

genetycznie komórek dostarczających brakujących enzymów czy neurotrofin, a także komórek macierzystych. W taki sposób Mark Tuszyński wprowadził do mózgu chorych na chorobę Alzheimera ich własne transfekowane fibroblasty, produkujące czynnik wzrostu nerwów, uzyskując bardzo korzystne wyniki.

Niewątpliwie na pograniczu neurologii i neuropsychiatrii znajdują się operacje takich guzów mózgu, które powodują zaburzenia psychiczne, a przede wszystkim socjopatie nabyte. Nie znamy takich przypadków zbyt wiele, ale interesujący był opis pacjenta skazanego za pedofilię, którego postanowiono leczyć szpitalnie, ale ze względu na bardzo nieodpowiednie zachowanie zdecydowano przenieść do więzienia. Ponieważ pacjent zemdał, wykonano tomografię mózgu, która wykryła potężny nowotwór, który wychodził w górę z bruzdy węchowej, przemieszczając prawą korę orbitofrontalną i zgniatając brzusznoboczną korę przedczołową. Po operacyjnym usunięciu guza pedofilia znikła.

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani, neuropsychofarmakolog, członek PAU, PAN i EDAB, jest profesorem MWSZ im. Józefa Dietla i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: [nfvetula@cyf-kr.edu.pl](mailto:nfvetula@cyf-kr.edu.pl); [nfvetula@cyfronet.pl](mailto:nfvetula@cyfronet.pl)

## CHIRURGIA UMYŚLU – NAUKOWA FANTAZJA CZY RZECZYWISTOŚĆ

Witold Libionka (Kraków)



### Streszczenie

Możliwość chirurgicznej ingerencji w umysł człowieka od zawsze intrygował, a jednocześnie budził wątpliwości natury etyczno-moralnej. Działem chirurgii układu nerwowego, zajmującym się modyfikowaniem jego funkcji, jest neurochirurgia czynnościowa. Jej obszar zainteresowania jest stosunkowo szeroki – obejmuje zarówno część obwodową układu nerwowego, jak też jego część ośrodkową – rdzeń kręgowy i mózg. Poza możliwością ingerencji w funkcje somatyczne i w pewnym stopniu wegetatywne, chirurg ma możliwość wpływania na wyższe czynności nerwowe – na przykład pamięć, nastrój, co określane jest mianem psychoneurochirurgii.

Wprowadzona w ciągu ostatnich lat technika stymulacji prądem elektrycznym, pozwoliła – w przeciwieństwie do zabiegów uszkadzających (lezji) – na modyfikowanie czynności układu nerwowego w sposób w pełni odwracalny i bezpieczny. W większości zastosowań efekt leczniczy pojawia się bezpośrednio po włączeniu stymulacji, a jej przerwanie powoduje powrót objawów chorobowych.

### TWORZENIE CYBORGÓW

Perspektywą dalszego rozwoju psychochirurgii i techniki elektronicznej jest możliwość produkcji i wszczepiania interfejsu umożliwiającego telepatyczne sterowanie komputerem. Taki interfejs, nazwany „Bramą Mózgu” otrzymał w roku 2004 Matt Nagle, który w wyniku ciosu nożem w kark utracił władzę w kończynach. Dzięki temu implantowi Matt mógł sterować otoczeniem kierując komputerem przy pomocy myśli.

Czy dalszy rozwój tej techniki pozwoli na proces odwrotny – czerpanie wiedzy i informacji przez mózg bezpośrednio z komputera? Wygląda to na *science fiction*, ale chyba leży już blisko naszych możliwości. Istnienie takiego urządzenia niesłychanie zwiększyłoby zakres możliwości psychicznych człowieka. Ale czy dusza wspierana komputerem byłaby wciąż naszą ludzką duszą?

Aktualnie stosowane urządzenia wyglądem przypominają rozrusznik serca – składają się z baterii połączonej z generatorem impulsów elektrycznych, przewodu oraz elektrody. Cały układ implantowany jest podskórnie: generator impulsów umieszczony jest najczęściej poniżej obojczyka i za pomocą przewodu łączy się go z elektrodą stymulującą, chirurgicznie wszczepianą w wybranym obszarze mózgu. Praca stymulatora regulowana jest telemetrycznie za pomocą programatora.

