM-198, będących jednocześnie inhibitorem FAAH i antagonistą TRPV1 pokazują, że wywołują one silniejszy efekt przeciwbólowy w porównaniu do związków działających na pojedynczy cel molekularny [17]. Takie wyniki badań być może zwrócą znowu uwagę koncernów farmaceutycznych na substancje o złożonym mechanizmie działania (i ich mieszaniny), często występujące w naturalnej formie wykształconej na drodze ewolucji w ciągu wielu tysięcy lat.

2.3 CBD: Mniej znany kanabinoid

Według najnowszej wiedzy marihuana zawiera około 85 kanabinoidów, więc fakt, że opinia publiczna zna tylko jeden z nich: THC, wydaje się być ograniczeniem. CBD jest jak rodzeństwo dla THC, czasem efekty ich działania to współpraca, a czasem sobie przeciwdziałają. Ta mieszanina kanabinoidów: THC z CBD posiada wysoki potencjał terapeutyczny, a na szczególną uwagę zasługują właściwości przeciwbólowe oraz przeciwdrgawkowe CBD. W Polsce jedynym dopuszczonym do użytku preparatem na bazie kanabinoidów jest Sativex. Lek ten jest wskazywany do leczenia spastyczności w SM. Natomiast preparaty takie jak Bediol czy Bedrocan za zgodą Ministerstwa Zdrowia mogą zostać importowane przy wskazaniu padaczki lekoopornej lub gglejaka wielopostaciowego. W USA, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i kilku innych krajach Sativex ma wiele innych wskazań klinicznych, nieograniczających się do leczenia dolegliwości związanych ze stwardnieniem rozsianym (SM). Sativex jest preparatem wykazującym skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego [19]. Sativex nie dość, że jest nietoksyczny, to bardzo dobrze tolerowany oraz wykazuje istotną z punktu widzenia klinicznego dawkozależność. Pozwala to na precyzyjne dobieranie dawki leku dla pacjenta w zależności od stopnia odczuwanego bólu. Dodatkowo Sativex nie wykazuje poważnych efektów ubocznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego [27]. Szereg badań wykazuje również skuteczność tego leku u pacjentów cierpiących na zaawansowaną postać nowotworu, u których wytworzyła się już niewrażliwość na stosowane przeciwbólowo opioidy [16]. Jest on również dedykowany do przeciwdziałania nudnościom i brakowi apetytu towarzyszącym chemioterapii nowotworów. Najnowsze wyniki badań wykazują, że inny lek zawierający wystandaryzowaną dawkę oczyszczonego CBD, Epidolex, skutecznie łagodzi napady związane z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) – rzadką i ciężką postacią dziecięcej padaczki lekoopornej [19]. Stosunkowo łatwa

pozyskiwalność CBD ze źródeł naturalnych, wielotorowe działania terapeutyczne jednocześnie bardzo dobrą tolerancją, ponadto wydajna przyswajalność oraz niskatoksyczność i wyjątkowo mała liczba efektów niepożądanych predestynuje go jako obiecujący preparat w wielu terapiach.

3. Podsumowanie

Naukowcy i lekarze wciąż spierają się o skuteczność medycznego użycia marihuany. Rośnie liczba doniesień o pozytywnych wynikach w leczeniu: astmy (wzrost przepustowości dróg oddechowych), jaskry (obniżenie ciśnienia śródgałkowego), padaczki (zwłaszcza lekoopornej u dzieci), autoimmunologicznych chorób jelita grubego (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna), a także zaburzeń neurologicznych (spastyczność, drgawki), m.in. w stwardnieniu rozsianym i stwardnieniu zanikowym bocznym. Mimo dobrze udokumentowanej skuteczności kanabinoidów w zwalczaniu bólu przewlekłego (przy jednocześnie mniejszych skutkach ubocznych niż morfina czy inne opioidy), leczenie nimi jest wciąż mało dostępne. Lekarze, obawiając się konsekwencji prawnych, nie mogą lub boją się leczyć swoich pacjentów kanabinoidami.

Oblikowane w 1980 roku wyniki badań pierwszych prób klinicznych wykazały, że CBD może być stosowany jako skuteczny lek przeciwpadaczkowy. Ponadto wykazano pozytywny wpływ CBD na wzmocnienie innych, dotychczas stosowanych w klinice leków przeciwpadaczkowych [5]. Mimo tak obiecujących przesłanek, dalsze badania nie doczekały się rychłej kontynuacji, a nadzieje pacjentów cierpiących na padaczkę zostały ostudzone. Kolejne entuzjastyczne wyniki otrzymano 1995 roku, wykazując istotny potencjał terapeutyczny Δ^8 -THC. W badaniach prowadzonych nieprzerwanie ponad 8 miesięcy na grupie dzieci wieku 3–13 lat z nowotworami hematologicznymi, zaobserwowano znaczące złagodzenie skutków ubocznych chemioterapii, np. wymiotów i nudności [2]. Celem medycyny jest – o czym często zapominamy – nie tylko leczenie, ale także ulga

w cierpieniu. Niestety również te badania nie przyczyniły się do podniesienia jakości życia pacjentów onkologicznych. Badania z zastosowaniem jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR), prowadzone przez zespół hiszpańskich naukowców, wykazały skuteczność stosowania kanabinoidów u pacjentów ze złośliwymi nowotworami mózgu. Grupa dr. Manuela Guzmana przeprowadziła pierwsze badanie kliniczne oceniające przeciwnowotworowe działanie THC u pacjentów, którzy nie zareagowali na standardowe metody leczenia. W 2006 roku opublikowano wyniki badań wskazujące, że leczenie przy zastosowaniu THC wiąże się ze znacznie zmniejszoną proliferacją komórek nowotworowych u każdego z badanych pacjentów [9]. Niestety, podobnie jak w przytoczonych powyżej przypadkach, wyniki tych obiecujących badań nie doczekały się kontynuacji, a pacjenci cierpiący na raka mózgu dostępu do nowoczesnych metod leczenia.

Każdego roku na konferencji Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Kanabinoidami (ang. *International Cannabinoid Research Society*, ICRS) naukowcy z całego świata prezentują najnowsze wyniki badań, które wskazują drogę w kierunku nowych strategii leczenia m.in. epilepsji, nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych oraz bólu. Badania układu endokannabinoidowego są obecnie bardzo istotne ze względu na mnogość potencjalnych zastosowań terapeutycznych. Rosnąca liczba doniesień z badań podstawowych oraz mniejszych prób klinicznych dowodzi słuszności stosowania kanabinoidów w leczeniu wielu schorzeń. Należy mieć nadzieję, że większy stan wiedzy przekona większe grono lekarzy oraz polityków do korzyści terapeutycznych związków zawartych w *Cannabis sativa*. Tym samym umożliwi to potrzebującym pacjentom lepszy dostęp do nowoczesnych i skutecznych metod leczenia.

Podziękowania: Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2014/13/B/NZ7/02311 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

Bibliografia:

1. Abel E. L. (1980). Cannabis in the ancient world. In *Marihuana* (pp. 3–35). Springer US.
2. Abrahamov A, Abrahamov A, & Mechoulam R. (1995). An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences*, 56(23–24), 2097–2102.
3. Bruci Z, Papoutsis I, Athanaselis S, et al. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic science international*, 222(1), 40–46.

4. Chicca, A., Raduner, S, Pellati, F, et al. (2009). Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in Echinacea purpurea herbal extracts. *International immunopharmacology*, 9(7), 850–858.
5. Cunha, J, Carlini EA, Pereira AE, et al. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21(3), 175–185.
6. Dall'Acqua S, Perissutti B, Grabnar I, et al. (2015). Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic Echinacea extract formulated in softgel capsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 8–14.
7. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 19–27.
8. Fidyk K, Fiedorowicz A, Strzdała L, Szumny A. (2016). β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer Medicine*.
9. Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, et al. (2006). A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British journal of cancer*, 95(2), 197–203.
10. Hajdu Z, Nicolussi S, Rau M, et al. (2014). Identification of endocannabinoid system-modulating N-alkylamides from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii*. *Journal of natural products*, 77(7), 1663–1669.
11. Haller J, Freund TF, Pelczar KG, et al. (2013). The anxiolytic potential and psychotropic side effects of an echinacea preparation in laboratory animals and healthy volunteers. *Phytotherapy Research*, 27(1), 54–61.
12. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, et al. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 435(7045), 1108–1112.
13. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. (1998). Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55, 212-2. *Neuroscience letters*, 257(3), 119–122.
14. Hohmann J, Rédei D, Forgo P, et al. (2011). Alkamides and a neolignan from Echinacea purpurea roots and the interaction of alkamides with G-protein-coupled cannabinoid receptors. *Phytochemistry*, 72(14), 1848–1853.
15. Ikeda H, Ikegami M, Kai M, Ohsawa M, Kamei J. (2013). Activation of spinal cannabinoid CB 2 receptors inhibits neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuroscience*, 250, 446–454.
16. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*, 39(2), 167–179.
17. Malek N, Kostrzewa M, Makuch W, et al. (2016). The multiplicity of spinal AA-5-HT anti-nociceptive action in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacological research*, 111, 251–263.
18. Malek N, Kucharczyk M, Starowicz K. (2014). Alterations in the anandamide metabolism in the development of neuropathic pain. *BioMed research international*, 2014.
19. McCormick M. (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press.
20. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, 395(6700), 381–383.
21. Nicolussi S, Viveros-Paredes JM, Gachet MS, et al. (2014). Guineensine is a novel inhibitor of endocannabinoid uptake showing cannabimimetic behavioral effects in BALB/c mice. *Pharmacological research*, 80, 52–65.
22. Nowak JZ, Zawilska JB. (2004). *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN.
23. Ojha S, Javed H, Azimullah S, Haque ME (2016). β -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. *Molecular and cellular biochemistry*, 418(1–2), 59–70.
24. Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V, et al. (2007). Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*, 52(2), 415–422.
25. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, de Fonseca FR. (2000). The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(6), 218–224.

26. Robson P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 107–115.
27. Starowicz K, Di Marzo V. (2013). Non-psychotropic analgesic drugs from the endocannabinoid system: “magic bullet” or “multiple-target” strategies?. *European journal of pharmacology*, 716(1), 41–53.
28. Starowicz K, Malek N, Przewlocka B. (2013). Cannabinoid receptors and pain. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 2(3), 121–132.
29. Sugiura T. (2008). Biosynthesis of anandamide and 2-arachidonoylglycerol. In *Cannabinoids and the Brain* (pp. 15–30). Springer US.
30. Sviženská I, Dubový P, Šulcová A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(4), 501–511.
31. Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *Journal of psychoactive drugs*, 13(1), 23–34.
32. Vaughan CW, McGregor IS, Christie MJ. (1999). Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *British journal of pharmacology*, 127(4), 935–940.
33. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(21), 12198–12203.

Jakub Mlost, Magdalena Kostrzewa, Katarzyna Starowicz – Instytut Farmakologii PAN, Zakład Farmakologii Bólu, Pracownia Patofizjologii Bólu, Kraków. **Dr hab. Katarzyna Starowicz**. Email: starow@if-pan.krakow.pl

JAK BARDZO MOŻEMY PODGLĄDAĆ SWÓJ MÓZG I PO CO TO ROBIĆ?

Mariusz Stasiolek (Łódź)



Streszczenie

To, co ukryte, budzi naszą ciekawość. W przypadku mózgu, dość szczelnie zamkniętego w czaszce, zainteresowanie podsyca mnogość jego funkcji. Mózg kieruje naszym ciałem, ale to nie wszystko – sprawia, że czujemy, myślimy, mamy wspomnienia. Jednak to wyrafinowane centrum dowodzenia jest również obiektem wielu problemów zdrowotnych. W takich sytuacjach na arenie pojawić się muszą lekarze, a wśród nich neurologi i neurochirurdzy, których orężem, oprócz szerokiej wiedzy i młoteczka neurologicznego lub skalpela, są badania obrazowe. Sposobów podglądania mózgu jest wiele i coraz więcej – możemy skorzystać z tomografii komputerowej, która w przeciągu kilkunastu sekund pokaże nam wnętrze czaszki. Jeśli potrzebujemy bardziej szczegółowych obrazów i mamy więcej czasu możemy posłużyć się rezonansem magnetycznym. Technika ta pozwala ocenić nie tylko strukturę mózgu, ale również jego czynność (dzięki funkcjonalnemu rezonansowi magnetycznemu) czy też szlaki połączeń pomiędzy poszczególnymi jego obszarami (dzięki traktografii), a nawet skład biochemiczny (dzięki spektroskopii). Toczące się w mózgu procesy, nawet na poziomie molekularnym, możemy również analizować na podstawie wyników badań radioizotopowych (np. PET – pozytonowej tomografii emisyjnej). Wachlarz możliwości ciągle rośnie, a wraz z nim nadzieja na poznanie kolejnych tajemnic ludzkiego mózgu i wykorzystanie tej wiedzy dla dobra człowieka.

Artykuł ten jest ilustrowanym przeglądem wybranych technik diagnostycznych, z jakich korzystamy na co dzień w praktyce klinicznej. W świecie, w którym medycyna coraz intensywniej wkracza w życie przeciętnego człowieka, podstawowa wiedza na ich temat może rozwiać wiele wątpliwości i przygotować do położenia się na ruchomym łóżku wjeżdżającym do środka tuby tomografu czy rezonansu magnetycznego.

Abstract

What is hidden inspires our interest. In the case of the brain, tightly enclosed in the skull, the curiosity is further fueled by the vast array of its function. The brain governs our body, but that's not all – it enables us to feel, think, recall. However, this sophisticated “headquarters” is by itself a target for various health problems. In such a situation there is a place for the doctor on the stage, in particular for neurologist and neurosurgeon and their tools – knowledge and neurological hammer or scalpel, but also neuroimaging. There are many ways to peek into the brain and the number of possibilities is constantly increasing. We can use computed tomography and gain access to the interior of the skull in a matter of minutes. When we need more details and have more time we can engage magnetic resonance imaging (MRI). This technique allows us not only to see the structure of the brain but also its function (functional MRI), pathways connecting particular brain region (tractography) or even the biochemical components of the tissue (spectroscopy). Processes ongoing in the brain can be also analyzed with methods engaging radionuclides (e.g. positron emission tomography, PET). Thanks to the growing spectrum of imaging modalities, we hope to get better insight into the mysteries of the human brain and in consequence find more effective ways of treatment.

The article summarizes in the simple way the neuroimaging techniques used on the everyday basis in the clinical medicine. In the world of fast expanding medical technology intruding into lives of average citizens, such knowledge may help to be ready to enter one of the scanners when indicated.

Co mamy w głowie?

Mózg to niespełna 100 miliardów neuronów, które tworzą misterną sieć bilionów połączeń. A przecież neurony to jedynie ok 10% elementów komórkowych mózgu. Pozostałym, głównie tzw. komórkom glejowym, jeszcze do niedawna przypisywano funkcję pomocniczą (m.in. podporową, odżywczą, obronną). Dzisiaj już wiemy, że tworzą one gigantyczną sieć regulacyjną, wchodząc w niezliczone interakcje z siecią połączeń neuronalnych. Całość obrazu komplikują dodatkowo różne rodzaje połączeń między neuronami (synaps) i innymi komórkami, a także ogromna liczba substancji służących do przekazania sygnału (tzw. neuroprzekazników) – każda związana z innym efektem, trwałością działania, różną zdolnością do oddziaływania na poszczególne komórki i współgrania z innymi neuroprzekaznikami. Wszystko to sprawia, że pojedynczy neuron nic nie znaczy – jest, ujmując temat obrazowo, jak odosobniona mrówka. Tymczasem mózg można porównać do ogromnego mrowiska, gdzie nieustannie coś się dzieje, gdzie panują żywe interakcje i gdzie podział funkcji jest określony, ale zachowana jest pewna plastyczność, dająca zdolność do reakcji na sytuacje nadzwyczajne. W bardzo dużym uproszczeniu – neurony odpowiedzialne za te same zadania również grupują się w osobne struktury, np. hipokampy są związane z tworzeniem pamięci; ciała migdałowe odpowiadają za emocje sterując układem „nagrody i kary”; z kolei substancja czarna i jądro ogoniaste razem

z mózdzkiem kontrolują płynność naszych ruchów. Jednakże pomimo tego, że każdy z nas dysponuje mózgiem ukształtowanym według bardzo zbliżonego planu, to ze względu na nieskończenie wielką ilość możliwych połączeń, nie ma na świecie dwóch ludzi o identycznych mózgach. Tym samym każdy z nas nosi wewnątrz czaszki wyjątkowy i niewyobrażalnie skomplikowany biomechanizm. Co więcej, ponieważ nasz mózg kształtuje się jeszcze długo po urodzeniu – aż do dorosłości, możemy powiedzieć, że jest to mechanizm w pewnym sensie „uszyty na miarę”. Niestety, doświadczenie wskazuje, że im coś bardziej skomplikowane, tym łatwiej może się zepsuć i tym trudniej znaleźć miejsce usterki.

Dlaczego lekarz musi być też detektywem?

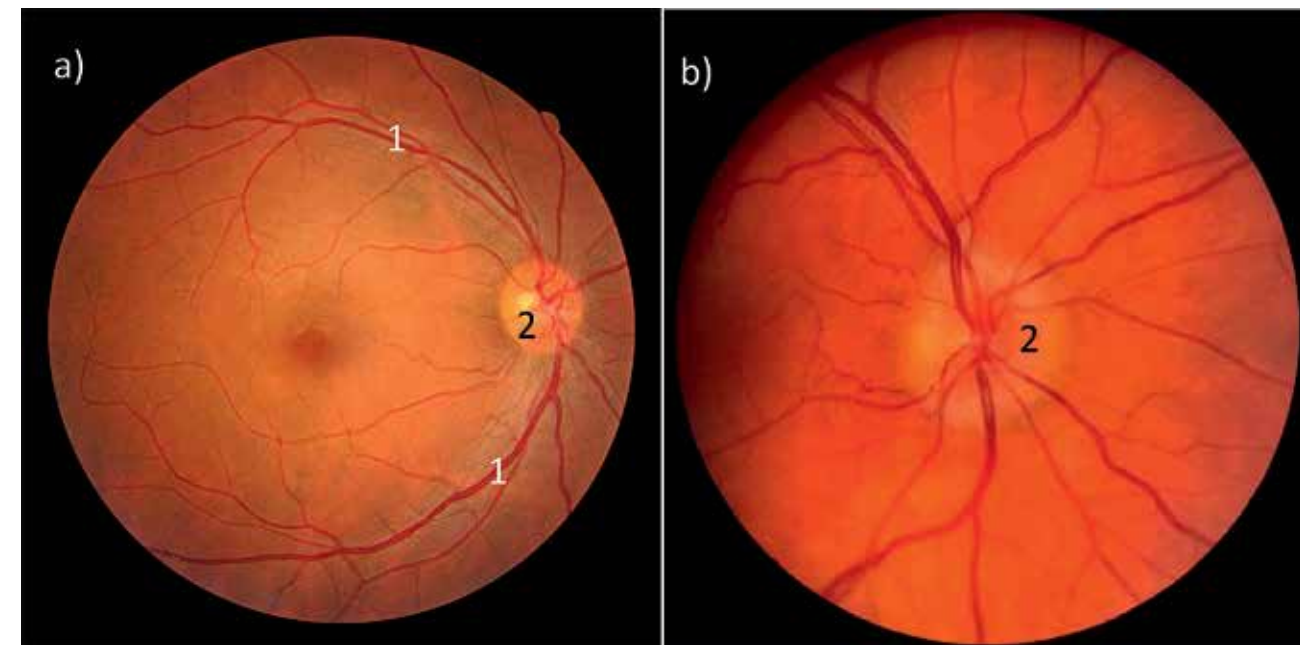
Nowotwory, udary, choroby zapalne, zaburzenia przemiany materii, deficyty związane ze stopniowym obumieraniem komórek mózgu (neurodegeneracja), jak i wiele innych chorób często o nieznanej przyczynie i mechanizmach, tworzą szeroki wachlarz patologii, z jakimi spotykamy się w codziennej praktyce na oddziale neurologii. Jak postępujemy z takimi pacjentami? Przypomina to trochę pracę detektywa. Pamiętać jednak trzeba, że jest to „gra” o najwyższą stawkę – ludzkie życie i zdrowie. Na początku dochodzenia najważniejszy jest wywiad lekarski, czyli opowieść pacjenta o jego własnej chorobie. Czasami musimy bazować na relacji najbliższych, a nawet przypadkowych obserwatorów, ponieważ niektórzy

pacjenci trafiają do szpitala w stanie uniemożliwiającym komunikację. Podobnie jak przy każdego rodzaju relacjach, uzyskany wywiad chorobowy może zawierać wiele subiektywnych opinii i interpretacji zdarzeń. Dlatego zawsze staramy się poszukiwać obiektywnych czynników – „dowodów” przybliżających nas do rozpoznania „sprawcy” choroby. Już badanie neurologiczne, obejmujące zestaw zadań wykonywanych przez pacjenta oraz testów pozwalających na ocenę automatycznych reakcji organizmu na różnego rodzaju bodźce (w tym np. znane wszystkim pukanie młoteczkiem neurologicznym w kolano, a właściwie ścięgno mięśnia czworogłowego uda), pozwala nam na wykrycie dużej liczby potencjalnych nieprawidłowości. A skorelowanie wyników badania z informacjami z wywiadu w istotnej części przypadków pozwala na wstępne określenie, czy w ogóle (?) a jeżeli tak – to której części układu nerwowego choroba dotyczy. Pozostają jeszcze pytania o szczegółową lokalizację zaburzeń, ich rozległość, rodzaj i ewentualny związek z innymi nieprawidłowościami, często dotyczącymi narządów, które w powszechnym mniemaniu nic wspólnego z układem nerwowym

wskazać sprawcę. Zakres badań dodatkowych jest obecnie bardzo szeroki i trzeba je dobierać zgodnie z informacjami uzyskanymi na wcześniejszych etapach. W obecnych czasach obok oznaczeń rozmaitych parametrów we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, a także badań elektrofizjologicznych, coraz większą rolę pełni diagnostyka obrazowa.

Mózg pod lupą

Pomijając wczesne etapy rozwoju, mózg człowieka znajduje się w zamkniętej kostnej puszcze, jaką stanowi czaszka. W takim razie czy możemy, oczywiście bez interwencji neurochirurgicznej, zobaczyć mózg gołym okiem? Zdecydowanie nie, ale okiem uzbrojonym w oftalmoskop jak najbardziej. Oftalmoskop jest narzędziem stanowiącym miniaturowe połączenie pomiędzy latarką i lunetą. Dzięki niemu możemy przez rozszerzoną źrenicę zajrzeć do wnętrza gałki ocznej, żeby obejrzeć jej dno, które wyściela siatkówka. Z embriologicznego punktu widzenia siatkówka jest wypustką mózgu, która zachowuje z nim bezpośrednią łączność za pośrednictwem długiego nerwu wzro-

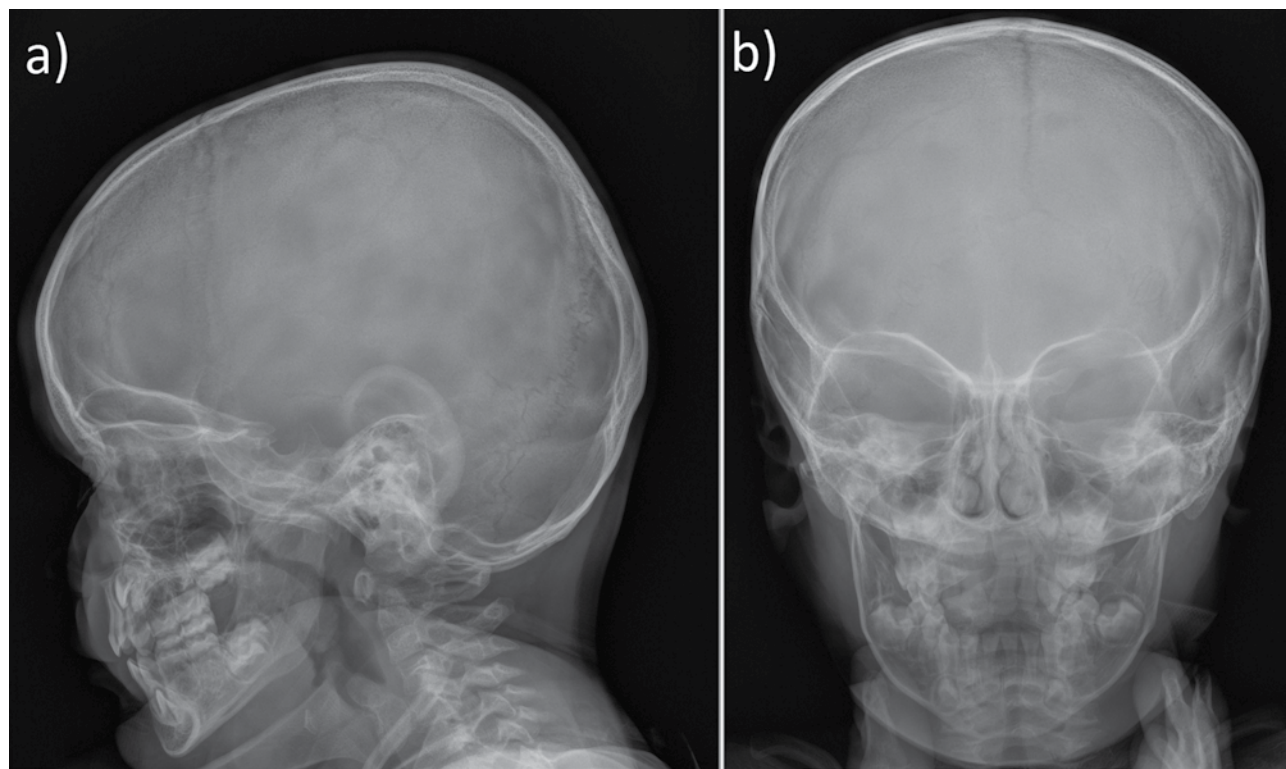


Ryc. 1. Dno oka widziane w badaniu oftalmoskopowym. a) Obraz prawidłowy, gdzie naczynia (1) rozchodzą się promieniście od tarczy nerwu wzrokowego (2). b) Tarcza zastoinowa, z uniesioną i obrzękniętą tarczą nerwu wzrokowego (2).

i mózgiem w szczególności nie mają. Rzadkie są sytuacje, kiedy po tych dwóch etapach „medycznego śledztwa” mamy pewność rozwiązania problemu. Najczęściej udaje się stworzyć „listę podejrzanych”, nazywaną fachowo „listą rozpoznań różnicowych”. Proces różnicowania opiera się na dalszych, coraz bardziej szczegółowych badaniach, mających potwierdzić albo wykluczyć daną chorobę i ostatecznie

kowego. Rycina 1a przedstawia prawidłowy obraz dna oka, na którym widzimy rozchodzące się promieniście naczynia przebiegające przez siatkówkę (1) oraz miejsce powstawania nerwu wzrokowego (2) (tzw. tarcza nerwu wzrokowego). Jest wiele informacji, które okulista może odczytać z obrazu siatkówki. Jedną z najistotniejszych dla neurologa jest poszukiwanie oznak wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego,

który może być wynikiem urazu, krwawienia śródczaszkowego, albo np. guza utrudniającego krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego. Wzrost ciśnienia objawia się poprzez powstanie tzw. „tarczy zastoinowej”. To określenie dotyczy obrzęku tarczy nerwu wzrokowego związanego z utrudnionym odpływem krwi żylnej (Ryc. 1b). Tarcza zastoinowa jest tylko objawem, więc szybko musimy ustalić jej przyczynę i wdrożyć odpowiednie postępowanie. W przeciwnym razie wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może w krótkim czasie nieodwracalnie uszkodzić mózg, a nawet doprowadzić do śmierci pacjenta. Na szczęście mamy więcej możliwości podglądania mózgu niż tylko przez dziurkę od klucza, jaką jest żrenica oka.



Ryc. 2. Zdjęcie AP (a) i boczne (b) prawidłowej czaszki dziecka. Mózgowie jest niewidoczne.

Promienie X

Od 1895 roku, kiedy to Wilhelm Röntgen opublikował pracę dotyczącą promieniowania X, medycyna dokonała wielkiego skoku technologicznego. Jednak nie bez powodu ten wielki naukowiec otrzymał pierwszą w historii Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki (1901 rok). Z jego odkrycia korzystamy do dzisiaj, każdego dnia, wykonując zdjęcia rentgenowskie i tomografie komputerowe. Promieniowanie X to fale elektromagnetyczne wysyłane przez lampę rentgenowską, których nie widzimy gołym okiem, ale przenikają one przez nasze ciało i mogą zostać

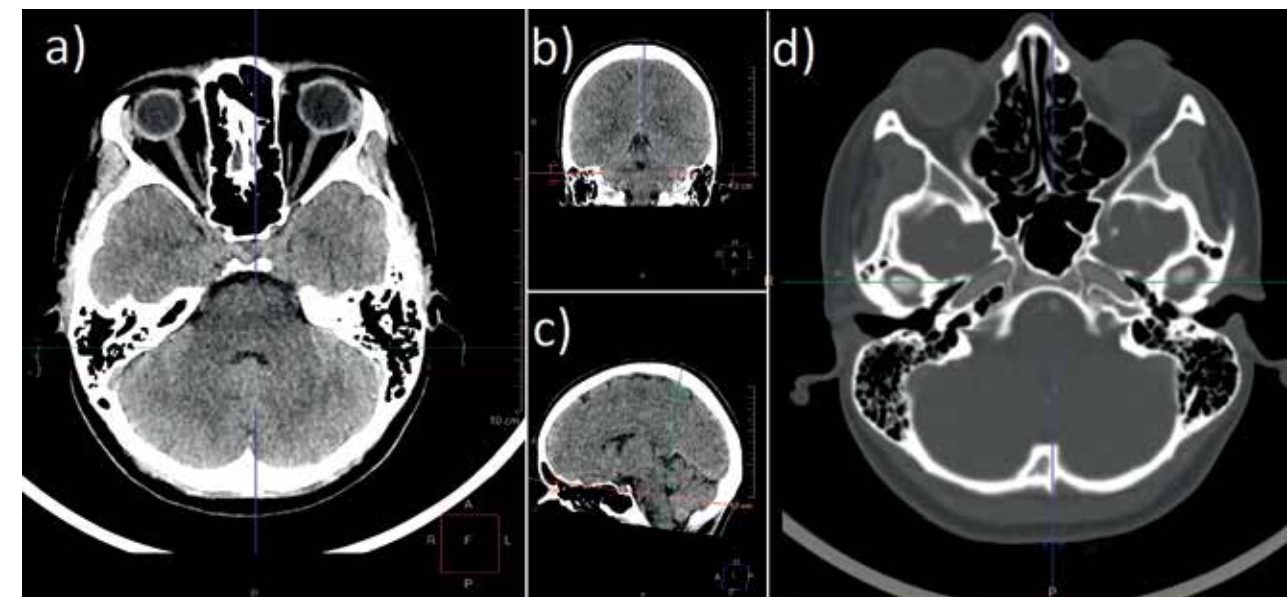
odczytane przez specjalne detektory. Głównym zastosowaniem tego promieniowania jest ocena struktur kostnych, natomiast pozostałe tkanki, takie jak mięśnie, tłuszcz czy tkanka nerwowa, są widoczne znacznie gorzej. W takim razie czy możemy podejrzeć mózg przy pomocy promieni X? Wykonanie pojedynczego zdjęcia rentgenowskiego czaszki, niezależnie czy w projekcji przód-tył (tzw. zdjęcie AP, Ryc. 2a) czy z profilu (tzw. zdjęcie boczne, Ryc. 2b) nic nam nie powie na temat mózgu. Tutaj musimy posłużyć się tomografią komputerową. Jest to badanie, w którym pacjent leży na specjalnym ruchomym łóżku i wjeżdża głową do wnętrza (pierścienia) tomografu. W tym samym czasie lampa rentgenowska obraca się bardzo szybko wokół głowy pacjenta i robi serię

zdjęć odbieranych przez ruchomy detektor. Wykonanie zdjęć z różnych stron sprawia, że obróbka komputerowa pozwala na odtworzenie zarysów struktur mózgu pochłaniających z różną intensywnością promieniowanie rentgenowskie (Ryc. 3).

Chciałbym tutaj podkreślić, że tomografia komputerowa, jak każde badanie obrazowe, ma swoje dobre i złe strony. Promieniowanie X nie jest obojętne dla organizmu i ma potwierdzone działanie mutagenne, dlatego nie powinniśmy używać go bez wyraźnych wskazań. Jednak w przeciwieństwie do innych metod pozwala w mgnieniu oka stwierdzić lub wykluczyć wiele z procesów odbywających się

wewnątrz czaszki. Średni czas skanowania mózgu to zaledwie kilkadziesiąt sekund. Dlatego, wracając do naszego pacjenta z tarczą zastoinową i podejrzeniem wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, może to być idealne badanie, aby szybko postawić diagnozę i zacząć działać. Dodatkowo w badaniu tomografii komputerowej można zastosować środek kontrastowy, który jest podawany do żyły i napływa do mózgu z krwią. Dzięki temu idealnie może zobaczyć nie tylko przebieg naczyń i ocenić czy nie doszło do ich uszkodzenia, ale również możemy poszukiwać części mózgu, do których krew nie dopływa prawidłowo. Ponadto dzięki najnowszym technologiom możemy tworzyć trójwymiarowe modele naczyń zaopatrujących mózg (Ryc. 4).

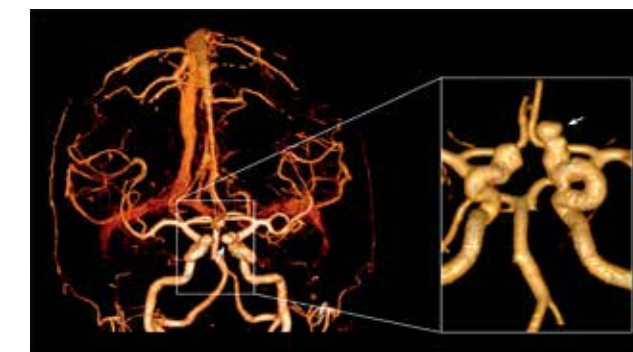
inne. Tutaj mamy do czynienia z bardzo silnym magnese, generującym pole magnetyczne do 100 000 razy silniejsze niż pole magnetyczne Ziemi. Kiedy pacjent wjeżdża do wnętrza tego magnesu, następuje uporządkowanie ruchu elektronów w atomach ludzkiego ciała. Następnie w kontrolowany sposób, przy pomocy fali radiowej, wybijamy elektrony z położenia równowagi, a później odbieramy sygnał zwrotny, jaki wysyłają powracając do położenia wyjściowego. Pomimo dość skomplikowanych zagadnień fizycznych leżących u podstawy działania rezonansu magnetycznego, należy wiedzieć, że jest to badanie całkowicie nieinwazyjne – bez narażenia pacjenta na szkodliwe promieniowanie. Jego mankamentem jest długi czas trwania. Jak wspomniano wcześniej zbadanie mózgu przy pomocy tomografii kompute-



Ryc. 3. Obrazy z tomografii komputerowej pokazujące mózgowie w trzech prostopadłych przekrojach: poprzecznym (a), czołowym (b) i strzałkowym (c). d) Specjalnie wykonana rekonstrukcja, która pozwala obejrzeć kości w najdrobniejszych szczegółach.

We wnętrzu wielkiego magnesu

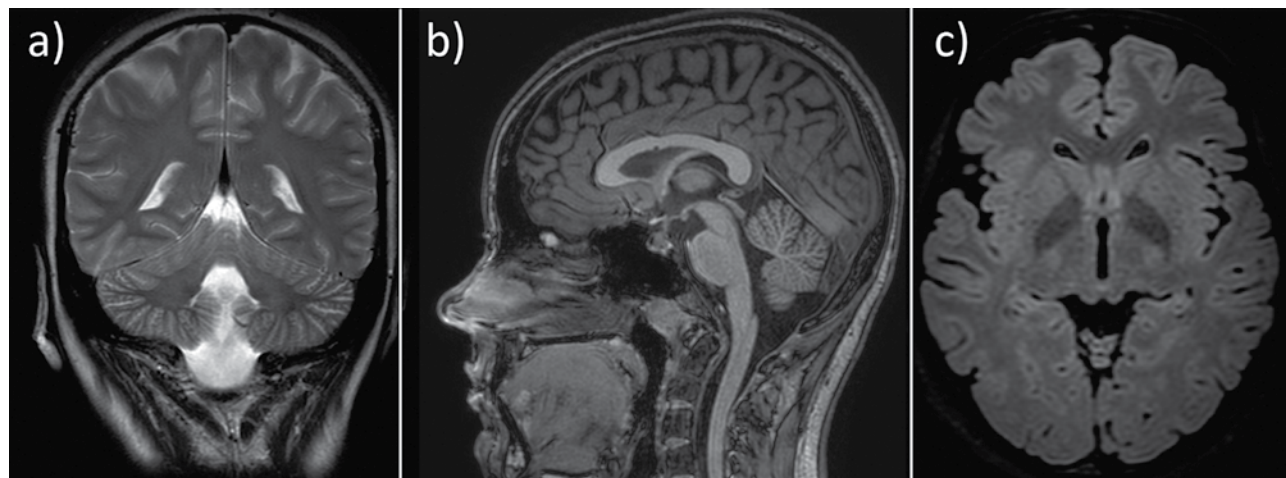
Zapewne wielu czytelników, widząc obrazy pochodzące z tomografii komputerowej, doszło do wniosku, że ich rozdzielczość pozostawia wiele do życzenia, a ich ocena przypomina raczej poszukiwanie innego odcienia szarego w szarym. Możliwe, że twórcy obrazowania przy pomocy rezonansu magnetycznego doszli do podobnych wniosków. Od lat 70. XX w. zaczęli prowadzić intensywne badania, które na początku ósmej dekady XX wieku zaprowadziły technikę rezonansu magnetycznego na pierwszy front diagnostyki obrazowej mózgu. Technika ta cały czas się rozwija, jednak jej kluczowe założenia pozostają niezmiennie. Z zewnątrz skaner rezonansu magnetycznego wygląda bardzo podobnie do tomografu komputerowego, jednak jego działanie jest zupełnie



Ryc. 4. Trójwymiarowy model naczyń mózgu stworzony na podstawie badania tomografii komputerowej z kontrastem. Powiększony biały kwadrat pokazuje koło tętnicze Willisa, a strzałka wskazuje na tętniaka w obrębie lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej.

rowej zajmuje kilkadziesiąt sekund. Aby dokonać tego samego przy pomocy rezonansu magnetycznego potrzebujemy ponad 30 minut. Co więcej, musi to

być 30 minut, które pacjent spędzi bez poruszania głową. W przeciwnym razie powstają artefakty, które utrudniają lub nawet uniemożliwiają ocenę. Czy zatem gra jest warta świeczki? Kiedy zobaczymy jak ta świeczka oświeca szczegóły budowy mózgu zrozumimy, że odpowiedź brzmi „tak” (Ryc. 5). Wartość diagnostyczna pozyskiwanych informacji jest na tyle duża i istotna dla zdrowia, że celem wykonania badania niejednokrotnie pacjentów znieczula się anestetycznie – dotyczy to zwłaszcza małych dzieci. Jednak obrazy mózgu o znakomitej rozdzielczości to nie wszystko, co oferuje nam rezonans magnetyczny. Poniżej przedstawiono kilka najciekawszych rozwiązań, które pozwalają podglądać mózg w jeszcze bardziej wyrafinowany sposób.



Ryc. 5. Obrazy mózgu w rezonansie magnetycznym w trzech prostopadłych przekrojach: czołowym (a), strzałkowym (b) i poprzecznym (c).

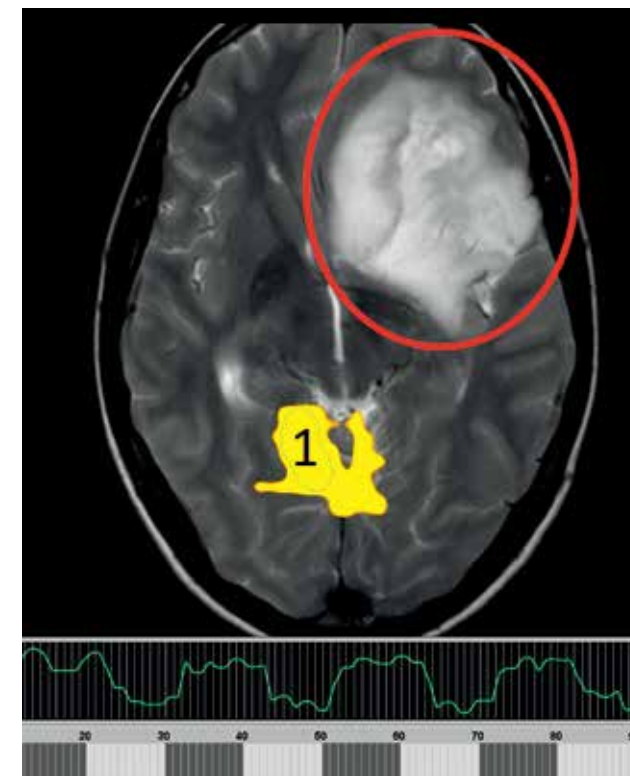
Funkcjonalny rezonans magnetyczny

Największym skupieniem ciał komórek nerwowych (istoty szarej) jest kora mózgu, która pokrywa jego powierzchnię. Istnieją specyficzne obszary kory mózgowej odpowiedzialne za określone zadania np. w zakręcie przedśrodkowym znajduje się kora ruchowa, która zawiaduje czynnościami ruchowymi; z kolei w korze pokrywającej okolice bruzdy ostrogowej znajduje się kora wzrokowa, odpowiedzialna za odbieranie i przetwarzanie bodźców wzrokowych. Do prawidłowego funkcjonowania tkanki nerwowej potrzeba stosunkowo dużo krwi bogatej w tlen i substancje odżywcze. Z tego powodu, pomimo że mózg waży średnio tylko 1,5 kg, przepływa przez niego około 20% krwi pompowanej przez serce przy każdym skurczu. Dystrybucja tej krwi nie jest równomierna – tutaj podział następuje według zapotrzebowania, czyli te części istoty szarej, które pracują ciężiej dostają więcej krwi. Jest to różnica raczej niewielka,

wynosząca zaledwie 4–5%, ale dzięki technice obrazowania BOLD (ang. blood oxygen level dependent) możemy te różnice wykryć przy pomocy rezonansu magnetycznego. Badanie, które na to pozwala nazywa się funkcjonalnym rezonansem magnetycznym i polega na tym, że pacjent znajdujący się wewnątrz skanera rezonansu magnetycznego ma wykonywać określone zadanie np. ruszać palcami, wymieniać w pamięci słowa na literę M albo odejmować w pamięci liczbę 7 zaczynając od 100 (100...93...84... itd.). Podczas wykonywania tych czynności obserwujemy, jak zmienia się przepływ przez poszczególne części kory mózgu i tworzymy kolorową mapę pokazującą miejsca odpowiedzialne za poszczególne funkcje. Pytanie brzmi, do czego w medycynie potrzeba jest taka kolorowa mapa? W codziennej

praktyce lekarskiej najczęściej używają jej neurochirurdzy [1, 2]. Wyobraźmy sobie pacjenta z guzem mózgu (jak na rycinie 6), u którego planowany jest zabieg operacyjny. Żeby dostać się do guza trzeba wybrać odpowiednią drogę. Kierując się stworzoną mapą można próbować ominąć najważniejsze obszary kory mózgu i zminimalizować u pacjenta dodatkowe deficyty czynnościowe wynikające z techniki operacyjnej. Jest to jedynie prosty przykład wykorzystania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, jednak potencjał tej metody jest znacznie większy, o czym świadczą liczne badania prowadzone przy jego użyciu. Zastosowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego pozwoliło na przykład uwidocznienie pozytywne zmiany w działaniu mózgu, jakie powstają pod wpływem przyjmowania leków przeciwdepresyjnych wśród osób cierpiących na depresję [3]. Zaobserwowano również jak zmienia się funkcjonowanie mózgu osób uzależnionych od narkotyków [4]. I to co budzi w naszym starzejącym się społeczeństwie

duże zainteresowanie i emocje - funkcjonalny rezonans magnetyczny znalazł zastosowanie w badaniach nad markerami różnicującymi łagodne zaburzenia poznawcze od choroby Alzheimera [5]. Przyjmuje się, że pierwsza z tych chorób jest wstępem do choroby Alzheimera, a wczesne wykrycie łagodnych zaburzeń poznawczych może ułatwić prace nad lekami spowalniającymi przebieg choroby. Podsumowując, zastosowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycz-



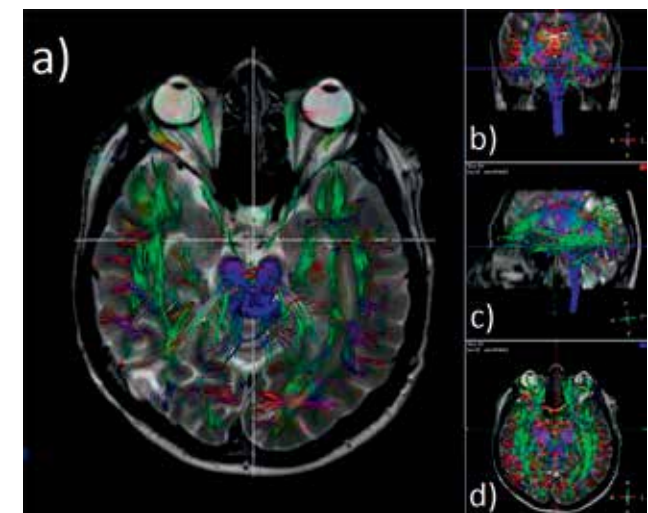
Ryc. 6. Obrazy z funkcjonalnego rezonansu magnetycznego pokazujące pobudzenie kory wzrokowej (żółta plama oznaczona cyfrą 1), przy występowaniu dużego guza w płacie czołowym i ciemieniowym lewej półkuli mózgu (guz otoczony czerwoną elipsą).

nego pozwala nam ocenić jak działają poszczególne obszary mózgu i stworzyć mapę pokazującą ich lokalizację. Jednak, tak jak to zaznaczono na wstępie, siła naszego mózgu bierze się z sieci połączeń. I tutaj rezonans magnetyczny po raz kolejny daje nam bardzo ciekawą perspektywę podglądania mózgu.

Traktografia

Istnieje wiele typów komórek nerwowych, ale w klasycznej, uproszczonej postaci możemy założyć, że ciało komórki nerwowej ma liczne, krótkie wypustki (dendryty) i pojedynczą długą wypustkę (akson). To właśnie akson działa jak długi kabel telefoniczny, który łączy odległe rejony mózgu. Jednak na jego drodze może stać przeszkoda, np. guz, albo może zostać uszkodzony przez zmiany zapalne, jakie

występują np. w stwardnieniu rozsianym. I wtedy, pomimo prawidłowego działania ośrodków istoty szarej, informacja nie jest przekazywana lub jest nieefektywnie przekazywana do odpowiednich punktów docelowych. Do czego tutaj możemy wykorzystać rezonans magnetyczny? Aksony, podobnie jak kable telefoniczne, są otoczone warstwą izolatora – mieliny. Mielina jest osłonką białkowo-lipidową, co powoduje, że woda otaczająca aksony nie może się przemieszczać swobodnie, tylko musi odnajdować drogę pomiędzy hydrofobowymi sznurami aksonów owiniętych w mielinę. Tym samym ruchy dyfuzyjne wody są zaburzone – dyfuzja nie jest swobodna. Dzięki rezonansowi magnetycznemu, a dokładniej technice obrazowania tensora dyfuzji, możemy ocenić te zaburzenia i określić, w jakim kierunku przebiegają aksony i co ze sobą łączą. Ostatecznym produktem traktografii są „barwne pióropusze”, będące odwzorowaniem dróg nerwowych (Ryc 7). Z tej techniki ponownie skorzystać mogą neurochirurdzy, aby dowiedzieć się czy zmiana guzowata jedynie rozsuwa bardzo istotne drogi przewodnictwa, czy też nacieka je i uszkadza [6, 7]. Taka wiedza może zmienić postępowanie operacyjne i pomaga określić rokowanie co do stanu neurologicznego pacjenta. Traktografia pozwoliła również zobrazować i dzięki temu lepiej zrozumieć



Ryc. 7. Obrazy z traktografii pokazujące drogi nerwowe w postaci kolorowych nitek. Mózg widoczny w trzech prostopadłych przekrojach: poprzecznym (a i d), czołowym (b) i strzałkowym (c).

stopień zaniku aksonów u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, u których część neuronów ulega uszkodzeniu we wczesnym okresie rozwoju [8]. Ponadto dane z traktografii mogą posłużyć jako kolejny marker choroby Alzheimera. Wykazano, że wraz z postępem choroby zanikają włókna dochodzące do hipokampów, wzgórz i ciał migdałowych. Tym samym mamy kolejne narzędzie, które może pomóc

w uchwyceniu wczesnych, być może istotnych z punktu widzenia terapii etapów choroby [9, 10].

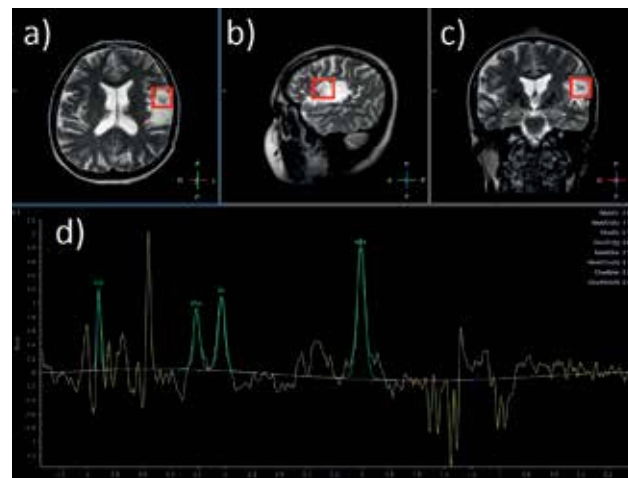
W pierwszej części przedstawiono, w jaki sposób można podglądać budowę i częściowo funkcję mózgu przy pomocy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Trzeba jednak pamiętać, że pomimo znacznego zaawansowania tych technik nadal bez odpowiedzi pozostaje wiele pytań na temat procesów zachodzących w mózgu. Złożoność tego problemu uwypuklają badania spektroskopii rezonansu magnetycznego.

Biochemia mózgu

Tak jak to zaznaczono wcześniej, przekazywanie sygnałów między neuronami odbywa się za pomocą szeregu zróżnicowanych neuroprzekazników. Poszczególne grupy neuronów mogą posługiwać się różnymi zestawami neuroprzekazników, a te ostatnie mogą działać aktywująco lub hamująco, a na dodatek wzmacniać albo osłabiać efekt wywierany przez inne cząsteczki z tej grupy. Tego typu procesy ze zrozumiałych względów są bardzo trudnym obiektem obrazowania. Próby oceny wspomnianych interakcji na poziomie biochemicznym prowadzi się z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego. Jest to technika rezonansowa opierająca się na założeniu, że różne substancje chemiczne będą wysyłały odmienny sygnał w polu magnetycznym aparatu. Tym samym oceniając dany rejon mózgu uzyskujemy widmo sygnału, na którym naniesione są piki takich istotnych biologicznie substancji jak cholina, kreatynina, glutamina i wiele innych (Ryc 8). Pik jest miejscem na osi „x” przypisanym do sygnału danej substancji chemicznej, a im jest tej substancji więcej, tym pik jest wyższy. Do tej pory powstały tysiące badań dotyczących spektroskopii, gdzie m.in. oceniano odmienności w składzie biochemicznym pomiędzy różnymi guzami mózgu [11], analizowano wpływ podawania leków na różne obszary mózgu pacjentów z chorobami psychicznymi [12] czy poszukiwano kolejnych biomarkerów choroby Alzheimera [13].

Rezonans magnetyczny to nie jedyna technika, która pozwala nam „ogłądać” procesy biochemiczne w mózgu. Możemy posłużyć się również technikami radioizotopowymi, takimi jak pozytronowa tomografia emisyjna (ang.: *positron emission tomography*, PET). Można powiedzieć, że w założeniu PET jest odwrotnością tomografii komputerowej. W tomografii komputerowej wysyłamy promieniowanie z zewnętrznego źródła (lampy rentgenowskiej). W badaniu PET podajemy pacjentowi radiofarmaceutyk, np. glukozę znakowaną izotopem fluoru, i odbieramy sygnał

emitowany przez obszary organizmu, w których radiofarmaceutyk się gromadzi. Ponieważ wiele procesów patologicznych, takich jak np. nowotwory, jest związane z rosnącym metabolizmem glukozy, znakowana radioizotopem cząsteczka gromadzi się w większym stopniu w miejscu guza. Rozpadające się atomy fluoru będą ostatecznie prowadzić do emisji dwóch fotonów, które wychwycone przez detektory, wskażą miejsce patologii. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że dawka radiofarmaceutyku jest minimalna, okres jego półtrwania krótki, wydalanie z organizmu szybkie, a generowana energia tak niewielka, że badanie



Ryc. 8. Obrazy ze spektroskopii, gdzie na obrazach mózgu w trzech prostopadłych przekrojach czerwonym kwadratem oznaczono miejsce guza (biały obszar), którego skład biochemiczny oznaczono. Część d) przedstawia widmo substancji biochemicznych z oznaczonymi pikami kreatyniny (Cr i Cr2), choliny (Cho) i N-acetylo-asparaginianu (NAA).

PET jest uważane za bardzo bezpieczne. Badania radioizotopowe nie ograniczają się tylko do onkologii, a podawane radiofarmaceutyki mogą być bardziej specyficzne. Idealnym przykładem jest wymieniona kilkakrotnie choroba Alzheimera [14, 15]. W przebiegu tej choroby dochodzi do odkładania się w mózgu złogów nieprawidłowych białek: beta-amyloidu i konglomeratów białka tau. Możliwe jest opracowanie przeciwciał znakowanych radioizotopami, które po podaniu do organizmu będą łączyły się z tymi substancjami, pasując do nich jak klucz do zamka. Możemy w ten sposób zyskać nie tylko bardzo czuły marker obecności złogów, ale potencjalnie sposób na ocenę stopnia zaawansowania choroby Alzheimera.

Obie wymienione techniki badawcze (spektroskopia i PET) pogłębiają nasze możliwości przyżyciowej oceny skomplikowanych procesów biochemicznych toczących się w mózgu. Ten obszar obrazowania wymaga jednak dalszego intensywnego rozwoju.

Podsumowanie

Artykuł w przekrojowy i uproszczony sposób dotyka najważniejszych zagadnień dotyczących diagnostyki obrazowej mózgu. Możliwości są duże i cały czas rosną wraz z rozwojem wiedzy i technologii medycznych. Mimo to wydaje się, że ciągle stawiamy więcej pytań niż znajdujemy odpowiedzi. Bez wątpienia jednak diagnostyka obrazowa stanowi jeden z najważniejszych kierunków rozwoju współczesnej medycyny.

Podziękowanie

Współczesna medycyna osiągnęła poziom złożoności, w którym sukces nie jest możliwy bez współpracy ludzi specjalizujących się w jej różnych obszarach. Ani ten artykuł ani wiele innych ciekawych i wartościowych rzeczy nie powstałoby bez wspaniałych radiologów, z którymi mam zaszczyt współpracować: Michała Podgórskiego i Piotra Grzelaka.

Bibliografia

- Altman NR, Bernal B (2015) Pediatric applications of functional magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 45:382–396. doi: 10.1007/s00247-015-3365-1
- Coburger J, Karhu J, Bittl M, Hopf NJ (2012) First preoperative functional mapping via navigated transcranial magnetic stimulation in a 3-year-old boy. *J Neurosurg Pediatr* 9:660–4. doi: 10.3171/2012.2.PEDS11426
- Gudayol-Ferré E, Peró-Cebollero M, González-Garrido AA, Guàrdia-Olmos J (2015) Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. doi: 10.3389/fnhum.2015.00582
- London ED, Kohno M, Morales AM, Ballard ME (2015) Chronic methamphetamine abuse and corticostriatal deficits revealed by neuroimaging. *Brain Res* 1628:174–185. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.044
- Terry DP, Sabatinelli D, Puente AN, et al (2015) A Meta-Analysis of fMRI Activation Differences during Episodic Memory in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Neuroimaging* 25:849–860. doi: 10.1111/jon.12266
- D'Andrea G, Trillo' G, Picotti V, Raco A (2017) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Pre-intraoperative Tractography in Neurosurgery: The Experience of Sant' Andrea Rome University Hospital. In: *Acta Neurochir. Suppl.* pp 241–250
- O'Donnell LJ, Suter Y, Rigolo L, et al (2017) Automated white matter fiber tract identification in patients with brain tumors. *NeuroImage Clin* 13:138–153. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.023
- Reid LB, Cunningham R, Boyd RN, Rose SE (2016) Surface-Based fMRI-Driven Diffusion Tractography in the Presence of Significant Brain Pathology: A Study Linking Structure and Function in Cerebral Palsy. *PLoS One* 11:e0159540. doi: 10.1371/journal.pone.0159540
- Preti MG, Makris N, Papadimitriou G, et al (2014) A Novel Approach of Groupwise fMRI-Guided Tractography Allowing to Characterize the Clinical Evolution of Alzheimer's Disease. *PLoS One* 9:e92026. doi: 10.1371/journal.pone.0092026
- Lee S, Seo J, Lee J, et al (2014) Differences in early and late mild cognitive impairment tractography using a diffusion tensor MRI. *Neuroreport* 25:1393–1398. doi: 10.1097/WNR.0000000000000279
- Verma A, Kumar I, Verma N, et al (2016) Magnetic resonance spectroscopy — Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin* 5:170–178. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.04.002
- Strzelecki D, Grzelak P, Podgórski M, et al (2015) Comparison of metabolite concentrations in the left dorsolateral prefrontal cortex, the left frontal white matter, and the left hippocampus in patients in stable schizophrenia treated with antipsychotics with or without antidepressants. *1H-NMR spectroscopy. Int J Mol Sci* 16:24387–24402. doi: 10.3390/ijms161024387
- Wang H, Tan L, Wang H-F, et al (2015) Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 46:1049–1070. doi: 10.3233/JAD-143225
- Watanabe H, Ono M, Saji H (2015) Novel PET/SPECT Probes for Imaging of Tau in Alzheimer's Disease. *Sci World J* 2015:1–6. doi: 10.1155/2015/124192
- Oukoloff K, Cieslikiewicz-Bouet M, Chao S, et al (2015) PET and SPECT Radiotracers for Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem* 22:3278–304.



ROLA DIETY W LECZENIU CHORÓB NEURODEGENERACYJNYCH

Oktawia Lipiec, Zuzanna Setkiewicz (Kraków)

Streszczenie

W ostatnich latach diety i terapie metaboliczne są często wprowadzane do leczenia chorób o podłożu neurologicznym, takich jak epilepsja, migrena, uszkodzenia mózgu, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, autyzm, zaburzenia snu, stwardnienie zanikowe boczne, stwardnienie rozsiane, ból, depresja, a nawet choroby nowotworowe. Przyczyną częstszego korzystania z różnych diet w przypadku leczenia tych zaburzeń lub choćby łagodzenia ich objawów jest zarówno brak skuteczności leczenia farmakologicznego, jak i rosnąca chęć stosowania metod bardziej „naturalnych”. Ponadto uważa się, że w celu terapeutycznym normalnie funkcjonujące ścieżki neurometaboliczne mogą być zmieniane przez odpowiednio dobraną dietę. Najbardziej znanym przykładem skuteczności terapeutycznej diety w odniesieniu do schorzenia o podłożu neurologicznym są efekty diety ketogenicznej u pacjentów cierpiących na epilepsję lekooporną. Chociaż do tej pory nie poznano dokładnego mechanizmu działania tej diety, pewne jest, że polega on na zmianie metabolizmu energetycznego komórki. Jej zastosowanie w odpowiednim stadium choroby i pod nadzorem lekarza ma mniejsze negatywne skutki uboczne niż powszechnie stosowane leki czy inne substancje lecznicze.

Abstract

In recent years, dietary and metabolic therapies are often applied for treatment of neurological disorders such as epilepsy, migraine, Alzheimer's and Parkinson's diseases, autism, sleep disturbances, amyotrophic lateral sclerosis, pain, depression, and even cancers and brain damages. The reason for more frequent use of different diets against so many disorders or, at least, to ameliorate their symptoms, is both low efficacy of pharmacological treatments and increasing trends for more natural remedies. It is further believed that, for therapeutic purposes, normally functioning neurometabolic paths can be altered by a properly selected diet. The most commonly known example of effectiveness of this natural therapeutic strategy in relation to neurological disorders are effects of ketogenic diet on patients suffering from refractory epilepsy. Although the exact mechanism of action of this diet remains unknown, it is certain that it modifies the cellular energy metabolism. Its application in the appropriate stage of the disease and under medical supervision has less negative side effects than any of the commonly used pharmaceuticals.

Prawidłowy sposób odżywiania jest jednym z podstawowych czynników wpływających na jakość i długość życia. Chyba nikogo nie trzeba przekonywać, że zbilansowana dieta, czyli taka, która dostarcza w odpowiednich ilościach wszystkich niezbędnych składników pokarmowych, ma podstawowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Spożycie węglowodanów powinno dostarczać 55–75% energii, tłuszczu około 20–35%, a w przypadku białka powinno to być 10–14% [1].

Tłuszcz pokarmowy spełnia w organizmie człowieka wiele różnych funkcji. Nie tylko stanowi źródło energii dla tkanek i narządów (jest główną formą jej

zapasu), ale jest również materiałem budulcowym dla komórek. Tłuszcz podskórny chroni przed nadmierną utratą ciepła, a okołonarządowy stabilizuje położenie narządów wewnątrz ciała. Tłuszcz pokarmowy jest również nośnikiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) oraz dostarcza organizmowi niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych potrzebnych do odpowiedniego funkcjonowania serca i układu odpornościowego oraz poprawy zdolności umysłowych.

Występuje on niemalże we wszystkich spożywanych przez człowieka rodzajach żywności [1]. Ten składnik pokarmowy jest również bardzo ważny dla

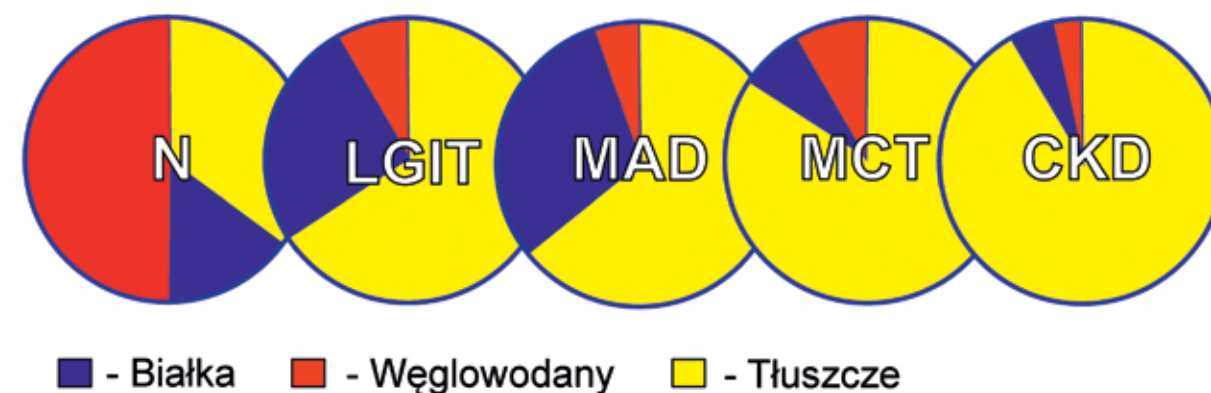
układu nerwowego. Ogólną zawartość kwasów tłuszczowych w ośrodkowym oraz obwodowym układzie nerwowym szacuje się na ponad 60%. Aksony większości komórek nerwowych otoczone są osłonkami mielinowymi, ale mają też własne błony, które zbudowane są głównie z tłuszczu. Jakość osłonek mielinowych oraz błon wewnętrznych i zewnętrznych neuronu wpływa na przekazywanie neuronalne oraz szybkość transmisji synaptycznej. Nieprawidłowo zbudowane lub uszkodzone osłonki mielinowe spowalniają lub nawet uniemożliwiają komunikację pomiędzy komórkami nerwowymi [2].

Temat leczenia dietą jest znany od początku istnienia ludzkości. W starożytnej Grecji interesował również Arystotelesa, a przede wszystkim „ojca medycyny” – Hipokratesa. Ten żyjący w I wieku p.n.e. lekarz zalecał leczenie np. epilepsji poprzez głodówkę. Teraz wiemy już, że prowadzi ono do wielu korzystnych zmian biochemicznych w organizmie, gdyż komórki, po zużyciu w procesie produkcji energii rezerwy węglowodanów, zaczynają jako substrat wykorzystywać tłuszcze [1][3].

Jednocześnie zdawano sobie sprawę, że do prawidłowego funkcjonowania organizmu konieczna jest dieta zróżnicowana, zatem głodówka nie mogła być stosowana długotrwale, ponieważ prowadziłaby do wyniszczenia organizmu. W roku 1921 dr Wilder zaproponował specjalny rodzaj diety – dietę ketogeniczną, która miała naśladować zmiany biochemiczne powodowane głodówką, jednocześnie dostarczając niezbędnej ilości składników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania oraz wzrostu. Głównym składnikiem pokarmowym dostarczanym w tej diecie z pożywieniem miały być tłuszcze.

przyjemny smak potraw, które w dodatku musiały być przygotowane według pracochłonnej receptury, a zwłaszcza po pojawieniu się nowych leków przeciwpadaczkowych zainteresowanie dietą ketogeniczną zaczęło maleć. Po raz kolejny zwrócono na nią uwagę po emisji przez jedną z amerykańskich sieci telewizyjnych programu o dwuletnim chłopcu o imieniu Charlie, cierpiącym na trudną do wyleczenia padaczkę. Chłopiec trafił do szpitala, gdzie zajął się nim między innymi dietetyk. Po wprowadzeniu u chłopca diety ketogenicznej udało się u niego wyeliminować napady padaczkowe. Aby dać możliwość poznania diety szerszemu gronu rodziców dzieci cierpiących na lekooporną padaczkę, ojciec chłopca założył Charlie Foundation, której zadaniem miała być akcja edukacyjna oraz promowanie diety ketogenicznej. Od tego czasu ponownie zaczęto prowadzić badania nad jej skutecznością leczniczą. Obecnie jest stosowana jako metoda leczenia epilepsji w wielu krajach. Zainteresowanie dietą ketogeniczną zwiększają doniesienia na temat jej możliwego działania neuroprotektynowego, czyli ochronnego względem komórek nerwowych między innymi w chorobie Alzheimera, Parkinsona czy w leczeniu nowotworów.

Można wyróżnić kilka wersji diety ketogenicznej: klasyczną, dietę MCT, zmodyfikowaną dietę Atkinsa oraz dietę LGIT. W przypadku klasycznej diety ketogenicznej, 90% kalorii dostarczanych organizmowi z pożywieniem pochodzi z tłuszczów, 7% z białka oraz 3% z węglowodanów. Jest to najbardziej restrykcyjny rodzaj diety ketogenicznej. Zmniejszenie ilości dostarczanych organizmowi węglowodanów skutkuje redukcją ich wykorzystania. W tej sytuacji organizm zużywa kwasy tłuszczowe, z których w wątrobie

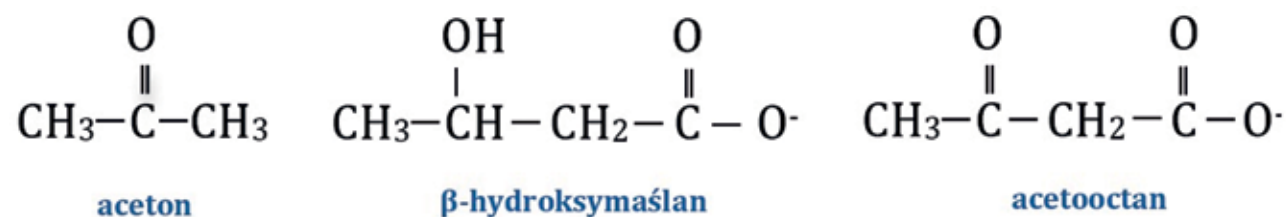


Ryc. 1. Procentowa zawartość poszczególnych składników odżywczych w wybranych rodzajach diety ketogenicznej. N - dieta normalna, LGIT - dieta o niskim indeksie glikemicznym, MAD - zmodyfikowana dieta Atkinsa, MCT - dieta oparta o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, CKD - klasyczna dieta ketogeniczna. (Setkiewicz za Duke Children's Hospital & Health Center 2017).

Od tego czasu dieta ketogeniczna była z powodzeniem stosowana jako niefarmakologiczna metoda leczenia epilepsji. Niestety, ze względu na niezbyt

produkowane są ciała ketonowe, wśród których możemy wyróżnić acetoocetan, β -hydroksymaślan oraz aceton. Mimo że większość ciał ketonowych

obecnych w organizmie produkuje wątroba, nie jest ona w stanie zużyć ich w procesie produkcji energii z powodu braku niezbędnego do tego enzymu, który szczególnie licznie występuje w mózgu, sercu oraz nerkach. Stan, w którym występuje zwiększona produkcja ciał ketonowych nazywamy ketozą, wtedy stężenie ciał ketonowych we krwi wzrasta nawet do około 8 mmol/l, podczas gdy w normalnych warunkach nie przekracza ono 0,3 mmol/l. Dieta MCT oparta o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, pozwala na spożywanie większej ilości węglowodanów niż dieta klasyczna, co wpływa na poprawę smaku spożywanych potraw. Kolejną wersją diety ketogenicznej jest zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD). Nie ogranicza ona ilości spożywanych kalorii, białka czy też płynów. Ostatnim z dotychczas zaproponowanych wariantów jest dieta o niskim indeksie glikemicznym (LGIT) (Ryc. 1). Dieta ta, zaproponowana w 2005 roku, jest mniej restrykcyjna od jej pozostałych wariantów, pozwala bowiem na spożywanie wszystkich produktów, których indeks glikemiczny nie przekracza 50. Skuteczność diety MCT oraz LGIT w przypadku leczenia epilepsji jest podobna do skuteczności klasycznej diety ketogenicznej CKD [3].



Ryc. 2. Wzory chemiczne ciał ketonowych. (Lipiec 2017).

Do tej pory opisano kilkanaście mechanizmów działania diety ketogenicznej, jednakże wraz z przyrostem wiedzy na ten temat rośnie także liczba możliwych hipotez. Najczęściej jednak wskazuje się na istotną rolę podwyższonego poziomu ciał ketonowych we krwi, a zwłaszcza β -hydroksymaślanu i acetoctanu.

O bezpośrednim przeciwdrgawkowym działaniu ciał ketonowych mogłaby świadczyć chociażby większa efektywność diety u dzieci niż u dorosłych, co tłumaczone jest zależnym od wieku spadkiem ekspresji transporterów kwasów monokarboksylowych, ułatwiających przechodzenie ketonów przez barierę krew-mózg [4]. W roku 2015 dowiedziono, że ciała ketonowe działają na megakanały odpowiadające za zmianę przepuszczalności błon mitochondrialnych [5]. Dzięki badaniom z zastosowaniem mikromacierzy, potwierdzonych technikami Northern-blot

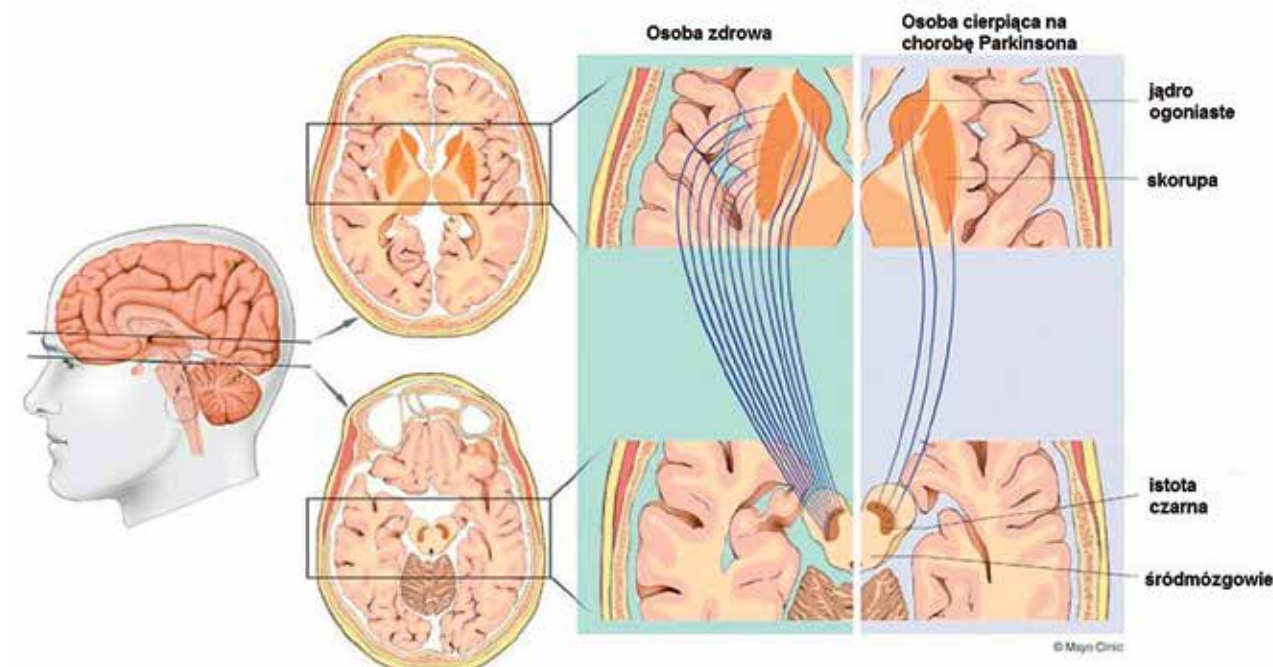
i RT-PCR udowodniono, iż dieta ketogeniczna silnie zmienia ekspresję 42 genów związanych z białkami metabolizmu energetycznego oraz ścieżek transdukcji sygnałów wewnątrzkomórkowych, powodując między innymi wzrost ekspresji podjednostki D syntazy ATP oraz spadek kinazy białkowej C (PKC) [6]. W istocie mnogość badań wskazuje na szczególnie dużą rolę diety ketogenicznej w poprawie funkcjonowania mitochondriów, wiążącej się z działaniem antyoksydacyjnym oraz zwiększeniem dostępności energii w komórkach [7]. Dieta stymuluje również biogenezę mitochondriów, co także przekłada się na zwiększoną ekspresję genów mitochondrialnych, kodujących enzymy biorące udział w oddychaniu komórkowym, w konsekwencji zwiększając zasobność mózgu w ATP [8]. Co istotne, wpływa również na zwiększenie ekspresji tzw. „białek rozprzegających”, co potwierdzono dzięki badaniom na komórkach formacji hipokampa myszy [9]. Białka rozprzegające wpływają na obniżenie mitochondrialnego potencjału błonowego, którego wysoki poziom skutkuje produkcją wolnych rodników tlenowych. Sugeruje się również, że omawiana dieta może wpływać na obniżenie pobudliwości komórek poprzez hamowanie transmisji glutamatergicznej i nasilenie GABA-ergicznej.

Kolejnym efektem działania diety ketogenicznej jest przeciwdziałanie apoptozie. Nie wiadomo jednak, który dokładnie z opisanych mechanizmów przyczynia się do korzystnego działania diety ketogenicznej w przypadku chorób neurodegeneracyjnych.

Najczęściej o diecie ketogenicznej wspominamy w kontekście epilepsji. Epilepsję definiuje się jako chorobę charakteryzującą się powtarzającymi się, nadmiernymi, nagłymi i/lub synchronicznymi wyładowaniami komórek nerwowych, które prowadzą do zaburzeń świadomości, upośledzenia funkcji umysłowych i zaburzeń ruchu czy czucia [10]. Choroba ta dotyczy około 1% populacji ludzkiej, oznacza to, że na całym świecie napady padaczkowe występują u około 50 milionów ludzi [11]. Najczęściej wymienia się 3 kategorie przyczyn choroby: uwarunkowania genetyczne, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznane. Przeważnie jednak mamy do czynienia z padaczkami o przyczynie nieznanej, nie

można wtedy zdiagnozować przyczyny choroby przy pomocy żadnej z dostępnych metod. [12].

Przez lata stosowania diety ketogenicznej zaobserwowano jej skuteczność w przypadkach padaczki lekoopornej, katastroficznych skurczów niemowlęcych czy syndromu Lennox-Gastauta [13]. Skuteczność ta przejawiała się zmniejszeniem aktywności drgawkowej średnio o 50%. Ponadto zaobserwowano, że dieta ketogeniczna stosowana u dzieci chorych na padaczkę daje długoterminowe efekty lecznicze [14]. Podobne zmiany odnotowano u nastolatków i dorosłych [15]. Wyniki badań klinicznych potwierdzono używając modeli zwierzęcych. Dieta ketogeniczna podwyższa próg występowania drgawek wywołanych poprzez kindling ciała migdałowatego lub przez podanie antagonistów GABA czy pentylenetetrazolu [16]. W modelu drgawek wywołanych podaniem kwasu kainowego dieta ketogeniczna zmniejsza liczbę osobników reagujących drgawkami oraz natężenie drgawek [17]. Zaobserwowano też protekcyjne działanie diety ketogenicznej w modelu maksymalnego elektroszoku [18]. Ponadto zaobserwowano skuteczność diety ketogenicznej w modelu drgawek wywołanych poprzez inhalację fluorothylem u szczurów oraz drgawek audiogenicznych u myszy [19].



Ryc. 3. Lokalizacja istoty czarnej w mózgu człowieka (Broski i wsp. 2014).

Chociaż dieta ketogeniczna na świecie jest znana i stosowana od ponad 80 lat, w Polsce po raz pierwszy została zastosowana dopiero w 2000 roku przez dr Marię Zubiel w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Nie zyskała jednak zbyt dużej popularności. Jej stosowania podjęły się jeszcze tylko dwie inne placówki: Oddział Neurologii Dziecięcej

Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii oraz Poradnia Neurologiczna i Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Trudno zrozumieć dlaczego, pomimo licznych dowodów na jej skuteczność, lekarze tak rzadko decydują się na zastąpienie klasycznego sposobu leczenia padaczki dietą ketogeniczną.

Choroba Parkinsona jest drugą, po chorobie Alzheimera, co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną na świecie [20]. Choroba ta dotyczy 1% ludzi powyżej 60 roku życia oraz 4% ludzi po 80 roku życia [3]. Charakteryzuje ją głównie degeneracja neuronów dopaminowych w części mózgu zwanej istotą czarną (Ryc. 3), co prowadzi do poważnych zaburzeń ruchowych. Do tej pory nie wynaleziono skutecznej metody leczenia tej choroby. Wyniki badań prowadzonych na zwierzęcych modelach choroby oraz liniach komórkowych z zastosowaniem diety ketogenicznej lub bezpośrednio ciał ketonowych są obiecujące [21][22][23][24]. W 2005 roku przeprowadzono pierwsze badanie kliniczne dotyczące skuteczności leczniczej diety ketogenicznej w przypadku choroby Parkinsona. Badanie to obejmowało pacjentów, którzy podjęli próbę zastosowania diety ketogenicznej w codziennym życiu przez okres 28 dni. Po

tym czasie na podstawie specjalnej skali oceny stopnia zaawansowania choroby, stwierdzono redukcję objawów choroby średnio o 43,4% [25].

Prowadzone są również badania dotyczące możliwości zastosowania diety ketogenicznej w przypadku nowotworów. Komórki nowotworowe, nawet w warunkach dostępności tlenu, wytwarzają energię

w procesie glikolizy, który normalne komórki przeprowadzają jedynie w warunkach beztlenowych. Glikoliza ma mniejszą wydajność niż fosforylacja oksydacyjna, gdyż w warunkach tlenowych wytwarza zdecydowanie mniej energii z jednego mola glukozy [26]. Z tego wynika, że komórki nowotworowe wykazują zwiększony wychwyt i metabolizm glukozy niż komórki zdrowe, są więc niejako bardziej od niej zależne. Jedną z hipotez stawianych w tego rodzaju badaniach zakłada, że ograniczenie spożycia węglowodanów w diecie spowoduje zaburzenia metabolizmu komórek nowotworowych, prowadzące do zahamowania ich proliferacji oraz śmierci. Pierwsze badanie kliniczne dotyczące skuteczności leczniczej diety ketogenicznej w przypadku nowotworów mózgu zostało przeprowadzone w 1995 roku. Obejmowało dwoje dzieci ze zdiagnozowanymi nowotworami mózgu w zaawansowanym stadium. Po 8 tygodniach stosowania diety ketogenicznej przy pomocy badania PET (pozytonowa tomografia emisyjna) stwierdzono spadek metabolizmu glukozy w komórkach guza w obydwu przypadkach [27]. Również badania na zwierzęcych modelach oraz liniach komórkowych wskazują na potencjalną skuteczność diety w przypadku nowotworów [28][29]. Obecnie w amerykańskiej bazie badań klinicznych (clinicaltrials.gov) można znaleźć 8 zarejestrowanych badań dotyczących stosowania diety ketogenicznej w leczeniu nowotworów mózgu.

Bardzo ciekawe są też doniesienia na temat potencjalnej skuteczności diety ketogenicznej w walce z migreną. Jest to o tyle ważny temat, że migrena jest rodzajem bólu głowy, który prowadzi do przejściowej niesprawności psychofizycznej, utrudnia wykonywanie codziennych obowiązków, naukę czy pracę [30].

Jest więc konieczne opracowanie efektywnej metody leczenia tej dolegliwości. W 2014 roku włoska grupa badaczy opublikowała wyniki badania omawiające grupę 96 kobiet cierpiących na migrenę, spośród których 45 przeszło na dietę ketogeniczną. Po 4 tygodniach stosowania tej diety zaobserwowano spadek średniej częstotliwości bólu głowy z 5,11 na miesiąc do 0,91. Po przejściu na standardową dietę niskokaloryczną bóle głowy zaczęły pojawiać się częściej, jednak nie tak często jak przed przystąpieniem do badania [31].

Stosowanie diety wysokotłuszczowej może wiązać się z różnymi niepożądanymi objawami, dlatego też powinna być stosowana pod ścisłą kontrolą lekarza, aby zminimalizować ryzyko ich wystąpienia. Bardzo ważna jest również rola dietetyka, który wylicza dokładny skład diety indywidualnie dla każdego przypadku, w zależności od wieku, masy ciała czy leczonego schorzenia oraz pomaga w ułożeniu prawidłowego jadłospisu. Dieta ta powinna być stosowana tylko w uzasadnionych przypadkach oraz przy braku przeciwwskazań medycznych. Jedynie rygorystyczne przestrzeganie diety zapewnia jej skuteczność leczniczą [32][33].

Biorąc pod uwagę przytoczone przykłady stosowania diety ketogenicznej do leczenia chorób neurodegeneracyjnych (zarówno w badaniach klinicznych jak i pracach doświadczalnych), kluczowym wydaje się zastosowanie diety w odpowiednim stadium choroby (czasie trwania choroby), tak by możliwe było przeorganizowanie metabolizmu komórkowego z używania do czynności życiowych glukozy na korzyść wspomagających przeżycie komórek nerwowych ciał ketonowych.