Rozwój neuromodulacji jest niezwykle dynamiczny, a osiągnięte efekty kliniczne – spektakularne. Coraz bardziej dogłębne poznanie fizjologii i patofizjologii obszarów mózgu odpowiedzialnych za ból, łaknienie, występowanie zaburzeń psychicznych, umożliwiło identyfikację potencjalnych celów anatomicznych dla zabiegów neurochirurgii czynnościowej i pozwoliło na skuteczne zastosowanie tej metody w leczeniu zaburzeń ruchu (choroba Parkinsona, drżenia, dystonie, spastyczność), zespołów bólowych niepoddających się leczeniu farmakologicznemu, padaczki oraz zaburzeń psychiatrycznych (zespoły natręctw, lekooporna depresja), otyłości, choroby

Alzheimera i zaburzeń pamięci, a nawet u chorych z zaburzeniami świadomości po uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego.

Jako przeprowadzający tego typu zabiegi postaram się przedstawić Państwu aktualny stan wiedzy z zakresu neuromodulacji oraz perspektywy dalszego rozwoju tej metody.

### **Rozwój neurochirurgii czynnościowej – czyli jak to wszystko się zaczęło**

Możliwość chirurgicznej ingerencji w umysł człowieka od zawsze intrygował, a jednocześnie budził wątpliwości natury etyczno-moralnej. Działem chirurgii układu nerwowego, zajmującym się modyfikowaniem jego funkcji, jest neurochirurgia czynnościowa. Obszar zainteresowania neurochirurgii funkcjonalnej jest stosunkowo szeroki – obejmuje zarówno część obwodową układu nerwowego, jak też jego część ośrodkową – rdzeń kręgowy i mózg. Poza możliwością ingerencji w funkcje somatyczne (poprawa sprawności ruchowej, zmniejszenie bólu) i w pewnym stopniu wegetatywne (regulacja krążenia), chirurg ma możliwość modyfikowania wyższych czynności nerwowych – na przykład pamięci, nastroju, co określane jest mianem psychoneurochirurgii, stanowiącej jednocześnie najbardziej dyskusyjną gałąź neurochirurgii czynnościowej.

Wprowadzona w ciągu ostatnich lat technika stymulacji prądem elektrycznym pozwoliła na modyfikowanie czynności układu nerwowego w sposób w pełni odwracalny i bezpieczny – w większości zastosowań efekt leczniczy pojawia się bezpośrednio po włączeniu stymulacji, a jej przerwanie powoduje powrót objawów chorobowych. Zanim jednak dokonał się przełom w tej stosunkowo nowej dziedzinie neurochirurgii, przeprowadzano zabiegi uszkadzające, polegające na chirurgicznym niszczeniu określonych obszarów mózgowia, wywołujące zmiany mające charakter permanentny. Pierwszą udokumentowaną interwencję z zakresu neurochirurgii czynnościowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u człowieka wykonał w 1890 r. angielski lekarz Victor Horsley. Niszcząc częściowo korowe ośrodki ruchu, uzyskał ustąpienie ruchów mimowolnych, za cenę wystąpienia niedowładu. Operacje metodą Horsleya stanowiły rozpaczliwą metodę leczenia, na którą decydowano się w bardzo ciężkich stanach neurologicznych, wobec braku jakiegokolwiek alternatywy. Przeprowadzane były metodą otwartą, a lokalizację uszkodzenia wyznaczano w sposób orientacyjny – na podstawie makroskopowej oceny struktur anatomicznych.

Znaczny postęp w neurochirurgii czynnościowej związany był z wprowadzeniem metod ste-

reotaktycznych, pozwalających na lokalizację celu w sposób obiektywny, w oparciu o trójwymiarowy, kartezyjski układ odniesienia. Pierwszym narzędziem wykorzystującym trójwymiarowy system koordynat był skonstruowany w 1908 roku przez Horsleya i Clarka aparat stereotaktyczny. Jego działanie oparte było na idei określania parametrów położenia struktur wewnątrzczaszkowych wobec anatomicznych wyznaczników na powierzchni czaszki, co wiązało się z narastaniem błędu precyzji w miarę posuwania się w głąb mózgowia.