Bibliografia

- Gawęcki J, Ziemiański S. 2012 Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu, Gawęcki Jan, Wydawnictwo Naukowe PWN
- Wilczyńska A. 2012 Kwasy tłuszczowe w diecie człowieka a jego funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 7, 1: 35–42
- Lipiec O. 2016 Dieta ketogeniczna w leczeniu choroby Parkinsona
- Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. 2016 Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med.* (1)
- Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, Geddes JW., Sullivan PG, Rho JM. 2015 Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Ann Neurol.* 78(1):77–87
- Noh HS, Lee HP, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Rho JM, Choi WS. 2004 A cDNA microarray analysis of gene expression profiles in rat hippocampus following a ketogenic diet. *Brain Res Mol Brain Res* 129(1–2):80–7.
- Maalouf MA, Rho JM, Mattson MP. 2009 The Neuroprotective Properties of Calorie Restriction, the Ketogenic Diet and Ketone Bodies. *Brain Res Rev* 59(2):293–315.
- Rho JM (2017). How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 637, 4–10.
- Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. 2004 The Ketogenic Diet Increases Mitochondrial Uncoupling Protein Levels and Activity. *Ann Neurol* 55(4):576–580
- Bowman J, Dudek FE, Spitz M. 2001 Epilepsy, *Encyclopedia of Life Science*
- Mukhopadhyay HK, Kandar CC, Das SK, Ghosh L, Gupta BK. 2012 Epilepsy and its Management: A Review, *Journal Of PharmaSciTech* 1(2):20–26
- Rejdak K. Padaczka. 2012 Tom I pod redakcją Andrzeja Szczudlika, Joanny Jędrzejczak, Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej. Wydawnictwo: Termedia Wydawnictwa Medyczne; Poznań wyd.1
- Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. 2007 Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 48(1):82–8.
- Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Pyzik PL, Hemingway C. 2006 The outcome of children with intractable seizures: a 3- to 6-year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia* 47(2):425
- Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. 2006 The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.*68(2):145–80.
- Bough KJ, Gudi K, Han FT, Rathod AH, Eagles DA. 2002 An anticonvulsant profile of the ketogenic diet in the rat. *Epilepsy Res* 50 (3):313–325.
- Xu XP, Sun RP, Jin RF. 2006 Effect of ketogenic diet on hippocampus mossy fiber sprouting and GluR5 expression in kainic acid induced rat model. *Chin Med J (Engl)* 2119(22):1925–1929.
- Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC 3rd, Burnham WM. 2003 Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol* 54:219–26.
- Rho JM1, Anderson GD, Donevan SD, White HS. 2002 Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in l-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia.* 43:358–61.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos, Mandel J. 2011 Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 6:S1–S58
- Tieu K, Perier C, Caspersen C, Teismann P, Wu DC, Yan SD, Naini A, Vila M, Jackson-Lewis V, Ramasamy R, Przedborski S. 2003 D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation* 112: 892–901
- Yang X, Cheng B. 2010 Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity. *Journal of Molecular Neuroscience* 42(2):145–53
- Cheng B, Yang X, Hou Z, Lin X, Meng H, Li Z, Liu S. 2007 D-β-hydroxybutyrate inhibits the apoptosis of PC12 cells induced by 6-OHDA in relation to up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax mRNA. *Anatomic Neuroscience: Basic and Clinical* 134: 38–44
- Cheng B, Yang X, An L, Gao B, Liu X, Liu S. 2009 Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Research* 1286:25–31
- Vanitalie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. 2005 Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 64: 728–30
- Malenda A, Nowis D. 2013 Znaczenie metabolizmu glukozy w diagnostyce oraz terapii nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. *Hematologia* tom 4, nr 3, 227–238
- Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. 1995 Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr* 14(2):202–8.
- Maurer GD, Brucker DP, Bähr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, Mueller-Klieser W, Steinbach JP, Rieger J. 2011 Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer.* 2011 Jul 26;11:315
- Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, Scheck AC. 2012 The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. *PLoS One* 7(5): e36197
- Łukasik M, Owecki MK, Kozubski W. 2012 Leczenie doraźne i profilaktyka napadów migreny. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 7, 1: 7–18
- Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, Siracusano A, Rossi P, Pierelli F. 2015 Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol Jan*;22(1):170–7
- Nazarewicz R. 2007 Konsekwencje stosowania wysokotłuszczowych diet ketogenicznych. *Bromat. Chem. Toksykol.* – XL 4, str. 371 – 374
- Halczuk I, Belniak E, Halczuk P, Mitosek-Szewczyk K, Tynecka-Turowska M, Rejdak K. 2016 Dieta ketogeniczna – nefarmakologiczna metoda leczenia padaczki lekoopornej u dzieci. *Dobrostan a rozwój i zdrowie dzieci i młodzieży*, Wydawnictwo Naukowe NeuroCentrum s. 115–124



UZALEŻNIENIA OPIOIDOWE, MECHANIZMY, TERAPIA

Ryszard Przewłocki (Kraków)

Streszczenie

Opioidy są silnym lekami przeciwbólowymi w chronicznym bólu. Stosowanie tych leków ograniczają różne efekty niepożądane, w szczególności efekty nagradzające i uzależniające. Uzależnienie jest przewlekłą, nawracającą chorobą mózgu. Opioidy wywołują w mózgu neuroadaptacje na poziomie komórkowym i molekularnym, co prowadzi do zmian plastyczności synaptycznej i przebudowy układu nagrody. Te zmiany zależą od czynników genetycznych i środowiskowych. Możliwości leczenia uzależnienia od opioidów są ograniczone i dlatego niezbędne są postępy w neurobiologicznych badaniach podstawowych, co ma zasadnicze znaczenie dla lepszego zrozumienia i leczenia tej choroby.

Abstract

Opioids are potent analgesic for chronic pain. Their use in the clinic is limited by various severe site effects, in particular rewarding and addictive properties. Addiction is a chronic, relapsing brain disease. Opioids induced persisting neuroadaptations at the cellular and molecular levels resulted in synaptic plasticity and remodeling of the reward neuronal circuits. These changes depend on genetic and environmental factors. Therapy of opioid addiction is limited and progress in the basic neurobiological research is critical to better understanding and therapy of the disease.

Uzależnienia lekowe, określane jako konieczność czasowego lub stałego pobierania substancji, z zaniebdywaniem innych aktywności na rzecz przyjmowania leku, bez względu na wynikające z tego konsekwencje, mają silny wpływ na zdrowie i poziom życia.

Najnowsza klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA, 2013) DSM-5 określa uzależnienie jako zaburzenie nadużywania różnego rodzaju substancji należących do oddzielnych znanych grup: alkoholu, kofeiny, konopi, halucynogenów (fencyklidyny lub podobnie działających), innych halucynogenów (takich jak LSD), substancji wziewnych, opioidów, środków uspokajających, nasennych, przeciwlękowych, substancji psychostymulujących (w tym pochodnych amfetaminy, kokainy i innych), tytoniu, a także innych nieznanych substancji. Większość wymienionych powyżej substancji jest dobrze znana, ale nadużywane są też inne, mogące wywoływać uzależnienia. Skala tego zaburzenia

klasyfikowana jest ze względu na występowanie liczby różnych objawów, jak poziom głodu (*craving*), ryzykowne stosowanie substancji, nawrotowość, tolerancja czy charakterystyczny zespół odstawienia.

Ogromne koszty uzależnień powodują z jednej strony koszty negatywnego wpływu na stan zdrowia, a z drugiej wysokie, choć trudno wymierne koszty niszczącego wpływu uzależnień na możliwości i zdolności adaptacyjne poszczególnych osób.

Nadużywanie substancji jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nie do końca poznanym mechanizmie. Choroba ta prowadzi do poważnych, często trudnych do przewidzenia konsekwencji społecznych. Skuteczne leki i terapie zapobiegania rozwojowi uzależnień opioidowych oraz nawrotom choroby są ograniczone. Leczenie pozwala na skuteczną detoksykację, to jest usunięcie z organizmu chorego substancji uzależniającej, oraz uwolnienie go od ujemnych objawów będących skutkiem pobierania

leków uzależniających. Jednakże nie oznacza to leczenia, gdyż uzależnienie prowadzi do utrwalaonych zmian psychologicznych i dramatycznych nawrotów choroby. W przypadku uzależnienia od opioidów dochodzi do nawrotów u 90% chorych, a np. w chorobie alkoholowej u 75–90%.

Uzależnienie to choroba ośrodkowego układu nerwowego. Mózg podlega zmianom plastycznym i zmienia się sieć neuronów. W wyniku przyjmowania substancji uzależniających dochodzi do rozwoju reakcji adaptacyjnych. Zmiany te występują po długotrwałym używaniu substancji, chociaż już po jednorazowym podaniu występują zmiany w mózgu, które można obserwować w badaniach eksperymentalnych, nawet po długim okresie od podania substancji.

Wszystkie substancje uzależniające, bez względu na to, że działają poprzez różne mechanizmy, działają na podobne struktury mózgu i wywołują podobne zmiany w jego funkcjonowaniu. Zresztą wydaje się, że podobne struktury mózgu zaangażowane są w działanie nagradzających bodźców „naturalnych”, ale też „patologicznych”, np. uzależnień od seksu, obżarstwa, internetu czy gier hazardowych.

DSM-5 wskazuje, że wspólnym mechanizmem uzależnienia od różnych rodzajów substancji działających poprzez zróżnicowane mechanizmy farmakologiczne jest aktywowanie w mózgu tzw. układu nagrody, co powoduje uczucie przyjemności lub euforii, często w języku angielskim określane jako „high”. Zjawisko to jest kluczowe dla rozwoju zaburzenia.

Uzależnienie stanowi dramatyczne rozregulowanie układów odpowiedzialnych w mózgu za procesy motywacyjne. Dochodzi do zaburzeń w endogennych systemach odpowiedzialnych za mechanizm nagrody. Towarzyszy temu wzrost poziomu nasilenia stresu oraz zaburzenia funkcji kognitywnych i wykonawczych, nasila się pożądanie substancji, powstaje przyzwyczajenie i rozwija się tolerancja na działanie substancji, rozwija się nawyk nadużywania, poszukiwania substancji oraz powtarzających się epizodów zatrucia organizmu oraz powtarzających się stanów odstawienia i nawrotu. Substancje wywołujące uzależnienia wpływają na neurochemię układów neuroprzekaznikowych w mózgu, zaburzając równowagę pomiędzy nimi. Dochodzi do zmian neuroplastycznych i tworzenia nowych połączeń, prowadząc do reorganizacji sieci neuronalnych. Tak więc w wyniku stosowania substancji uzależniających zmienia się struktura, powodując zmiany w funkcjonowaniu mózgu i rozwijają się procesy adaptacyjne.

Wielokrotne stosowanie substancji uzależniających o różnym farmakologicznym mechanizmie działania wywołuje podobne zmiany w zachowaniu

oraz podobne komórkowe i molekularne adaptacje. Zmiany zachodzą w całym mózgu, ale przede wszystkim w neuronach dopaminergicznych i opioidowych zwojów podstawy, leżących w gębi półkul mózgu. Te zmiany adaptacyjne są przyczyną przewlekłych aspektów uzależnienia, takich jak nieopanowane pragnienie zażycia narkotyku, niepokój związany z brakiem substancji uzależniającej („głód narkotyku”, *craving*) i częste nawroty do stosowania substancji uzależniającej nawet po długim okresie abstynencji.

Głównym miejscem działania w mózgu, zarówno bodźców nagradzających, jak i substancji uzależniających, są **dopaminowe neurony układu nagrody**. Neurony układu dopaminowego kontrolują mechanizmy motywacji i uzyskiwania nagród, przyjemności i euforii, zachowania stereotypowe i kompulsywne, persewacje i mechanizmy podejmowania decyzji. Uzależnienie angażuje te dopaminowe struktury, które pośredniczą w kompulsywnych zachowaniach, w tym w nielimitowanym braniu substancji uzależniających i to mimo różnych negatywnych konsekwencji.

Układ nagrody składa się z neuronów dopaminowych znajdujących się w polu brzuszno-nakrywki (VTA) i miejsc docelowych ich projekcji – jądra półleżącego (NAS), brzuszno-przedniej części jądra ogoniastego (C), jądra migdałowatego czy kory przedczołowej. Istotną rolę pełnią struktury zlokalizowane w części brzusznej przodomózgowia – zespół podobnych morfologicznych i neurochemicznych neuronów, który nazwano rozszerzonym ciałem migdałowatym (*extended amygdala*). Do tego zespołu struktur należy zewnętrzna część (*shell*) NAS. Pozostałe główne składowe, czyli centralno-środkowa część jądra migdałowatego oraz jądro prążka krańcowego to struktury układu limbicznego, zaangażowane w istotny sposób w zachowania emocjonalne.

Podstawowym warunkiem działania nagradzającego jest pobudzenie dopaminowych neuronów w VTA i wzrost wydzielania dopaminy w NAS. Chociaż różne substancje działają w układzie nerwowym przez różne receptory i mechanizmy – nikotyna przez receptor nikotynowy, heroina przez receptory opioidowe, amfetamina i *ecstasy* przez transporter dopaminowy, marihuana przez receptor kanabinoidowy, alkohol aktywuje neuroprzekaznik hamujący GABA – wszystkie powodują wydzielanie dopaminy w NAS.

Wyniki badań u ludzi, podobnie jak wyniki badań prowadzonych u zwierząt wykazują, że wszystkie substancje uzależniające działają na struktury układu nagrody i wywołują podobne zmiany w jego funkcjonowaniu [6]. Zmiany te można obserwować

przy pomocy metod „obrazowania” z użyciem pozytonowej tomografii komputerowej (PET) oraz funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI), a także stosując metodyencefalograficzne (EEG) czy magnetoencefalografię (MEG). Wykazano, że u ludzi dochodzi w uzależnieniu do zmian aktywności struktur mózgu, a także połączeń pomiędzy nimi. Badania przy pomocy tych metod wykazały, że podobnie jak u zwierząt, podanie substancji uzależniającej u ludzi nasila uwalnianie dopaminy w mózgu (co koreluje z uczuciem przyjemności i euforią). W „uzależnionym mózgu” aktywność struktur nagrody jest osłabiona, w prążkowi wydziela się mniej dopaminy i spada liczba receptorów dopaminowych D2. Zmianom tym towarzyszy rozwój tolerancji – osłabienie wrażliwości na substancje uzależniające. Interesujący jest fakt, że osłabia się także wrażliwość na nagrody naturalne. Zaburzenia w układzie dopaminowym ustępują powoli po odstawieniu leków i proces ten wymaga długiego czasu.

W mechanizm uzależnienia zaangażowane są także inne struktury, takie jak kora czołowa, płat kory zwany wyspą i wzgórze, przez które przechodzą różne informacje sensoryczne i w którym jest bardzo dużo receptorów opioidowych, w szczególności receptora opioidowego typu μ . Kora przedczołowa zaangażowana jest w pamięć operacyjną – kontroluje „głód” narkotyku. Kora zakrętu obręczy – kontroluje „głód” narkotyku oraz lęk i nastrój. Istotną rolę pełnią też jądra migdałowe i hipokamp, struktury odpowiedzialne za zachowania emocjonalne i pamięć. Kora przedczołowa i około-oczodołowa sprawuje nad tymi strukturami kontrolę. W czasie „głodu” narkotykowego obserwuje się spadek aktywności kory czołowej i kory zakrętu obręczy, aktywne są natomiast struktury odpowiedzialne za lęk i agresję, jak np. zespół jąder migdałowych. Aktywność kory czołowej mózgu, która sprawuje kontrolę nad tymi obszarami jest zahamowana. Osłabione hamowanie oznacza brak kontroli, co promuje zachowania kompulsywne. Struktury dopaminergiczne mózgu wydają się być zaangażowane zarówno w działanie nagradzających bodźców „naturalnych”, jak i w działanie substancji uzależniających. Nagrody „naturalne” (np. seks, pokarm) także powodują wydzielanie dopaminy w układzie nagrody, podobnie jak substancje uzależniające, ale wydzielanie to jest znacznie słabsze i wolniejsze w czasie.

Uzależnienia angażują jednak także inne układy klasycznych neuroprzekazników, takie jak **układ noradrenalinowy** (szczególnie istotny dla syndromu odstawienia) oraz **układ serotoninowy**, odpowiedzialny za nastrój, sen, pamięć i procesy

poznawcze oraz układy neuronów hamujących i pobudzających aminokwasów – odpowiednio, kwasu γ -aminomasłowego (GABA) i kwasu glutaminowego, oraz ich receptorów, które mają znaczenie zarówno w rozwoju uzależnienia, jak i w nawrocie. Dochodzi też do dysregulacji neuronów glutaminianergicznych kory przedczołowej i kory wyspy i ich połączeń ze zwojami podstawy i strukturami tzw. rozszerzonego jądra migdałowego.

Ważną rolę w zjawiskach uzależnienia odgrywa os podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) oraz czynniki i struktury odpowiadające na **bodźce stresowe**, glukokortykoidy i ich receptory oraz kortykoliberyna (CRF) i receptory, na które działa. Badania przedkliniczne wskazują, że w uzależnieniu spadkowi aktywności układu nagrody towarzyszy, szczególnie w układzie limbicznym, wzmożona aktywność układów odpowiedzialnych za reakcje stresowe.

Szereg współczesnych badań wskazuje, że w rozwój, jak i utrzymywanie się uzależnienia zaangażowane są obok neuronów również **komórki mikrogleju i astrocyty**, które biorą udział w powstających zmianach plastycznych poprzez szereg różnych mechanizmów. Komórki te są ważnymi miejscami działania substancji uzależniających, ponieważ zachodzi w nich ekspresja różnych receptorów, transporterów, na które działają substancje uzależniające i powodują wydzielanie niektórych cytokin i chemokin, wpływając na procesy zmian plastycznych i przekształcanie sieci neuronalnych.

Opioidy a uzależnienia. Szereg badań wskazuje, że endogenne systemy opioidowe odgrywają kluczową rolę w regulacji nastroju i mechanizmów nagrody [1]. Pełnią też kluczową rolę w modulacji zachowań uzależnieniowych. Zmiany zachodzące w systemach opioidowych pod wpływem substancji uzależniających przyczyniają się do rozregulowania układu nagrody i rozwoju uzależnienia. Badania obrazowania przeprowadzone u osób uzależnionych wykazały np. osłabienie wydzielania endogennych peptydów opioidowych w strukturach układu nagrody.

Receptory opioidowe. W działaniu opioidów uczestniczą receptory opioidowe, a pozbawienie zwierząt tych receptorów lub zablokowanie ich podaniem antagonistów hamują proces uzależnienia. Do chwili obecnej zidentyfikowano trzy główne rodziny receptorów opioidowych [4]. Pierwszy zidentyfikowano receptor δ , a następnie sklonowano receptor opioidowy μ oraz receptor κ . W uzupełnieniu do klasycznych trzech typów receptorów opioidowych dołączył ze względu na duże podobieństwo

strukturalne „sierocy” receptor nocycetynowy (NOP), wcześniej znany jako ORL1 lub N/OFQ. Receptor ten ma sekwencję w prawie 70% homologiczną z receptorami opioidowymi, szczególnie z receptorem κ . Opioidy działają na układ dopaminowy zarówno w VTA, gdzie blokują hamujące interneurony GABA-ergiczne, oraz w NAS, gdzie wywołują bezpośrednie działanie wzmacniające.

Aktywacja receptorów opioidowych μ w VTA wywołuje, pośrednio, wzrost wydzielania dopaminy w NAS. Z drugiej strony, bezpośrednia aktywacja receptorów opioidowych w brzuszynym prążkowi (NAS, C) jest wystarczająca, aby wywołać bezpośrednio nagradzające działanie opioidów.

Dosystemowe lub dokomorowe podania agonistów receptora μ , podobnie jak lokalne iniekcje do VTA, stymulują wydzielanie i nasilają metabolizm dopaminy i działają nagradzająco. Z drugiej strony, aktywacja innego receptora opioidowego – κ – hamuje wydzielanie dopaminy po podaniu zarówno dokomorowym, jak i systemowym, podczas gdy podanie do VTA pozostaje bez efektu. Podanie agonistów receptora κ wywołuje dysfориę i awersję.

Uszkodzenie szlaków dopaminergicznych przy pomocy selektywnych neurotoksyn, powodujące znaczne obniżenie poziomu dopaminy, lub specyficzna blokada receptorów dopaminowych lokalnie w NAS, osłabia zarówno efekt agonistów receptora μ , jak i receptora κ , co uzasadnia pogląd, że dopaminowe neurony z VTA do NAS są miejscem ekspresji dwóch przeciwstawnych efektów opioidów: działania nagradzającego i awersyjnego.

Kluczową rolę w omawianym zjawisku odgrywają endogenne ligandy receptorów opioidowych. Peptydy opioidowe pochodzą z trzech propeptydów kodowanych przez 3 niezależne geny: proopiomelanokortyny (POMC), proenkefaliny (PENK) oraz prodynorfiny (PDYN). Z POMC powstaje β -endorfina. PENK jest prekursorem Leu- i Met-enkefaliny i innych dłuższych peptydów, a z PDYN powstaje dynorfina [5]. Przyjmuje się, że peptydy powstające z PENK i POMC, poprzez aktywację receptorów opioidowych w VTA, nasilają uwalnianie dopaminy. Z drugiej strony peptydy pochodzące z PDYN, działając poprzez receptory κ zlokalizowane presynaptycznie na neuronach dopaminowych, hamują wydzielanie dopaminy w NAS powodując działanie awersyjne.

Podsumowując, wśród badaczy panuje zgoda, że systemowe i lokalne podanie do specyficznych struktur opioidów selektywnych do receptora μ i w mniejszym stopniu do δ działa nagradzająco, z chwilą gdy agonisci κ hamują wzmocnienie pozytywne i wywołują awersję i dysfориę.

Molekularne mechanizmy uzależnień. Głównym celem poszukiwań prowadzonych przez wielu badaczy jest poznanie molekularnych, komórkowych i plastycznych mechanizmów ośrodkowych działania opioidów, a badaniom tym towarzyszy nadzieja na rozwój nowoczesnej i racjonalnej farmakoterapii uzależnień.

Badania wskazują, że działanie opioidów prowadzi do krótko- i długoterminowych zmian adaptacyjnych w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnałowych. Aktywacja receptorów opioidowych hamuje szlak cAMP oraz szlak kinaz PKA, co wpływa na czynniki transkrypcyjne i ekspresję genów. Z drugiej strony, aktywuje kanały K^+ , co prowadzi do hyperpolaryzacji i hamowania aktywności neuronów. Ponadto aktywacja receptorów opioidowych wpływa na kanały wapniowe, hamując przepływ jonów Ca^{2+} , co wpływa na uwalnianie neuroprzekazników. Przewlekłe stosowanie opioidów prowadzi do wielu procesów adaptacyjnych wewnątrzkomórkowych szlaków molekularnych i prowadzi do zmian w ekspresji czynników transkrypcyjnych oraz genów determinujących stan aktywności funkcjonalnej komórek nerwowych w strukturach mózgu: jądrze półleżącym (NAS), korze przedczołowej i w ciele migdałowatym. Zmiany w ekspresji genów i powstających z ich udziałem białek oraz zmiany neuroplastyczne w tych strukturach leżą u podstaw utrzymujących się stanów zależności, a w konsekwencji uzależnień opioidowych.

Nie wszyscy ludzie uzależniają się w tym samym stopniu. Jedne osoby uzależniają się stosunkowo łatwo, natomiast u innych substancje silnie uzależniające nie doprowadzają do nałogu. Czynniki genetyczne w istotny sposób odpowiadają za rozwój uzależnienia. Znane są już pewne miejsca w DNA, w których występują modyfikacje, prawdopodobnie odpowiedzialne za te predyspozycje. Zresztą narkotyki, same działając na mózg, zmieniają informację genetyczną w komórkach nerwowych, zmieniają geny i ich funkcjonowanie w mózgu.

Szereg badań wskazuje, że **czynniki genetyczne mają istotne znaczenie w rozwoju uzależnienia** [3]. Badania prowadzone w tym kierunku sugerują znaczenie niektórych genów zaangażowanych w metabolizm opioidów w uzależnieniu opioidowym, otwierając nowe możliwości poznania etiologii tej choroby i charakterystyki indywidualnej zmienności i ryzyka uzależnienia. Wskazuje się na znaczenie polimorfizmów i mutacji w genach receptorów opioidowych μ i δ i w genie kodującym receptor dopaminowy D2. Gen receptora opioidowego μ jest bardzo polimorficzny. Opisano około 100 wariantów pojedynczych

nukleotydów tego receptora. Najbardziej znany i badany jest wariant receptora OPRM1, A118G. W badaniach u myszy ten wariant kojarzony jest z osłabionym przeciwbólowym oraz nagradzającym działaniem morfiny, a także z redukcją awersyjnego działania naloksonu, nieselektywnego antagonisty receptorów opioidowych. U ludzi wariant OPRM1 jest odpowiednim biomarkerem, a jego występowanie u niektórych osób uzależnionych od opioidów pozwala na właściwe dawkowanie metadonu.

W procesie składania eksonów powstają alternatywne transkrypty, które mogą kodować różne białka receptorowe. Poznano kilka wariantów splicingowych receptorów opioidowych, w tym w szczególności receptora μ [4]. Główne z nich to warianty MOR1, MOR1A i MOR1B, które mogą kodować różne białka receptorowe. Białkowe warianty tego receptora mogą z kolei być różnie aktywowane przez różne opioidy, co w konsekwencji może tłumaczyć obserwowane w klinice różnice w ich efektach.

W celu lepszego poznania zjawiska uzależnienia prowadzone są badania nad oddziaływaniem pomiędzy genami a środowiskiem. Niezależnie od genetycznej podatności na uzależnienie, czynniki środowiskowe zdają się mieć bardzo istotne znaczenie. Receptory opioidowe podlegają regulacji epigenetycznej. Geny tych receptorów są bogate w miejsca (tzw. wyspy CpG) ulegające łatwo metylacji, która z kolei wpływa na ich ekspresję. Dlatego metylacja DNA może głęboko modyfikować ekspresję receptora μ . Ponadto gen kodujący receptor μ może być regulowany przez mikroRNA (miRNA). Opisano też epigenetyczne regulacje genów kodujących receptory δ i κ oraz pro-hormonów endogennych peptydów opioidowych.

Nowe zwierzęce modele i techniki badania uzależnień (optogenetyka, nokauty). Współczesne badania działania opioidów prowadzone są u zwierząt modyfikowanych genetycznie, myszy nokautów, pozbawionych różnych genów opioidowych w całym organizmie lub wywoływanych selektywnie w wybranych strukturach mózgu [2]. Nowe technologie optogenetyczne pozwalają na precyzyjną aktywację światłem specyficznych grup neuronów opioidowych, co pozwala na precyzyjne badanie ich funkcji. Metody te otwierają nowe możliwości badań mechanizmów działania opioidów i poznania mechanizmów uzależnień.

Leczenie uzależnień opioidowych. Około 30% populacji ludzkiej cierpi z powodu ostrego lub przewlekłego bólu, a u osób starszych procent ten jest jeszcze większy. Opioidy są bardzo skuteczne

w uśmierzaniu bólu i dlatego stały się lekami pożądanymi i często używanymi. W ostatnich kilku latach, głównie w USA, rozwinęła się epidemia uzależnień od opioidów, w szczególności oksykodonu i hydroksykodonu, leków przeciwbólowych przepisywanych na receptę. W ciągu roku w USA przepisuje się około 250 milionów recept na opioidy. Przewlekłe ich stosowanie odnotowano u 10–11 milionów osób. Ponad 2 miliony ludzi jest uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę, a ponad 12 milionów nadużywa te leki. W ciągu roku 45 000 osób umiera z przedawkowania leków przepisywanych na receptę. W ciągu roku przybywa około 2,5 miliona osób uzależnionych od leków. Uzależnienie od tych leków przyczynia się do powrotu i gwałtownego wzrostu zażywania heroiny, której spożycie spadało w poprzednich latach. Około 80 % heroinistów to właśnie pacjenci wcześniej leczeni opioidami. Ameryka inwestuje miliony dolarów w rozwój nowych terapii i w dostępność do antagonistów opioidowych, np. naloksonu, aby zatrzymać lub ograniczyć tę epidemię.

Nie są jeszcze dostępne skuteczne leki i metody zapobiegania rozwojowi uzależnień, jak również nawrotom choroby. Pomimo wielu lat badań nie udało się opracować zadowalającej terapii tego schorzenia. Współczesne postępowanie kliniczne pozwala na „odtrucie”, to jest usunięcie z organizmu chorego substancji uzależniającej oraz uwolnienie go od ujemnych objawów będących skutkiem pobierania (lub ostawienia) leków uzależniających. Jednakże nie oznacza to wyleczenia, gdyż uzależnienie prowadzi do utrwalonych zmian psychologicznych i fizjologicznych i często dramatycznych nawrotów choroby. W przypadku uzależnienia od opiatów dochodzi do nawrotów u 90% chorych. Tak więc sytuacja w zakresie leczenia uzależnień lekowych jest niepokojąca i wymaga szybkiego i skutecznego działania. Głównym celem badań prowadzonych przez wiele światowych zespołów naukowych jest nowoczesna, racjonalna farmakoterapia wpływająca na neuronalne i molekularne mechanizmy uzależnienia. Oczywiście najlepszym „lekarstwem” jest nie brać, a szczególnie ważne jest, aby nigdy nie zaczynać. Nawet jeden kontakt z narkotykiem może bowiem u niektórych osób, otworzyć ścieżkę uzależnienia.

Obecnie stosowane leczenie uzależnienia od opioidów polega na podawaniu innych opioidów, np. **metadonu i buprenorfiny**. Podobnie jak w uzależnieniu od tytoniu stosuje się plastry lub gumę do żucia z nikotyną. Substancje te działają na ten same neurony w systemie nagrody, co np. heroina, ale wpływ ten ma inny charakter. Metadon to opioid, który ma znacznie

dłuższy czas półtrwania w krwi niż morfiny (24 godz. vs. 2 godz.) czy heroina. Podawany doustnie osłabia działanie euforyzujące i skutecznie hamuje stany odstawienia. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora μ , ale ma mniejszy potencjał uzależniający i znacznie wolniej dysocjuje z receptora. Osłabia głód narkotyku podawana doustnie lub podjęzykowo. Stosowana jest również z naloksonem. Do terapii wprowadza się także długo działających antagonistów opioidowych, takich jak naltrekson.

Badania na zwierzęcych modelach uzależnień wskazują, że niektóre kanabinoidy pochodzące z konopi, takie jak kanabidiol, substancja pozbawiona działania nagradzającego, redukują działanie nagradzające opioidów i zespół odstawienia. Prowadzone

są takie badania u heroinistów, u których stwierdzono po ich zastosowaniu osłabienie głodu i poszukiwania heroiny.

Ostatnio podejmowane są też próby stosowania przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS). Oczywiście stosowana jest również kognitywna terapia behawioralna.

Ze względu na rozwój uzależnień opioidowych po lekach przepisywanych pacjentom w celu uśmierzania bólu, poszukuje się ostatnio opioidów pozbawionych działania uzależniającego. Nowe technologie poszukiwań takich leków zdają się dawać nadzieję, że takie leki mogą powstać i stworzyć w przyszłości grupę nowych opioidów działających przeciwbólowo, ale pozbawionych działania uzależniającego.

Bibliografia

1. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Feb;24(2):97–129.
2. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol*. 2002 Apr;66(5):285–306.
3. Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest*. 2012 Oct;122(10):3387–93.
4. Pasternak GW. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt B:198–203.
5. Przewlocki R. Opioid peptides. in D.W. Pfaff, N.D. Volkow (eds.), *Neuroscience in the 21st Century*. Springer Science+Business Media, New York, 2016.
6. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):363–71.

Ryszard Przewlocki. Polska Akademia Nauk, Instytut Farmakologii, Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Kraków. E-mail: nfprzewl@cyf-kr.edu.pl

TZW. „NAŁOGI BEHAWIORALNE”

Bogusław Habrat (Warszawa)



Streszczenie

Współczesne społeczeństwo staje się coraz bardziej zaniepokojone tzw. „nałogami behawioralnymi”, zarówno „starymi” (hazard, nałogowe uprawianie seksu, pracoholizm, zakupoholizm itp.), jak i nowymi (konsumujące dużo czasu nadmierne korzystanie z nowych mediów). Środowiska terapeutów dość jednoznacznie plasują te zjawiska jako patologię w wymiarze medycznym, głównie o charakterze nałogowym, ale są też głosy nawołujące do refleksji nad niebezpieczeństwami medykalizacji zjawisk, które mogą powodować uciążliwość i problemy, ale nie są zjawiskami chorobowymi.

Abstract

Current communities feel a fear connected with so called: behavioral addictions. It concerns so “old” ones (gambling, compulsive sex, workaholism, compulsive shopping etc.) as new ones (time consuming use of new media). Therapists near univocally interpretate that phenomenons as medical pathology (addictive, mainly) needed professional therapy. From other hand there is many minority voices awaring against consequences of unconfirmed overmedicalization of normal, although often embarrassing and causing problems phenomenons, that haven’t medical nature.

Lęki społeczne

Każde społeczeństwo ma swoje lęki. Część z nich to obawy przed zaburzeniami psychicznymi, które z jednej strony mają dotyczyć coraz większej liczby osób, a z drugiej mają grozić konsekwencjami, którym społeczeństwa nie są w stanie przeciwdziałać. Obawiano się „nerwicowej osobowości naszych czasów”, „schizofrenizacji życia społecznego”, „depresjogenności postępu cywilizacyjnego”, „psychopatii polityków” i „alzheimeryzacji społeczeństw”. Stosunkowo najnowsze obawy dotyczą rozpowszechnienia problemów związanych z używaniem substancji psychoaktywnych, głównie uzależnieniem od nich.

W te ostatnie lęki doskonale wpisały się obawy przed nowymi zjawiskami kulturowymi (np. „nadmierne” i/lub problemowe korzystanie z nowych mediów, pracoholizm, nałogowe uprawianie seksu, zakupoholizm), którym zaczęto przypisywać naturę medyczną i usiłowano wyjaśniać językiem stosowanym do wyjaśniania zjawisk nałogowych (addyktywnych) i uzależnieniowych (dependencyjnych).

Co mieści się w pojęciu nałogów behawioralnych

W latach 60. XX w. jeden z byłych alkoholików rzucił się w wir pracy i zauważył u siebie, że nadmierne pracowanie „podstawiło” się pod alkohol i zaczęło go zastępować. Przez analogię do alkoholizmu zjawisko to nazwał niby medycznym terminem: „pracoholizm”. W latach 70. XX w. szerzej opisano zjawisko „uzależnienia od miłości”. Rozpoczęło to całą lawinę opisów zachowań „nałogowych” lub „uzależnieniowych” niezwiązanych z używaniem substancji. Obok zaburzeń uprawiania hazardu (zwanych wcześniej: uzależnieniem od hazardu, nałogowym hazardem, problemowym i patologicznym uprawianiem hazardu) opisywano również uzależnienie od seksu (nałogowe uprawianie seksu, kompulsywne uprawianie seksu), pracoholizm (uzależnienie od pracy, nałogowe pracowanie), kompulsywne kupowanie (zakupoholizm, uzależnienie od zakupów, nałogowe kupowanie, kompulsywne wydawanie pieniędzy).

Duży niepokój wzbudziło „nadmierne”, problemowe używanie nowych mediów (komputerów, gier komputerowych, portali społecznościowych, telefonów komórkowych). Zauważano, że językiem stosowanym do wyjaśniania procesów postawiania i przebiegu nałogowego używania substancji można dość dobrze wyjaśniać nałogowe opalanie się czy nałogowe uprawianie ćwiczeń fizycznych. Zmiany kulturowe spowodowały, że zachowaniom uprzednio uznawanym za pozytywne zaczęto przypisywać cechy negatywne, w tym patologię o charakterze medycznym. Miłość, w tym troska o potomstwo, zamieniła się w nadopiekuńczość lub wręcz uzależnienie od dawania. Ale i odwrotnie: miłość receptywną zaczęto nazywać uzależnieniem od brania. Uaktualnioną, ale ciągle uzupełnianą listę zachowań, którym przydawano znamion nałogów można znaleźć w wydawnictwie monograficznym [1].

Nałogi, natręctwa czy coś innego?

Mimo aspiracji do „naukowego”, „obiektywnego” opisu i wyjaśnienia tych zjawisk, większość z nich nie doczekała się wystarczającej konceptualizacji. Okazało się, że tzw. „nałogi behawioralne” mogą być opisywane, wyjaśniane i stosowane w terapii z użyciem języka stosowanego w nałogach lub uzależnieniach.

Poszukując istoty uzależnień od substancji stwierdzono, że wiele zależy od okoliczności, w jakich się je przyjmuje. Osoby przyjmujące opioidy w celu doznania oczekiwanego ich działania psychotropowego (czy to pozytywnego: błogostan, czy usunięcia objawów przykrych, np. odczuwanego lęku, niepokoju, obniżenia nastroju) uzależniają się szybciej i głębiej niż osoby, którym zapisano podobne dawki opioidów w celach przeciwbólowych. W obu grupach główne objawy uzależnienia somatycznego (konieczność przyjmowania zwiększających się dawek, objawy abstynencyjne w przypadku odstawienia substancji) są podobne, jednak w grupie leczonych przeciwbólowo rzadko dochodzi do innego podstawowego objawu uzależnienia: przestawienia się na aktywność poszukiwawczą narkotyku.

Jeśli więc tak dużą rolę odgrywa kontekst używania substancji, to może do powstania nałogu wystarczą same okoliczności sprawiające ulgę i przyjemność? Otworło to drogę do koncepcji nałogów behawioralnych, w których powstawaniu istotną rolę odgrywałyby niechemiczne czynniki (czynności) sprawiające radość, ekscytację i/lub odprężenie.

W rozumieniu nałogów, zarówno związanych z używaniem substancji, jak i związanych z wzmacniającymi pozytywnie czynnościami, wiodącą rolę zaczęły odgrywać uniwersalne kryteria wszelkich nałogów wg Griffithsa [2]:

- dominacja aktywności (nałogowych) nad kontrolą racjonalną,
- modyfikujący wpływ substancji lub czynności na nastrój,
- konieczność zwiększania dawek albo ilości lub intensywności czynności,
- pojawianie się nieprzyjemnych objawów przypadku niemożności używania substancji lub wykonywania czynności,
- przyczynianie się zachowań do powstawania różnych konfliktów,
- nawrotowość.

Gdy do tego dodać inne obserwacje, np., że w czasie uprawiania ćwiczeń fizycznych wydzielają się endogenne substancje morfinopodobne i kanabinoidopodobne, nałogowa koncepcja tych zjawisk wydaje się dopinać.

Tymczasem okazało się, że te tzw. nałogi behawioralne można z podobnie dobrym skutkiem wyjaśniać w innych kategoriach. Już na poziomie objawowym można zaobserwować wiele podobieństw między „nałogami behawioralnymi” a natręctwami (zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, OCD). Aparat pojęciowy stworzony do opisu objawów, mechanizmów i terapii natręctw można z powodzeniem zastosować w odniesieniu do zjawisk nazywanych nałogami behawioralnymi. I tu można znaleźć wiele przesłanek do uznania „nałogów behawioralnych” za rodzaj natręctw. M.in. terapia behawioralno-poznawcza stosowana głównie w odniesieniu do OCD jest podobnie (trochę mniej) skuteczna w odniesieniu do „nałogów behawioralnych”. Podobnie z farmakoterapią typową dla leczenia natręctw.

Czyżbyśmy mieli do czynienia z sytuacją podobną jak w anegdocie o osobach, które z zakrytymi oczami opisywały słonia na podstawie dotyku: trąby, nóg, ogona itd.? Świadczyłoby to o tym, że nasz ogląd natury zjawisk zwanych nałogami behawioralnymi jest trafny w odniesieniu do części zagadnień, natomiast nie dysponujemy obrazem ogólnym.

W praktyce mamy do czynienia z co najmniej z dwoistością „nałogów behawioralnych”. Są one po trosze nałogami, a po trosze natręctwami. W grę wchodzi też inne oblicze tych zjawisk. Mogą być one interpretowane jako wyuczone zachowanie, zaburzenia kontroli impulsów itp.

Konkretne zaburzenia różnią się proporcją tych składowych, co znajduje odbicie również w najpowszechniej używanych nazwach: „holizmy” (np. pracoholizm); nałogowe opalanie się, uzależnienie od ćwiczeń fizycznych sugerują większą składową addyktywną. Kompulsywne kupowanie, kompulsywne opalanie się podkreślają większą składową natręctw.

Stało się to podstawą do wyodrębnienia dwóch podstawowych grup:

- z dominującą składową nałogową
- o małej składowej nałogowości.

Namnażenie się coraz to nowych „-izmów”, „nałogów”, „uzależnień”, „kompulsji” (natręctw) u części badaczy spowodowało refleksję, czy rzeczywiście mamy do czynienia z patologią o charakterze medycznym (choroba, zaburzenie), czy są to nowe kategorie zaburzeń, czy też mamy do czynienia jedynie ze zmianą interpretacji zjawisk znanych od dawna.

Medykalizacja? Oj nie!

Przeciwnicy medykalizacji zjawisk opisywanych w kategoriach nałogowych, uzależnieniowych, kompulsywnych, upośledzenia kontroli impulsów itp. podnoszą następujące argumenty:

Konceptualizacja „nałogów behawioralnych” jest jeszcze niedostateczna i nie spełnia minimalnych wymogów klasyfikacyjnych.

Większość opisywanych nałogów behawioralnych mieści się na kontinuum zachowań, w których na jednym końcu jest bardzo rzadkie funkcjonowanie bez nałogów, a na drugim równie rzadkie krańcowe zachowania, którym – od biedy – można przypisać charakter patologiczny. Przyjęte dotychczas granice między „jeszcze normą a już patologią” są najczęściej uznaniowe i z tendencją do nadmiernej patologizacji.

Narzędzia diagnostyczne bezrefleksyjnie przeniesione z uzależnień, gdzie słowa: alkohol, tytoń, (nielegalne) substancje psychoaktywne zastąpiono słowami: praca, seks, miłość, zakupy, zbieranie itd., powodują nieakceptowalnie dużą liczbę rozpoznanych fałszywie pozytywnych.

Liczbę osób z poszczególnymi nałogami behawioralnymi wahają się najczęściej między kilkoma a kilkunastoma procentami, co wydaje się sprzeczne z nieprofesjonalnymi obserwacjami i doświadczeniami. Gdy zsumuje się liczby osób z różnymi „nałogami

behawioralnymi”, to okazuje się, że nałogowców jest więcej niż nienalogowców. Stawia to na głowie zdroworozsądkową koncepcję normalności, rozumianej jako zachowania większości [3].

W nałogach behawioralnych nie można jednoznacznie ustalić czynnika sprawczego (patogenu). Zachowania będące przedmiotem sporu mają charakter wyuczony. Biorące w nich udział mechanizmy są natury fizjologicznej, a zmiany w tych mechanizmach mają charakter odwracalny [4].

Mamy do czynienia z silnym lobby terapeutów wszelkiej maści (i w znacznie mniejszym stopniu lekarzy i przemysłu farmaceutycznego), którzy dysponują dużymi niewykorzystanymi „mocami przerobowymi” i są zainteresowani kreowaniem nowych potrzeb w zakresie zmian postrzegania niebudzących dotychczas obaw zjawisk na zjawiska patologiczne i potrzebę otrzymania profesjonalnej pomocy psychologicznej, a jeszcze lepiej: terapii tych „zaburzeń”. Medykalizacja zjawisk kryjących się pod pojęciem „nałogów behawioralnych” dodatkowo zwiększa nadzieję na finansowanie terapii ze źródeł publicznych.

Szkody

Jeżeli przyjąć, że zaburzenie psychiczne definiuje się jako zachowanie dewiacyjne (wyraźnie różniące się od zachowań większości), które przynosi wymierne szkody (głównie natury medycznej), to w przypadku „nałogów behawioralnych” pojawia się problem wykazania tych ewidentnych szkód. Poza zaburzeniami uprawiania hazardu, gdzie u części osób szkody medyczne są poważne (np. stany depresyjne powodujące konieczność hospitalizacji, samobójstwa), szkody zdrowotne w nałogach behawioralnych są dyskretne, czasami „naciągane” i nie wiadomo czy są ich skutkiem, czy przejawem innej patologii, np. zaburzeń osobowości. W Polsce z powodu chorób odtytoniowych umiera rocznie ok 65 tys. osób, ponad 20 tys. umiera na skutek picia alkoholu, w wyniku używania narkotyków umiera 200–300 osób. Natomiast zgony związane z nałogami behawioralnymi to prawdopodobnie pojedyncze osoby, o ile w ogóle miały takowe miejsce. Wbrew obiegowym opiniom dokładniejsze badania wykazały m.in., że pracoholizmowi trudno jednoznacznie przypisać zgony lub choćby ciężkie choroby u konkretnych osób, a nałogowe uprawianie ćwiczeń fizycznych wcale nie ma istotnego działania prozdrowotnego, a niektóre poważne urazy układu kostno-stawowego i mięśniowego są częstsze u nałogowo uprawiających sport niż u mniej aktywnych. Niepokojące starsze pokolenie korzystające z nowych mediów (komputery, gry komputerowe,

portale społecznościowe, smartfony) prowadzi do zupełnie innych niż dotychczas relacji międzyludzkich i zmian kulturowych, ale wcale nie oznacza to patologii, a raczej jest dowodem na konserwatyzm i nieprzystosowanie starszych do zmian cywilizacyjnych.

Jednak – na szczęście – rzadkie przypadki osób z krańcowym nasileniem „nałogów behawioralnych” intuicyjnie postrzegane mogą być jako zaburzenia. W tych przypadkach szkody, głównie psychiczne i w funkcjonowaniu w rolach społecznych, a także szkody medyczne są dość wyraźne.

Dokładne analizy zastosowanych wobec osób z ewidentnymi zaburzeniami terapii przynoszą zaskakujące konkluzje. Poza terapiami zaburzeń uprawiania hazardu, większość badań nad terapią innych nałogów behawioralnych cechowała się poważnymi niedostatkami metodologicznymi. Zajmowano się głównie niereprezentatywnymi dla całości osobami z dużą motywacją do leczenia, zazwyczaj badania były pozbawione grupy kontrolnej leczonej innymi metodami. Doświadczenie z farmakoterapią osób patologicznie uprawiających gry hazardowe wykazały, że kilka leków przynosiło znaczącą poprawę w zakresie wielu parametrów, jednak gdy do analizy dołączono grupy kontrolne (np. osoby otrzymujące placebo) zazwyczaj okazywało się, że i aktywny lek i placebo mają podobny wpływ „leczący”. Interpretowane to bywa, że znaczącą rolę odgrywają tu czynniki niespecyficzne, np. samo zajęcie się problemami pacjenta, życzliwość terapeutów, oderwanie od środowiska itp. Podobne zastrzeżenia dotyczą psychoterapii. Dodatkowo wydaje się to potwierdzać fakt, że psychoterapie oparte na zupełnie różnych podejściach teoretycznych bywają podobnie skuteczne. Interesujące są też inne obserwacje. Dotyczy to zarówno psychoterapii, jak i farmakoterapii. Leki i psychoterapie stosowane do leczenia natręctw w przypadku nałogów behawioralnych „bardziej kompulsywnych” (np. kompulsywne kupowanie, kompulsywne zbieractwo) bywają skuteczne, ale w mniejszym stopniu niż w przypadku typowych zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. Leki stosowane w leczeniu uzależnień od substancji psychoaktywnych w najbardziej nałogowym zaburzeniu: patologicznym uprawianiu hazardu są generalnie mniej skuteczne niż w leczeniu uzależnień od alkoholu lub innych substancji.

Od impresji i interpretacji po analizę dowodów

Podsumowanie współczesnego stanu wiedzy o nałogach behawioralnych znalazło odbicie w najnowszej wersji diagnostycznej i klasyfikacyjnej Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego [5].

Wbrew silnemu lobbowaniu, a ku dość powszechnemu zaskoczeniu, do zaburzeń o charakterze nałogowym zaliczono jedynie zaburzenia uprawiania hazardu, choć podkreślono jego odmienną od zaburzeń przyjmowania substancji. Problemowe uprawianie gier komputerowych zaliczono do zjawisk, które należy dokładniej zbadać pod kątem zaliczenia go do zaburzeń. Odmowa klasyfikowania innych nałogów behawioralnych jako zaburzeń psychicznych może być traktowana jako zwrócenie uwagi nie tylko na niedostatki ich konceptualizacji, ale przestroga przed nadmierną spekulatywnością, posługiwaniem się nieprecyzyjnym językiem, „naciąganiem” i koniecznością prowadzenia poprawnych metodologicznie badań bez tendencyjnego dobierania metodologii z intencją potwierdzenia życzeniowych hipotez.

Podsumowanie

Część środowisk forsuje rozszerzona koncepcję nałogów behawioralnych permanentnie zwiększając

ich liczbę i stosując tendencyjnie dobrane narzędzia, co prowadzi w praktyce klinicznej do dużej liczby rozpoznawień fałszywie pozytywnych, a w badaniach epidemiologicznych do nieracjonalnie zawyżonych procentów ich rozpowszechnienia.

Oprócz zaburzeń uprawiania hazardu, większość nałogów behawioralnych jest niedostatecznie skonceptualizowana.

Wątpliwości budzi tendencja do medykalizacji nałogów behawioralnych. Nie jest całkowicie jasne, czy większość przypadków opisywanych jako nałogi behawioralne przekracza jakieś granice patologii, a nawet jeśli tak, to gdzie są te granice i jak je wyznaczyć.

Badania i dyskusje nad nałogami behawioralnymi są dobrym punktem wyjścia do rozważań filozoficznych, antropologicznych, psychologicznych i psychiatrycznych, a także socjologicznych i innych, nad kondycją Człowieka w zmieniającym się cywilizacyjnie świecie.

Bibliografia

1. Habrat B. (Ed.), (2016), Zaburzenia Uprawiania Hazardu i Tak Zwane Nałogi Behawioralne. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa.
2. Griffiths M.D., (2005), A ‘components’ model of addiction within a biopsychosocial framework, *Journal of Substance Abuse*, 10, ss. 191-197.
3. Sussman T., Lisha N., Griffiths M.D., (2011), Prevalence of the addiction: A problem of the majority or the minority? *Evaluation of Health Professionals*. 34: ss 3–56.
4. Levis M., (2015), Why addiction is not a disease?, *Journal of Behavioral Addiction*, 4: suppl. 4, ss. 4–4.
5. American Psychiatric Association, (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*, APA, Washington.

Bogusław Habrat – Kierownik Zespołu Profilaktyki i Leczenia Uzależnień Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. E-mail: habratb@ipin.edu.pl

NEUROBIOLOGICZNE PODSTAWY ALTRUIZMU I WSPÓŁPRACY

Jerzy Vetulani (Kraków)

Streszczenie

Odwzajemniany altruizm, który pojawił się w ewolucji ssaków późno i jest najsilniej rozpowszechniony u człowieka, jest odpowiedzialny za to, że człowiek jest gatunkiem współpracującym. Altruizm ten jest związany głównie z mechanizmami emocji zarządzanymi przez przysiódkową korę orbitofrontalną, w połączeniu z układami nagrody i awersji, które zapewniają przyjemność ze współpracy i niechęć do odmawiania współpracy i cwaniactwa.

Zachowania kooperatywne wzmacnia oksytocyna, która hamując aktywność jąder migdałowatych zmniejsza lęk przez zdradą i oszustwem i wzmacnia zaufanie do partnerów.

Układ nagrody jest ważny również w wytworzeniu karania za zachowania egoistyczne, a boczna kora czołowa odpowiada za podporządkowanie się normom, gdy za ich przekroczenie grozi kara.



Abstract

Reciprocated altruism, which appeared late in the evolution of mammals and is most prevalent in humans, is responsible for the fact that *Homo sapiens* is a social and cooperating species. Altruism is associated with the main mechanisms of emotions processed by the medial orbitofrontal cortex, in conjunction with systems of reward and aversion, which make cooperation pleasant and cunning and lack of cooperation – aversive.

Cooperative behavior is potentiated by oxytocin, which, by inhibition of the activity of amygdala, reduces the fear of betrayal and deception and strengthens the trust of partners.

The reward system is also important in the formation punish selfish behavior, and the lateral frontal cortex is responsible for respecting the norms when for exceeding penalty.

Większość gatunków zwierzęcych ma niezbyt bogate życie społeczne, ograniczające się głównie do więzów krewniaczych. Wyjątkiem jest współpraca między owadami społecznymi, żyjącymi w ustabilizowanych koloniach, w których zachowanie członków grupy jest kontrolowane feromonami samicy. Dotyczy to głównie błonkoskrzydłych (pszczoły, mrówki oraz termyty). W koloniach żyją tak samo zwierzęta z innych typów, wśród ssaków należą do nich gorce. Większość ssaków żyje samotnie lub w wąskich grupach rodzinnych. Istnieją jednak gatunki, które tworzą dość zwarte grupy (stada, watahy, hordy) rządzące się określonymi prawami. Najwięcej takich mamy wśród naczelnych, których przedstawicielami są małpy i ludzie. Tworzą one mniejsze lub większe, dobrze zhierarchizowane grupy. Stworzenie grup współdziałających ze sobą jednostek zwiększa szanse w walce o byt. Ewolucja promowała w naszej linii życie społeczne i człowiek należy do gatunków obligatoryjnie towarzyskich. Ludzie doskonale zdawali sobie sprawę z korzyści życia społecznego, co ujął dobrze radziecki poeta Włodzimierz Majakowski pisząc:

„Jednostka bzdurą, jednostka niczym,
człowiek nawet ważny i zdrowy
nie podniesie prostego półtonowego bierwiona,
tym mniej zaś dom pięciopiętrowy” (tłum. własne)

Moralność

Pierwotny człowiek miał tendencję do życia w większych grupach niż jego ewolucyjni kuzyni Neandertalczyki, co prawdopodobnie było jedną z przyczyn jego ostatecznej przewagi. Życie w grupie zwiększa szanse rozwoju całej grupy i jej członków tylko wtedy, gdy stworzy się pewne reguły wzajemnej współpracy. Zaakceptowany w danej grupie kod postępowania uważanych za dobre i złe nosi nazwę moralności [1]. Kod taki jest lokalny oraz ograniczony

czasowo, a moralności różnych grup mogą być często przeciwstawne. Pytanie o to, skąd bierze się moralność było rozważane przez filozofów co najmniej od czasów starożytnej Grecji; Arystoteles uważał, że moralność wypływa z rozumu i polega na kształtowaniu cnót. Inne systemy zakładały, że moralność wynika z odgórnie narzuconych praw, których przekraczanie jest niemoralne niezależnie od skutków konkretnego postępowania. Ta postawa to deontologia. Została ona zaproponowana przez Kanta i zakładała, że złą rzeczą jest na przykład kłamstwo, nawet jeżeli w jego wyniku wskazujemy mordercy drogę uniemożliwiającą mu spotkanie ofiary. Bardziej nowoczesne podejście do moralności to utylitaryzm, proponowany przez Johna Stuarta Milla, który twierdził, że zachowanie moralne to takie, które zwiększa sumę szczęścia ludzkości. Ta ostatnia definicja wydaje się być atrakcyjna, jednakże wymaga podania reguł sumowania. Ciężko znaleźć obiektywny, wymierny „licznik” szczęścia i nieszczęścia. Czy radość pięciu mężczyzn wykorzystujących seksualnie kobietę przeważa nad cierpieniem jednej zgwałconej? W odróżnieniu od myślicieli uważających, że moralność jest sprawą poznania, angielscy filozofowie okresu Oświecenia, tacy jak Smith i Hume, uważali, że u podstaw moralności leży empatia. W swej *Teorii uczuć moralnych* Smith pisze, że „moralność wypływa ze zrozumienia innych ludzi i z sympatii do nich”.

Moralność stanowi coś w rodzaju kodeksu drogowego. Gmach moralności każdej grupy istot społecznych, ludzkich czy zwierzęcych, opiera się na dwóch filarach: odwzajemniania i empatii. Moralność jest konieczna, ponieważ osobniki żyjące w stadach muszą wypracować jakieś normy zachowania, umożliwiające sprawne funkcjonowanie. Główne reguły dotyczą ustalania hierarchii społecznej (władzy) oraz regulacji życia seksualnego.

Tworzenie się społeczeństwa

Poglądy na temat mechanizmów budujących społeczeństwa zmieniały się. Ponieważ były one tworzone przez filozofów, a później przedstawicieli innych dyscyplin humanistycznych, nie były możliwe do udowodnienia i pozostały przedmiotem sporów po dziś dzień. Wydaje się jednak, że nowoczesna biologia ewolucyjna i neurobiologia pozwolą na przyjęcie poglądów racjonalnych, których implementacja może okazać się społecznie korzystna. Biolodzy podchodzą do problemu moralności i współpracy międzyludzkiej bądź jako ewolucjoniści, bądź neurobiolodzy. Ewolucjonistów interesuje, jak i dlaczego w gatunku ludzkim wykształcił się zmysł moralny oraz mechanizmy społeczne regulujące moralność i współpracę. Neurobiolodzy zaś zainteresowani są tym, jakie mechanizmy neuronalne i struktury mózgu regulują zachowania moralne warunkujące współpracę. Jednym z ważniejszych zadań moralności jest określenie reguł dopuszczalności środków stosowanych w czasie pięcia się jednostki wzwyż drabiny społecznej. Jak się wydaje, główną metodą walki o pozycję w grupie jest zapewnianie sobie współpracy i poparcia przez świadczenie innym korzyści.

Arystoteles (384–322 p.n.e.) uważał człowieka za zwierzę społeczne, *zoon politikon*, współpracujące i empatyczne. Późniejsi myśliciele, zapewne pod wpływem przemian społeczno-politycznych w starożytnym świecie przyjęli, że społeczeństwa powstały jako konglomeraty wrogich sobie osobników. Pogląd ten utrzymał się do czasów dzisiejszych i zakładał, że podstawą ludzkich relacji jest wzajemna wrogość, a człowiek człowiekowi jest wilkiem. Najlepszym przykładem rozwoju tego poglądu jest założenie postulowane przez Marxa, że rozwój społeczeństwa przebiega w oparciu o walkę klas. Twierdzenie *Homo homini lupus*, pochodzące od starożytnych Rzymian i utrwalone w dobie Oświecenia przez Hobbesa, krzywdzi wilki, ale odzwierciedla przekonanie, że ze swej istoty człowiek jest stworzeniem złym.

W okresie Oświecenia (XVII wiek) założono, że moralność wypływa z racjonalnego ograniczenia zachowania egoistycznego. Główny przedstawiciel tego nurtu myślenia, Thomas Hobbes (1588–1679) uważał, że gatunek ludzki powstał jako zbiór niezależnych, walczących ze sobą osobników, które stworzyły społeczeństwo kierujące się pewnymi normami dopiero wówczas, gdy koszt indywidualnej agresji okazał się zbyt wielki. Według Hobbesa życie społeczne nigdy nie było czymś naturalnym, a zostało

narzucone przez okoliczności jako coś sztucznego. Pogląd ten utrzymał się u części myślicieli do chwili obecnej. John Rawls (1921–2002) [2], autor książki *A Theory of Justice* uważał, że społeczeństwo opiera się na zasadzie uczciwości, czyli nadziei na wzajemnie korzystną współpracę pomiędzy równymi. Jest to niewątpliwie racjonalistyczny, chociaż nie biologiczny pogląd na powstanie norm moralnych. Idee Hobbesa i Rawlsa, zakładające, że byliśmy grupą indywidualistów, która dopiero pod presją okoliczności narzuciła sobie społeczny styl życia jest nie do przyjęcia w świetle wiedzy o ludzkiej ewolucji. Pochodzimy od bardzo społecznych małp i nigdy w naszym rozwoju nie przeszliśmy fazy aspołecznej. Wywodzimy się z linii zwierząt żyjących w zhierarchizowanych społecznościach, dla których życie grupowe nie jest opcją, ale strategią przeżycia [3]. Człowiek to gatunek obligatoryjnie towarzyski.

Dla prawidłowego działania grupy konieczna jest współpraca między jej członkami. Z biologicznego punktu widzenia współpraca to zmniejszenie swoich własnych szans na przeżycie w celu zwiększenia szans innego członka grupy. Poza współpracą krewniaczą, zwłaszcza pomiędzy matką a potomstwem, współpraca wśród zwierząt jest rzadka. Często zresztą nawet w grupach silnie współpracujących, np. wśród owadów społecznych, zdarzają się jednostki wyłamujące się z tej współpracy. Możemy spotkać mrówki przynajmniej pozornie niezaangażowane w prace wykonywane przez inne osobniki [4].

Typy współpracy

Zasadnicze typy współpracy między osobnikami w grupie to mutualizm [5] i odwzajemniany altruizm [6].

Większość przypadków współpracy u zwierząt objaśnia się przez mutualizm – sytuację, w której para lub grupa współpracujących odnosi natychmiastową korzyść, jak na przykład wśród polujących wilków polujących na bizona. Mutualizm występuje u niektórych zwierząt drapieżnych (poza wilkami m.in. lwy, surykatki) oraz wśród naczelnych. Natychmiastowa korzyść ze współpracy nie pozostawia marginesu na ewentualne działania oszukańcze. Wszyscy współpracujący w mniej więcej równy sposób korzystają ze współpracy.

Odwzajemniony altruizm (pojęcie wprowadzone przez Roberta Triversa w 1971 roku) polega na tym, że pomocy udzielamy partnerowi nie oczekując natychmiastowego zysku, licząc jednak na późniejsze korzyści, które wynikną z działania

odwzajemniającego. W odróżnieniu od mutualizmu, przy altruizmie zachodzi możliwość oszukania partnera. Schemat możliwości zdarzeń przy odwzajemnionym altruizmie: uzyskuję dzięki innemu osobnikowi korzyść, zauważam ją i czuję z tego powodu zadowolenie i wdzięczność [7]. W dalszym ciągu albo czuję się zobowiązany do pomocy temu osobnikowi w celu uzyskania korzyści, albo też jako wyraz wdzięczności chcę go czymś obdarować. Udać mi się odwzajemnić dar. To powoduje, że partner zaczyna mnie lubić; następuje między nami wzmocnienie pozytywne. Prawdopodobnie partner zaoferuje mi jeszcze kiedyś pomoc, obdaruje lub udzieli wsparcia w opresji. Druga możliwość jest taka, że nie poczuć zobowiązania do odwzajemnienia się albo nie polubiłem partnera. W związku z tym korzyści nie odwzajemniam. Partner to zauważa i czuje się zawiedziony; uważa się za oszukanego. Przestaje mnie lubić i prawdopodobnie w przyszłości nie da mi żadnej korzyści. Odwzajemniony altruizm występuje tylko wśród gatunków, w których działają stabilne grupy społeczne, w których osobniki często się spotykają i w których niewdzięcznicy (cwaniacy) są karani. Taka postawa dominuje w społeczeństwach ludzkich.

Ogólnymi zjawiskami wskazującymi na to, że odwzajemniony altruizm jest popularnym zachowaniem w ludzkich społeczeństwach współczesnych jest na przykład powszechna wymiana życzeń i prezentów świątecznych, poczucie obowiązku odwzajemnienia takich życzeń i ogólne przekonanie, że za każdy dar należy się zrewanżować. Bardzo charakterystyczną cechą jest także gniew w momencie, kiedy nasz dobry uczynek pozostaje niezauważony albo nie jest odwzajemniony. Taka niewdzięczność ze strony obdarowywanego wywołuje zrozumiałą frustrację i niechęć obdarowującego.

Nasza skłonność do odwzajemniania się leży u podstaw podziału pracy, na którym opiera się działalność gospodarcza i ład społeczny. W normalnym społeczeństwie pracodawcy powinni okazywać wdzięczność pracownikom zwłaszcza, kiedy ich wysiłki przekraczają wymagany zakres obowiązków. Stąd system premiowania i nagradzania pozytywnych zachowań. Również pracownicy czują się zobowiązani w stosunku do pracodawców i gniew skierowany przeciwko nim pojawia się dopiero wówczas, kiedy jesteśmy przekonani, że pracodawca w niedostateczny sposób odwzajemnia nasze wysiłki na jego korzyść (np. otrzymujemy za małą zapłatę za wykonaną pracę).

Możliwe przyczyny powstawania i przetrwania altruizmu u człowieka

Krótkotrwałe koszty altruizmu są z nadmiarem kompensowane przez przyszłe zachowania odwzajemniające ze strony pomagających lub innych członków grupy. Altruizm jest wzmacniany przez zachowania osobnicze lub grupowe, zmierzające do ukarania osobników egoistycznych. Wreszcie altruizm jest pewnym sygnałem naszej pozycji społecznej. Jest kosztownym sygnałem dobrostanu, który powinien być atrakcyjny zwłaszcza dla partnera seksualnego. W wyniku tego, że osobniki altruistyczne przyciągają partnerów, ich liczba wzrasta w kolejnych pokoleniach.

Początków altruistycznych zachowań u człowieka można szukać w podziale środków żywnościowych zdobytych przez grupę. Badania nad prymitywnymi plemionami Buszmenów Kung sugerują, że zachowania altruistyczne i współpracy powstały przy podziale zdobytego mięsa. Zdobycie mięsa przez pojedynczego osobnika jest zjawiskiem rzadkim, a jeśli nawet polowanie się powiedzie, zwykle zdobycz nie może być skonsumowana w całości. Fakt, że zdobycz taka jest dzielona przez członków grupy warunkuje, że całość populacji otrzymuje stałe ilości pokarmu pozwalające na przetrwanie.

Mimo tego, że odwzajemniony altruizm jest podstawą regulacji działań społeczeństwa ludzkiego, jest to zjawisko wewnętrznie niestabilne. Przyczyną tego jest tendencja poszczególnych osobników do otrzymywania korzyści, ale ich nieodwzajemniania, a z drugiej strony lęk przed samolubnymi reakcjami partnera, a więc wstrzymanie udzielania korzyści z obawy o to, że nie zostanie ona odwzajemniona. Dlatego też ewolucja altruizmu wymagała wykształcenia się odpowiednich tendencji psychologicznych. Takie adaptacje psychologiczne konieczne dla wytworzenia altruizmu i zachowania kooperatywnego (współdziałania) polegają na: zwalczaniu pokusy nieodwzajemnienia daru, zaufaniu współpartnerowi i zwalczanie w sobie lęku przed zostaniem oszukanym, dyskryminacji egoistów, chęci karania „cwaniaków” zaburzających współpracę na szerszą skalę, wrażliwości na karę społeczną wymierzaną za zachowania egoistyczne. Współczesne badania neurobiologiczne, zwłaszcza neuroobrazowanie mózgu, pozwoliły na określenie struktur mózgu szczególnie związanych z altruizmem i współpracą. Do struktur takich należy grzbietobrzuszną korę przedczołową, odpowiedzialną za myślenie strategiczne oraz

przewycięzanie przemożnych oporów przed podjęciem współpracy lub niełojalnością. Taką strukturą jest również kora oczodołowo czołowa (orbitofrontalna), w której generowane jest uczucie przyjemności ze wzajemnej współpracy oraz emocjonalne uprzedzenia do podejmowania współpracy lub wykazywania niełojalności. Ważną rolę spełnia także kora wyspowa, odpowiedzialna za awersję do nieodwzajemniania współpracy. Wreszcie istotną rolę odgrywa przysadka mózgowa i uwalniana z niej oksytocyna, która blokuje aktywność jąder migdałowatych, co zmniejsza naturalny lęk przed oszukaniem i zdradą (oksytocyna jest uważana za hormon zaufania). Zachowania altruistyczne i współpraca są przyjemne, ponieważ aktywują układ nagrody. Odczuwa się uczucie przyjemności ze wzajemnej współpracy, niezadowolenie z nieodwzajemnienia współpracy oraz przyjemność z „altruistycznego ukarania” (karanie cwaniaków). Współpracę opisano nie tylko u naczelników, ale także u słoń – zwierząt o wielkich mózgach, wysokiej inteligencji i żyjących w stadach o wyraźnej hierarchii. Doświadczenia na słońcach przeprowadzone przez Fransa de Waala polegały na tym, że jedynie działając równocześnie dwa zwierzęta mogły otrzymać nagrodę, którą stanowił pokarm. Pokarm znajdował się na stole poza barierą, tak że słoń nie mógł bezpośrednio go dosięgnąć. Za stołem była położona lina, której końce sięgały poza barierę. Gdyby linę ciągnął tylko jeden słoń, wyciągnąłby linę nie ruszając stołu. Jedynie gdy oba słońce równocześnie ciągnęły linę, stół wraz z pożywieniem przysuwał się na tyle blisko bariery, że słońce mogły sięgnąć do smakołyku. Słońce rozwiązały ten problem, stosunkowo szybko orientując się, że przedwczesne ciągnięcie za linę przez jednego słońca uniemożliwia uzyskanie pokarmu. Przy okazji zaobserwowano bardzo ciekawy przykład zachowania „wygodnickiego”, w którym do pracy był zmuszony tylko jeden słoń. W trakcie doświadczenia leniwe zwierzę stawiało stopą na linę; w ten sposób cały wysiłek ciągnięcia liny i przyciągania stołu spadał na jego partnera. Można przypuszczać, że słoń-oszust był w tej parze zwierzęciem o wyższej inteligencji.

Bardzo wiele badań nad współpracą przeprowadził de Waal na małpach. Jak wspomniano, do zachowań kooperatywnych wymagane jest istnienie pewnych norm moralnych. Moralność społeczeństw małpich oczywiście istnieje i opiera się na emocjach, a nie na rozumowaniu. Badania nad współczesnymi małpami sugerują, że nasi wspólni przodkowie prowadzili aktywne życie społeczne, kierowane takimi emocjami jak: sympatia, gniew, wdzięczność, zazdrość, radość,

miłość, a nawet poczucie sprawiedliwości [8]. Odbывало się to bez rozumowania, które hamuje procesy emocjonalne i komplikuje rozwiązywanie dylematów moralnych.

Doświadczenia de Waala wykazały, że małpy można nakłonić do współpracy w sytuacjach, w których tylko jeden osobnik osiąga korzyść z wykonania zadania. Podobnie jak w doświadczeniach ze słoniami, małpy musiały równocześnie ciągnąć pojemnik (tym razem pojemnik był tak ciężki, że jedna małpa nie była w stanie go przesunąć), żeby dostać się do pokarmu. Głodne małpy szybko uczyły się współpracować, jednakże kiedy jedna z małp była najedzona, jej zainteresowanie współpracą było niewielkie. Okazało się jednak, że głodnej małpie udawało się gestami i odgłosami nakłonić małpę najedzoną do wspólnego ciągnięcia pojemnika. W ten sposób działanie sytej małpy było właśnie altruistyczne, a nie było zwykłym mutualizmem. W społeczeństwach małpich widzimy również inne zachowania warunkujące współpracę w grupie. Szympansy samce dość często wdają się w bójkę między sobą, ale po bójkę godzą się, nawet podając sobie ręce. Małpy potrafią także wykazać empatię, na przykład pocieszając małpę, której przydarzyło się coś nieprzyjemnego. Dość często zdarza się, że samiec przegrany w bójkę jest pocieszany i iskany przez młodego szympansa. Okazało się także, że w sytuacji, w której jedna małpa może pomóc uzyskać korzyść drugiej małpie, zazwyczaj takie zachowanie zostaje podjęte. W doświadczeniu de Waala małpa miała za zadanie wręczyć eksperymentatorowi klocek znajdujący się w klatce. W klatce znajdował się albo klocek czerwony albo zielony. Po wręczeniu klocka czerwonego małpa otrzymywała nagrodę, np. kawałek pomarańczy. Jeżeli małpa wręczyła klocek zielony, nagrodę otrzymywała zarówno ona, jak i jej partnerka z sąsiedniej klatki. W tych doświadczeniach małpy z reguły wręczały klocek zielony, tak by obie małpy otrzymały nagrodę. Czasami jednak małpy wykazywały gorsze cechy charakteru. Jeżeli małpa ofiarowywała klocek czerwony, a druga małpa wyraźnie protestowała, zazwyczaj ta pierwsza za następnym razem znów wręczała klocek czerwony, a nie zielony, jakby zniechęcona natarczywością koleżanki.

Niezwykle ciekawe obserwacje dotyczące współpracy małp poczyniono przy okazji badania na kapucynkach, które otrzymywały nierówne nagrody [9]. Małpy były umieszczane w sąsiednich klatkach. Kiedy pierwsza małpa wykonała zadanie – podanie klocka eksperymentatorowi – otrzymywała w nagrodę kawałek ogórka. Była tym usatysfakcjonowana

do chwili, kiedy zorientowała się, że jej sąsiadka z klatki obok za tę samą czynność otrzymywała znacznie smaczniejsze winogrono. Przy kolejnej próbie, gdy pierwsza małpa znów otrzymała ogórek, zaczęła ewidentnie protestować i odmawiała przyjęcia swojej nagrody. Przy powtarzaniu się tej sytuacji jej reakcja była coraz gwałtowniejsza; małpa miała zdecydowane poczucie, że dzieje jej się krzywda, ponieważ otrzymana nagroda była gorsza, niż nagroda sąsiadki. De Waal sugeruje, że były to pierwsze przyczyny niechęci ludzi biednych do bogatych. Jeszcze ciekawsze wyniki w analogicznym badaniu uzyskano u szympanśów. Tam zdarzały się osobniki – te otrzymujące winogrono – które odmawiały przyjęcia nagrody tak długo, dopóki sąsiadka nie otrzymała także winogrona, bądź też same wręczały winogrono sąsiadce.

Współpraca wymaga lojalności

Współpraca w grupie wymaga lojalności i zaufania. Nasze decyzje będą optymalne wówczas, kiedy będziemy przekonani, że nasz partner nas nie zawiedzie i będzie dbał o dobro partnera tak samo jak o własne. Skonstruowano wiele testów i gier poświęconych problemowi lojalności. Jedną z najpopularniejszych jest „Dylemat więźnia”.

Popełniłeś wraz z kumplem przestępstwo nie zostawiając dowodów winy, ale masz inne, znane policji grzechy na sumieniu. Policja was aresztuje. Sledczy w zasadzie chciałby, abyście obaj odsiedzieli, ale z braku dowodów chce was посадzić za mniejsze przestępstwa. Chcąc dojść do prawdy próbuje pójść na układ: izoluje podejrzanych i każdemu z nich wyjaśnia ich możliwości. Za taki napad powinno się dostać cztery lata. Jeżeli obaj odmówicie współpracy nie będzie żadnych dowodów, ale za stare grzeszki dostaniecie po roku odsiadki. Jeżeli obaj będziecie współpracować i syniecie kolegę, dostaniecie po dwa lata – za współpracę jest złagodzenie kary. Jeżeli jeden synie kumpla, a on odmówi współpracy, to ten, który nie doniesie dostaje pełne cztery lata, a donosiciel za usługi i pomoc w skazaniu przestępstwa zostaje ułaskawiony i idzie na wolność. Kumpel jest od ciebie izolowany, możesz przemyśleć sytuację. Jeżeli będziesz milczeć, a on będzie lojalny, to obaj wyjdziecie po roku zamiast po czterech. To niezła opcja. Jednak jeżeli ty zamilknieś, a on zdradzi, idziesz na cztery lata. Z kolei gdy ty go syniesz, to albo on też synie i dostajecie po dwa lata, albo nie synie i wtedy wychodzisz wolny.

Kumpel rozumuje analogicznie. Ewidentnie, jeżeli nie jesteś pewien lojalności koleżki, donos jest

najbezpieczniejszą taktyką – nie pójdziesz na więcej niż dwa lata, a możesz odzyskać wolność od razu. Z punktu widzenia grupy wzajemna lojalność jest korzystna – grupa siedzi dwa lata. Nawet jeden nie-lojalny powoduje, że całkowita odsiadka trwa cztery lata. Nielojalność choćby jednego partnera to strata maksymalna, a lojalność wszystkich oznacza stratę minimalną.

W organizacjach przestępczych, tak samo jak w korporacjach i innych przedsięwzięciach grupowych, lojalność wszystkich osób jest najkorzystniejsza; nic dziwnego, że jej budowaniu poświęcona jest duża uwaga. W momencie, kiedy będąc lojalnym uzyskujesz korzyść, odczuwasz satysfakcję. W momencie, kiedy twoja lojalność doprowadza do twojego ukarania, odczuwasz gniew. Badania przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego u osób rozwiązujących dylemat więźnia wykazały, że w odpowiedziach zaangażowana jest kora orbitofrontalna, prążkowie przodobrzusne i podkolanowe jądro półleżące (BA25). Kiedy obie strony były lojalne, następuje zdecydowana aktywacja brzusznej prążkowni i kory orbitofrontalnej, co świadczy o tym, że odczucia były przyjemne [10]. Natomiast uczucie gniewu związane z zawodem związanym z zachowaniem przyjaciela aktywuje obszar BA25. Ten obszar jest również aktywowany przejściowo w momencie odczuwania smutku i żalu, a w sposób trwały w depresji (blokada tego obszaru jest stosowana jako metoda leczenia depresji odpornej na leki).

Ofiarowanie prezentu i udzielenie pomocy (na przykład datek na organizację charytatywną) pobudza ośrodki przyjemności nawet bez liczenia na odwzajemnienie. Dzięki temu sam akt współpracy może być nagrodą, nie wymagając materialnego wzmocnienia. W ten sposób można obudzić radość ze współuczestniczenia w działaniu grupy. Klasycznym przykładem wzbudzania entuzjastycznej radości z masowych aktów charytatywnych jest akcja Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy.

Emocje, rozum i współpraca

Jak wspomniano, w procesie współpracy biorą udział zarówno mechanizmy poznawcze, jak i funkcjonalne. U osób psychicznie zdrowych obszary kory mózgowej odpowiedzialne za racjonalne myślenie – grzbietobrzuszną korę przedczołową – aktywują się, kiedy wybieramy opcję zdrady przyjaciela w teście dylematu więźnia. Decyzja o zdradzie nie jest reakcją emocjonalną, ale opiera się na kalkulacji, jaka opcja postępowania

jest najmniej ryzykowna. W przeciwieństwie do niej, decyzja o pozostaniu lojalnym i trwanie w milczeniu jest decyzją emocjonalną, co uwidacznia się w fakcie, że przy jej podejmowaniu aktywuje się kora orbitofrontalna. Wyniki te wskazują, że podstawową tendencją emocjonalną u zdrowego człowieka jest chęć współpracy. Aby przezwyciężyć tę tendencję potrzebny jest wysiłek poznawczy.

Przeciwnie przedstawia się sytuacja u osób o wysokim poziomie psychopatii. Psychopaci mają naturalną skłonność emocjonalną do zdradzenia partnera i muszą ją hamować wysiłkiem poznawczym. U nich przy podjęciu decyzji o zdradzeniu przyjaciela aktywuje się kora orbitofrontalna. Wiemy jednak, że decyzja o pozostaniu zdrajcą może dla nas mieć niekorzystne skutki, choćby takie, jak potępienie przez środowisko. Zrozumienie i ocena niekorzystnych konsekwencji zdrady jest procesem poznawczym i aktywuje grzbietobrzuszną korę przedczołową, co można obserwować jako jej aktywację w doświadczeniach z neuroobrazowaniem. Wysiłek poznawczy hamuje istniejącą u psychopatów emocjonalną tendencję do zdradzenia przyjaciela. Tak więc zarówno ludzie zdrowi, jak i psychopaci, mogą współpracować i zdradzać, ale ich motywy będą różne – dla ludzi psychicznie zdrowych współpraca jest miła, ale przed jej podjęciem trzeba sprawdzić, czy nie pociągnie za sobą niekorzystnych skutków, zwłaszcza jeżeli partner okaże się nie-lojalny. Dla psychopaty zdrada czy wystrychnięcie partnera na dudka jest przyjemne, ale trzeba sprawdzić, czy ta przyjemność nie okaże się zbyt kosztowną.

Zaufanie – niezbędny element współpracy

Zaufanie, wiara, że partner będzie uczciwy i nas nie oszuka, jest niesłychanie ważne przy współpracy, eliminuje bowiem koszty zabezpieczania się przed oszustwem. W praktyce trzeba zdecydować, jakie środki trzeba poświęcić na uchronienie się przed szkodami, wynikającymi z nieuczciwości partnera i dbać, aby obrona nie była kosztowniejsza od spodziewanych zysków.

Jak widzieliśmy, poczucie sprawiedliwości i uczciwości istnieje nawet u niższych małp, takich jak kapucynki [8]. Oczywiście istnieje ono również u człowieka, a poziom zaufania i uczciwości można badać przy pomocy różnych gier-testów, takich jak np. „Inwestor-powiernik” [11].

Na początku gry obaj gracze otrzymują określoną liczbę punktów, powiedzmy, po 12, a każdemu punktowi odpowiada prawdziwe pieniądze (powiedzmy 5 PLN). Inwestor może przekazać dowolną kwotę

na powiernika. W drodze do powiernika, transfer inwestora się potraja. Więc jeśli inwestor zdecyduje się przenieść osiem punktów, powiernik otrzymuje 24 punkty dodatkowo do swoich wyjściowych 12, i ma w sumie 36. Powiernik może następnie przekazać dowolną ilość swoich punktów z powrotem do inwestora. Po tej operacji gra jest skończona. Każdy gracz wymienia swoje punkty na pieniądze.

Decyzją inwestora w tej grze jest decyzja zaufania. Jego miarą jest kwota inwestowanych pieniędzy. Im wyższy transfer inwestora do powiernika, tym bardziej może on liczyć na zysk na końcu gry. Ale inwestor musi ufać, że powiernik zwróci dostatecznie dużą kwotę, co najmniej tyle, ile sam wysłał. Ale co, jeśli powiernik nic nie zwróci?

Gra ładnie oddaje podstawowy dylemat zaufania w społeczeństwie ludzkim. Decyzja o zaufaniu zawsze niesie za sobą ryzyko bycia wykorzystanym lub oszukanym. Jednak jeśli zaufamy, a powiernik jest uczciwy, zarabiają obie strony.

Aby uzyskać korzyści, które pochodzą z zaufania, ufna osoba zawsze musi przezwyciężyć naturalną awersję do podjęcia ryzyka, że zostanie oszukaną. Konwencjonalna teoria ekonomiczna utrzymuje, że ludzie zawsze będą zachowywać się w sposób czysto samolubny. Zgodnie z tym uważa się, że nie warto nikomu ufać ani w grze, ani w życiu, bo zawsze padnie się ofiarą oszustwa. Powiernik w grze będzie zawsze całe swoje przychody brał dla siebie, a więc bezpieczniej jest mu nic nie przysyłać. Jednakże Joyce Berg i wsp.[12] wykazali wielokrotnie, że gdy gra się w „Zaufanie” z realnymi pieniędzmi przeciętny inwestor przekazuje połowę swojego początkowego zasobu i odbiera podobne kwoty w zamian. Badacze odkryli również szereg czynników zwiększających poziom zaufania. Znajomość partnera zwiększa zaufanie, które rośnie w czasie kolejnych gier. Wyniki poprawia też wprowadzanie kary za nieuczciwość przy oddawaniu, a nawet tylko przypomnienie o konieczności bycia uczciwym.

W sumie badania te wykazały, że ludzie są ufni i są zazwyczaj godni tego zaufania.

Biologia zaufania

Wyniki badań psychologicznych nasuwają istotne pytania: czy zaufanie naprawdę jest uwarunkowaną biologicznie częścią ludzkiej natury, a jeśli tak, to co takie go w mózgu sprawia, że ludzie ufają sobie nawzajem?