Przełom nastąpił w drugiej połowie lat 40. ubiegłego wieku za sprawą współpracujących ze sobą: neurologa – Ernesta Spiegela i neurochirurga – Henryego Wycisa, którzy w 1948 roku przeprowadzili pierwszy zabieg stereotaktyczny z planowaniem w oparciu o obrazowanie układu komorowego mózgu, co istotnie zwiększyło precyzję. Obrazowanie struktur stanowiących ograniczenia układu komorowego mózgu (współcześnie metodą rezonansu magnetycznego) nadal stanowi podstawową metodę lokalizacji celu w stereotaktycznych zabiegach czynnościowych.

Lata 50. i pierwsza połowa 60. XX wieku to okres intensywnego rozwoju technik stereotaktycznych, tak pod względem rozbudowywania instrumentarium, jak również w zakresie wyznaczania nowych celów anatomicznych. Wprowadzone przez Larsa Leksella i stosowane do dziś: izocentryczna (tj. taka, w której cel znajduje się w punkcie przecięcia jej osi obrotu) rama stereotaktyczna i metoda koagulacji (ablacji) celu za pomocą prądu o częstotliwościach radiowych, pozwoliły na uzyskanie precyzyjnych i powtarzalnych lezji (uszkodzeń), co umożliwiło przeprowadzanie zabiegów w pobliżu głęboko położonych ważnych czynnościowo ośrodków bez obawy ich uszkodzenia. W latach 50. Jean Talaraich opracował pierwszy atlas stereotaktyczny, w którym położenie struktur głębokich mózgu odniósł do układu komorowego mózgu. Kolejny zmodyfikowany atlas – opublikowany przez Schaltenbranda zaledwie 2 lata później – stosowany jest w zasadniczo niezmienionej formie do dziś.

Równolegle rozwijała się, wywołująca największą kontrowersję, psychoneurochirurgia. Zapewne, oglądając współczesne filmy grozy, zetknęliście się Państwo z budzącymi przestrasz obrazami przedstawiającymi narzędzia chirurgiczne lub technikę przeprowadzanych wówczas zabiegów. Warto jednak zwrócić uwagę, że psychoneurochirurgia istniała na długo zanim zaczęto przeprowadzać leukotomie przedczołowe, znane powszechnie, jako lobotomie czołowe, w których drogę dostępu do wnętrza czaszki stanowił między innymi oczodół, co z resztą skrętnie

wykorzystywali twórcy efektów specjalnych. Odkrycia archeologiczne wskazują, że już 5000 lat temu na terenie Europy i Ameryki Północnej przeprowadzano trepanacje (nawiercanie) czaszki. Zabiegi te miały zapewne znaczenie nie tylko terapeutyczne - przypisuje się im również aspekt duchowy.

Nowożytna psychoneurochirurgia powstała u progu XX wieku. Pierwsze próby, przynoszące wątpliwe korzyści i obarczone wysokim ryzykiem powikłań, spotkały się z ostrą krytyką. Dopiero zakończone sukcesem – jak sami ocenili to autorzy – zabiegi opracowane przez renomowanego portugalskiego neurologa, późniejszego laureata nagrody Nobla - Egasa Moniza i współpracującego z nim neurochirurga – Almeida Lime, spowodowały gwałtowną popularyzację psychoneurochirurgii w latach trzydziestych ubiegłego wieku. W oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w jednym ośrodku w grupie liczącej zaledwie 20 chorych, metoda ta uzyskała powszechną akceptację i zastosowana została u dziesiątek tysięcy pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi. Przyczyną stosowania tej techniki był brak skutecznych alternatywnych procedur medycznych. Pamiętajmy, że w okresie tym nie znano jeszcze neuroleptyków, a w leczeniu zaburzeń psychicznych stosowano śpiączkę insulinową i elektrowstrząsy. Podstawowym negatywnym następstwem leukotomii były głębokie zmiany w psychice i zachowaniu – z osób nadpobudliwych w skrajnie spowolniałe, wycofane, bierne, niejednokrotnie przykute do łóżka i wymagające stałej opieki pielęgniarskiej. Kres leukotomii położyły w latach 60. wprowadzenie na rynek chloropromazy – pierwszego z leków psychoaktywnych.