Chociaż pytanie wydaje się skomplikowane, zaproponowano prostą hipotezę – za zaufanie do innych odpowiedzialny jest hormon zwany oksytocyną.

Oksytocyna jest wytwarzana w podwzgórzu i magazynowana w tylnej części przysadki mózgowej. Hormon ten ma liczne działania, zwłaszcza związane z zachowaniami reprodukcyjnymi: powoduje skurcze macicy umożliwiając poród, skurcze gruczołów mlekowych, powodując laktację, jej podanie może wywołać orgazm bez drażnienia narządów płciowych, jest bardzo ważna – u myszy i szczurów – dla inicjowania budowy gniazda, a ponadto zmniejsza lęki, poprawia nastrój i zwiększa zaufanie do partnera.

Oksytocyna jest uwalniana w odpowiedzi na aktywację nerwów czuciowych [13] nie tylko podczas porodu i karmienia piersią, ale też w czasie stykania się skóry, na przykład matki i dziecka [14], podczas stosunku płciowego [15], w czasie pozytywnych, ciepłych kontaktów między ludźmi [16] i interakcji między ludźmi i zwierzętami (w szczególności psami) [17], w odpowiedzi na różne rodzaje masażu [18], a także w odpowiedzi na ssanie [19] oraz jedzenie [20].

Tworzenie par wymaga zaufania, ale czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy zaufaniem i oksytocyną? Badania Kosfelda i wsp. [11] wykazały, że w omówionej grze w inwestora i powiernika podanie oksytocyny 50 minut przed grą zwiększało wyraźnie kwoty powierzane przez inwestora powiernikowi. Po oksytocynie prawie połowa inwestorów przekazywała całe 12 punktów powiernikowi, podczas gdy w grupie kontrolnej postępowała tak tylko jedna piąta. Wpływając na zaufanie, oksytocyna nie wpływała jednak na poczucie zobowiązania - podanie hormonu nie zmieniało wysokości kwot oddawanych przez powiernika inwestorowi.

Czy reakcja inwestora po oksytocynie była rzeczywiście związana ze zwiększeniem zaufania do powiernika, czy może wynikała stąd, że dobre samopoczucie wywołane hormonem zwiększało własną wiarę w sukces? Aby to rozstrzygnąć przeprowadzono analogiczny eksperyment, tylko z tą zmianą, że zamiast człowieka-powiernika inwestor grał z komputerem, który losowo generował wysokość zwrotu. Okazało się, że w tym wypadku podanie oksytocyny nie zwiększało wysokości inwestycji. Oksytocyna zwiększa zaufanie do partnera, a nie nadzieję na sukces.

Badania nad zaufaniem dowodzą, że jest ono biologicznie uwarunkowaną charakterystyczną częścią ludzkiej natury. Element zaufania charakteryzuje prawie wszystkie ludzkie interakcje społeczne. Gdy zaufanie jest nieobecne, jesteśmy w pewnym sensie odhumanizowani. Systemy społeczne eliminujące

zaufanie, wprowadzające wielką liczbę instytucji kontrolnych i opresji państwowej, to społeczeństwa rozwijające się powoli i pełne ludzi nieszczęśliwych. Pracujący w obszarze nauki wiedzą, jak postęp badań zwalnia przez polskie prawo o zamówieniach publicznych, a dotyczy to chyba całej gospodarki.

Nadużycie zaufania

Badania neuroobrazowe wykazały, że ważną rolę w budowaniu awersji do cwaniaków gra przednia część kory wyspowej [10]. Przyjęcie korzyści bez odwzajemnienia jest uważane za czyn niedobry.

Wydaje się, że ludzki mózg jest szczególnie wyposażony w umiejętność wykrywania jednostek nieodwzajemniających korzyści, czyli „cwaniaków”. Tak np. ludzie lepiej zapamiętują twarze osób opisanych jako niewiarygodne. Istnieje też silna skłonność do karania „cwaniaków”, czyli do tzw. „karania altruistycznego”. Działania w kierunku ukarania jednostek naruszających zasadę odwzajemniania ludzie podejmują chętnie, nawet jeżeli jest to kosztowne. Przypuszcza się, że karanie altruistyczne było główną siłą kształtującą ewolucję zachowań kooperatywnych [21].

Chociaż ludzie jako gatunek są bardzo kooperatywni, istnieje znaczne indywidualne zróżnicowanie w skłonności do współpracy, w tym występowanie jednostek czerpiących korzyści ze wspólnego dobra bez ponoszenia kosztów. Doświadczenia ekonomii behawioralnej wskazują, że współpraca na dużą skalę zależy od chęci przynajmniej niektórych osób do ponoszenia kosztów karania cwaniaków. Badania neuroobrazowania wykazały, że regiony mózgu związane z układem nagrody są aktywowane, gdy badani skutecznie mogą karać innych, którzy wcześniej zawiedli ich w grze zaufania lub dylemacie więźnia. Siła aktywacji układu nagrody koreluje dodatnio z deklarowaną chęcią zemsty i deklarowaną ochotą pokrycia kosztów, związanych z ukaraniem cwaniaka. Takie karanie cwaniaków jest czynnością nagradzaną, aktywującą nasz system nagrody tym silniej, im kara jest skuteczniejsza (np. materialna, a nie symboliczna) [22].

Wrażliwość na negatywną reakcję społeczną

Porządek społeczny we wszystkich znanych ludzkich społeczeństwach ustanawiano poprzez karanie naruszających normy społeczne. Aby sprawdzić, jak mózg przetwarza groźbę kary związanej z naruszenia normy, przeprowadzono badania neuroobrazowe (fMRI) obwodów neuronowych związanych z przestrzeganiem

norm społecznych poprzez porównanie ich aktywności w sytuacji, w których kara za nieprzestrzeganie norm jest prawdopodobna albo niemożliwa [23].

Gra polega na tym, że gracz A dostaje gotówkę (np. 100 PLN) i przekazuje graczowi B pewną kwotę, według własnego uznania. Gracz B wie, ile pieniędzy dostał gracz A. W wariancie „bez kary” gracz B nie ma wpływu na nic. W drugim wariancie gracz B po otrzymaniu przekazu może zapłacić pewną sumę na wymierzenie kary finansowej graczowi A, jeżeli uważa, że podział jest niesprawiedliwy i gracza A należy ukarać.

Ewidentnie zagrożenie karą zwiększa skłonność do uczciwości: gracz A dzieli się bardziej uczciwie, jeżeli wie, że partner może go ukarać za niesprawiedliwy podział, zamiast przekazywać 5–10% otrzymanej sumy, przekazuje 30–45%. Aktywność bocznej kory oczodołowej i prawej grzbietobocznej kory przedczołowej koreluje ze stopniem zwiększenia zachowania altruistycznego pod groźbą kary. Badania wykazały też, że osoby o wysokiej aktywności bocznej kory oczodołowej są bardziej skłonne do zwiększania współpracy, gdy brak współpracy jest karany, a równocześnie są bardziej machiavelliczni (samolubni i oportunistyczni).

Bibliografia

1. Smith A. Teoria uczuć moralnych, tłum. Stanisław Jedynek, Warszawa: PWN, 1989
2. Rawls J. A Theory of Justice. Harvard University Press, 1971
3. de Waal FBM. Good natured. Harvard University Press, 1996
4. Charboneau D, Donhaus A. Workers ‘specialized’ on inactivity: Behavioral consistency of inactive workers and their role in task allocation. *Behav Ecol Sociobiol* 2015, 69, 1459–1472,
5. Leigh EG Jr, The evolution of mutualism. *J Evol Biol.* 2010 Dec;23(12):2507–28
6. Trivers RL. The Evolution of Reciprocal Altruism. *Quart Rev Biol* 1971 46, 35–57.
7. McCullough ME, Emmons RA, Tsang J. The grateful disposition: A conceptual and empirical
8. Brosnan SF, De Waal FB. . Monkeys reject unequal pay. *Nature.* 2003, 425, 297–299.
9. Suchak M, de Waal FB. Monkeys benefit from reciprocity without the cognitive burden. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012, 109, 15191–15196.
10. Rilling JK, Goldsmith DR, Glenn AL, Jairam MR, Elfenbein HA, Dagenais JE, Murdock CD, Pagnoni G. The neural correlates of the affective response to unreciprocated cooperation. *Neuropsychologia.* 2008, 46:1256–461266
11. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature.* 2005, 435, 673–676.
12. Berg J, Dickhaut J, McCabe K. Trust, Reciprocity, and Social History, *Games Econ Behav* 1995, 10, 122–142
13. Stock S, Uvnäs-Moberg K. Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats. *Acta Physiol. Scand.* 1988, 132, 29–34
14. Matthiesen, A. S., Ransjö-Arvidson, A. B., Nissen, E., Uvnäs-Moberg, K. Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and sucking. *Birth* 2001. 28, 13–19

Uwagi końcowe

Współpraca jest podstawowym warunkiem sukcesu grupy. Nawet gdy sukces grupy jest opłacony indywidualną stratą, to całkowita strata jest mniejsza, niż ewentualny niekorzystny skutek zachowania egoistycznego. Jednostki niełojalne zawsze obniżają sukces grupy i powinny być eliminowane. Rasizm i ksenofobia to wrogowie współpracy, empatii i altruizmu, silnie obniżają sprawność działania grupy.

Współpracę wzmacniają biologiczne tendencje, takie jak poczucie przyjemności z należenia do grupy, poczucie przyjemności z ukarania jednostek niełojalnych oraz lęk przed ukaraniem niełojalności.

Współpraca rozwija się lepiej, gdy poziom wzajemnego zaufania wśród członków grupy jest wysoki – w tych warunkach współpraca kształtuje lojalność i vice versa. Moralność współpracy jest istotnym czynnikiem sukcesu, a przeświadczenie, że członkowie grupy postępują moralnie i lojalnie powoduje, że jednostki w grupie czują się szczęśliwe.

Artykuł powstał dzięki inicjatywie CogniCoalition

15. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1987, 64, 27–31.
16. Light, K. C., Grewen, K. M., Amico, J. A. More frequent partner hugs and higher oxytocin levels are linked to lower blood pressure and heart rate in premenopausal women. *Biol. Psychol.* 2005, 69, 5–21.
17. Miller, S., C., Kennedy, C., Devoe, D., Hickey, M., Nelson, T., Kogan, L. An Examination of changes in oxytocin levels in men and women before and after interaction with a bonded dog. *Anthrozoös* 2009, 22, 31–42
18. Uvnäs-Moberg, K. Massage, relaxation and well-being: a possible role for oxytocin as an integrative principle?, in *Touch and Massage in Early Child Development*, ed. T. Field (Calverton, NY: Johnson & Johnson Pediatric Institute) 2004
19. Lupoli B, Johansson B, Uvnäs-Moberg K, Svennersten-Sjaunja K. Effect of suckling on the release of oxytocin, prolactin, cortisol, gastrin, cholecystokinin, somatostatin and insulin in dairy cows and their calves. *J Dairy Res.* 2001, 68, 175–187.
20. Ohlsson B, Forsling ML, Rehfeld JF, Sjölund K. Cholecystokinin stimulation leads to increased oxytocin secretion in women. *Eur J Surg.* 2002, 168, 114–118
21. Boyd R, Gintis H, Bowles S, Richerson PJ. The evolution of altruistic punishment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003, 100, 3531–3535.
22. de Quervain DJ, Fischbacher U, Treyer V, Schellhammer M, Schnyder U, Buck A, Fehr E. The neural basis of altruistic punishment. *Science.* 2004, 305, 1254–1258.
23. Spitzer M., Fischbacher U, Herrnberger B, Grön G, Fehr E. The neural signature of social norm compliance. *Neuron.* 2007, 56, 185–196.

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani jest profesorem w Małopolskiej Szkole Wyższej im. J. Dietla i w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: nfvetula@cyfronet.pl



ZWIERZĘCE MODELE UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

Zofia Mijkowska i Katarzyna Radwańska (Warszawa)

Streszczenie

Do niedawna większość badań nad biologicznym podłożem uzależnień prowadzonych na zwierzętach skupiała się na jednym, wybranym aspekcie zachowania związanego z zażywaniem substancji uzależniającej. W ostatnich latach pojawiły się dwa kompleksowe, tzn. uwzględniające różne aspekty choroby, zwierzęce modele uzależnienia. W pracy tej wyjaśniamy, z czego wynika konieczność stosowania modeli zwierzęcych w badaniach nad biologicznymi przyczynami chorób psychicznych. Następnie przedstawiamy podstawowe informacje na temat tradycyjnych metod badania mózgowego podłoża zachowań związanych z uzależnieniem na zwierzętach. Potem omawiamy kompleksowe modele uzależnień, w tym model stosowany w naszym laboratorium. Na koniec przedstawiamy wyniki prowadzonych przy użyciu tego modelu badań eksperymentalnych nad biologicznym podłożem uzależnienia od alkoholu.

Abstract

Until recently, most animal models of addiction focused on one particular aspect of addiction-like behavior. Lately, two complex, i.e. taking into consideration several aspects of the disease, animal models of addiction

were developed. In this paper, we explain the necessity of using animal models in search for biological causes of psychiatric disease. Next, we provide basic information on traditional methods used in animal research on the brain basis of addiction. Later, we describe complex animal models of addiction, including the one used in our laboratory. Finally, we present experimental findings concerning biological basis of alcohol addiction gathered using this model.

Wprowadzenie

Gdy tylko w klatce nastanie mrok, myszy budzą się i rozpoczynają swoje codzienne zajęcia. Mysz numer 1 zaraz po przebudzeniu biegnie do przedziału klatki, w którym przez ostatnie dwa miesiące znajdowała butelkę z alkoholem. Próbuje, tak jak zawsze, otworzyć nosem drzwi prowadzące do butelki. Jednak nic z tego. Tym razem drzwi ani drgną. Mysz nie poddaje się. Stuka w drzwi jeszcze kilkadziesiąt razy. Drzwi pozostają zamknięte. Mysz wybiega z przedziału alkoholowego i biega w kółko po przestrzeni mieszkalnej, w której jej towarzyszy właśnie jedzą śniadanie. Co pewien czas energicznie rozgrzebuje wiórki, jakby czegoś szukając. Potem wraca do przedziału z alkoholem i znów próbuje otworzyć drzwi. Tego samego dnia ponawia próbę otwarcia drzwi kilkaset razy.

Mysz numer 2 również zaczyna dzień od wizyty w przedziale klatki, w którym wcześniej piła alkohol. Tak samo jak mysz nr 1, próbuje otworzyć drzwi. Jednak gdy okazuje się to niemożliwe, wychodzi i razem ze swoimi towarzyszkami spokojnie zjada śniadanie. W ciągu dnia wraca jeszcze kilka razy do miejsca z alkoholem, ale za każdym razem szybko z niego wychodzi, zorientowawszy się, że drzwi są nadal zamknięte. Myszy 1 i 2 są prawie identyczne pod względem genetycznym i były poddane takim samym zabiegom eksperymentalnym. Co więc je różni? Dlaczego jedna z nich nie może się pogodzić z tym, że zabrano jej alkohol, a druga wykazuje względną obojętność wobec tego faktu?

Opisane tu zachowania myszy są wiernym, choć zbeletryzowanym i zantropomorfizowanym przedstawieniem obserwacji dokonanych przez autorki niniejszego artykułu (11, 15). Badania prowadzone przez nas w Laboratorium Molekularnych Podstaw Zachowania Instytutu im. M. Nenckiego PAN służą wyjaśnieniu biologicznego podłoża uzależnienia od alkoholu. Opisane tu różnice w zachowaniu myszy są modelem różnic pomiędzy ludźmi. Metoda stosowana w naszym laboratorium jest nowatorska i unikalna w skali światowej. Jakich odkryć udało nam się dokonać przy użyciu tej metody? Zanim odpowiemy na to pytanie, zastanowimy się, z czego

wynika konieczność stosowania modeli zwierzęcych w badaniach nad chorobami psychicznymi, w tym uzależnieniami. Przedstawimy też podstawowe informacje na temat tradycyjnych metod badania biologicznego podłoża zachowań związanych z uzależnieniem na zwierzętach.

Do czego służą zwierzęce modele chorób psychicznych?

Aby zbadać biologiczne podłoże jakiejś choroby psychicznej, można oczywiście porównać mózgi zmarłych cierpiących na tę chorobę z mózgami ludzi zdrowych. Takie badania są prowadzone od dawna i przyniosły wiele ciekawych wyników. Nie dają one jednak definitywnych odpowiedzi na temat związków przyczynowo-skutkowych. Dlaczego? Posłużmy się tu przykładem alkoholizmu. Osoby, które zmarły po wielu latach nadużywania alkoholu, często także źle się odżywiały. Niektóre zmiany obserwowane w ich mózgach wynikają zatem nie z nadużywania alkoholu, ale z braku witamin czy substancji odżywczych. Nie ma sposobu na odróżnienie jednych od drugich. Eksperymenty na zwierzętach pozwalają natomiast na testowanie hipotez dotyczących roli jednego, konkretnego czynnika w badanym zjawisku. Dodatkową zaletą eksperymentów na zwierzętach w porównaniu z badaniami na ludziach jest możliwość zastosowania wielu technik eksperymentalnych, których ze względów etycznych bądź praktycznych nie można zastosować na ludziach.

Tradycyjne zwierzęce modele uzależnień

Do niedawna większość badań nad biologicznym podłożem uzależnień prowadzonych na zwierzętach skupiała się na jednym, wybranym aspekcie zachowania związanego z zażywaniem substancji uzależniającej. Jakie były to aspekty i jak je badano? Posłużmy się tu przykładem nabywania preferencji miejsca skojarzonego z tymi środkami. Co to znaczy? Każdy z nas lubi wracać do miejsc, w których przydarzyło mu się coś przyjemnego. Kojarzenie zdarzeń emocjonalnych z miejscami jest niewątpliwie przydatne, ale ma także ciemną stronę. Na przykład alkoholicy, którym udało się na jakiś czas odstawić alkohol,

często wracają do picia, gdy znajdują się w miejscu, które kojarzy im się z alkoholem (12). Dlatego w poznaniu neuronalnego podłoża procesów kojarzenia miejsc z doznaniem wywołanymi przez alkohol i inne środki uzależniające uczeni upatrują szansy na opracowanie lepszych leków zapobiegających nawrotom. Powstawanie skojarzeń pomiędzy substancją a miejscem, w którym substancja ta była przyjmowana, można stosunkowo łatwo zbadać na gryzoniach za pomocą specjalnie skonstruowanej klatki, podzielonej na przedziały (4). Klatka ta pozwala na sprawdzenie, czy zwierzę chętniej przebywa w tym przedziale, w którym wcześniej otrzymało substancję.

Neurobiolodzy starają się odpowiedzieć na pytanie, od jakich struktur mózgu zależy to zachowanie. W tym celu blokują działanie wybranej struktury, na przykład za pomocą środków farmakologicznych, i sprawdzają, czy zwierzęta po takim zabiegu nabywają preferencję miejsca skojarzonego z substancją tak samo łatwo, jak zwierzęta kontrolne. W ten sposób wykazano na przykład, że niebagatelną rolę w procesie kojarzenia miejsc z kokainą czy morfiną pełni struktura mózgu zwana hipokampem (7, 10). Neurobiolodzy szukają także odpowiedzi na pytanie, od jakich procesów molekularnych zależy nabywanie preferencji miejsca. W tym celu na przykład tworzą zwierzęta modyfikowane genetycznie pozbawione wybranego genu, podejrzewanego o udział w regulacji tego zachowania, i sprawdzają, czy zwierzęta te nabywają preferencję miejsca skojarzonego ze środkiem uzależniającym szybciej lub wolniej niż zwierzęta kontrolne (6).

Uzależnienie to jednak o wiele więcej niż zbiór pojedynczych zachowań związanych z działaniem substancji, jak preferencja miejsca skojarzonego z alkoholem. W następnych paragrafach rozważymy, czym jest uzależnienie u ludzi oraz odpowiemy na pytanie, czy można modelować to zjawisko na zwierzętach w całej jego złożoności.

Czym jest uzależnienie?

Co to znaczy, że ktoś się uzależnił? Opinia psychiatrów na ten temat istotnie zmieniła się w ciągu ostatnich trzydziestu lat (1, 14). Kiedyś uważano, że najważniejsze objawy uzależnienia to tolerancja (potrzeba przyjmowania wyraźnie zwiększających się ilości substancji w celu osiągnięcia pożądanego skutku) oraz zespół abstynencyjny (nieprzyjemne objawy odstawienia) . Dziś przyjmuje się, że objawy te mogą,

ale nie muszą wystąpić u osoby uzależnionej. Obecnie za najważniejsze kryteria uzależnienia uznaje się utratę kontroli nad spożywaniem substancji oraz negatywny wpływ zażywania substancji na inne aspekty życia. Człowiek uzależniony od alkoholu chciałby przestać pić albo ograniczyć picie, ale nie może. Zaniedbuje przez to rodzinę, pracę, popada w prawne tarapaty. Pełna lista kryteriów stosowanych obecnie przez psychiatrów przy diagnozowaniu zaburzeń związanych z zażywaniem substancji przedstawiona jest w Tabeli 1.

Ważną cechą uzależnienia, o której muszą pamiętać neurobiolodzy zajmujący się modelowaniem tego procesu na zwierzętach, jest też czas potrzebny do jego wykształcenia. U ludzi uzależnia rozwijają się stopniowo, często przez wiele lat. Według zaproponowanego niedawno przez francuskich badaczy modelu uzależnienia, Piera Vincenzo Piazzę i Véronique Derroche-Gamonet, proces ten jest trzystopniowy (14). Najpierw człowiek zażywa substancję w celach rekreacyjnych, sporadycznie. Następnie zaczyna zażywać regularnie większe ilości, ale ciągle jeszcze kontroluje spożycie i jest w stanie sprostać obowiązkom życiowym. Dopiero na trzecim etapie traci kontrolę nad spożyciem substancji. Zdobywanie i zażywanie substancji zaczynają dominować nad wszystkimi innymi aspektami życia. Wtedy człowiek staje się w pełni uzależniony. Schemat ten może być bardzo pomocny przy konstrukcji i ocenie zwierzęcych modeli uzależnień. Przed przystąpieniem do badań z zastosowaniem jakiegoś modelu badacze zawsze powinni najpierw odpowiedzieć sobie na pytanie, który etap rozwoju uzależnienia ich model reprezentuje.

Przedstawiony schemat rozwoju uzależnienia nasuwa pytanie, czy następstwo faz rozwoju uzależnienia jest nieuniknione? Innymi słowy – czy każdy, kto zaczyna nadużywać jakiejś substancji skazany jest na uzależnienie?

Czy wystarczy nadużywać, aby się uzależnić?

W cywilizacji zachodniej ogromna większość ludzi pije alkohol. W USA 87% osób powyżej 18 roku życia przynajmniej raz próbowało tej substancji¹. Wśród amerykańskiej młodzieży w wieku studentkim aż 30–40% miewa epizody picia na umór (ang. *binge drinking*, definiowane jako wypicie pięciu lub więcej drinków przy jednej okazji). Jednak tylko niewielka część osób pijących, a nawet nadużywających alkoholu, uzależnia się od tej substancji. Kryteria

uzależnienia od alkoholu spełnia zaledwie 7% dorosłych Amerykanów. Zatem samo picie czy naduży-

Większość kryteriów uzależnienia u człowieka odnosi się do subiektywnego poczucia utraty kontro-

Tabela 1. Objawy uzależnienia od substancji według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition, DSM-V)(1)

Objawy	Diagnoza
Powtarzające się zażywanie substancji powodujące zaniedbywanie ważnych obowiązków	zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu
Ponawiające się zażywanie substancji w sytuacjach, kiedy może to stworzyć zagrożenie fizyczne	
Powtarzające się problemy natury prawnej związane z zażywaniem substancji	
Niezaprzestanie zażywania substancji pomimo ciągłych lub nawracających problemów interpersonalnych	
Tolerancja	łagodne: 2-3 objawy
Zespół abstynencyjny	
Częste zażywanie substancji w większych dawkach i przez dłuższy okres, niż było to zamierzone	
Utrzymujące się pragnienie lub bezskuteczne wysiłki, by kontrolować zażywanie substancji	umiarkowane: 4-5 objawów
Głód substancji	
Poświęcanie dużej ilości czasu na aktywność niezbędną do uzyskania, spożywania lub niwelowania skutków zażywania substancji	
Zaprzestanie lub ograniczenie z powodu zażywania substancji ważnych aktywności społecznych, zawodowych lub rekreacyjnych	
Kontynuacja zażywania substancji mimo świadomości problemów somatycznych i psychicznych, spowodowanych lub pogłębionych przez jej działanie	ciężkie: ≥ 6 objawów

wanie alkoholu nie wystarczy, żeby się uzależnić. Potrzeba czegoś więcej. Tylko czego?

Odpowiedzi na to pytanie naukowcy poszukują od dawna. Może ona leżeć w czynnikach zewnętrznych, takich jak na przykład stres (17) albo wewnętrznych, związanych z samą osobą uzależnioną. Czynniki zewnętrznymi nie będziemy się tu zajmować, ponieważ temat ten wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Interesują nas czynniki wewnętrzne. Czynniki te można podzielić na dwie główne grupy. Pierwsza grupa to różnice w podatności na uzależnienie, genetyczne czy temperamentalne, występujące jeszcze zanim człowiek się uzależni. Zgromadzono na ten temat bardzo wiele danych (13, 18). Druga grupa czynników wewnętrznych to różnice w tym, jakie zmiany powstają w mózgu pod wpływem długotrwałego przyjmowania substancji uzależniających. W pełni kontrolowane badania nad tymi różnicami nie są oczywiście możliwe do przeprowadzenia na ludziach. Aby zbadać te zmiany w sposób eksperymentalny, należy posłużyć się modelem zwierzęcym. Uzależnienie jest jednak zjawiskiem bardzo złożonym. Czy zatem możliwe jest modelowanie uzależnienia na zwierzętach w całej jego złożoności, z uwzględnieniem różnic indywidualnych?

li nad spożywaniem substancji albo do pogorszenia funkcjonowania społecznego osoby uzależnionej. W związku z tym niemożliwe jest opracowanie zwierzęcego modelu uzależnienia, który w pełni oddawałby istotę tego zaburzenia (16). Istnieją jednak kryteria uzależnienia, które można z powodzeniem modelować na zwierzętach. Do cech takich należy motywacja do poszukiwania substancji uzależniającej, gdy dostęp do niej jest uniemożliwiony lub utrudniony, lub spożycie substancji mimo negatywnych konsekwencji. Opracowano dwa modele zwierzęce, które biorą pod uwagę różne aspekty uzależnienia (5, 11, 15). Takie modele będziemy dalej nazywać kompleksowymi modelami uzależnień.

Kompleksowe modele uzależnień

Czym różni się kompleksowy model uzależnienia od tradycyjnych metod modelowania uzależnień na zwierzętach? Po pierwsze, postuluje się, że taki model powinien mierzyć nie jedną, a kilka cech związanych z uzależnieniem obserwowanych u ludzi (14, 16). Po drugie, jak wspomniano wcześniej, tylko u niewielkiej części osób przyjmujących substancję psychoaktywne wykształca się uzależnienie. Model kompleksowy powinien więc pozwalać na pomiar

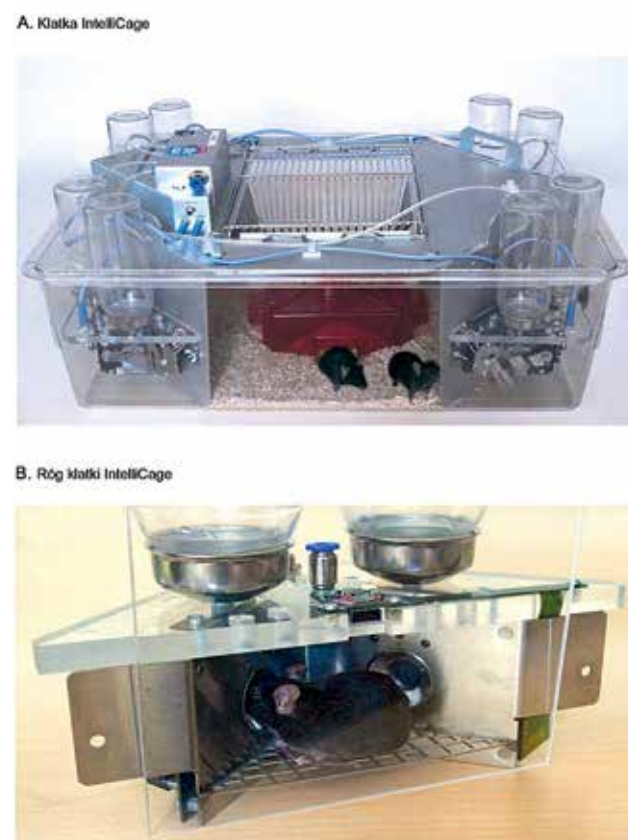
¹ Dane pochodzą ze strony internetowej Narodowego Instytutu Zdrowia w USA: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/alcohol-facts-and-statistics>

różnic indywidualnych w zachowaniach związanych z uzależnieniem i wyróżnienie grupy zwierząt, które utraciły kontrolę nad spożywaniem substancji. Obserwacja rozwoju uzależnienia u ludzi wskazuje ponadto, że jest to proces długotrwały. Podkreśla się zatem także, że w całościowym modelu uzależnienia zwierzęta powinny mieć dostęp do substancji uzależniającej przez dłuższy czas (14).

Pierwszy kompleksowy model uzależnienia opracowali w 2004 wspomniani już wcześniej badacze, Deroche-Gamonet i Piazza (5). Pozwolili oni grupie szczurów zażywać kokainę przez trzy miesiące. Po tym czasie zmierzili zachowania związane z uzależnieniem: motywację, wytrwałość w poszukiwaniu kokainy, przyjmowanie narkotyku mimo negatywnych konsekwencji (delikatnego rażenia prądem). Okazało się, że wszystkie te cechy korelują ze sobą. Znaczy to, że im wyższy wynik osiągnął dany szczur w jednej skali, tym większe miał szanse na osiągnięcie wysokiego wyniku także w pozostałych skalach. Następny krok polegał na wyróżnieniu grupy szczurów, które spełniają wszystkie trzy badane kryteria uzależnień: wykazują wysoką motywację, wytrwałość, oraz przyjmują kokainę mimo negatywnych konsekwencji. Przyjęto, że zwierzę spełnia dane kryterium, jeśli jego wynik w teście należy do 33% najwyższych. Okazało się, że 17% szczurów spełnia wszystkie wymienione kryteria. Wskaźnik ten jest podobny do wskaźnika uzależnienia od kokainy wśród osób używających tej substancji (15%), co uznano za potwierdzenie trafności modelu.

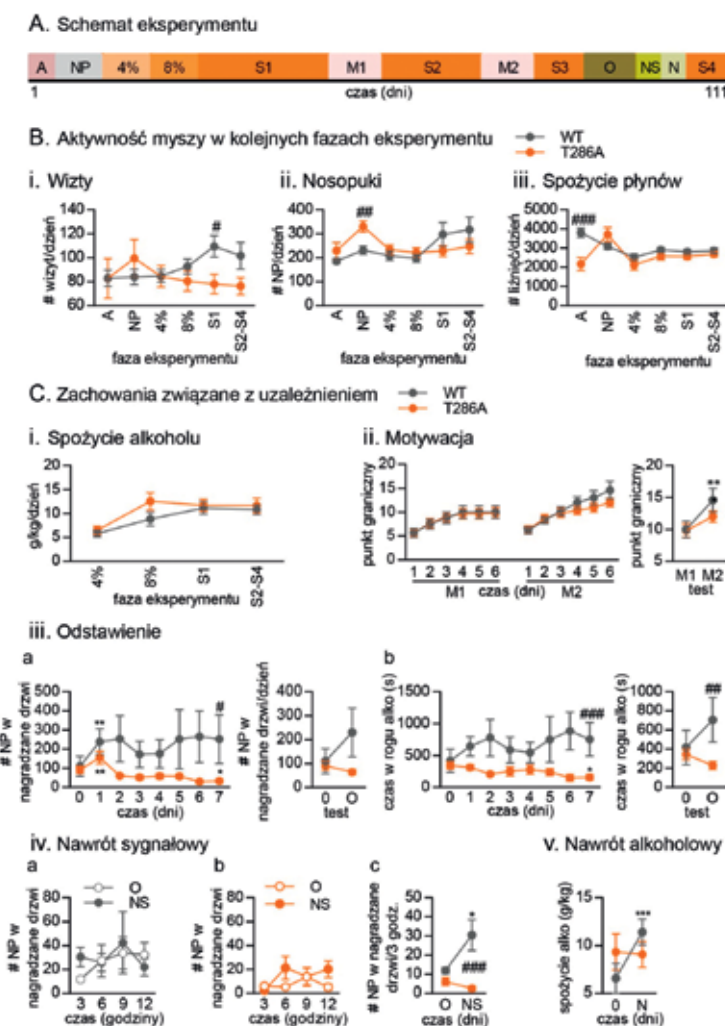
Pierwszy kompleksowy model uzależnienia od alkoholu został opracowany przez dr hab. Katarzynę Radwańską i prof. Leszka Kaczmarka w 2012 roku (11, 15). Model ten wykorzystuje klatki IntelliCage (Ryc. 1). Klatki te są w pełni zautomatyzowane. Ich unikalność polega na tym, że pozwalają na prowadzenie bardzo długich eksperymentów na myszach żyjących w grupie prawie bez ingerencji eksperymentatora. Klatka IntelliCage służy jednocześnie za mieszkanie dla myszy, jak i urządzenie, w którym można przeprowadzać rozmaite testy mierzące skomplikowane zachowania zwierząt. Jak to możliwe? Każda z myszy ma pod skórą mikroczip służący do identyfikacji. Urządzenia takie stosuje się także do identyfikacji zwierząt domowych lub hodowlanych. W rogach klatki wydzielone są specjalne pomieszczenia (zwane dalej po prostu „rogami”), w których znajdują się anteny odbierające sygnał z mikroczipów. W rogach znajdują się także butelki z płynem. Dostęp do butelek ograniczony jest drzwiczkami. Drzwiczki otwierają się, gdy mysz stuknie w nie nosem. Można je jednak zaprogramować tak, aby otwierały się

dopiero po wykonaniu przez mysz określonej liczby uderzeń nosem (tzw. nosopuków). Komputer, do którego podłączona jest klatka, automatycznie rejestruje wszystkie wizyty myszy w rogu, nosopuki oraz liżnięcia z butelki.

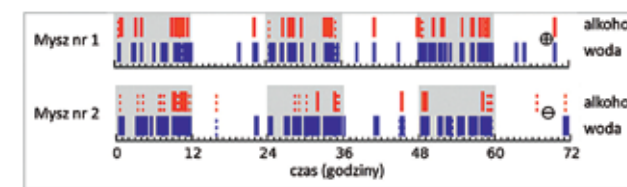


Ryc. 1. Automatyczne klatki IntelliCage.

Rycina 2 przedstawia schemat prowadzonych przez nas eksperymentów. W stosowanym przez nas modelu zwierzęta, po okresie adaptacji do klatki (A), mają swobodny dostęp do alkoholu przez trzy miesiące (okres S1). W czasie swobodnego dostępu do alkoholu za każdym razem, gdy mysz wejdzie do rogu alkoholowego, zapala się w nim światło. Światło to nazywamy „bodźcem/sygnałem skojarzonym z alkoholem”. W ostatnim miesiącu dostęp do alkoholu jest przerywany testami mierzącymi następujące cechy związane z uzależnieniem: motywację do poszukiwania alkoholu (gdy dostęp do niego jest utrudniony, testy M1 i M2), reakcję na odstawienie alkoholu (O), nawrót poszukiwania alkoholu wywołany przez bodziec skojarzony z alkoholem (test NS) oraz nawrót spożywania alkoholu po okresie odstawienia (test N). Ryc. 2 pokazuje reakcje dwóch myszy opisanych w początkowych akapitach tego artykułu w czasie testu na motywację. Każda czerwona pionowa linia oznacza jedną wizytę w rogu z alkoholem, niebieska w rogu z wodą. Gdy mysz piła



B. Wizyty w rogach klatki IntelliCage.



Ryc. 2. A. Schemat doświadczenia w klatce IntelliCage. B. Wizyty w rogach klatki IntelliCage w czasie testu na motywację. Kolor czerwony symbolizuje wizyty w rogu z alkoholem, kolor niebieski w rogu z wodą. Szare pola to noc. Myszy, jako zwierzęta nocne, śpią w dzień, a wizytują rogi klatki w nocy.

w czasie wizyty linia jest ciągła, jeśli nie piła użyto linii przerywanych. Proszę zwrócić uwagę, że mysz 1 wykonywała o wiele więcej wizyt do rogu z alkoholem niż mysz 2. W czasie większości wizyt piła alkohol. Na podstawie wyników przeprowadzonych testów wyróżnia się grupy myszy o największym i najmniejszym nasileniu cech związanych z uzależnieniem (zwanych dalej, odpowiednio, „uzależnionymi” i „nieuzależnionymi”).

Na czym polegają i co mierzą wymienione testy?

Jednym z kryteriów uzależnienia jest poświęcanie dużej ilości czasu na aktywność niezbędną do uzyskania środka uzależniającego. Tę właśnie cechę można modelować za pomocą testu na motywację. W teście tym liczba nosopuków w drzwi alkoholowe, które zwierzę musi wykonać w celu otrzymania jednej porcji alkoholu, rośnie w czasie. Miarą motywacji jest liczba reakcji, przy której zwierzę rezygnuje z dalszego wysiłku, tzw. punkt graniczny (ang. *breakpoint*). Stosując test odstawienia badamy natomiast

wytrwałość w poszukiwaniu substancji, gdy dostęp do niej jest uniemożliwiony. W teście tym drzwi do alkoholu są zamknięte. Światło sygnalizujące dostęp do alkoholu jest wyłączone. Miarą poszukiwania alkoholu jest znowu liczba nosopuków w drzwi alkoholowe. Test nawrotu indukowanego przez bodziec skojarzony z alkoholem jest modelem wspomnianej wcześniej sytuacji, w której alkoholicy zaczynają odczuwać głód alkoholowy i w konsekwencji wracają do picia, kiedy natkną się na miejsca czy przedmioty kojarzące się z alkoholem. W teście tym róg alkoholowy jest zaprogramowany tak, jak w czasie swobodnego dostępu do alkoholu (znów zapala się światło-sygnał oraz otwierają się drzwi), ale butelki z alkoholem nie są dostępne. Tu także miarą poszukiwania alkoholu jest liczba nosopuków w drzwi alkoholowe, choć można także mierzyć czas spędzony przez zwierzę w rogu klatki kojarzonej z alkoholem. I wreszcie test nawrotu spożywania alkoholu po okresie abstynencji modeluje nawrót u ludzi. Polega on na ponownym podaniu butelki z alkoholem. Zwierzęta, tak jak ludzie, mają tendencje do tego, żeby w pierwszym dniu po okresie abstynencji spożywać więcej alkoholu, niż przed tym okresem (16). Miarą nawrotu jest spożycie alkoholu w początkowym okresie nawrotu.

Co się dzieje w mózgu „uzależnionej” myszy?

Opisany model zastosowaliśmy do zbadania zmian, jakie zachodzą pod wpływem długotrwałego spożywania alkoholu w połączeniach między komórkami nerwowymi. Połączenia te nazywa się synapsami. W synapsach chemicznych sygnałem za pomocą którego przekazywana jest informacja są cząsteczki związku chemicznego (neurotransmitera). Na błonie komórki odbierającej sygnał znajdują się specjalnie białka zwane receptorami, do których przyłączają się cząsteczki neurotransmitera.

W naszych badaniach skupiliśmy się na synapsach pobudzających, czyli takich, w których uwolnienie neurotransmitera powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa pobudzenia komórki odbierającej sygnał. Oprócz nich w układzie nerwowym występują także synapsy hamujące. Badałyśmy synapsy, w których występuje neurotransmitter zwany glutaminianem (tzw. glutaminianergiczne). Są one umiejscowione na kolcach dendrytycznych – małych wypustkach komórek nerwowych. Uważa się, że zmiany kształtu i gęstości kolców dendrytycznych są strukturalnym podłożem uczenia i pamięci (2, 3). Uzależnienie można natomiast uważać za patologiczną formę pamięci. Postanowiliśmy zatem przeanalizować zmiany liczby i kształtu kolców dendrytycznych występujące

u myszy „uzależnionych” w porównaniu do „nieuzależnionych” (praca w przygotowaniu).

Synapsy glutaminianergiczne mogą być milczące (inaczej ciche), to znaczy niezdolne do pobudzenia. Czym różni się synapsa milcząca od „rozmownej”? Synapsy rozmowne zawierają dwa typy receptorów dla glutaminianu, AMPA – kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy i NMDA – kwas-N-metylo-D-asparaginowy. Aby receptor NMDA mógł zadziałać, najpierw musi nastąpić pobudzenie receptora AMPA. Synapsom milczącym brakuje receptorów typu AMPA, nie mogą więc być pobudzone. Badania prowadzone przez inne zespoły wykazały, że kokaina powoduje powstawanie cichych synaps w strukturach mózgu znanych już wcześniej z kodowania informacji o przyjemnych doznaniach (8, 9). W ramach badań prowadzonych w naszym zespole mgr Maria Nalberczak-Skóra oraz dr Anna Suska-Beuron postanowiły sprawdzić, czy mózgi myszy „uzależnionych” różnią się od myszy „nieuzależnionych” poziomem cichych synaps. Zarówno ciche synapsy, jak i kolce dendrytyczne, badałyśmy w hipokampie.

W opisywanym eksperymencie myszy zostały uśmiercone w dwóch punktach czasowych – w czasie swobodnego dostępu do alkoholu oraz nawrotu poszukiwania alkoholu indukowanego przez bodziec skojarzony z alkoholem. Zadałyśmy pytanie, czy mózgi myszy „uzależnionych” i „nieuzależnionych” uśpionych w tych momentach różnią się od siebie. Wśród myszy uśmierconych w czasie swobodnego dostępu do alkoholu nie zanotowałyśmy różnic pomiędzy myszami o różnym nasileniu cech związanych z uzależnieniem ani w parametrach kolców dendrytycznych, ani w poziomie cichych synaps. Wśród myszy uśmierconych w czasie nawrotu zanotowano natomiast istotne różnice. Myszy „uzależnione” miały dłuższe kolce dendrytyczne oraz więcej cichych synaps niż myszy „nieuzależnione”. Uzyskane przez nas wyniki świadczą o tym, że u podłoża poszukiwania alkoholu w czasie nawrotu (i różnic w zachowaniu między Myszą 1 i 2) leżą zmiany w synapsach pobudzających w hipokampie. Są to pierwsze dane eksperymentalne na temat neuronalnego podłoża uzależnienia od alkoholu w rozumieniu kompleksowym. Liczymy na to, że w przyszłości dane te przyczynią się do opracowania lepszych metod leczenia alkoholizmu.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC.
2. Bourne, J. & Harris, K.M., 2007. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 381–386.
3. Caroni, P., Donato, F. & Muller, D., 2012. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 478–490.
4. Cunningham, C.L., Gremel, C.M. & Groblewski, P. A., 2006. Drug-induced conditioned place preference and aversion in mice. *Nature protocols*, 1, 1662–1670.
5. Deroche-Gamonet, V., Belin, D. & Piazza, P.V., 2004. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* (New York, N.Y.), 305, 1014–7.
6. Easton, A. C. et al., 2014. α CaMKII controls the establishment of cocaine’s reinforcing effects in mice and humans. *Translational Psychiatry*, 4, 457.
7. Fan, G.H. et al., 1999. Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in rat hippocampus attenuates morphine tolerance and dependence. *Molecular pharmacology*, 56, 39–45.
8. Koya, E. et al., 2012. Silent synapses in selectively activated nucleus accumbens neurons following cocaine sensitization. *Nature Neuroscience*, 15, 1556–62.
9. Ma Y.Y. et al., 2014. Bidirectional modulation of incubation of cocaine craving by silent synapse-based remodeling of prefrontal cortex to accumbens projections. *Neuron*, 84, 1344–5.
10. Meyers, R. A, Zavala, A.R. & Neisewander, J.L., 2003. Dorsal, but not ventral, hippocampal lesions disrupt cocaine place conditioning. *Neuroreport*, 14, 2127–2131.
11. Mijakowska, Z. et al., 2015. Autophosphorylation of alpha isoform of calcium/calmodulin-dependent kinase II regulates alcohol addiction-related behaviors. *Addiction Biology* (praca w wersji elektronicznej, oczekująca na wydruk)
12. O’Brien, C.P. et al., 1992. Classical conditioning in drug-dependent humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 654, 400–15.
13. Oniszczenko W., Dragan W. Ł., *Genetyka zachowania w psychologii i psychiatrii*, Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2008
14. Piazza, P.V. & Deroche-Gamonet, V., 2013. A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology*, 229, 387–413.
15. Radwanska, K. & Kaczmarek, L., 2012. Characterization of an alcohol addiction-prone phenotype in mice. *Addiction Biology*, 17, 601–612.
16. Sanchis-Segura, C. & Spanagel, R., 2006. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: An overview. *Addiction Biology*, 11, 2–38.
17. Sinha, R., 2008. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105–130.
18. Verdejo-García, A., Lawrence, A.J. & Clark, L., 2008. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 777–810.

REAKCJE OBRONNE PŁAZÓW BEZOGONOWYCH

Krzysztof Kowalski, Olga Sawościanik (Poznań)

Streszczenie

Jak dotąd wyróżniono ponad 30 kategorii reakcji obronnych u płazów bezogonowych (Anura). Większość z nich opisana została dla gatunków zamieszkujących obszary tropikalne. Najczęściej stosowane strategie to ucieczka oraz znieruchomienie. Znacznie rzadziej Anura stosują reakcje mające na celu odstraszenie napastnika i zmuszenie go do zaniechania dalszego ataku. Najczęściej przejawiane taktyki to uniesienie i nadymanie ciała, prezentacja grzbietu i parotoidów, opróżnienie kloaki, wokalizacja obronna, refleks kumaka oraz przewrócenie na grzbiet połączone z prezentacją jaskrawego ubarwienia na brzuchu. Jeśli reakcje te zawiodą, płazy mogą podjąć aktywną walkę z napastnikiem. Mogą go uderzyć głową, zaatakować kolcami lub wydzielić szkodliwe substancje. W niniejszym artykule dokonujemy przeglądu wybranych reakcji obronnych płazów bezogonowych oraz dyskutujemy ich znaczenie. Wskazujemy również, jakie reakcje najczęściej stosują badane przez nas trzy pospolite w Polsce gatunki: ropucha szara (*Bufo bufo*), żaba trawna (*Rana temporaria*) i żaba wodna (*Pelophylax esculentus*).

Abstract

About 30 categories of behavioural responses to predator attack have been distinguished in anurans, primarily in the neotropical species. The most common reactions involve fleeing and immobility. Less common are responses employed by anurans in order to startle and force a predator to cease the attack. Among the most frequently displayed behaviours are: body raising, puffing up the body, body-tilting, cloacal discharge, defensive vocalization, unken reflex and flipping onto the back coupled with aposematic (warning) coloration. If responses mentioned above are ineffective anurans can struggle with a predator. They can hit it with their head, attack with their spines as well as release noxious or toxic substances. In present paper, we review selected defensive behaviours of anurans and discuss their importance in avoidance of predation. Besides, we indicate the most common responses employed by three anurans occurring in Poland: the common toad (*Bufo bufo*), the common frog (*Rana temporaria*) and the edible frog (*Pelophylax esculentus*).

Zdolność do szybkiej i natychmiastowej ucieczki jest u płazów znacznie słabiej rozwinięta niż u innych kręgowców. Dlatego płazy mogą stanowić łatwy łup dla drapieżników i często padać ich ofiarą [11]. W toku ewolucji wykształciły one jednak szereg przystosowań morfologicznych, anatomicznych, fizjologicznych i behawioralnych w celu zminimalizowania ryzyka presji ze strony drapieżników. Do najbardziej zaawansowanych adaptacji należy produkcja różnych substancji, w tym toksycznych [14]. Mogą być one produkowane zarówno w skórze, jak i w specjalnych gruczołach, takich jak zauszne gruczoły jadowe ropuch, zwane parotoidami (ang. *parotoid glands*) [5,7]. Aczkolwiek produkcja substancji toksycznych, w tym jadów, wymaga dużych nakładów

energii. Dlatego, zgodnie z teorią optymalizacji jadu (ang. *the venom optimization hypothesis*), toksyczne i jadowite zwierzęta powinny maksymalnie ograniczać wydzielanie toksyn, by zapobiec zbędnej utracie energii [9]. Jednym ze sposobów na ograniczenie wydzielania substancji toksycznych może być unikanie ataku drapieżników poprzez demonstrację różnych behawioralnych reakcji obronnych.

Dotąd wyróżniono ponad 30 kategorii reakcji obronnych u płazów bezogonowych (Anura) [14]. Większość z nich opisana została dla gatunków tropikalnych, zwłaszcza zamieszkujących lasy deszczowe Ameryki Południowej [5,6,14]. Wiedza na temat postaw obronnych płazów strefy umiarkowanej, zwłaszcza Europy, jest znacznie uboższa [2,8].

Ponadto większość informacji pochodzi z obserwacji terenowych. Brak właściwie badań eksperymentalnych opisujących reakcje obronne tej grupy płazów.

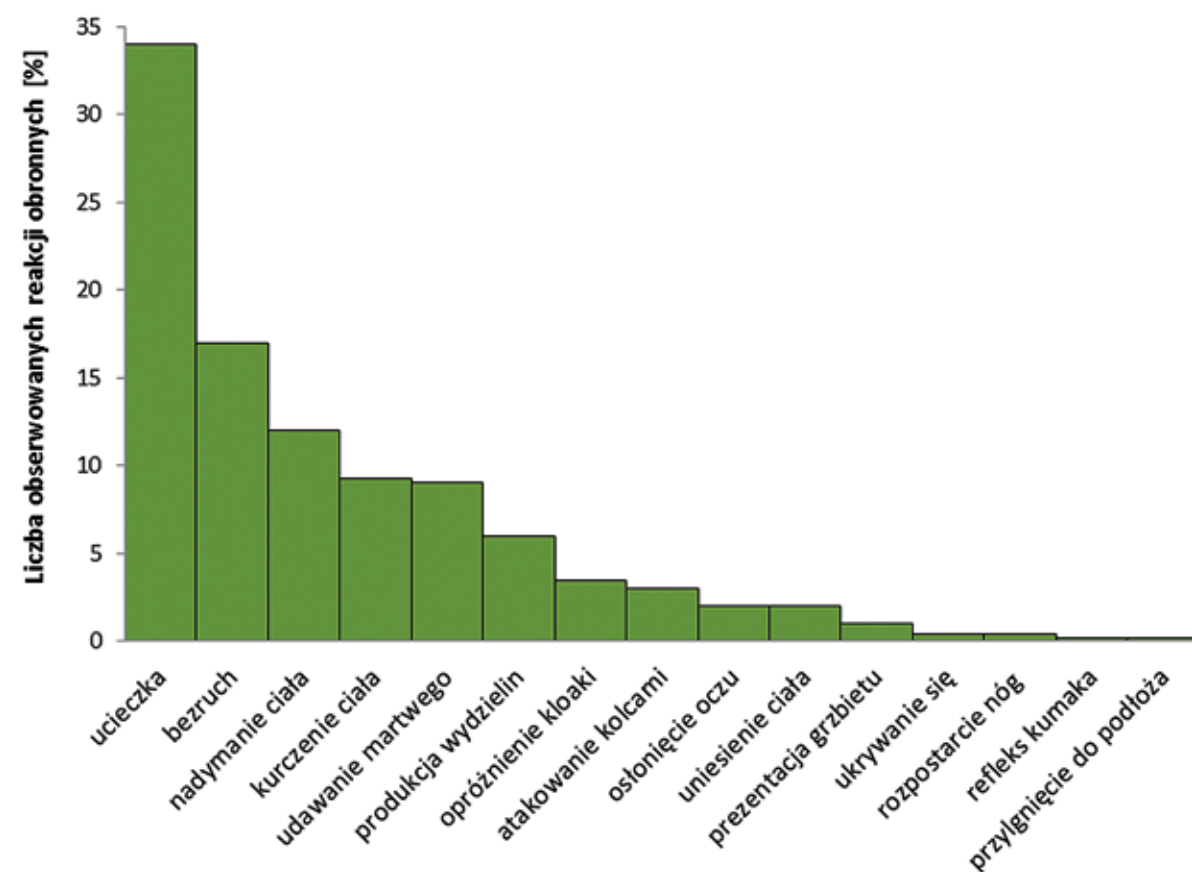
W niniejszym artykule dokonujemy przeglądu wybranych reakcji obronnych płazów bezogonowych. Dyskutujemy ich znaczenie oraz dokonujemy ich klasyfikacji zgodnie z kolejnością prezentacji względem napastnika.

Typy reakcji obronnych Anura

Do najczęściej spotykanych reakcji obronnych płazów bezogonowych należą ucieczka (ang. *fleeing*) oraz pozostanie w bezruchu (ang. *immobility* lub *remaining motionless*, Ryc. 1) [14]. Ucieczka umożli-

O. nigra, *O. quelchii* i *O. vasquezi*. W obliczu zagrożenia przyjmują one skuloną postawę z podbródkiem oraz kończynami przylegającymi do ciała i toczą się w dół niczym piłka po stromym zboczu. Stąd strategia ta określana jest mianem „toczącej się kuli” (ang. *balling behaviour*) [14].

W przeciwieństwie do ucieczki, pozostanie w bezruchu ma na celu uniemożliwienie (lub przynajmniej utrudnienie) drapieżnikowi wyśledzenie ofiary. Postawa ta wyewoluowała przede wszystkim przeciwko drapieżnikom reagującym na ruch ofiary. Jest ona powszechnie stosowana przez płazy o kamuflażowym ubarwieniu (Ryc. 2) oraz przez gatunki toksyczne [14]. Pozostanie w bezruchu pozwala skutecznie uniknąć ataku węży lub ptaków drapieżnych. Na pod-



Ryc. 1. Najczęściej spotykane reakcje obronne u płazów bezogonowych (wg Toledo i in. 2011, zmienione).

wia szybkie oddalenie się od napastnika i zniknięcie z jego pola widzenia. Jednak strategia ta skuteczna jest tylko w przypadku drapieżników niezdolnych do szybkiego biegu i ścigania ofiary. Ucieczka może obejmować m.in. kroczenie, wycofywanie się, wspinanie się, skok do wody lub wejście do nory [14]. Szczególnie ciekawą formę ucieczki przyjęły południowoamerykańskie ropuchy z rodzaju *Oreophrynella*:

stawie własnych badań wykazano, że ropucha szara (*Bufo bufo*) pozostając w bezruchu może uniknąć ataku jeży: wschodniego (*Erinaceus roumanicus*) i zachodniego (*E. europaeus*). Uciekająca ropucha zwraca na siebie uwagę tych drapieżników i często zostaje przez nie schwytana.

Inną reakcją, mającą na celu pozostanie niewidocznym dla drapieżnika, jest przyłgnięcie do podłoża

(ang. *crouching down*, Ryc. 3). Przyjmując tę postawę ofiara obniża swoje ciało częściowo lub całkowicie, często dotykając podbródkiem podłoża. Oczy mogą pozostać otwarte lub zamknięte, zaś kończyny przed-



Ryc. 2. Pozostanie w bezruchu na przykładzie *Ceratophrys cornuta*. Reakcja ta stosowana jest powszechnie przez gatunki o kamuflażowym ubarwieniu, jak ta żaba rogata imitująca liść. Fot. Bernard Dupont, Gujana Francuska 2001.

nie mogą być wysunięte do przodu lub przytulone do ciała. Reakcji tej może towarzyszyć wydzielenie substancji toksycznych [14]. Przyleganie do podłoża wielokrotnie obserwowano u licznych ropuch (np. u *Rhinella schneideri* lub *Anaxyrus americanus*), rzekotek (np. u *Hyla cinerea*) czy żab (np. u *Lithobates*



Ryc. 3. Przyłgnięcie do podłoża na przykładzie ropuchy szarej *Bufo bufo*. Fot. Kai Hagemeyer, Niemcy 2010.

pipiens) [2,8,14]. Badania własne potwierdziły występowanie tej reakcji u ropuchy szarej oraz u żaby trawnej (*Rana temporaria*) i żaby wodnej (*Pelophylax esculentus*). Nigdy jednak nie zaobserwowaliśmy wydzielenia toksyny (ang. *toxin releasing*) u ropuchy szarej przylegającej do podłoża.

Osobliwą reakcją obronną jest fragmoza (ang. *phragmosis*), występująca m. in. u rzekotek kaskowych (np. u *Corythomantis greeningi*, *Aparasphenodon*

brunoi), których nazwa pochodzi od charakterystycznego kształtu głowy przypominającego kask [11]. Jest to wyjątkowa metoda pozwalająca uniknąć ataku drapieżnika poprzez wykorzystanie głowy w celu zablokowania dojścia do ofiary. Aby móc zastosować fragmozę rzekotka musi najpierw znaleźć schronienie przypominające tunel. Najczęściej używane kryjówki to szczeliny skalne, nory, dziuple w drzewach, a także rośliny bromeliowate. Po znalezieniu odpowiedniej kryjówki ofiara wchodzi do niej i blokuje jej wejście własną głową, ograniczając tym samym napastnikowi dostęp do własnego ciała [11,14]. Bardzo często reakcji tej towarzyszy dotknięcie podbródkiem tułowia (ang. *chin-tucking*). Oprócz wspomnianych rzekotek kaskowych fragmoza występuje też u niektórych ropuch, np. u *Rhinella granulosa* [14].

Równie ciekawą reakcją obronną jest udawanie martwego, czyli tzw. tanatoza (ang. *thanatosis* lub *death feigning*) [13,14]. Strategia ta stosowana jest przez szereg zwierząt, zarówno bezkręgowych, jak i kręgowych. Aczkolwiek z udawania martwego znane są szczególnie opisy, niewielkie ssaki z rzędu torbaczy. Reakcja ta została również zaadoptowana przez liczne gatunki płazów: ropuchy (np. *Dendrophryniscus brevipollicatus*, *Rhinella ornata*), rzekotki (np. *Dendropsophus microps*, *Scinax fuscomarginatus*, *Hypsiboas crepitans*) czy przedstawicieli rodziny Brachycephalidae (np. *Ischnocnema guentheri*) [13]. Stosowana jest przede wszystkim przez nietoksyczne gatunki (73%), znacznie rzadziej przez toksyczne płazy (20%) [13]. Głównym celem tanatozy jest zmylenie napastnika. Udając martwą ofiarę pozostaje nieruchoma (nawet po dotknięciu przez napastnika). Oczy z reguły pozostają otwarte (Ryc. 4). W pewnych przypadkach mogą być one jednak zamknięte. Kończyny są rozluźnione (Ryc. 4) i z reguły napastnik może nimi poruszać nie napotykając oporu ze strony



Ryc. 4. Tanatoza na przykładzie rzekotki *Hypsiboas crepitans*. Fot. Alex Popovkin, Bahia, Brazylia 2010.

ofiary. Czasami tanatoza u płazów może być poprzedzona serią kilku krótkich skoków [13,14].

By uniknąć presji drapieżników płazy mogą przestrzegać potencjalnego napastnika przed podjęciem ataku. Przykładowo niektóre gatunki, jak np. *Melanophryniscus montevidensis*, *M. cambaraensis* czy *Pseudophryne bibronii*, przewracają się na grzbiet



Ryc. 5. Prezentacja jaskrawych plam na brzuchu po przewróceniu na grzbiet na przykładzie ropuchy *Melanophryniscus montevidensis*. Fot. Raúl Maneyro, Urugwaj 2008.

(ang. *flipping onto the back*) i prezentują jaskrawe plamy na brzuchu (Ryc. 5) [14]. Taka prezentacja jaskrawych kolorów (ang. *displaying of aposematic coloration*) ma ostrzec drapieżnika przed (czasami tylko pozorowaną) toksycznością ofiary i zmusić go do zaniechania dalszego ataku. Podobne znaczenie ma refleks (odruch) kumaka (ang. *unken reflex*). Nazwa tego zachowania pochodzi od rodzaju kumak (*Bombina*), u którego zostało ono zaobserwowane. Oprócz kumaków: nizinnego (*B. bombina*), górskiego (*B. variegata*) i dalekowschodniego (*B. orientalis*), reakcja ta stosowana jest też m. in. przez niektóre ropuchy



Ryc. 6. Refleks kumaka na przykładzie kumaka górskiego *Bombina variegata*. Oprócz refleksu widoczne jest również osłonięcie oczu. Fot. Alessio Di Leo, Włochy 2009.

(np. *Melanophryniscus cambaraensis*, *M. moreirae*) oraz rzekotki [14]. Refleks kumaka obejmuje (1) wycofanie się ofiary, (2) wygięcie ciała na kształt kołyski wraz z uniesieniem kończyn i głowy ponad ziemię oraz (3) pokazanie ostrzegawczych kolorów na brzuchu, podgardlu i brzusznej powierzchni kończyn (Ryc. 6). Reakcji tej może towarzyszyć wydzielenie substancji toksycznych oraz zamknięcie lub osłonięcie oczu przednimi kończynami (ang. *eye-protection*, Ryc. 6) [14]. Co ciekawe, młode kumaki nie demonstrują refleksu. Jest to zapewne powiązane z brakiem jaskrawych plam na brzuchu u młodych osobników z tego rodzaju.

Gdy sygnały ostrzegawcze zawiodą, płazy mogą aktywnie odstraszyć napastnika. I tak uniesienie ciała (ang. *body raising*) może sprawić, że ofiara będzie wydawała się większa niż jest w rzeczywistości [14]. Reakcja ta charakterystyczna jest przede wszystkim dla gatunków toksycznych i może przyjmować dwie postaci: częściowe lub całkowite uniesienie ciała. W pierwszym przypadku płaz prostuje pionowo tylne kończyny, zaś jego pysk skierowany jest ku ziemi. Przy całkowitym uniesieniu ciała wszystkie kończyny ulegają wyprostowaniu. Również brzuch i głowa zostają uniesione ponad powierzchnię ziemi (Ryc. 7) [14]. Uniesienie ciała prawie zawsze towarzyszy innej grożącej postawie, tj. nadymaniu ciała (ang. *puffing up the body*). Reakcja ta może być demonstrowana zarówno przez płazy kroczące na lądzie lub chowające się w bujnej roślinności, jak i unoszące się na powierzchni wody, czy też gdy zostaną złapane przez drapieżnika [14]. Nadęcie ciała obejmuje uniesienie ciała oraz wypełnienie płuc powietrzem (Ryc. 7). Dzięki tej strategii ofiara jest nie tylko większa, ale również trudniejsza do obezwładnienia i połknięcia. Taki sposób obrony pozwala skutecznie uniknąć ataku węża. Aczkolwiek pewne gatunki węży są



Ryc. 7. Uniesienie i nadymanie ciała u ropuchy szarej *Bufo bufo*. Fot. Miltos Gikas, Karistos, Grecja 2008.

w stanie obezwładnić nadymaną ofiarę (Ryc. 8). Przykładowo zaskroniec zwyczajny (*Natrix natrix*) gryzie nadętą ropuchę od tyłu, zmuszając ją do wypuszczenia powietrza z płuc. Dzięki zastosowaniu tej taktyki może bez problemu połknąć ofiarę [2,4]. Natomiast badania własne wykazały, że nadymanie ciała jest nieskuteczną strategią w przypadku ataku jeża. Nadęta ropucha ma ograniczone zdolności poruszania się

zawarte w gruczołach pachwinowych [6].

Podobnie do nadęcia ciała, również prezentacja grzbietu i parotoidów ma zniechęcić napastnika do ataku. Reakcja ta niemal zawsze obejmuje uniesienie ciała oraz przechylenie ciała i grzbietu w stronę napastnika (ang. *body-tilting*) [2,14]. Takie zachowanie może być korzystne dla ofiary w dwojaki sposób. Po pierwsze, prezentując drapieżnikowi grzbiet ofiara



Ryc. 8. Wąż pończoszniczek *Thamnophis sirtalis* z rodziny połozowatych połykający ropuchę amerykańską *Anaxyrus americanus*. Fot. Scott Oves, Karolina Południowa, USA 2011.

i nie może uciec. Wprawdzie jeż nie jest w stanie jej połknąć, ale może ją dotkliwie pogryźć i tym samym zadać jej liczne obrażenia, a nawet ją uśmiercić.

Niezwykle ciekawe zachowanie zaobserwowano u *Physalaemus (Eupemphix) nattereri*, żaby neotropikalnej z rodziny Leptodactylidae. Płaz ten posiada specjalne gruczoły pachwinowe, w których produkowane są toksyczne związki [6]. W miejscu położenia tych gruczołów widoczne są dwie plamy w postaci czarnych dysków (Ryc. 9). W obliczu zagrożenia żaba ta (1) unosi częściowo ciało (głowa z reguły zbliżona jest ku ziemi), (2) nadyma się i (3) prezentuje owe czarne plamy. Zaskoczony napastnik może mieć złudzenie, że przygląda mu się duża para czarnych oczu (ryc. 9) i w konsekwencji może zaniechać dalszego ataku. Jeśli jednak sztuczka ta zawiedzie *Physalaemus nattereri* może jeszcze wydzieląć substancje toksyczne

może wydawać się większa niż jest w rzeczywistości. Po drugie, pierwszymi elementami ciała, z którymi napastnik będzie miał kontakt w czasie ataku są głowa i zlokalizowane tuż za nią parotoidy. Po ich ściśnięciu zostanie wydzielona toksyna, która może dostać się do pyska drapieżnika. Może ona być dla niego niesmaczna, drażniąca, a nawet śmiertelna [3]. Bardzo często uniesieniu i nadęciu ciała oraz prezentacji grzbietu towarzyszy wydzielanie toksyn [14]. Przy czym do wydzielania toksyn dochodzi zazwyczaj dopiero po ugryzieniu przez napastnika. Potwierdzają to również nasze obserwacje.

Jeszcze innym sposobem na zniechęcenie drapieżnika do ataku jest opróżnienie kloaki (ang. *cloacal discharge*), a dokładnie opróżnienie pęcherza moczowego poprzez kloakę. Płazy stosują tę taktykę z reguły w czasie ucieczki lub gdy już zostaną pochwycone

przez napastnika [14]. Strategia ta może być skuteczna na kilka sposobów. Z jednej strony uwolniona zawartość kloaki może być niesmaczna lub drażniąca dla drapieżnika. Z drugiej strony płaz po opróżnieniu kloaki może być lżejszy, co może ułatwić szybką ucieczkę. Ten typ reakcji występuje powszechnie u wielu płazów bezogonowych, m. in. u rzekotek (np. *Hypsiboas raniceps*, *Scinax fuscovarius*) i ropuch

na odstraszeniu napastnika oraz zwróceniu na siebie uwagi innych zwierząt, w tym przedstawicieli własnego gatunku (w tym przypadku wzywanie pomocy może również informować pozostałe osobniki o zaistniałym zagrożeniu) [12]. Krzyki ostrzegawcze emitowane są przed pochwyleniem przez drapieżnika. Ich głównym zadaniem jest ostrzeżenie napastnika przed ryzykiem wiążącym się z zabiciem



Ryc. 9. Postawa obronna *Physalaemus nattereri*. W obliczu zagrożenia ta neotropikalna żaba z rodziny Leptodactylidae unosi ciało i prezentuje (położone w okolicy pachwin) czarne plamy imitujące oczy drapieżnika. Fot. Felipe Gomes, Brazylia 2009.

(np. *Melanophryniscus moreirae*, *Rhinella ocellata*) [14]. Badania własne potwierdziły stosowanie tej strategii także przez ropuchę szarą oraz żaby: trawną i wodną. Z reguły do opróżnienia kloaki u tych gatunków dochodziło podczas ucieczki.

Powszechnie stosowaną strategią jest również wokalizacja obronna (ang. *defensive vocalization*) [12,14]. U Anura wyróżnione zostały trzy jej typy: (1) wzywanie pomocy (ang. *distress call*), (2) krzyki ostrzegawcze (ang. *warning call*) i (3) krzyki alarmujące (ang. *alarm call*) [12,14]. Pierwsza kategoria stosowana jest przez płazy uciekające przed drapieżnikiem lub już przez niego pochwycone. Ten typ wokalizacji występuje u płazów bezogonowych najczęściej i może być stosowany zarówno przez osobniki dorosłe i juwenilne, jak i kijanki. Jego funkcja polega

i zjedzeniem ofiary oraz zmuszenie go do zaprzestania dalszego ataku. Próba obezwładnienia ofiary może się skończyć dla drapieżnika zranieniem (wywołanym np. poprzez ugryzienie lub atak kolcami), a nawet śmiercią (w przypadku połknięcia toksycznej ofiary). Dla przedstawicieli własnego, jak i innych gatunków, ten typ wokalizacji może być również informacją o pojawieniu się zagrożenia. Krzyki ostrzegawcze są powszechnie stosowane przez żaby z rodzajów *Ceratophrys*, *Chacophrys* i *Lepidobatrachus* [12]. Krzyki alarmujące, jak sama nazwa wskazuje, mają ostrzec inne osobniki (własnego jak i innych gatunków) o zaistniałym zagrożeniu. W odróżnieniu od krzyków ostrzegawczych, alarmowanie pociąga za sobą reakcję (odpowiedź) pozostałych osobników. W odpowiedzi na alarm mogą one również zacząć

krzyczeć albo, wręcz przeciwnie, zamilknąć. Ostrzeżenie może być dodatkowo wzmocnione innym sygnałem ostrzegawczym, np. pluskiem wody mającym miejsce po wskoczeniu żaby do wody [12]. W badaniach własnych wokalizacja obronna była stosowana przez ropuchę szarą oraz żaby: trawną i wodną. Reakcja ta zawsze miała miejsce podczas ucieczki, aczkolwiek była przejawiana niezwykle rzadko i nie była w stanie zniechęcić jeży do dalszego ataku. Z kolei w eksperymentach, w których juwenilne żaby wodne konfrontowaliśmy z rzęsorkiem rzeczkiem (*Neomys fodiens*), wokalizacja obronna była najczęściej stosowaną reakcją. Zawsze towarzyszyła ucieczce. Co ciekawe, była niezwykle skuteczna, gdyż w większości przypadków rzęsorki zaniechały dalszego ataku.

By zminimalizować ryzyko ataku płazy mogą ostatecznie podjąć aktywną walkę z drapieżnikiem (ang. *fighting*) [14]. Owa walka może przyjmować bardzo różnorodne formy. Przykładowo żaby neotropikalne z rodziny Leptodactylidae (np. *Leptodactylus boliviannus*, *L. chaquensis*, *L. latrans* i *L. podicipinus*) słyną z uderzania napastnika głową (ang. *head hitting*) [10,14]. We wszystkich przypadkach zachowanie to było demonstrowane przez samice opiekujące się kijankami [10]. Uderzenie napastnika głową zaobserwowano też u jednego gatunku ropuchy, tj. u *Rhinella rubescens*, ale nie było ono powiązane z opieką rodzicielską [14]. Własne obserwacje potwierdziły występowanie tego zachowania u ropuchy szarej broniącej się przed atakiem jeża. Podobnie, jak u wspomnianej *R. rubescens*, nie miało ono związku z opieką nad potomstwem. Niektóre płazy, jak np. *Ceratophrys aurita*, *Hemiphractus johnsoni* czy *Cycloramphus dubius*, posiadają w żuchwie długie zęby, tzw. odontoidy [11], za pomocą których mogą w trakcie walki ugryźć napastnika (ang. *biting*) [11,13]. Pewne gatunki żab, po pochwyceniu przez drapieżnika za głowę, odpychają jego pysk tylnymi kończynami lub kopią go [14]. Jeszcze inne gatunki mogą używać kolców w celach obronnych (ang. *spine aggression*). Niektóre rzekotki, jak np. *Bokermannohyla hylax*, *Hypsiboas faber* czy *H. pardalis*, posiadają kolce u nasady kciuka [11,14]. U innych Anura mogą być one zlokalizowane na piersi lub na głowie¹ [14]. Broniąc się kolcami ofiara może zadać napastnikowi ból poprzez zadrapanie skóry, śluzówki jamy ustnej, oczu albo błony bębenkowej. To z kolei może ułatwić jej oswobodzenie się i szybkie zniknięcie z pola widzenia drapieżnika.

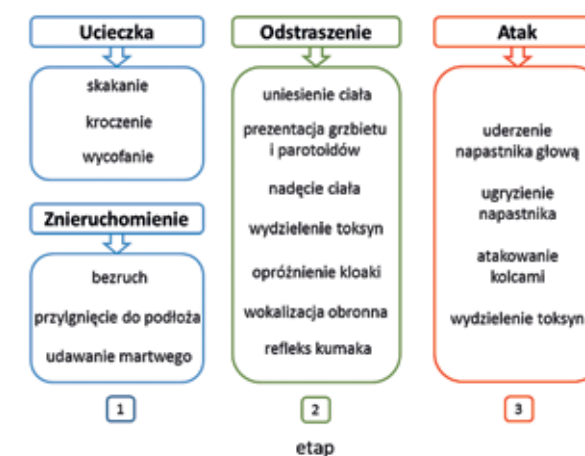
Ostateczną bronią w walce z napastnikiem może być produkcja i wydzielanie różnego typu substancji (ang. *production of secretions*) [5,6,7,14]. Płazy mogą wydzielać substancje (1) zapachowe, mające zniechęcić drapieżnika do ataku, (2) lepkie, które mogą ograniczyć zdolności ruchowe napastnika, np. zlepiając jego pysk, (3) śliskie, pozwalające na szybkie oswobodzenie się (produkowane głównie przez gatunki wodne lub ziemnowodne, takie jak żaby) oraz (4) toksyczne, zdolne sparaliżować, a nawet uśmiercić drapieżnika [14]. Często jeden gatunek może wydzielać więcej niż jeden typ substancji w tym samym czasie. Przykładowo *Trachycephalus venulosus* może jednocześnie wydzielać substancje lepkie i toksyczne, zaś *Leptodactylus labyrinthicus* toksyczne i zapachowe [14]. Substancje toksyczne z reguły stanowią kompleksową mieszaninę białek, których produkcja wymaga szczególnie dużych nakładów energii [9]. Dlatego też korzystnym wydaje się uniknięcie ataku drapieżnika na drodze ucieczki lub próby zniechęcenia drapieżnika do ataku, np. poprzez demonstrację postaw groźących. Strategia taka pozwala uniknąć wydzielenia cennego jadu i zaoszczędzić energię potrzebną do jego produkcji [9]. U wielu gatunków ropuch toksyna wydzielana jest dopiero po mechanicznym podrażnieniu zauszných gruczołów jadowych [5,7]. Badania własne również dowodzą, że ropucha szara uwalnia substancje toksyczne dopiero po ataku drapieżnika i podrażnieniu grzbietowej części ciała, zwłaszcza w okolicy głowy i parotoidów. Aczkolwiek nie zawsze warunek ten musi być spełniony, by mogło dojść do wydzielenia toksyn. Przykładowo *Rhaebo guttatus*, gatunek ropuchy zamieszkujący lasy tropikalne Amazonii, może uwolnić toksynę z parotoidów bez ich wcześniejszego podrażnienia [5,7]. Zaznaczyć jednak należy, że wydzielina ta jest praktycznie nietoksyczna [7]. Niemniej po wystrzeleniu z gruczołów może się ona dostać np. do oczu napastnika, wywołać ich podrażnienie, i zmusić drapieżnika do zaniechania dalszego ataku [7].

Samo wydzielenie toksyn, pomimo dużych nakładów energii potrzebnych na ich wyprodukowanie, może być korzystne dla ofiary i w pewnych sytuacjach może uratować jej życie [14]. Toksyna może być dla potencjalnego napastnika szkodliwa na kilka sposobów. Po pierwsze, może być dla niego niesmaczna lub drażniąca (np. po dostaniu się do jamy ustnej lub do oczu). Po drugie, może wywołać

szereg niepożądanych reakcji, jak np. zaburzenie pracy serca, spadek ciśnienia krwi, zaburzenie procesu oddychania czy paraliż kończyn lub całego ciała. I w końcu może uśmiercić napastnika, prowadząc np. do całkowitego zatrzymania pracy serca [3]. Co ciekawe, pewne drapieżniki wydają się być odporne na działanie niektórych toksyn. Przykładowo zaskrońce odporne są na truciznę ropuchy szarej [1, 2, 4]. Badania własne sugerują, że również jeże: wschodni i zachodni odporne są na toksyny *Bufo bufo*. Ponadto jeże są w stanie wykorzystywać substancje toksyczne ropuch dla własnej obrony. Zaobserwowano bowiem jeże namaszczać własne kolce wydzieliną z gruczołów zauszných ropuchy szarej [1, 2]. Kilkakrotnie obserwowaliśmy to nietypowe zachowanie również w naszych eksperymentach.

Klasyfikacja reakcji obronnych Anura

Omówione powyżej typy reakcji obronnych można uszeregować zgodnie z kolejnością ich prezentacji względem atakującego drapieżnika. W oparciu o wyniki własnych badań oraz dane literaturowe, interakcje zachodzące pomiędzy ofiarą a napastnikiem podzieliłmy na trzy etapy (Ryc. 10). Z reguły pierwszą linią obrony płazów bezogonowych jest natychmiastowa ucieczka (np. skakanie, kroczenie, wycofywanie się) lub pozostanie w bezruchu. Znieuchomieniu może towarzyszyć m. in. obniżenie ciała lub tanatoza. Jeśli strategię te zawiodą, w drugim etapie ofiara może zniechęcić napastnika do dalszego ataku, przyjmując postawy groźące, mające na celu



Ryc. 10. Reakcja obronna płazów bezogonowych może przebiegać w trzech etapach: (1) ucieczka lub znieruchomienie, (2) odstraszenie napastnika (prezentacja postaw groźących), (3) atak i aktywna walka z napastnikiem.

wystraszenie go. Najczęściej przejawiane reakcje to uniesienie i nadęcie ciała, prezentacja grzbietu i parotoidów, opróżnienie kloaki, wokalizacja obronna

lub prezentacja jaskrawego ubarwienia (np. plam na brzuchu po przewróceniu na grzbiet). Jeśli jednak i ta taktyka okaże się nieskuteczna, płazy mogą podjąć aktywną walkę z drapieżnikiem. Mogą uderzyć go głową, ugryźć, użyć w celach obronnych kolców pokrywających ich ciało lub – w ostateczności – wydzielić szkodliwe substancje. Niektóre reakcje mogą występować synergistycznie. Przykładowo, ucieczce lub nadęciu ciała może towarzyszyć opróżnienie kloaki, a prezentacji grzbietu i parotoidów wydzielenie toksyn.

Podsumowanie

Płazy bezogonowe, choć zwykle są małych rozmiarów i mało ruchliwe, zadziwiają różnorodnością reakcji obronnych stosowanych w celu uniknięcia ataku drapieżników. Niektóre z nich do perfekcji opanowały techniki utrudniające napastnikom ich znalezienie. Liczne gatunki stały się mistrzami w oszukiwaniu przeciwników. Jeszcze inne stawiają im czoła i podejmują z nimi aktywną walkę. To dobrze, że zainteresowanie tą grupą zwierząt, ich zwyczajami godowymi oraz strategiami obronnymi stale rośnie. Niejednokrotnie bowiem swoją zaradnością i sprytem (np. poprzez wykorzystanie zdolności kamuflażu) przewyższają one inne, bardziej zaawansowane grupy kręgowców. Jesteśmy przekonani, że dogłębne poznanie biologii i ekologii (w tym behawioru) Anura przyczyni się do skuteczniejszej ochrony tej grupy płazów.

Podziękowania

Prowadzone przez nas badania finansowane były z budżetu Zakładu Zoologii Systematycznej UAM. Składamy również serdeczne podziękowania Recenzentowi za cenne uwagi i wskazówki przekazane po przeczytaniu pierwszej wersji tego manuskryptu.

¹ Funkcja kolców występujących u płazów nie jest dostatecznie poznana. Samce niektórych gatunków (np. *Leptobranchium boringii*) wykorzystują kolce w okresie godowym podczas walk toczonych o samice. Przypuszcza się, że niektóre samce mogą wykorzystywać kolce (np. zlokalizowane na paliczkach) do przytrzymywania samic w uścisku godowym (tzw. amplexusie).

Bibliografia

1. Brodie E. D. (1977) Hedgehogs use toad venom in their own defence. *Nature*, 268: 627–628.
2. Ewert J. P., Traud R. (1979) Releasing stimuli for antipredator behaviour in the common toad *Bufo bufo* (L.). *Behaviour*, 68: 170–180.
3. Gao H., Zehl M., Leitner A., Wu X., Wang Z., Kopp B. (2010) Comparison of toad venoms from different *Bufo* species by HPLC and LC-DAD-MS/MS. *Journal of Ethnopharmacology*, 131: 368–376.
4. Gregory P. T., Isaac L. A. (2004) Food habits of the grass snake in southeastern England: is *Natrix natrix* a generalist predator? *Journal of Herpetology*, 38: 88–95.
5. Jared C., Antoniazzi M. M., Verdade V. K., Toledo L. F., Rodrigues M. T. (2011) The Amazonian toad *Rhaebo guttatus* is able to voluntarily squirt poison from the parotoid macroglands. *Amphibia-Reptilia*, 32: 546–549.
6. Lenzi-Mattos R., Antoniazzi M. M., Haddad C. F. B., Tambourgi D. V., Rodrigues M. T., Jared C. (2005) The inguinal macroglands of the frog *Physalaemus nattereri* (Leptodactylidae): structure, toxic secretion and relationship with deimatic behaviour. *Journal of Zoology*, 266: 385–394.
7. Mailho-Fontana P. L., Antoniazzi M. M., Toledo L. F., Verdade V. K., Sciani J. M., Barbaro K. C., Pimenta D. C., Rodrigues M. T., Jared C. (2013) Passive and active defense in toads: the parotoid macroglands in *Rhinella marina* and *Rhaebo guttatus*. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 321: 65–77.
8. Marchisin A., Anderson J. D. (1978) Strategies employed by frogs and toads (Amphibia: Anura) to avoid predation by snakes (Reptilia, Serpentes). *Journal of Herpetology*, 12: 151–155.
9. Morgenstern D., King G. F. (2013) The venom optimization hypothesis revisited. *Toxicon*, 63: 120–128.
10. Prado C. P. A., Uetanabaro M., Lopes F. S. (2000) Reproductive strategies of *Leptodactylus chaquensis* and *L. podicipinus* in the Pantanal, Brazil. *Journal of Herpetology*, 34: 135–139.
11. Rybacki M. (2015) Gromada: płazy - Amphibia. [W:] *Zoologia. Szkarłupnie – płazy*. Tom 3. Część 1. C. Błaszak (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 593–601.
12. Toledo L. F., Martins I. A., Bruschi D. P., Passos M. A., Alexandre C., Haddad C. F. B. (2015) The anuran calling repertoire in the light of social context. *Acta Ethologica*, 18: 87–99.
13. Toledo L. F., Sazima I., Haddad C. F. B. (2010) Is it all death feigning? Case in anurans. *Journal of Natural History*, 44: 1979–1988.
14. Toledo L. F., Sazima I., Haddad C. F. B. (2011) Behavioural defences of anurans: an overview. *Ethology Ecology & Evolution*, 23: 1–25.

mgr Krzysztof Kowalski – doktorant, Zakład Zoologii Systematycznej, Wydział Biologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. E-mail: kowalski.biol@gmail.com

mgr Olga Sawościanik – absolwentka Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. E-mail: olga.sawoscianik@wp.pl

EWOLUCJA – ...NAJWZNIOSLEJSZE ZJAWISKO, JAKIE MOŻEMY POJAĆ...¹

Maciej Bobrowski (Kraków)

¹ Skąd taki tytuł? Jest to fragment tekstu Karola Darwina zawarty w jego dziele „O powstawaniu gatunków...”. „...Jakże zajmujące jest spoglądać na gęsto zarośnięte wybrzeże pokryte roślinami należącymi do różnych gatunków, ze śpiewającym ptactwem w gąszczach, z krążącymi w powietrzu owadami, z drążącymi mokrą glebę robakami i patrząc na te wszystkie tak dziwnie zbudowane formy, tak różne i w tak złożony sposób od siebie zależne, pomyśleć, że powstały one wskutek praw wciąż jeszcze wokół nas działających... Tak więc z walki w przyrodzie, z głodu i śmierci bezpośrednio wynika najwznieśliwsze zjawisko, jakie możemy pojąć, a mianowicie powstawanie wyższych form zwierzęcych...”.