Rozkwit neurochirurgii czynnościowej w zakresie leczenia zaburzeń ruchu przerwało natomiast w 1967 r. wprowadzenie do sprzedaży preparatów L-DOPY. Czy pamiętają państwo wzruszający film „Przebudzenia”, z Robertem De Niro i Robinem Williamsem w rolach głównych, o ludziach pozostających przez wiele lat w stanie katatonii, którzy pod wpływem nowego leku (L-DOPY) budzą się do życia? Opowiada on autentyczną historię, opisaną w książce przez bohatera tej opowieści – nowojorskiego neurologa Olivera Sacksa. Znakomite wyniki leczenia farmakologicznego spowodowały odejście od metod inwazyjnych, a liczba przeprowadzanych zabiegów spadła ponad 10-krotnie.

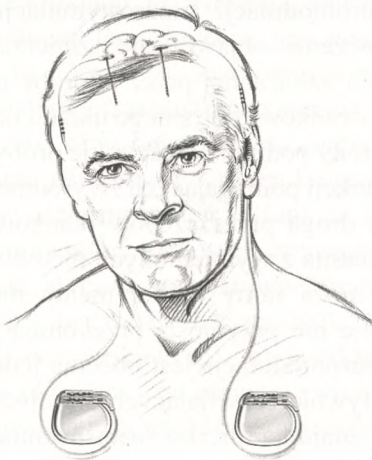
Na renesans neurochirurgii czynnościowej i stereotaktycznej trzeba było czekać aż dwie dekady. Złożyło się na to kilka czynników. Po pierwsze, za sprawą wprowadzenia do praktyki klinicznej tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego dokonał się przełom w obrazowaniu mózgu. Po wtó-

re, stało się jasne, że leczenie preparatami L-DOPY może prowadzić z czasem do wyczerpywania się jej pozytywnego efektu terapeutycznego i występowania efektów ubocznych, a narastająca liczba dotkniętych tym zjawiskiem pacjentów skłoniła do poszukiwania nowych metod leczenia. Po trzecie, w okresie tym opracowano współczesne koncepcje funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego w zakresie kontroli ruchu, nastroju, emocji.

Odtąd rozwój stereotaktycznej neurochirurgii czynnościowej postępował dwutorowo. Z jednej strony kontynuowano doświadczenia lat 60. z zabiegami ablacyjnymi, zastąpionymi z czasem przez wywołujące podobny efekt, ale jednocześnie odwracalne zabiegi neuromodulacji (neurostymulacji), mające charakter leczenia objawowego, zmierzającego do przywrócenia zaburzonej przez chorobę równowagi w zakresie ośrodków centralnego układu nerwowego. Z drugiej strony podjęto nowatorskie próby restytucji utraconej funkcji podlegających zwyrodnieniu obszarów mózgu drogą przeszczepów tkankowych. Podczas gdy ostatnia z wymienionych metod w zasadzie nie wyszła poza ramy eksperymentu medycznego i jak na razie nie przyniosła przekonujących rezultatów, to neuromodulacja jest obecnie jednym z najbardziej aktywnie rozwijających się obszarów neurochirurgii, znajdując liczne zastosowania kliniczne. Pierwsze zabiegi neurostymulacji struktur głębokich mózgu przy pomocy wszczepianych na stałe urządzeń przeprowadzono w latach 70. w leczeniu bólu. Zostały one ostatecznie wycofane z praktyki klinicznej w 1990 roku, po uznaniu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) za nieefektywne. Jednocześnie zaobserwowano poprawę kliniczną w zakresie drżenia u pacjentów leczonych neurostymulacją z powodu bólu. Obserwacje te skłoniły do zastosowania neuromodulacji w leczeniu drżenia. Próby takie – zakończone sukcesem - podjęto u chorych z drżeniem w przebiegu stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona, jak i z drżeniem samoistnym. Następnie wprowadzono stymulację w kolejnych pozapiramidowych zaburzeniach ruchu – chorobie Parkinsona i dystonii. Aktualnie metoda ta stosowana jest coraz szerzej w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych – zespołów natręctw i lekoopornej depresji.

W Polsce pierwsze zabiegi czynnościowe przeprowadził w połowie ubiegłego wieku w ośrodku warszawskim Jerzy Choróbski. Operacje wykonywał drogą kraniotomii, bez stosowania metod stereotaktycznych. Stereotaksję do leczenia zaburzeń ruchu w latach 60. XX wieku wprowadził w ośrodku krakowskim Oskar Liszka. W kolejnym dziesięcioleciu ablacje stereotaktyczne w zaburzeniach pozapiramidowych

przeprowadzał w ośrodkach: łódzkim i warszawskim Eugeniusz Mempel. Pionierem stosowania przeszczepów tkankowych i obustronnej neuromodulacji niskowzgorza w chorobie Parkinsona był pracujący w Warszawie Mirosław Ząbek. W ośrodku bydgoskim, za sprawą Marka Harata, wprowadzono stymulację mózdzku w leczeniu spastyczności, stymulację rdzenia kręgowego w leczeniu dusznicy bolesnej, stymulację kory mózgowej w leczeniu bólu ośrodkowego oraz zabiegi ablacyjne w zespole obsesyjno-kompulsyjnym. Obecnie zabiegi z zakresu neurochirurgii czynnościowej wykonywane są na terenie całego kraju, a liczba ośrodków neurochirurgicznych przeprowadzających takie operacje systematycznie rośnie.



© Medtronic, Inc. 2008

Ryc. 1. Pacjent z obustronnie wszczepionymi układami do stymulacji głębokiej mózgu (dzięki uprzejmości Medtronic Poland, S.A.).

### Stymulacja głęboka mózgu – dziś i jutro

Aktualnie stosowane urządzenie (ryc. 1) wyglądem przypomina rozrusznik serca – składa się z baterii połączonej z generatorem impulsów elektrycznych, przewodu oraz elektrody.

Cały układ implantowany jest podskórnice: generator impulsów umieszczany jest najczęściej poniżej obojczyka i za pomocą przewodu łączy się go z elektrodą stymulującą, chirurgicznie implantowaną w wybranym obszarze mózgu. Gdy zabieg ma wywołać efekt obustronny, konieczne jest obustronne wszczepienie elektrod. Po włączeniu stymulacji przepływający prąd w sposób odwracalny modyfikuje aktywność drażnionego obszaru, prowadząc do czynnościowej poprawy u pacjenta. Praca stymulatora regulowana jest telemetrycznie za pomocą programatora. Dostępne są już na rynku modele umożliwiające przezskórne ładowanie baterii z wykorzystaniem zjawiska indukcji elektromagnetycznej.

Rozwój neuromodulacji jest niezwykle dynamiczny. Coraz bardziej dogłębne poznanie fizjologii

i patofizjologii obszarów mózgu odpowiedzialnych za ból, kontrolę funkcji motorycznych czy występowanie zaburzeń psychicznych umożliwiło identyfikację potencjalnych celów anatomicznych dla zabiegów neurochirurgii czynnościowej i pozwoliło na skuteczne zastosowanie tej metody w leczeniu zaburzeń ruchowych (choroba Parkinsona, pourazowe zespoły parkinsonowskie, drżenia, dystonie, spastyczność, mioklonie), zespołów bólowych niepoddających się leczeniu farmakologicznemu (bóle nowotworowe, denerwacyjne i neuralgie, klastrerowe bóle głowy), padaczki oraz zaburzeń psychiatrycznych (zespoły natręctw, stany lękowe, lekooporna depresja, agresja, schizofrenia). Początkowo metoda ta zarezerwowana była dla pacjentów z najcięższymi postaciami chorób, u których wyczerpano inne, mniej inwazyjne możliwości terapeutyczne. Obecnie coraz częściej do zabiegów kwalifikowane są osoby młodsze, we wcześniejszym stadium schorzenia, którym stymulacja zapewnić może większe korzyści, a nawet spowolnić postęp choroby.