Streszczenie

Ewolucja powszechnie jest kojarzona z brytyjskim XIX wiecznym przyrodnikiem Karolem Darwinem. W swojej książce „O powstawaniu gatunków...” opisał on proces kształtowania się życia na ziemi poprzez stopniowe zmiany, których przyczyną było działanie doboru naturalnego oraz pochodzenie żywych stworzeń od jednego przodka. 150 lat temu (mniej więcej tyle czasu upłynęło od pierwszego wydania dzieła Darwina) tezy przedstawione w książce miały wiele niedoskonałości (czego świadom był sam autor), przez co nie brakowało pretekstów do dyskredytowania jej przez przeciwników, którzy uważali, że może ona się okazać, końcem wiary i moralności. Dzisiaj biologia ewolucyjna potrafi już odpowiedzieć na wiele zarzutów dotyczących ewolucji i choć wiele pytań pozostaje jeszcze bez odpowiedzi, to sam proces ewolucji i pochodzenie od wspólnego przodka (pierwotnej, wspólnej populacji) jest już raczej swoistym aksjomatem. Mimo to linia frontu w konflikcie między zwolennikami tej wersji historii naturalnej a jej przeciwnikami wydaje się tkwić w tym samym miejscu. Dyskusja taka dostarcza ciekawego materiału do napisania artykułu w oparciu o treści zawarte w książce „Zbadaj Ewolucję – argumenty za i przeciwko neodarwinizmowi”. Przeciwnicy ewolucji uderzają niezmiennie w te same punkty – niepełność materiału kopalnego oraz błędy w ich interpretacji, trudności z wyjaśnieniem przyczyn homologii anatomicznej oraz molekularnej, niejasność informacji, których dostarcza biogeografia oraz trudna do oceny rola, jaką pełnią mutacje w powiększaniu zmienności wewnątrzpopulacyjnej i później także rola doboru naturalnego.

Abstract

The term evolution is commonly connected with the name of Charles Darwin, British naturalist, the father of first complementary theory of evolution. The theory of Darwin is based on two revolutionary ideas: common ancestry of living organisms and natural selection. His theory was created based mainly on observations and deduction with no information coming from population genetics and other sciences. Starting from the presentation, Darwin's theory of evolution was accepted or widely criticized. Although a long time has passed since Darwin created his theories, the discussion between supporters and opponents still is continued. The book “Zbadaj Ewolucję – argumenty za i przeciwko neodarwinizmowi”, gave me inspiration to insight deeply into evolution and to present my opinion about the arguments of supporters and opponents of Darwin's evolutionary theory. Generally discussion is based on incompleteness of the fossil material, difficulties in explanation of the causes of anatomical and molecular homology, not evident information from biogeography and disputable role of mutations and natural selection.

Wprowadzenie

Choć ewolucjonizm jest nauką rozwijającą się już od dziesiątek lat, to w ostatnich 50 latach przeżywa szczególnie dynamiczny progres poprzez rozwój pokrewnych dziedzin nauki, takich jak genetyka, szczególnie genetyka molekularna, epigenetyka, ewolucyjna biologia rozwoju, kladystyka i inne. Dyskusje nad ewolucją trwają jednak nieprzerwanie, a grono jej przeciwników wciąż istnieje. Krytycy teorii ewolucji często swoje kontrargumenty odnoszą do odkryć i dokonań tylko jednego naukowca, uznawanego za ikonę teorii ewolucji – Karola Darwina.

W artykule tym postanowiłem podsumować wątpliwości przeciwników teorii ewolucji i odpowiedzieć na nie z perspektywy studenta biologii, opierając się na współczesnym stanie wiedzy na ten temat.

Jako punkt odniesienia dla mojego artykułu wykorzystałem książkę „Zbadaj Ewolucję. Argumenty za i przeciwko neodarwinizmowi”, która jest pracą zbiorową autorstwa Stephena C. Meyera, Jonathana Monneymakera, Paula A. Nelsona, Scotta Minnich, Alpha Seelkego. Warto zaznaczyć, że autorzy książki są w większości członkami Centrum Nauki i Kultury w Discovery Institute, który został założony w 1990 r. w Seattle (stan Waszyngton w USA) w celu promowania neokreacjonizmu, głównie propagowania teorii inteligentnego projektu. Zatem nasuwają się pytania, dlaczego naukowcy, biolodzy i filozofowie negują ewolucję? Czy sceptycyzm dotyczy procesu ewolucji czy tylko niektórych mechanizmów, np. doboru naturalnego? Dlaczego współautorami książki nie są ewolucjoniści? Wtedy argumenty „za” byłyby ich autorstwa, a nie oparte na przytaczaniu wybranych

artykułów przez przeciwników ewolucjonizmu.

Książka obrazuje, jakie założenia teorii ewolucji Darwina poddawane są dyskusji. Choć, jak opiszę w dalszej części artykułu, wiele z nich jest już nieaktualnych, a część ma swoje źródło w błędnych założeniach, przede wszystkim wierze w ewolucję jako świadomy proces stale ulepszający mechanizmy, którymi posługują się żywe organizmy.

Historia zastygła w kamieniu

Niekompletność zapisu kopalnego ewolucji jest bardzo popularnym wątkiem poruszonym w dyskusji o darwinizmie. Dzieje się tak dlatego, że na pierwszy rzut oka jest to argument oczywisty dla każdego. Trudno bowiem wyobrazić sobie, że uda się wykopać z ziemi całe sekwencje następujących po sobie form danego taksonu, co więcej, bez żadnych luk, i w ten sposób udowodnić stopniowe zmiany – od prymitywnych form do coraz bardziej złożonych, a przez to udowodnić ideę pochodzenia od wspólnego przodka². Zastanówmy się jednak, komu potrzebny byłby taki dowód. Organizmy różnią się od siebie w każdym pokoleniu, ojciec różni się od dziadka, a syn od ojca. Ten proces trwa od miliardów lat i czasem zdarzy się, że łańcuch tego ogromnego ciągu zachowa się do naszych czasów i możemy go zbadać. Jeśli więc przyjmujemy takie wyobrażenie o ewolucji, to skamieniałości (szczątki organizmów wysycone substancjami mineralnymi na skutek rozmaitych procesów, ogólnie nazywanych fosylizacją), które znalazły się w środowisku umożliwiającym im przetrwanie w długim czasie [7], nie mają już znaczenia jako dowód. Natomiast stanowią pomocny materiał do badań, ilustrując przebieg historii życia.

Spektakularne znaleziska, datowane na setki milionów lat zdarzają się rzadko z kilku powodów:

Istnieją organizmy, które składają się z miękkich, delikatnych tkanek, niepodatnych na fosylizację. Zamieszkują też często środowiska takie jak wilgotne lasy, gdzie rozkład następuje dużo szybciej, choćby z powodu kwaśnej gleby.

Jeśli już dojdzie do fosylizacji, to skała osadowa zawierająca taką skamieniałość przetrwać musi miliony lat, nie ulegając erozji, wietrzeniu, przeobrażeniom, znajdować się daleko od stref subdukcji³, a przede wszystkim mieć położenie blisko powierzchni, by mogła zostać znaleziona i zbadana przez paleontologów.

Basen sedymentacyjny może zawierać tylko ułamek życia z danego terenu, gdyż sedymentacja zachodzi raz na jakiś czas.

Jeśli jednak zaistnieją wszystkie niezbędne warunki dla wytworzenia trwałych śladów, to nie jest powiedziane, że znajdą się one akurat w miejscu, gdzie dzieje się jakieś ciekawe zjawisko ewolucyjne. Zwierzęta jak i rośliny zmieniają przecież swoje rozmieszczenie [5].

Z tego powodu trudno oczekiwać znalezienia śladów ewolucji życia przed eksplozją kambryjską, trwającym około 10 milionów lat okresie, w którym pojawiła się nagle wielka różnorodność typów zwierząt. Śladów takich nie zostawiają też raczej współczesne płazińce [4]. Typy, które pojawiły się w kambrze mogły ewoluować długo wcześniej, jednak dopiero z chwilą, gdy zaczęły wytwarzać tkanki zdolne ulec fosylizacji oraz osiągnęły odpowiednie rozmiary mogły „wejść na scenę” [5]. To założenie nie jest oczywiście poparte faktami. Opinie na temat pochodzenia fauny kambryjskiej z fauny ediakarańskiej są podzielone. Odkrycia w ciągu ostatnich 30 lat dostarczyły nowych informacji dotyczących natury fauny ediakarańskiej i eksplozji kambryjskiej oraz czasu wymarcia. Problemатyczne jest masowe wymarcie fauny ediakarańskiej na początku kambru, bowiem istnieje alternatywny model zakładający, że organizmy te stopniowo zostały zastąpione przez gałąź metazoa [2].

Poza tym ewolucja nie jest procesem o stałej szybkości, ale zmienia tempo, i 10 mln lat to wcale nie musi być za mało na wytworzenie wielu różnych typów, zwłaszcza, że życie w prekambrze było jeszcze bardzo prymitywne.

Argument mówiący o braku form przejściowych wydaje się więc nieaktualny, nikt już bowiem nie planuje, że kiedyś odkryje się konkretne formy przejściowe. Znalezienie bowiem jakiejś formy przejściowej automatycznie skutkuje pojawieniem się dwóch następnych „luk w zapisie”.

Dlaczego jesteśmy podobni? Czyli homologie i analogie

Podobieństwa między organizmami dostrzeżono już dawno, odkąd tylko zaczęto badać i porównywać szkielety zwierząt. W XIX wieku spostrzeżenie to utwierdziło Karola Darwina w przekonaniu, że życie na ziemi to jedna, rozbudowana rodzina. U wspólnego przodka powstała określona cecha anatomiczna,

a potem następne pokolenia ją modyfikowały, aż posłużyła do zupełnie innego celu niż u taksonu ancestralnego. Dziś jednak, mimo upływu czasu, takie tłumaczenie powstawania homologii anatomicznej nie dla wszystkich jest oczywiste. Autorzy książki „Zbadaj Ewolucję...” twierdzą na przykład, że podobieństwa anatomiczne są efektem tego, że homologiczne struktury powstały w tym samym celu, podobnie jak samochód i samolot, które mają koła, co powinno raczej dowodzić inteligencji projektanta, w przeciwieństwie do neodarwinizmu, według którego uznane by były za struktury homologiczne pochodzące od wspólnego przodka.

Druga koncepcja przedstawiona w tekście mówi, że przyczyną homologii są ograniczenia stawiane przez naturę i własności materii. Odwołując się do koncepcji Inteligentnego Projektu, tak złożone struktury biologiczne, jakie obserwuje się u organizmów, nie mogły powstać na skutek przypadkowych mutacji, bo przy takim założeniu należałoby przyjąć, że cały proces był wysoce skoordynowany, czyli „inteligentnie zaprojektowany”.

Na początek trzeba powiedzieć, że żadne cechy organizmu nie powstały w konkretnym celu. Genetyczną strukturę populacji kształtuje dobór naturalny – przetrwają osobniki o cechach, które ułatwiają im przeżycie oraz reprodukcję. Można twierdzić, że żadne zwierzę nie kształtowało swoich struktur (czy raczej fizjologiczno-behawioralnych mechanizmów) tak, aby najlepiej spełniały swoją funkcję [8]. Neodarwinizm zakłada, że organizm „optymalizuje” swoje struktury (działaniem doboru naturalnego), aby utrzymać funkcje. Czyli nadrzędne jest utrzymanie funkcji do zmieniających się warunków środowiska. Temu przeciwstawia się niedarwinowski pogląd, według którego nadrzędna jest zaplanowana struktura do spełnienia określonej funkcji.

Poza tym są cechy dziedziczone po przodkach, które obecnie są zupełnie bezużyteczne. Każdy człowiek ma na swojej skórze pozostałość po dawnym gęstym owłosieniu w postaci „gęsiej skórki”. Ssaki wodne muszą się wynurzać z wody, by nabierać powietrza właśnie dlatego, że mają płuca, podobnie jak ich dalecy lądowi przodkowie, nozdrze delfina jest nieprawdopodobnym dziełem natury, które wykształciło się w odpowiedzi na problemy, które nigdy by nie powstały, gdyby przodkiem delfinów nie były ssaki lądowe i gdyby miały one skrzela jak ryby. Strusie i emu to ptaki, które doskonale biegają na dwóch nogach, a pożywienie pobierają za pomocą dzioba. Skrzydła nie są im do niczego potrzebne, a jednak posiadają je w formie szczątkowej, gdyż odziedziczyły je po latających przodkach [4].

Konwergencja

Jak zauważają autorzy książki „Zbadaj Ewolucję...” homologie anatomiczne to struktury, których podobieństwo wynika ze wspólnego pochodzenia. Zostały one w wyniku ewolucji modyfikowane. W przyrodzie różnorodność życia jest tak ogromna, że często odległe od siebie filogenetycznie taksony zajmują nisze ekologiczne o podobnych warunkach, z którymi muszą sobie radzić. Prowadzi to do powstania tak zwanych konwergencji. Mylenie pojęć homologii i konwergencji może powodować wyciąganie błędnych wniosków dotyczących pochodzenia organizmów. Ważnym dodatkowym argumentem mogą być dane embriologiczne. Jako przykład można podać podobne segmenty ciała osi i muszek owocowych, których powstawanie regulowane jest przez inne geny. Czy taki przykład może stanowić jakiś dowód przeciwko wspólnemu pochodzeniu życia na ziemi, jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że taksony te dzielą miliony lat ewolucji, a łączy tylko to, że obydwa są owadami i są podobne z wyglądu, prawdopodobnie na skutek podobnych nacisków ekologicznych?

Istnieje jednak lepszy przykład zwierząt, które posiadają struktury i budowę, którą autorzy książki „Zbadaj Ewolucję...” uznaliby za homologiczną, natomiast oprócz podobnego wyglądu są to zupełnie inne organizmy. Kulanka jest zaliczana do skorupiaków. Jest wielonogim, powszechnie występującym zwierzęciem, które w sytuacji zagrożenia zwija się w kulkę. Dokładnie tak samo postępuje niemal identycznie wyglądające zwierzę, które jest krocionogiem (Ryc. 1). Chociaż długo trzeba by się wpatrywać, by znaleźć między nimi różnice, to są to zupełnie inne zwierzęta i podobne struktury, jakie posiadają, nie są homologiami, a konwergencjami [4].



Ryc. 1. Kulanka (*Armadillidium vulgare*) należąca do skorupiaków oraz (po prawej) krocionóg (*Ommatoiulus sabulosus*) należący do wijów. Morfologicznie obydwa gatunki są bardzo podobne, ale nie spokrewnione, należą do różnych gromad. <https://kolagen.wordpress.com/category/stawonogi/dwuparce/Ommatoiulussabulosus/>

Konwergencja to podobieństwa między organizmami wykształcone w wyniku ewolucji, całkowicie niezależnie od siebie, wynikające z konieczności

² Albo przeciwnie, od złożonych do prymitywnych. Należy dodać, że mamy dodatkowo możliwość porównań genetycznych, gdzie zastępowanie nukleotydów przez inne odbywa się z jednakowym w miarę tempem i jak dotychczas okazało się zgodne z danymi paleontologicznymi.

³ Subdukcja to proces polegający na wciąganiu lub wypychaniu jednej płyty litosferycznej pod drugą – litosfery oceanicznej pod litosferę kontynentalną.

przetrwania w tych samych środowiskach. Dotyczy zarówno zwierząt, jak i roślin. Klasycznym przykładem konwergencji u roślin są sukulenty łądżowe występujące w dwóch niespokrewnionych rodzinach: kaktusowate (Cactaceae) i wilczomleczowate (Euphorbiaceae). Cechy organów wegetatywnych, w tym przypadku łądży, są bardzo podobne, natomiast wyraźne różnice można zaobserwować w budowie kwiatów (Ryc. 2).



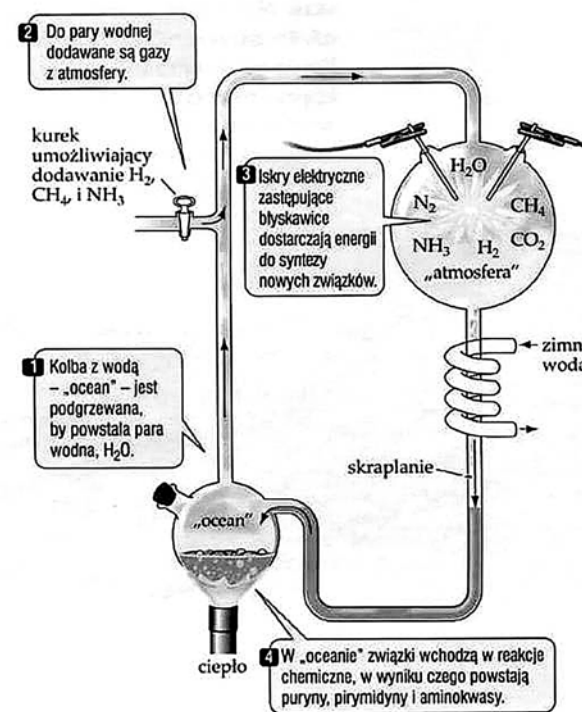
Ryc. 2. Przykład konwergencji u roślin. Dwa zdjęcia od lewej przedstawiają *Euphorbia obesa* (Euphorbiaceae), dwa po prawej *Astrophytum asterias* (Cactaceae). Jest to klasyczny przykład konwergencji u roślin. Obydwa gatunki należą do różnych rodzin, ale mają podobny typ łądży (sukulentu łądżowego, oznaczone gwiazdkami) z wykształconą tkanką wodną, jest to przystosowanie do życia w warunkach ograniczonej dostępności wody (np. pustynne). Wyraźne różnice występują w budowie kwiatów.

Należy jednak coraz bardziej ostrożnie podchodzić do przykładów konwergencji, bowiem odkrycie genów homeotycznych HOX u zwierząt, a MADS-box u roślin zmienia znaczenie konwergencji. Jeżeli rodzina genów HOX kontroluje we wczesnych stadiach rozwoju zarodka układ i morfologię poszczególnych części ciała, zarówno u bezkręgowców, jak i u kręgowców [5], a rodzina genów MADS-box kształtuje architekturę kwiatu u roślin kwiatowych [19], to trudno nie zadać pytania: homologie czy konwergencja? Podobny problem pojawia się w przypadku zmienności modyfikacyjnej, definiowanej jako zmienność niedziedziczna, indukowana wpływem czynników środowiskowych. W świetle odkrycia mechanizmów epigenetycznych i dziedziczenia epigenetycznego definicja zmienności środowiskowej wymaga korekty [21].

Od początku...

Niezależnie od tego, jak wyobrażaliby sobie ostatniego wspólnego przodka kreacji, kiedy przenieśliśmy się w czasie do samego początku życia, obserwując po drodze coraz bardziej prymitywne stworzenia, dotarlibyśmy do tego najbardziej prymitywnego. Najprawdopodobniej byłaby to prosta agregacja cząsteczek. Cząsteczki organiczne, takie jak aminokwasy, a także formaldehyd i cyjanowodor, uzyskał z prostych związków Stanley Miller w swoim słynnym eksperymencie (Ryc. 3). Stworzył on w laboratorium atmosferę podobną do tej, w jakiej mogło tworzyć się życie, czyli składającą się

z metanu, amoniaku, wodoru i wody oraz poddał ją działaniu wyładowań elektrycznych. Nasz najstarszy z najstarszych przodków przeskoczyć musiał jednak pewną poprzeczkę. Za życie uznajemy bowiem ciało, które wykorzystuje energię z otoczenia i używa jej do powielania siebie. Należy dodać, że naukowych definicji życia jest wiele. Według ogólnie akceptowanej do podstawowych właściwości, które odróżniają organizmy żywe od świata nieożywionego należą: 1) zdolność do autoreplikacji, 2) prowadzenie autonomicznego metabolizmu oraz możliwość przetwarzania energii, 3) podatność na ewolucję i występowanie zmian przystosowawczych zgodnie z darwinowską zasadą naturalnej selekcji [9].



Ryc. 3. Eksperyment Stanleya Millera wykonany w 1953 roku miał na celu stworzenie w laboratorium hipotetycznych warunków, jakie panowały na wczesnej Ziemi, aby wykazać możliwość powstania życia na Ziemi z materii nieorganicznej (ewolucja chemiczna) (wg Futuyma 2008, zmienione).

Całkiem możliwe, że w historii świata doszło do powstania tego typu zgrupowania cząstek wiele razy, jednak generalnie wśród biologów panuje zgoda co do tego, że tylko jedno z nich dało początek życiu, które otacza nas dzisiaj dookoła. Wskazuje na to sposób syntezy białek oraz uniwersalność kodu genetycznego [20]. Dodatkowym efektem monofiletycznego powstania życia jest to, że wszystkie żywe stworzenia na ziemi do budowy białek używają izomerów optycznych L aminokwasów, mimo że w warunkach abiotycznych równie dobrze nadawałyby się do tego izomery typu D [5].

Białka syntezowane są przez rybosomy w komórkach. Instrukcji dotyczących ich struktury, tego z jakich aminokwasów są budowane, dostarcza RNA, który powstaje na matrycy DNA (transkrypcja), czyli przepisanie informacji genetycznej z jej podstawowego nośnika, jakim jest cząsteczka kwasu deoksyrybonukleinowego, przy użyciu określonych enzymów zwanych polimerazami [1].

DNA to cząsteczka, w której strukturze są trójki zasad zwane kodonami. To właśnie sekwencje tych zasad stanowią właściwą informację niesioną przez DNA, nazywaną kodem genetycznym. Charakterystyczną cechą kodu genetycznego jest jego uniwersalność. Ponieważ wszystkie organizmy powstały od wspólnego przodka, zarówno eukarioty, jak i prokarioty wykorzystują ten sam system programowania rybosomów. Od tej reguły istnieją pewne drobne wyjątki, ale dotyczą one DNA mitochondrialnego lub plastydowego. Tłumaczy się to pochodzeniem tych organelli. Zostały one wchłonięte do komórki eukariotycznej jako endosymbionty na bardzo wczesnym etapie ewolucji i być może ich odstępstwa od standardowego kodu stanowią ślad jakiegoś dawniejszego życia. Ponieważ jednak jądrowe DNA nosi informację zakodowaną w określony, niezmienny niezależnie od taksonu sposób, drobne odchylenia nie mogą być argumentem przeciwko wspólnemu pochodzeniu [8]. Przez drobne odchylenie rozumiem to, że wystąpienie niektórych kodonów powoduje włączenie innych aminokwasów do struktury białka, aniżeli w tym standardowym kodzie. Dlatego szokującą dla mnie wiadomością była zawarta w książce „Zbadaj Ewolucję...” teza, że kompletnych kodów genetycznych jest aż 18! Niestety poza podaną przez autorów stroną internetową nie znalazłem żadnych danych na ten temat⁴.

Klasyfikacje organizmów

Człowiek, który rodzi się dzisiaj, zastaje wielką różnorodność życia na ziemi. Aby móc zrozumieć skąd się wzięło tyle różnych gatunków i czemu drzewo życia jest tak rozgałęzione, trzeba uciec się do badań nad filogenezą organizmów, czyli stworzenia klasyfikacji filogenetycznej opartej na pokrewieństwach między taksonami. Filogenezę badać można różnymi metodami, które ogólnie podzielić można na morfologiczne, behawioralne oraz molekularne [5]. Do niedawna jedyną drogą do poznania przebiegu tworzenia się adaptacji była anatomia porównawcza. Porównywano współcześnie żyjące organizmy

i doszukiwano się wspólnych cech (homologii), które miały świadczyć o wspólnym pochodzeniu. Często do porównań używano też materiałów kopalnych. Jest to metoda obciążona dosyć sporym ryzykiem pomyłki. Jak wiemy, materiał kopalny jest bardzo niekompletny, nie można więc na nim polegać. Ponadto cechy morfologiczne, wśród których doszukalibyśmy się homologii, są dosyć plastyczne fenotypowo, co powodować może błędy w tworzeniu drzewa filogenetycznego. Trzeba też pamiętać, że często cechy wzięte za homologie okazują się być konwergencjami. Ich źródłem nie jest wspólne pochodzenie, lecz na przykład przypadkowe pojawienie się podobnych sekwencji nukleotydów w DNA lub zmiany epigenetyczne, czyli takie, które dzieją się mimo braku zmian w genomie, a jedynie na skutek wyciszenia lub wzrostu ekspresji danych genów [21]. Obecnie stosuje się więc inną grupę metod opartą o badanie molekuł. Bada się więc w nich materiał dziedziczny (DNA) lub też właściwości fenotypowe bezpośrednio zależne od genotypu (właściwości elektroforetyczne białek, zróżnicowanie immunologiczne albumin, sekwencja aminokwasów w białkach). Najczęściej jednak wykorzystuje się dane o zróżnicowaniu sekwencji nukleotydów w wybranych fragmentach genomów. W niezależnie ewoluujących grupach gromadzą się bowiem różnice w sekwencjach nukleotydów. Fragmenty DNA muszą być więc starannie dobrane. Genealogia genu nie musi też wcale odpowiadać genealogii organizmu. Jak łatwo się domyślić, w badaniach molekularnych wystąpić mogą też pomyłki. Tak więc hipotezę filogenetyczną tworzyć możemy w oparciu o wiele metod i dopiero, kiedy zgadzają się wyniki badań, stwierdzić można, że hipoteza jest wiarygodna [8, 17]. Należy również zdawać sobie sprawę z tego, że wiele założeń przy konstruowaniu drzew filogenetycznych opartych na



Ryc. 4. Różnice w drzewach filogenetycznych uzyskanych na podstawie analizy różnych cech pokazujących pokrewieństwo rodzaju *Gavialis* (krokodyl). (A) Cech morfologicznych. (B) Cech molekularnych (c-myc proto-oncogene). Na podstawie badań Harshmana i in. 2003, wg <http://www.talkorigins.org/faqs/comdesc/incongruent.html>.

⁴ <http://www.ewolucja.org/w3/d3/d310-3.pdf>

organizmów. Są oczywiste, kiedy chodzi o pochodzenie taksonów określonej linii – wywodzą się z jednego przodka. Ale czy można tak uprościć i powiedzieć, że życie powstało gdzieś na ziemi, a później „rozeszło” się po całym świecie? Taka wizja idealnie pasuje do obserwacji rozmieszczenia organizmów na świecie i nie zauważyłem w książce „Zbadaj Ewolucję...” przekonujących argumentów, by było inaczej.

Mutacje jako źródła zmienności

O doborze naturalnym napisane będzie więcej w kolejnym rozdziale, jednak aby „mógł on wybrać” z populacji osobniki najlepiej dostosowane do życia w określonych warunkach, musi istnieć zmienność w populacjach organizmów. Należy zatem na początek zastanowić się nad źródłami zmienności. Jakie mechanizmy leżą u podstaw zmienności? Ważna jest zmienność genetyczna, która przekazywana jest z pokolenia na pokolenie. U jej podstaw leżą zmiany na poziomie DNA. Mogą to być **mutacje punktowe**, **mutacje chromosomowe** prowadzące do zmiany struktury chromosomów (delecje, deficjencje, translokacje, inwersje), mutacje liczbowe chromosomów, których wynikiem jest zwiększona lub zmniejszona liczba chromosomów o pojedyncze chromosomy (aneuploidalność), **mutacje genomów**, czyli powstawanie osobników haploidalnych (redukcja o cały genom) lub poliploidalnych (zwielokrotnienie o cały genom). Zmienność może wynikać również z mutacji w genomach organelli komórkowych. U zwierząt w mitochondrialnym DNA (mtDNA), u roślin w mtDNA oraz w chloroplastowym DNA (cpDNA). Źródłem zmienności jest też przemieszczanie się **ruchomych elementów** (transpozonów, retrotranspozonów), a także **horyzontalny transfer genów** (przenoszenie genów z organizmu do organizmu, zjawisko częste u bakterii) [5, 8, 15]. Dodatkowo zmienność może wynikać z modyfikacyjnego wpływu środowiska. Jak wiadomo, każda cecha osobnika zależy od określonego genu, czyli fragmentu nici DNA. Przez całą historię życia każda cecha genotypowa, czyli taka, z którą organizm się rodził, a nie nabywał jej w ciągu życia, swój początek zawdzięczała zmianom w informacjach niesionych przez ciągi par zasad, czyli mutacjom. Mutacje to naturalny, spontaniczny proces zachodzący na różne sposoby, zazwyczaj spontanicznie i losowo, ale istnieją czynniki sprzyjające częstszemu jego występowaniu, takie jak temperatura, promieniowanie lub określone związki chemiczne. Żaden osobnik nie wykorzystuje mutacji do dostosowywania się czy walki o przetrwanie, gdyż zmiany mutacyjne nie mają charakteru dostosowawczego

(w przeciwieństwie do doboru naturalnego), a raczej uznawane są za błędy, ale faktem jest, że zdarza się, iż dobór naturalny preferuje osobniki o pewnych cechach, różniące się od innych poprzez zmutowanie niektórych genów. Mutacje mogą również zachodzić w komórkach somatycznych i prowadzić do powstania organizmu mozaikowego, jednak ten typ mutacji nie jest przekazywany następnemu pokoleniu.

Obserwuje się w przyrodzie wiele zmian mutacyjnych. Zachodzą one na skutek uszkodzeń fizycznych lub chemicznych w DNA, stąd istnieje mechanizm naprawczy w postaci polimerazy DNA i innych enzymów naprawczych. Dopiero, kiedy te mechanizmy zawodzą, może dojść do trwałej zmiany w sekwencji par zasad w nukleotydzie. Tempo mutacji jest stosunkowo niskie i zależy od genu. Średnie tempo mutacji na parę zasad oszacowane dla prokariotów wynosi 10^{-11} do 10^{-10} (na replikację), dla eukariotów 10^{-9} (na pokolenie rozmnażające się płciowo), dla człowieka $4,8 \times 10^{-9}$ (na parę zasad/pokolenie) [5]. Ważnym źródłem zmienności genotypowej jest **rekombinacja**, kiedy w czasie mejozy dochodzi do wymiany genów między niesiostrzanymi chromatydami dwóch chromosomów homologicznych (crossing-over). Podczas mejozy chromosomy homologiczne koniugują. W odcinkach zwanych **chiazmami** następuje wymiana alleli, na skutek czego powstają nowe kombinacje genów (Ryc. 7). Niekiedy jednak dochodzi w tym procesie do pewnych anomalii. Na przykład wtedy, gdy chromosomy homologiczne nie są dokładnie „dopasowane” do siebie. Zachodzi wtedy wymiana między sekwencjami, w której w jednej zostaje więcej par zasad, a w drugiej mniej. Co prowadzi do wzajemnego przesunięcia niedopasowanych chromosomów.



Ryc. 7. Widoczna większa liczba chiazm w profazie mejotycznej u konika polnego (*Chorthippus parallelus*) (<http://www.biology-pages.info/M/Meiosis.html>).

Proces ten, nazywany nierównym **crossing-over**, ma w ewolucji doniosłe skutki, gdyż odpowiada za powstanie dużej ilości niefunkcjonalnych sekwencji w DNA eukariotów i w efekcie zwiększenia ilości DNA. Biorąc pod uwagę rekombinacje jako źródło zmienności, należy znać system rozmnażania organizmów (gatunków). Rekombinacje mogą być źródłem

zmienności u organizmów rozmnażających się płciowo. U organizmów rozmnażających się bezpłciowo, u obligatoryjnych apomiktów⁷, należy szukać innych mechanizmów odpowiedzialnych za zmienność w populacjach.

Ważnym czynnikiem wywołującym mutacje są **elementy ruchome**. To kopie fragmentów DNA, które przemieszczają się w obrębie genomu, nieraz „zabierając” ze sobą sąsiadujące z nimi geny. Zaliczamy do nich **sekwencje insercyjne**, **transpozony** czy **retroelementy**, które powstają przez działanie enzymów (odwrotnej transkryptazy), które przekształcają RNA z powrotem w DNA. Ustalono, że tego typu elementy mogą znacząco wpływać na strukturę genomu. Powodują mutację przesunięcia ramki odczytu, gdy wstawione są w region kodujący sekwencji, wydłużając ją. W regionach kontrolnych wpływają na ekspresję genów. Wywołują wiele spektakularnych efektów fenotypowych [5, 8].

Mutacje a dobór naturalny

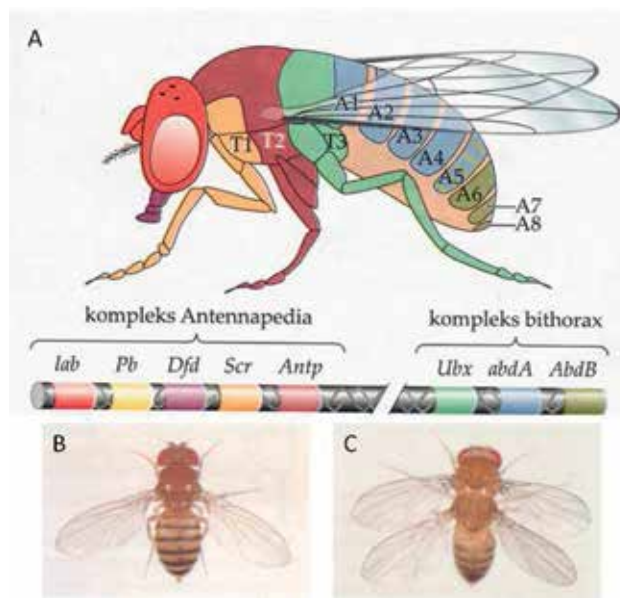
Mutacje i rekombinacje zwiększają pulę genetyczną populacji. To dzięki nim ewolucja może zachodzić, ale trzeba powiedzieć, że choć same zmiany w DNA nie tworzą nowych organizmów, ich znaczenie jest jednak duże. Od DNA zależy bowiem budowa wytwarzanych przez rybosomy białek, które to realizują większość zadań biologicznych. Mała zmiana w strukturze tych cząsteczek może mieć znaczący wpływ na rozwinięcie adaptacji przez całe organizmy. Na przykład niewielka mutacja w genach kodujących hemoglobinę u ludzi powoduje zmianę w jej cząsteczce dwóch z 600 tworzących ją aminokwasów. Ta niewielka z pozoru zmiana całkowicie zmienia kształt cząsteczki hemoglobiny, a z kolei to zjawisko odgrywa ważną rolę w środkowej Europie oraz Afryce, gdzie występuje zdecydowanie więcej przypadków anemii sierpowatej. Wystąpienie bowiem tej mutacji uodparnia jej nosiciela na malarię, gdyż jego cząsteczki hemoglobiny są niewrażliwe na pasożyta. Osobniki z tą mutacją częściej więc przeżywają i mogą przekazać geny ze swoją mutacją potomstwu. To idealny przykład na działanie doboru naturalnego na pulę genetyczną, w której pojawiają się nowe, zmutowane geny [6]. Innym przykładem jest bardzo szybkie tempo ewolucji bakterii chorobotwórczych. Liczba szczepów odpornych na antybiotyki (penicylinę, ampicylinę, erytromycynę,

wankomycynę, fluorochinoliny) bardzo wzrosła od czasu, kiedy wprowadzono antybiotyki (lata 40. XX w.). Dzieje się to na skutek działania doboru naturalnego, który faworyzuje bakterie z mutacjami, które uodparniają je na antybiotyki. Przyznają to nawet krytycy z książki „Zbadaj Ewolucję”. Przy okazji warto omówić też drugi argument, jaki przeciwnicy ewolucjonizmu przytaczają przy okazji omawiania ewolucji bakterii. Zakładają oni, że mutacje działają na zasadzie „dobrej i złej wiadomości”, co oznacza, że na pewno, jeśli są częściowo korzystne, to zawsze gdzieś w innym miejscu organizmowi zaszkodzą. Lub że niezależnie czy powstają w miejscu istotnym dla funkcji białek czy nieistotnym, to nie przyczyniają się do zmiany całych organizmów. Zapominają oni, że choć większość mutacji jest uważana za błąd, to istnieją i takie, które powodują dobre skutki, a ponadto dobór naturalny, jakkolwiek go sobie wyobrażać, ma do dyspozycji długi czas, w którym zająć może ogromna ilość zmian. Nie jest też powiedziane, że mutacje prowadzące do ewolucyjnych zmian były spektakularne (darwinowska teoria ewolucji zakłada ewolucję stopniową), jak uzyskane w laboratorium muszki owocowe z czterema skrzydłami. Dostosowanie zależy często od małych zmian dziejących się na poziomie białek (jak w cząsteczkach hemoglobiny u cierpiących na anemię sierpowatą) lub nieznacznych modyfikacji w narządach, jak u krzyżodziobów, ptaków o dziobach krzyżujących się na końcach, które to idealnie służą do wyciągania nasion z zamkniętych szyszek świerków, sosen i modrzewia. W eksperymencie Craiga Benkmana i Anny Linholm badacze odcieśli ptakom krzyżujące się końcówki dziobów. Ptaki te radziły sobie z wydobywaniem nasion z suchych otwartych szyszek, ale były bezradne wobec szyszek zamkniętych. Dopiero kiedy dzioby odrosły i zaczęły się znów krzyżować na końcach, ptaki zaczęły otwierać też, tak jak przed odcieciem części dziobów, szyszki zamknięte. Eksperyment ten dowodzi, że narząd wcale nie musi być modyfikowany od razu do jakiegoś swojego zaplanowanego, ostatecznego celu, a niewielkie modyfikacje mogły w czasie ewolucji przechodzić do coraz większych modyfikacji i w końcu tworzyć takie cuda „inżynierii” jak dziób krzyżodziobów [6].

Istnieje jeszcze inny rodzaj poszerzania zmienności. Dzieje się to na skutek genów homeotycznych, czyli tych, które regulują ekspresję pozostałych odcinków genomu. Odgrywają kluczową rolę w rozwoju

⁷ W bardzo ogólnym ujęciu: powstawanie zarodka z ominięciem procesu mejozy i zapłodnienia. U roślin dosyć powszechna, w niektórych rodzinach np. Asteraceae, Poaceae. Zarodek powstaje z niezapłodnionej niezredukowanej komórki jajowej, bielmo może powstawać autonomicznie, czyli bez zapłodnienia lub po zapłodnieniu komórki centralnej.

roślin i zwierząt. Szczególnie sensacyjnym odkryciem było udokumentowanie zwierzęcych genów HOX w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku. Kontrolują one porządek segmentów wzdłuż przednio-tylnej osi ciała, a ich mutacje mogą powodować przekształcenie jednego segmentu w inny. Odkrycie to otworzyło ogromne możliwości przed laboratoriami genetycznymi i dało odpowiedź na wiele pytań związanych z ewolucją zwierząt. To właśnie geny HOX odpowiedzialne są za stworzenie tak spektakularnych mutantów, jak opisane w książce „Zbadaj Ewolucję...”, muszka owocowa, która na skutek mutacji w genie *Ubx* w miejscu trzeciego segmentu tułowia zamiast przezmianek, jak inne muszki owocowe, posiada drugą parę skrzydełek (Ryc. 8). Autorzy omawianej książki wykorzystali ten niezwykle ciekawy eksperyment do forowania swoich antyewolucyjnych poglądów, a jego znaczenie zostało zredukowane do roli dowodu na modyfikacyjne możliwości mutacji. To niewłaściwa interpretacja.



Ryc. 8. Ekspresja genów Hox u *Drosophila*. (A) Budowa ciała muszki owocowej, poniżej mapa genetyczna kompleksów Antennapedia i bithorax, funkcjonalne domeny są zaznaczone kolorami. (B) Morfologia dzikiego typu z jedną parą skrzydeł i jedną parą przezmianek (drobne struktury przypominające skrzydła). (C) Mutant z mutacją w regulatorowym regionie genu *Ubx* z parą dodatkowych skrzydeł zamiast przezmianek (wg Futuyma 2008, zmienione).

Dzięki muszce owocowej z dodatkową parą skrzydełek wiemy, które kompleksy genów odpowiadają za rozwój określonych cech morfologicznych. Eksperymenty na genach regulatorowych dowodzą też, jak wielkie znaczenie mają te geny i jak manipulacje nimi mogą zmieniać morfologię zwierząt. Po odkryciu genów HOX powstał szereg hipotez dotyczących ewolucji tworzonej przez zmiany w genach regulatorowych [5].

Dobór naturalny

W książce „Zbadaj Ewolucję...” w rozdziale dotyczącym selekcji naturalnej doszukać się można wielu ciekawych zjawisk. Po pierwsze, bardzo wyraźnie widać charakterystyczny dla tej publikacji trend do przyjmowania błędnych założeń i na nich opierania dalszych konkluzji. Po drugie, przestarzałe spojrzenie na ewolucję, nie uwzględniające badań nowoczesnej genetyki populacyjnej, biologii rozwoju. Zwłaszcza myślenie, że ewolucja działa jak człowiek i przyroda kieruje się zasadami postępowania typowo ludzkimi. Wyjaśnijmy więc na początku tego rozdziału najważniejszy proces opisany po raz pierwszy w dziele „O powstawaniu gatunków drogą doboru naturalnego” Karola Darwina, czyli pojęcie **doboru naturalnego**.