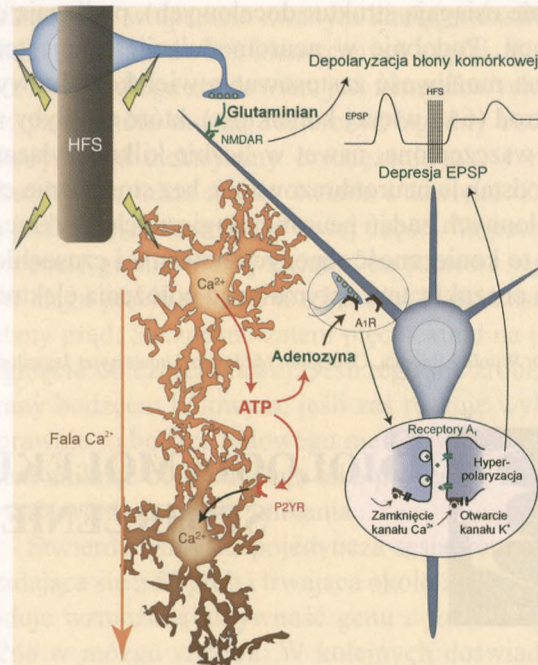
Pomimo dużej i ciągle rosnącej popularności stymulacji struktur głębokich mózgu, czego przejawem jest szybki wzrost liczby leczonych tą metodą pacjentów, mechanizm jej działania nie został w pełni wyjaśniony. Efektywność kliniczna tej metody sprawiła, że została ona szeroko wdrożona do praktyki medycznej jeszcze zanim zdołano poznać jej efekty na poziomie komórkowym. Aktualnie wiadomo, że stymulacja głęboka mózgu powoduje zarówno inhibicję (zmniejsza lub całkowicie blokuje miejscową aktywność komórek nerwowych i - w efekcie - czynnościowo wyłącza stymulowaną tkankę), jak i pobudzenie określonych struktur neuralnych, a obserwowane na poziomie komórkowym efekty działania w dużej mierze zależą od struktury docelowej i metodyki stymulacji. Jeszcze do niedawna nie wiadomo, które efekty komórkowe odgrywają kluczową rolę w odniesieniu do redukcji objawów klinicznych, a które mają charakter epifenomenów. Więcej światła na mechanizm działania stymulacji rzuciły - nomen omen - badania z wykorzystaniem światła laserowego. Mowa tu o badaniach z zakresu niedawno wyodrębnionej nowej dziedziny nauki – optogenetyki. Naukowcy z Uniwersytetu Stanforda w USA wyhodowali myszy transgeniczne, u których w sposób wybiórczy, w ściśle określonych populacjach komórkowych ośrodkowego układu nerwowego, produkowane są wrażliwe na światło błonowe kanały jonowe, pochodzące od sinic lub bakterii. Choć brzmi to skomplikowanie, idea jest prosta – za pomocą wszczepianych do mózgu światłowodów można przy zastosowaniu światła laserowego o określonej barwie,

odmiennej dla poszczególnych kanałów, z dużą częstotliwością je otwierać. Przekłada się to na pobudzenie lub hamowanie określonej grupy komórek. Efekt jest podobny do następstw stymulacji elektrycznej, jednak ma charakter znacznie bardziej wybiórczy. W konsekwencji po raz pierwszy wykazano, że to pobudzenie grupy komórek łączących korę mózgową z obszarami podkorowymi ma kluczowe znaczenie dla obserwowanej klinicznie poprawy w chorobie Parkinsona. Budzi to nadzieje na znalezienie nieinwazyjnej metody stymulacji powierzchniowych obszarów mózgu, bez konieczności ingerencji chirurgicznej w jego głębi. Metodą tą może okazać się dobrze znana, stosowana w psychiatrii i neurologii, przeczaszkowa stymulacja magnetyczna.

Z drugiej strony, wyjaśnienie mechanizmu stymulacji głębokiej mózgu na poziomie komórkowym i molekularnym, poznanie mechanizmów receptorowych odpowiedzialnych za wystąpienie jej efektów, może mieć kluczowe znaczenie dla wprowadzenia farmakologicznych metod wspomagających lub wręcz zastępujących inwazyjną procedurę implantacji elektrod (wyniki niedawno opublikowanych badań wskazują na istotną rolę adenozy – ryc. 2). Jest to o tyle istotne, że oprócz bezsprzecznych korzyści chirurgiczna manipulacja w obszarach głębokich mózgu niesie ze sobą pewne ryzyko. Najpoważniejsze powikłania – krwotok czy niedokrwienie – występują bardzo rzadko (poniżej 1% przypadków). Wyższe jest natomiast ryzyko wystąpienia efektów ubocznych związanych z objęciem stymulacją obszarów sąsiadujących z planowanym celem. Opisano pojedyncze przypadki, w których leczenie głęboką stymulacją wiązało się z wystąpieniem halucynacji, stanów depresyjnych, hiperseksualnością, większą skłonnością do hazardu czy deficytami w przetwarzaniu informacji.

Niewątpliwie jednak najbliższa przyszłość należy do neuromodulacji. W przeciwieństwie do przeszczepów tkankowych, metoda ta uzyskała powszechną akceptację, a liczba zoperowanych na całym świecie pacjentów sięga stu tysięcy. Liczba publikacji naukowych i nowych zastosowań tej metody rośnie lawinowo. Już dziś prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem neurostymulacji w otyłości, zaburzeniach pamięci, w chorobie Alzheimera, a nawet w zaburzeniach świadomości u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych. Uzyskiwane efekty są spektakularne – zdołano przebudzić chorych, którzy pozostawali w stanie przypominającym śpiączkę przez lata – podobnie jak we wspomnianym filmie „Przebudzenia”. W odróżnieniu od historii przedstawionej w filmie dotychczasowe wyniki wskazują na to, że efekt neuromodulacji może być permanentny. Przy-

czyniają się do tego zastosowane w stymulatorach zaawansowane technologicznie rozwiązania. Każda elektroda drażniąca wyposażona jest w 4 niezależne kontakty z możliwością oddzielnego programowania parametrów prądu stymulującego w konfiguracji jedno- lub dwubiegunowej (obudowa generatora impulsów spełnia rolę anody w konfiguracji jedno-



Ryc. 2. Uwalnianie ATP z astrocytów (po lewej) odgrywa istotną rolę w mechanizmie stymulacji wzgórza prądem o wysokiej częstotliwości w leczeniu drżenia. Stymulacja (HFS, ang. high frequency stimulation) prowadzi do aktywacji astrocytów, wywołując uwalnianie ATP. ATP rozkładany jest w przestrzeni zewnątrzkomórkowej do adenozy. Adenozyzna, działając na drodze aktywacji receptorów A1, powoduje depresję pobudzających potencjałów postsynaptycznych (EPSP) i hamuje nieprawidłową aktywność neuronalną wzgórza. ATP uczestniczy ponadto w pobudzeniu kolejnych astrocytów na drodze aktywacji receptorów P2YR. Synaptycznie uwalniany glutaminian powoduje przejściową depolaryzację działającą za pośrednictwem receptorów jonotropowych (NMDAR).

biegunowej). Daje to sięgającą niemal 30.000 liczbę teoretycznie możliwych ustawień. Tak więc, w przeciwieństwie do zabiegów uszkodzających, w przypadku wyczerpywania się efektów neuromodulacji wystarczy z reguły umiejętnie przeprogramować urządzenie by uzyskać poprawę kliniczną.

O sukcesie w głównej mierze decyduje oczywiście precyzja chirurgicznej implantacji elektrody. Aby ją zwiększyć stosuje się coraz bardziej zaawansowane metody obrazowania ośrodkowego układu nerwowego i udoskonalona się oprogramowanie, służące do planowania trajektorii wprowadzenia elektrod. Ze względu na istotną zmienność osobniczą oraz fakt, że obraz radiologiczny danej struktury nie zawsze precyzyjnie lokalizuje jej obszary istotne czynnościowo, stosuje się śródoperacyjnie badania neurofizjologiczne. Wszystko to znacznie komplikuje i wydłuża operację (zwłaszcza, gdy zachodzi konieczność repozycji

elektrod) oraz zwiększa ryzyko popełnienia błędu. Rozwiązanie tego problemu podsuwa sama natura – czy to w przypadku ewolucji, czy też w rozwoju osobniczym (na przykład układu nerwowego) mamy do czynienia ze znacznym nadmiarem – odpowiednio osobników bądź neuronów. Te z nich, które nie spełniają wymogów (nie są dostatecznie przystosowane lub nie osiągają struktur docelowych), podlegają eliminacji. Podobnie w neuromodulacji istnieje techniczna możliwość zastosowania wielokontaktowych elektrod (64 i więcej kontaktów), które mogłyby zostać wszczepione, nawet w liczbie kilku, wyłącznie na podstawie neuroobrazowania, bez stosowania czasochłonnych badań neurofizjologicznych. Wykluczyłoby to konieczność repozycjonowania i czasochłonego poszukiwania optymalnego położenia elektrody

podczas zabiegu u czuwającego pacjenta. To w przeprowadzonym już po zakończeniu operacji procesie programowania stymulacji następowałaby selekcja odpowiednich kontaktów i ustawień, dających optymalne efekty kliniczne. Warunkiem jest oczywiście takie zaprojektowanie elektrod, aby możliwe było niemal dowolne kształtowanie generowanego przez nie szybkozmiennego pola elektrycznego.