Dobór naturalny jest to proces kształtujący populację, który działa, kiedy spełnione są określone warunki [12, 13]

1. Podlega mu każdy osobnik w populacji, a nie żadna bardziej czy mniej homogeniczna grupa.
2. Osobniki te prowadzą reprodukcję, czyli wydają podobne do siebie potomstwo.
3. Osobniki różnią się między sobą, czyli w populacji występuje zmienność.
4. Zmienność ta dzieli osobniki z różnym prawdopodobieństwem przeżycia i liczby wydanego potomstwa.

Jest to proces, który prowadzi do zmian w populacji. Dosyć dobrą analogią są sztuczne hodowle, w których hoduje się zwierzęta lub rośliny w celu spotęgowania określonej cechy, jednak trzeba pamiętać, że dobór naturalny (selekcja) różni się od doboru sztucznego tym, że jedyna zasada, której doszukiwać by się można w działaniu tego „sita”, jest wzrost proporcji osobników z cechami umożliwiającymi zwiększenie udziału swego potomstwa w przyszłych pokoleniach [8]. Jeśli przyjmiemy takie rozumowanie to nietrafione wydają się argumenty krytyków z książki „Zbadaj Ewolucję...”, którzy twierdzą, że dobór naturalny nigdy nie spowoduje, „że z owcy powstanie wielbłąd”. Skąd w przyrodzie taka ogromna różnorodność, jeśli nie z doboru naturalnego działającego na zmienność, która zwiększa się z każdym pokoleniem, a nawet z każdą rekombinacją u organizmów rozmnażających się płciowo? Przecież nikt nie wymaga, żeby owca urodziła konia, sami nawet autorzy książki „Zbadaj Ewolucję...” przyznawali w jednym z wcześniejszych rozdziałów, że wśród organizmów są pewne podobieństwa i ustalenie systematyki sprawia kłopot. Jeśli popatrzymy na ewolucję człowieka to, przez co najmniej kilka milionów lat, zmiany były

tylko niewielkie, a jednak wyróżniamy w rodzaju *Homo* (rodzina człowiekowatych – Hominidae) wiele gatunków. Choć ten pogląd poddawany jest dyskusji – wiele gatunków czy jeden gatunek z wieloma formami adaptacyjnymi? ([11])

Nowe cechy powstają na skutek wyżej opisanych mechanizmów, a dobór naturalny tylko zmienia proporcje. Nasuwa się pytanie czy nowe struktury anatomiczne powstają *de novo*, czy ewoluują z już istniejących? Podobnie potraktować można argument, w którym autorzy książki przyznają, że dobór naturalny może powodować drobne zmiany w populacji, jak na przykład proporcje zęb z Galapagos z dużymi dziobami w okresach suszy, ale niedowierza, że za pomocą takiego mechanizmu mogą powstać nowe struktury. Zwłaszcza tak skomplikowane jak ucho czy oko. To nic innego, jak powrót do myślenia, że siła, która tworzyła żywe istoty „myślała” jak człowiek i w czasie tworzenia narządów z góry zakładała, że na przykład oko będzie służyć do patrzenia. Losowe, spontaniczne mutacje mogły powodować drobne zmiany, które w perspektywie długiego czasu okazały się znamienne. Oko mogło być użyteczne już wtedy, kiedy nie zostało całkowicie ukształtowane, a usprawnianie mogło trwać tak długo, jak dobór naturalny [6]. Co więcej, nikt nie twierdził, że oko jest całkowicie ukształtowane. Narząd ten pełen jest bowiem niedoskonałości i mózg wykonuje olbrzymią pracę, aby przekształcić rejestrowany przez niego obraz [4].

W tym miejscu komentarza wymaga „kreatywna rola doboru naturalnego” w kształtowaniu się struktur organizmu, opierająca się na przyjętym założeniu. Zasadne wydaje się pytanie czy kumulatywne, drobne zmiany doprowadzić mogły do powstania skomplikowanych struktur, np. oka? W świetle nowych doniesień u podstaw ewolucji oka zwierząt leży homologia genów regulujących, odpowiedzialnych za rozwój danego organu, istniejących już u hipotetycznego wspólnego przodka, a jeżeli tak, jak to już u wspólnego przodka istniały struktury, które warunkowały widzenie [16].

Podsumowanie

Teoria ewolucji powstała z ludzkiej potrzeby szukania odpowiedzi na pytania, a jej zasadniczym celem jest wyjaśnienie, jak powstało życie na Ziemi. W miarę upływu lat od czasów Karola Darwina nauka pozwala coraz precyzyjniej odtworzyć ten scenariusz i dziś już jesteśmy sobie w stanie wyobrazić, jak proces ten przebiegał. Życie jest w pewnym sensie jedną wielką rodziną, powstało raz u samego zarania

dziejów i potem na skutek swoich naturalnych właściwości rozrastało się w coraz bardziej złożone formy. Uniwersalny kod genetyczny składający się z trójek par zasad rozrastał się o nowe kodony, które powodowały powstawanie coraz bardziej różnorodnych cech, raz w szybszym, raz w wolniejszym tempie. Wszelkie nowości powstałe w „ośrodkach decyzyjnych” komórek, czyli genomach czy to złożonych z RNA, czy z DNA, od razu zostawały testowane przez „okrutne” prawa natury, które pozwalały jednym przeżywać, a innym nie i co ważniejsze, najlepiej dostosowane byty mogły powielać się wydając potomstwo, które kontynuowało ich uczestnictwo w cudzie życia. Po miliardach lat te wydarzenia doprowadziły do powstania istot, które zdolne są zadawać pytania, poznawać tajemnice Ziemi, ale i takich, które nie wierzą w to, że takie wydarzenia zaszły. Typowo ludzka cecha, jaką jest dążenie do prawdy, jest cudowna, ale jej skutkiem jest to, że między ludźmi występują konflikty. Różne bowiem drogi prowadzą lub wydają się prowadzić do jej poznania, a to, która z nich jest najlepsza, bardzo trudno rozstrzygnąć.

Artykuł jest w dużej mierze oparty na mojej pracy licencjackiej pt: Czy można podważać dowody na ewolucję? Refleksje po przeczytaniu książki „Zbadaj Ewolucję. Argumenty za i przeciwko neodarwinizmowi”, którą napisałem w 2016 r. w Zakładzie Cytologii i Embriologii Roślin Instytutu Botaniki UJ pod naukową opieką prof. dr hab. Elżbiety Kutty. Dyskusja z prof. dr hab. Józefem Mitką i Panią promotor pomogła mi zrozumieć niektóre skomplikowane problemy procesu ewolucji. Za uwagi, które starałem się uwzględnić w niniejszej publikacji, wyrażam podziękowanie. Kieruję również serdeczne podziękowania dla Profesora Adama Łomnickiego, za czas poświęcony na ocenę pracy, cenne uwagi i komentarze.

Bibliografia

1. Brown T.A.: Genomy. 2001. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, s. 376–381.
2. Budd G.E. 2013. At the origin of animals: The revolutionary Cambrian fossil record. *Current Genomics* 14(6): 344–354.
3. Darwin K. 1951. Podróż na okręcie „Beagle”. Książka i Wiedza, Warszawa, s. 365–366; 380–381.
4. Dawkins R. 2010. Najwspanialsze widowisko świata. Świadczenia ewolucji. Wydawnictwo CiS, Warszawa, s. 186–200; 317–339; 369–370; 413–421; 429–431.
5. Futuyma D.J. 2008. Ewolucja. Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, 71; 99; 61–64; 71–95; 120–132; 166–173; 363–367; 383–385; 481–487.
6. Guttman B.S. 2008. Ewolucjonizm co warto wiedzieć. Wydawnictwo CKA, Gliwice, s. 100–106.
7. Jarząbek D. 1949. Skamieniałości. Książka i Wiedza, Warszawa.
8. Krzanowska H., Łomnicki A., Rafiński J., Szarski H., Szymura J.M. 2002. Zarys mechanizmów ewolucji. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, s. 26–29; 36–43; 215–217; 265–266; 296–312.
9. Legocki A.B. 2009. Naukowe definicje życia. *Nauka* 1: 123–133.
10. Lewin D.A. 2000. The origin, expansion, and demise of plant species. Oxford University Press, New York, Oxford.
11. Lordkipanidze D., Ponce de León M.S., Margvelashvili A., Rak Y., Rightmire G.P., Vekua A., Christoph P.E., Zollikofer C.P.E. 2013. A complete skull from Dmanisi, Georgia, and the evolutionary biology of early Homo. *Science* 342: 326–331. DOI: 10.1126/science.1238484
12. Łomnicki A. 2009. Poziomy doboru, adaptacje. *Kosmos* 58(3-4): 335–340.
13. Łomnicki A. 2012. Ekologia Ewolucyjna. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, s. 25–27
14. Mitka J. 2004. Taksonomia linneuszowska w dobie biologii molekularnej. *Fragmenta Floristica et Geobotanica Polonica* 6: 9–31.
15. Rogalska S., Mauszyńska J., Olszewska M.J. 2005. Podstawy cytogenetyki roślin. Państwowe Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
16. Shubin N., Tabin C., Carroll S. 2009. Deep homology and the origins of evolutionary novelty. *Nature* 457: 818–823.
17. Soltis D.E., Soltis P.S., Endress P.K., Chase M.W.P. 2005. Phylogeny and evolution of Angiosperms. Sinauer, Sunderland, MA.
18. Spalik K., Piwczyński M. 2009. Rekonstrukcja filogenezy i wnioskowanie filogenetyczne w badaniach ewolucyjnych. *Kosmos* 58 (3–4): 485–498
19. Turczyn M. 2011. ABC architektury kwiatu. *Postępy Biologii Komórki* 38(4): 673–684
20. Weiner J. 2009. Hipotezy o powstaniu i wczesnej ewolucji życia. *Kosmos* 58(3–4): 501–528.
21. Wierzbicki A.T. 2004. Dziedziczenie epigenetyczne. *Kosmos* 53(3–4): 271–280.

Maciej Bobrowski, student na kierunku Biologia i Geologia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ, E-mail: boberek231@interia.pl

NASZ SĄSIAD WRÓBEL DOMOWY

Wróbel domowy (*Passer domesticus*) towarzyszy człowiekowi od czasu rozwoju rolnictwa. Ćwierka pięknie przez cały rok. Na pierwszy rzut oka wydaje się, że ptak jest szaro ubarwiony. Pozory jednak mylą. Wierzch ciała samca jest brązowy z ciemniejszymi paskami, a brzuch szaro-popielaty. Szare policzki są oddzielone brązową pręgą od równie szarego wierzchu głowy. Na podgardlu znajduje się czarny śliniak, a na skrzydle występuje jedna biała pręga (Ryc. 1). Samice są szarobrązowe, na grzbiecie paskowane



Ryc. 1. Samiec wróbla domowego. Fot. M. Olszowska.

i nad okiem mają jaśniejszą brew (Ryc. 2). Zdarzają się osobniki leucystyczne z wieloma białymi piórami (Ryc. 3), a także osobniki z częściowym albinizmem, dużo jaśniejsze od typowo ubarwionych (Ryc. 4). Wróble posiadają szeroki, mocny dziób. Są ziarnojadami, zjadają nasiona zbóż i innych roślin, a okresowo także owady. Duże stada wróbli mogą powodować znaczne szkody w uprawach zbóż. Niegdyś na polach świeżo obsianych zbożem, a później w dojrzających łanach stawiano „strachy”.



Ryc. 2. Samica wróbla domowego. Fot. M. Olszowska.

Wróble to ptaki osiadłe. Przebywają w sąsiedztwie ludzi na obszarach wiejskich, ale żyją też w centrach miast (Ryc. 5,6) Często dokonują higienicznych zabiegów, tarzając się w suchym piasku na trawniku (Ryc. 7). Zimą odwiedzają karmniki na naszych osiedlach. Gnieźdzą się w szczelinach budynków (Ryc. 8), dziuplach, wśród gałęzi krzewów oraz żywopłotów, nawet w gniazdach jaskółek oraz bocianów. Pary razem budują i naprawiają gniazda. Wróble są monogamiczne. Pora lęgowa trwa od kwietnia do sierpnia.



Ryc. 3. Wróbel leucystyczny. Fot. M. Olszowska.

W tym czasie wróble wyprowadzają 2–4 lęgi. W jednym lęgu samica składa 3–5 niebieskobiałych, białozielonych, białych lub szarych jaj z plamkami jasnoszarymi o wadze niespełna 3 g, które wysiaduje na zmianę z samcem przez 11–14 dni. Wyklute pisklęta są niedożerne i opuszczają gniazdo po około 21 dniach. Młode są dokarmiane przez pary rodziców (Ryc. 9).

Wróble wcale nie są pospolite. Spada ich liczebność w Europie, głównie z powodu mniejszej dostępności



Ryc. 4. Wróbel o jasnym upierzeniu. Fot. M. Olszowska.

pokarmu i miejsc do gniazdowania. A wszystko przez naszą działalność. Ocieplamy budynki, wycinamy zadrzewienia śródpolne, w których mogłyby się gnieździć. Stosujemy środki owadobójcze, dlatego spada ilość owadów, które są ich pożywieniem. Ograniczamy też ilość nasion wydawanych przez trawy, bo zbyt często kosimy trawniki. Nawet resztki pokarmowe pakujemy do szczelnych worków i ptak nie jest w stanie z nich skorzystać. Ujemny wpływ na przeżywalność wróbli ma także zanieczyszczenie środowiska.



Ryc. 5. W poszukiwaniu resztek w barze. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 6. Wróble na antenie telewizyjnej. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 7. Zabieg higieniczny. Fot. M. Olszowska.

W Mrągowie i innych mazurskich miejscowościach widać dużo wróbli. W gęstych miejskich żywopłotach słychać ich donośne „cilp” „szilp”. Trzeba so-



Ryc. 8. Para wróbli w szczelinie pod dachem. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 9. Karmienie młodego. Fot. M. Olszowska.

bie uświadomić, że przetrwanie tych ptaków zależy w głównej mierze od nas.

mgr Maria Olszowska
e-mail marjolsz@interia.pl

Wszechświat, tom II, 1883 (Fragmenty)

KRONIKA NAUKOWA.

(Zoologija).

Samcy zwierząt ssących karmiący młode stanowią w przyrodzie wielką anomaliją i zaledwie znane były dotąd pojedyncze wypadki, gdzie u samców znajdowano rozwinięte gruczoły mleczne¹. W najnowszym zeszycie „American Naturalist” znajduje się wszakże ciekawa wzmianka o zdobyczu, jaką schwytała wyprawa przyrodnicza amerykańska w górach Wind-River-Mountains, pod wodzą D-ra Haydena. — W wysokich strefach, gdzie latem ciągle śnieg ziemię zalega, przebywa szczególny gatunek zajęcy, *Lepus Bairdii* Hayden, odznaczający się szeroką, rozłożystą stopą, z długim włosiem wkoło palców, tworzącym jakby sandały chroniące nogę od śniegu. W miesiącach Sierpniu i Wrześniu r. 1872 ekspedycja D-ra Haydena znalazła pięć dorosłych zajęcy tego gatunku, a pomiędzy nimi czterech było samców. Każdy z tych samców miał gruczoły mleczne nabrzmiałe i napelnione mlekiem; brodawki na tych wymionach także były napęczniałe, a włosy naokoło nich były mokre i zlepione, co niewątpliwie wskazywało, iż ojcowie ci karmili dziatwę swą piersią. Specjalista - zoolog wyprawy D-ra Haydena, p. Hart Merriam, zrobiwszy sekcję, przekonał się, iż cztery te osobniki niewątpliwie były samcami, a oprócz niego D-r Josiah Curtis również przedsiębrał sprawdzające sekcje, które ten sam rezultat stwierdziły.

J. N.

— Wąż nosacz (*Dryinus nasutus* Merc, *Laagaha nasuta* Brug). W lasach gorących krajów, jak w Indyjach Wschodnich i Ameryce międzyzwrotnikowej, mieszkają węże, przebywające głównie na drzewach, zawieszane na gałęziach wpośród liści, podobne na pierwszy rzut oka do gałązek pnączów czyli lian, często z koloru przypominające gałązki lub liście.

Spomiędzy nich na szczególną uwagę zasługują węże, znane w zoologii pod nazwą *dryophidae*, a odznaczające się ciałem bardzo wydłużonym i cienkim, głową podługowatą, pyskiem przedłużonym w wyrostek stożkowaty, niekiedy dość długi, szczęką górną znacznie dłuższą od dol-

ną, ogonem długim, biczowatym. Żrenicę mają podłużnie owalną lub szparkowatą i poziomo położoną. Węże te są niejadowite, nie szkodzą człowiekowi i wielkim zwierzętom i karmią się drobnymi ssąciami i ptakami, szczególnie młodem.

Z této grupy wąż długi czas żył w menażeryi gadów Muzeum hist. nat. w Paryżu (jak o tem pisze p. E. Sauvage w N-rze 496 „La Nature”) i ponieważ odznacza się pyskiem wydłużonym dziobiasto, tak, że na rzut oka przypomina głowę z szyją niektórych ptaków brodzących lub pływających, dlatego też został nazwany nosaczem (*Dryinus nasutus*). Zamieszkuje on Jawę, Ceylon, Celebes i Sumatrę; posiada ciało nadzwyczaj wydłużone, biczowate, głowę podługowatą, nieco splaszczoną, wyraźnie oddzieloną od wąskiej szyi, pysk przedłużony w wyrostek ruchomy, ostry, kanciasty, pokryty łuskami, dochodzący do 1/2 długości głowy, żrenicę w kształcie szpary poziomej. — Ciało pokrywają łuski gładkie, podługowato-czworokątne. W spoczynku ciało z wierzchu zielone, z kilkoma żółtawymi linijami, od spodu jaśniejsze; jeżeli jednak wąż jest rozdrażniony w jakikolwiek sposób, choćby widokiem zdobyczy, nadyma się, wtedy łuski się wydłużają, nieco rozsuwają i ukazują się szeregi pasków czarnych i żółtych, odbijających dość pięknie na zielonem tle.

Najczęściej wąż zachowuje się spokojnie, obwija się mocno około gałązki, przednią część ciała trzymając wyprostowaną i ułożoną w ten sposób, że zdaje się być przedłużeniem gałązki, na której się opiera. Pomimo pozornego spokoju czuwa jednak i skoro dostrzeże zdobycz, rozwija się powolnie, zwiesza jak gałąź złamana, a skoro ofiara się zbliży, rzuca się na nią z gwałtownością.

A. S.

— Mleko słonia, według doniesień gazety „Moniteur scientifique”, ma być bardzo do krowiego zbliżone; punkt tężenia mleka tego, którego tłuszczowe kulki są duże i przezroczyste, przypada około 18° pod zerem. Praktycznej doniosłości dobre te własności słoniowego mleka jednak mieć nie mogą, ponieważ karmienie słoniów zbyt jest drogiem, a nadto zwierzęta te nie pienia się w niewoli.

J. N.

¹Skonstatowanem to było dawniej u kozłów, jeleni i t. p.

(Antropologia).

— *K r a o*, okaz człowieka-malpy, zajmuje obecnie i skupia uwagę całego Londynu, zarówno oglądających tę osobliwość ciekawych, jak i uczonych. Krao jest dziewczynką, przywiezioną z syjamskich wybrzeży do Anglii i wystawioną na pokaz w Royal Aquarium, mającą wieku około siedmiu lat, a przedstawiającą ogromne zbliżenie pod względem zewnętrznych kształtów do „człowieko-kształtnych” (antropoidnych) małp. Głowa jęj i czoło płaskie i niskie, aż po same brwi, — wszystko pokryte czarnym, welnistym, matowym włosiem, właściwym mongolskiej rasie. Całe ciało porośnię miękkim, krótkim, około ćwierci cala mającym czarnym włosiem, z pod którego przebija wyraźnie ciemno-oliwkowo-brunatna barwa skóry. Nos krótki i płaski, z bardzo szerokimi nozdrzami, policzki wzdęte, jakby od pokarmu w gębie utrzymanego, co zwykle u małp nas uderza. Również charakterystyczną, wspólną z antropoidami cechą jest nadzwyczajna giętkość zgięć i stawów wszystkich kończyn: dłoni, stopy, palce wielkie dają się przeginać na wszystkie strony, a równie wyginać można wszystkie stawy pozostałych palców naprzód jak i w tył. Nadto, wystająca niższa część twarzy nadaje temu ludzkiemu potworowi wygląd zupełnie szympansa. Posługiwanie się dźwiękami mowy artykułowanej nie jest temu dziwnemu stworzeniu obcem i zdaje się, że się rodzajem mowy poprzednio z rodziną swą posługiwała. Przez czas niewoli i przebywania wśród Anglików pojęła pojedyncze wyrazy angielskie i niektóre wymawia, nie jest jednak w stanie odtworzyć dźwięków takich, jak r i /.

Pod względem etnologicznym stworzenie to nie może być uważane za oddzielną rasę, niższą od człowieka-mongola, lecz bezwątpienia jest to twór patologiczny, okaz człowieka „uwłosionego”, czyli okrytego sierścią, co jakkolwiek rzadko, trafia się jednak w niektórych dzikich rodzinach i wśród nich często bywa dziedziczne. Ojciec Krao, który zmarł na cholerę — a jak się zdaje i matka jęj — byli również pokryci włosami i cała ta rodzina uważana być może za taki wyjątkowy patologiczny wybryk natury, który, co prawda, nieledwie że zupełnie wypełnia odstęp, dzielący ludzi od wyższych antropomorfów czyli małp.

J. N.

(Botanika).

— *Sen roślin*. P. Wiktor Pampillan przedstawia wiele ciekawych faktów, odnoszących się do tak zw. snu roślin i przychodzi do wniosku, że wogóle tylko liście złożone okazują ruchy, wywołane brakiem światła, zwane snem, młode jednak liście, jakoteż skórzaste i pochwiaste, nie okazują tego zjawiska. Ruchy wspomniane nie tylko dają się zauważyć w liściach, ale także są właściwe wielu kwiatom, a u niektórych roślin zjawisku temu towarzyszy także i zmiana koloru kwiatów.

Wogóle rośliny jednoliścienne o liściach, opatrzonych pochwami, są pozbawione snu, kwiaty tylko tulipanów, lilijowców (*Hemerocallis*) i szafrań (*Crocus*), zamykają się na noc. Pomiędzy roślinami dwuliścieniowymi spotykają się daleko częściej zjawiska snu. I tak: złożone (*Compositae*) zamykają na noc kwiaty; cykoryjowate tak ściśle się zamykają, że w nocy nie widać żadnego kwiatu, w dzień zaś cała roślina okryta kwiatami. Ostowate wcale się nie zamykają albo bardzo mało; w promienistych kwiatki środkowe zamykają się całkowicie na noc, kwiatki zaś języczkowe zwieszają się, dotykając swymi końcami do okola szypułki kwiatowej. *Dimorphotheca fluvatilis*, jeden z przedstawicieli złożonych, tak jest czuły na cień, że wśród białego dnia się zamyka, jeśli chmura zakryje słońce. Powojowate (*Convolvulaceae*), *Balsaminae*, goździkowate, przypoludniki (*Mesembryanthemum*), kaktusy i psiankowate, zamykają się na noc, a niekiedy i otwierają. *Dziewanna* (*Verbascum*) otwiera kwiaty w ciągu nocy, a około południa kwiaty opadają, a wieczorem pokrywają ziemię przy podstawie.

Wiesiołkowate (*Oenotherae*) przedstawiają tę osobliwość, że z początku kwiaty otwierają się w nocy, a zamykają w dzień; niektóre gatunki przytem zmieniają kolor, tak np. *Oenothera sinuata*, o kwiatach białych, zmienia kolor na ciemno różowy lub czerwony w ciągu nocy. *Oenothera stricta*, z kwiatami żółtymi, zmienia je na pomarańczowe lub rude.

Do najczulszych na zmiany cienia i światła należą szczawikowate (*Oxalideae*); liście i kwiaty u nich śpią podczas nocy.

Szczególniej rodzaj *s z c z a w i k* (*Oxalis*) jest bardzo czuły na cień i zamyka swoje kwiaty i listki z prawidłowością godną uwagi.

Z parolistowatych (*Zygophyllareae*) zasługuje na uwagę *Porlieria hygrometrica*, która układa swoje listki do snu w ten sposób, że podczas

nocy podobna jest do uschniętej rośliny, rano zaś wszystkie liście są rozpostarte.

Rodzina groszkowych (*Leguminosae*) zawiera wiele roślin obdarzonych snem. Odróżnić się tutaj dają następujące ruchy przy układaniu się listeczków do snu: 1) Listki zbliżają się do siebie powierzchniami górnymi. 2) Listki zbliżają się powierzchniami dolnymi. 3) Pokrywają się dachówkowato, kierując wierzchołki listków ku wierzchołkowi, liścia złożonego. 4) Pokrywają się dachówkowato, kierując ich wierzchołki ku podstawie liścia złożonego.

A. S.

SREBRO Z GLINY.

przez Zn.

Nikt zapewne przeczyć nie zechce, że mało jest na świecie tak użytecznych materjałów, jak glina, z niej bowiem robią nieskończone mnóstwo przedmiotów codziennego użytku, począwszy od prostego siwego garnka, w którym nędzarz warzy grubą strawę, a kończąc na wspaniałym sewskim wazonie, ozdabiającym wykwiłtne salony. Wiadomo także, iż materjał ten od niepamiętnych przeddziejowych czasów jest ciągle i obficie eksploatowany, gdyż w najstarszych już okresach cywilizacji używano gliny do garncarstwa i budownictwa, a jednak ilość jego jest tak wielka na ziemi, że wystarczy bezwątpienia wszystkim potomkom naszym aż do skończenia świata. Według pewnego bardzo poważnego źródła (*Słownik chemiczny Fehlinga*), glina jest cztery razy pospolitsza od żelaza, gdyż jeżeli rudy żelazne zajmują 1/48 powierzchni ziemi, to glina zajmuje 1/12. Gieologia zaś uczy nas, że glina ciągle się tworzy nanowo skutkiem tak zw. wietrzenia rozmaitych kamieni, a między innymi granitów.

Może niewszyscy jednak wiedzą, że glina jest rudą pewnego metalu. Ziemisty pozór zwyczajnej gliny, jej kruchość, brak wszelkiego połysku i dźwięczności przy uderzeniu, te wszystkie właściwości, które są jak gdyby zaprzeczeniem przymiotów, właściwych metalom, nie stają wszakże bynajmniej na przeszkodzie temu, żeby glina była związkiem chemicznym bardzo pięknego metalu. Przecież malachit wcale nie jest podobny do żadnego metalu, a jednak jest rudą miedzaną, podobnie jak lubryka jest rudą żelazną, choć nie posiada ani jednej cechy, przypominającej ten metal.

Jeszcze w 1855 roku na wystawie paryskiej podziwiano wyroby z metalu białego prawie tak, jak srebro, twardego, jak miedź, dźwięczniejszego od innych metali, a zarazem bardzo lekkiego, gdyż prawie trzy razy lżejszego od cyny. W katalogach wyroby te oznaczono nazwą „srebra z gliny”, chociaż metal znany już był dawniej pod imieniem glinu czyli aluminium, a ciekawszych objaśniano, że metal ten, oprócz pięknego pozoru, ma jeszcze wiele i bardzo szacownych przymiotów. Tak np. glin nie rdzewieje i nie czernieje, topi się trochę łatwiej niż srebro, daje się wykuwać w najcieńsze blaszki i wyciągać w bardzo delikatne druty. Jest on doskonałym przewodnikiem elektryczności, gdyż jeżeli przewodnictwo miedzi oznaczyć przez 100, przewodnictwo glinu wyrazi się przez 53, czyli jest około 8 razy większe, niż przewodnictwo żelaza. Wyobraźmy sobie, co za korzyści może ciągnąć przemysł z podobnego metalu. Lekkość, trwałość i piękna barwa łączą się w nim z łatwością obrabiania.

We własnościach chemicznych współzawodniczy z metalami szlachetnymi, a z powodu swego przewodnictwa może zastąpić miedź w maszynach, służących do wytwarzania prądów elektrycznych.

Glin oprócz tego może się mieszać z innymi metalami, a powstające przez to aliaże odznaczają się bardzo pożądanymi w przemyśle własnościami. Z miedzią np. glin daje aliaż, mający barwę czystego złota, blask po wypolerowaniu nader silny i wielką wytrzymałość na wpływy chemiczne. Taki aliaż, znany pod nazwą brązu glinowego, ma już dzisiaj dość liczne zastosowania. Podobnie cyna wydaje z glinem aliaż, który zachowując barwę cyny i jej kowalność, jest jednak od niej twardszy i trudniej topliwy.

Jeżeli glin ma takie cenne przymioty, jeżeli nadto rudy tego metalu są tak nadzwyczaj pospolite, to dlaczegoż nie zastępujemy glinem kruche go cynku, miękkiej cyny, trującego ołowiu, rdzewiejącego żelaza, rzadkiej miedzi? — Dlaczego nie używamy glinu na wyrób tysięcy przedmiotów domowych, których lekkość, trwałość i pozór ozdobny byłyby dla nas tak mile? Oto dlatego, że glin metaliczny jest bardzo drogi, prawie tak drogi jak srebro. Zrozumiemy łatwo, skąd pochodzi wysokość ceny tego metalu, kiedy dowiemy się, jakim sposobem glin można wydobyć z jego rudy.

Glin metaliczny otrzymuje się przez rozkład chlorku glinu zapomocą sodu metalicznego. — Chlorek glinu jest ciałem złożonym z glinu i chloru i nie znajduje się nigdy w przyrodzie w stanie

gotowym, lecz musi być sztucznie przygotowany. W tym celu glina, która jest połączeniem glinu, krzemu i tlenu, zostaje poddana całemu szeregowi operacji, mających na celu otrzymanie z niej tak zw. tlenku glinu, czyli połączenia glinu z tlenem, a dopiero ten ostatni, pomieszany z węglem i wypalony w gazie chlorowym, wytwarza chlorek glinu. Z drugiej strony otrzymywanie sodu metalicznego jest również trudnym i złożonym zadaniem, ponieważ musimy przedewszystkiem z rudy tego metalu, to jest z soli kuchennej, otrzymać sól glauberską, a to przez ogrzewanie soli kuchennej z kwasem siarczanym; następnie sól glauberską trzeba zamienić na sodę, wypalając ją z kredą i węglem, a dopiero soda, jeszcze raz pomieszana z węglem i wypalona bardzo silnie, daje sod metaliczny. Skutkiem tylu kłopotów przy otrzymywaniu sodu, cena tego metalu musi być dość znaczna. W istocie, chociaż funt soli kosztuje w sprzedaży detalicznej około 5 groszy i zawiera w sobie blisko 13 łutów sodu metalicznego, to jednak funt sodu jest wart około 12 złotych. Możemy w nawiasie dodać, że cena sodu spadła niesłychanie skutkiem zastosowania go do otrzymywania glinu, ponieważ przed trzydziestu laty sod sprzedawano w Paryżu po 2000 franków za kilogram (2,4 funta). Co do chlorku glinu, to przetwór ten ma także wysoką cenę, dochodzącą do 30 złotych za funt. Zwróćmy teraz uwagę na to, że na wyrobienie jednego funta glinu metalicznego zużywa się sześć funtów chlorku glinu i trzy funty sodu, oraz, że wyrabianie to odbywa się przy wysokiej temperaturze, wymagającej pieców osobnej budowy i że wreszcie otrzymany glin musi być oczyszczony, przyczem równie, jak przy samem otrzymywaniu, niepodobna uniknąć znacznych strat produktu, a zrozumiemy przyczynę wysokiej ceny glinu.

Nadaremnie mnóstwo uczonych usiłowało uprościć fabrykację glinu — wszelkie odmiany, jakie w opisanym powyżej sposobie zostały wprowadzone, nie wpływają na zmniejszenie pracy i kosztów. Nie znamy dotychczas i z punktu widzenia teoretycznego nie przewidujemy nawet żadnej metody, któraby pozwoliła otrzymywać glin w takich rozmiarach, jak np. żelazo. A jednak wprowadzenie glinu do przemysłu bez najmniejszej wątpliwości byłoby olbrzymim krokiem na drodze postępu. Puśćmy tylko na chwilę wodze wyobraźni i przedstawmy sobie miasta, w których sztachety, słupy latarni, nawet dachy są zrobione z glinu, przedstawmy sobie powozy kolei żelaznej i statki parowe z tego metalu; przypomnijmy sobie czarodziejskie opisy Vernea podróży w balonach glinowych, które w pewnej części przynajmniej przejśćby mogły z krainy fantazji do rzeczywistości.

Ze wszystkich przytoczonych względów, a więc zarówno dla znaczenia praktycznego, jak i teoretycznej ciekawości, wielkie zajęcie budzić musi podana w ostatnich czasach przez pisma zagraniczne, nawet naukowe, pogłoska o nowym sposobie otrzymywania glinu, który jakoby ma zmniejszać koszt produkcji tego metalu do dziesiątej części. Ile w tej pogłosce jest prawdy, trudno dzisiaj przesądzać, tembardziej, że wynalasca pragnie dla zrozumiałych powodów zatrzymać swoje odkrycie w tajemnicy. Ponieważ jednak dla dzisiejszej nauki podobne tajemnice istnieć nie mogą, przeto wkrótce sprawa ta musi być wyjaśniona, a wtedy mając wiadomości poważne i oparte na gruncie naukowym, nie zaniedbamy podzielić się niemi z naszymi czytelnikami.

Teksty wybrali i przygotowali Maria Smiałowska i Jerzy Vetulani; pomoc techniczna Sylwia Mądro.

a b

PARK ZDROJOWY W INOWROCŁAWIU

Maria Olszowska (Mragowo)

Przyjechałam do Inowrocławia – „miasta na soli” w połowie minionego listopada na leczenie sanatoryjne. Uzdrawisko przywitało mnie typową o tej porze roku mgłą. Kompleks sanatoriów zlokalizowany jest na terenie rozległego 85-hektarowego Parku Zdrojowego, w którym znajduje się też monumentalna tężnia, pijalnia wód, dwa stawy, muszla koncertowa, fontanny, palmiarnia, tereny rekreacyjne dla dzieci oraz dorosłych, korty tenisowe, park linowy i Teatr Letni. Ale Park Zdrojowy to przede wszystkim obszary zieleni, bogato zadrzewione, liczące ponad 5000 drzew. Każdą chwilę wolną od zabiegów przeznaczałam na spacer po parku, choć nie oczekiwałam ekscytujących obserwacji przyrodniczych, wszak natura w tym czasie jest już przygotowana do zimy.

Mimo późnej jesieni park był piękny. Urokliwie prezentowały się spacerowe alejki, jak ta obsadzona dębami szypułkowymi (*Quercus robur*) z suchymi liśćmi powiewającymi na wietrze (Ryc. 1), aleje bez-

Uwidocznione są tu nazwiska znanych naukowców, ludzi teatru, poetów, muzyków i sportowców. Wiele drzew rosnących w parku otrzymało status Pomnika



Ryc. 2. Aleja głogu jednoszyjkowego. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 3. Aleja drzew rozmaitych. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 1. Alejka dębów szypułkowych. Fot. M. Olszowska.

listnych jesionów wyniosłych (*Fraxinus excelsior*), lip drobnolistnych (*Tilia cordata*), jarząbu mącznego (*Sorbus aria*), głogu jednoszyjkowego (*Crataegus monogyna*) (Ryc. 2) oraz aleje drzew liściastych wespół z iglastymi, które zachowały jeszcze część kolorów (Ryc. 3). Zgodnie z nową tradycją znamienici goście odwiedzający Inowrocław sadzą w parku „swoje” dęby. Przy każdym drzewku na kamiennej płycie wyryte jest nazwisko osoby, która je zasadziła.

Przyrody. Są to stare lipy, klony, jesiony, topole czarne, topole białe i grochodrzewy. Okazale prezentowało się skupisko kilku pomnikowych, bezlistnych już dębów szypułkowych (*Quercus robur*) (Ryc. 4) i oddzielnie rosnący 400-letni „Dąb Kasprowicza”, nazwany tak dla upamiętnienia poety urodzonemu w Szymborzu pod Inowrocławiem. Pomnikiem przyrody jest również głaz narzutowy „Edmund” (Ryc. 5).

Pośród mniej znanych gatunków drzew liściastych najbardziej zachwyciły mnie (mimo, że pozbawione liści) platany klonolistne (*Platanus hispanica*), uważane za mieszańce pomiędzy platanem wschodnim (*P. orientalis*), pochodzącym z Europy południowo-

-wschodniej i platanem zachodnim (*P. occidentalis*), pochodzącym z Ameryki Północnej. Te rozłożyste



Ryc. 4. Pomnikowe dęby szypułkowe. Fot. M. Olszowska.

drzewa dorastać mogą do 35 m wysokości. Posiadają szaropopielatą korowinę, która łuszcząc się długimi, wąskimi płatami, pozostawia charakterystyczne seledynowożółtawe ślady (Ryc. 6). Wspaniale prezentowały się topole szare (*Populus canescens*), naturalne



Ryc. 5. Głaz narzutowy „Edmund”. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 6. Platan klonolistny. Fot. M. Olszowska.

mieszańce topoli białej i osiki, klony jaworowe (*Acer pseudoplatanus*), wiązy szypułkowe (*Ulmus laevis*),



Ryc. 7. Sosna wejmutka. Fot. M. Olszowska.

sosny żółte (*Pinus ponderosa*), wierzby mandzurskie (*Salix matsudana*) w odmianie pogiętej oraz sosna wejmutka (*Pinus strobus*). Ten gatunek posiada długie (6–10 cm) niebieskozielone igły zebrane po 5 w krótkopędzie i długie, wąskie szyszki żeńskie w górnej części korony (Ryc. 7). Ozdobą parku są liczne krzewy cisu pospolitego (*Taxus baccata*), które późną jesienią przyciągają wzrok czerwonymi nibyjagodami, czyli nasionami w kubkowatych zmieszanych osnówkach (Ryc. 8). Fascynujący był park w złotym blasku zachodzącego listopadowego słońca (Ryc. 9).



Ryc. 8. Nibyjagody cisu. Fot. M. Olszowska.

Park zdrojowy to liczne ogrody. Ogród włoski, ogród papieski, nawiązujący układem roślin do ogrodów watykańskich, ogrody zapachowe ziół, bylin i krzewów. Na przełomie listopada i grudnia niestety poszarzałe i uschnięte.

W parku słychać było dzięcioła dużego (*Dendrocopos major*) zawzięcie kującego w pniach drzew

(Ryc. 10), pełzacza leśnego (*Certhia familiaris*) i kowalika zwyczajnego (*Sitta europaea*) przelatują-



Ryc. 9. Park w zachodzącym słońcu. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 10. Dzięcioł duży. Fot. M. Olszowska.

cych z drzewa na drzewo w poszukiwaniu larw pod korowiną. W parku na zimę pozostały rudziki (*Erithacus rubecula*) z charakterystycznymi rudymi „śliniakami”. Ani razu nie usłyszałam ich melancholijnego



Ryc. 11. Leucystyczny gawron. Fot. M. Olszowska.

śpiewu, choć koncertują cały rok. Bardzo liczne gawrony (*Corvus frugilegus*) rozrzucały opadłe liście dę-



Ryc. 12. Kos zwyczajny. Fot. M. Olszowska.

bów w poszukiwaniu żołądź. Zaobserwowałam wśród nich osobnika leucystycznego z białymi końcówkami piór (Ryc. 11). Zazwyczaj razem z gawronami żerowały kawki zwyczajne (*Corvus monedula*), choć gawrony bywały wobec nich agresywne. Kosy zwyczajne (*Turdus merula*) miały w parku wybudowany karmnik,



Ryc. 13. Bażant zwyczajny. Fot. M. Olszowska.

częściej jednak ucztowały wśród różnych krzewów (Ryc. 12). Na obrzeżach parku widywałam bażanta zwyczajnego (*Phasianus colchicus*), który razem z sówką zgodnie żerował na łące. Czasem spacerował samotnie po parkowych alejkach (Ryc. 13).

Zdziwiła mnie duża ilość wiewiórek pospolitych (*Sciurus vulgaris*). Ssak ten charakteryzuje się zmiennym ubarwieniem grzbietu. W tutejszej populacji reprezentowane były wszystkie barwne odmiany, od osobników o grzbiecie rudym, jasnobrązowym do szarego (Ryc. 14).

Wiewiórki posiadały charakterystyczną zimową szatę z gęstym futrem i ogonem oraz „pędzelkami” na



Ryc. 14. Wiewiórka pospolita. Fot. M. Olszowska.

uszech i wesoło harcowały w parku, bo temperatura powietrza odbiegała od zimowej normy.

Na pniach drzew liściastych widziałam jedynie porosty skorupiate i proszkowate. Nie zauważyłam porostów krzaczkowatych, których dużo na Mazurach. To mnie zaskoczyło, ponieważ porosty są bioindykatorami czystości powietrza. Obecność plech skorupiatych lub proszkowatych według skali porostowej sygnalizuje, że czystość powietrza w tym uzdrowisku pozostawia wiele do życzenia. Kolejny raz miałam okazję przekonać się, że obszar Polski północno-wschodniej słusznie nazywany jest Zielonymi Płucami Polski.

*mgr Maria Olszowska,
e-mail marjolsz@interia.pl*



Żaba pomidorowa (*Dyscophus guineti*) z Madagaskaru. Rodzina: *Microhylidae* (wąskopyskowate, żaby wąskopyskie). Osobnik hodowlany. Fot. J. Detka.