Możliwości rozwoju neuromodulacji są – jak zatem widać – bardzo duże. Jako przeprowadzający tego typu zabiegi spodziewam się i oczekuję na dalszy postęp w zakresie tej metody. W dłuższej perspektywie duże nadzieje należy również wiązać z wprowadzeniem metod leczenia przyczynowego, związanych z zastosowaniem inżynierii genetycznej i wykorzystaniem komórek macierzystych.

Dr Witold Libionka, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.



## BIOLOGIA MOLEKULARNA UCZENIA SIĘ I PAMIĘCI: SPOJRZENIE BARDZO SUBIEKTYWNE

*Leszek Kaczmarek (Warszawa)*

Zrozumienie istoty procesów tworzenia i magazynowania pamięci stanowi od lat jedno z głównych wyzwań badań nad mózgiem. Jest to zagadnienie fascynujące. Pamięć przecież definiuje naszą osobowość, a zatem w gruncie rzeczy decyduje o naszym człowieczeństwie. Jednocześnie uważa się, że poznanie tego zjawiska to wkroczenie na drogę wyjaśnienia również i innych wyższych czynności intelektualnych, a wśród nich świadomości. Pamięć bowiem, w przeciwieństwie do innych wymienionych zjawisk, można stosunkowo łatwo badać doświadczalnie. Istnieją liczne testy pozwalające zmierzyć pamięć u zwierząt, a także i u człowieka. Ostatnie lata to wielki rozwój badań mózgu, w tym i badań nad procesami uczenia się i pamięci (w języku angielskim traktuje się te zjawisko zwykle łącznie, stosując zbitkę słowną - *learning and memory*). Przyczyna tego rozwoju kryje się niewątpliwie w postępie metod badawczych, z jednej strony pozwalających na obrazowanie aktywnego mózgu żywego człowieka, a z drugiej, wykorzystując zwierzęta doświadczalne, na głębokie wniknięcie w struktury komórkowe i molekularne.

Nie mamy dzisiaj wątpliwości, że pamięć jest ulokowana w mózgu. Mózg stanowi sieć komórek nerwowych (neuronów), kontaktujących się za pomocą swoistych złącz, czyli synaps. Impuls elektryczny przebiegający przez neuron dociera do końca

dłuższej wypustki zwanej aksonem i tam powoduje uwalnianie przekaźnika nerwowego. Ten zaś dociera (poprzez przestrzeń międzykomórkową) do białek ulokowanych na krótkich wypustkach (dendrytach) innych neuronów. Białka te - receptory przekaźnika - przenoszą do wnętrza komórki nerwowej informację, umożliwiającą jej pobudzenie. Każdy neuron połączony jest w ten sposób z olbrzymią liczbą (sięgającą 10 000!) innych komórek nerwowych. Siła tego połączenia jest swoista dla każdej pary neuronów i jest zapewne wyrazem zarówno ilości uwolnionego przekaźnika, jak też reaktywności białek receptorowych, a zwłaszcza ich zdolności do przeniesienia sygnału do wnętrza komórki. Siła ta może ulegać zmianom w toku uczenia się, stanowiąc materialny podkład śladu pamięciowego. W pewnym uproszczeniu można powiedzieć, że ślad pamięciowy jest drogą, po której informacja przekazywana jest w sieci komórek nerwowych. W konsekwencji, pytanie o naturę pamięci sprowadza się do potrzeby zrozumienia mechanizmu molekularnego odpowiedzialnego za modyfikację siły połączeń synaptycznych. Oczywiście można oczekiwać, że zmiana ta zachodzi w obrębie synapsy. Nie można jednakowoż wykluczyć, że podłożem tej zmiany są procesy zachodzące również w innych częściach komórki, w tym również w jądrze komórkowym.