

JERZY MAJKOWSKI

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Warszawa

KINDLING — KONCEPCJA PATOGENEZY NIEKTÓRYCH ZABURZEŃ NEUROLOGICZNYCH I PSYCHIATRYCZNYCH

WPROWADZENIE

W okresie ostatnich dwudziestu lat liczne badania nad zjawiskiem kindlingu u zwierząt dostarczyły wiele interesujących obserwacji, które stanowią jednocześnie pokusę zastosowania tej wiedzy do rozumienia niektórych problemów klinicznych (Majkowski 1993).

Zjawisko kindlingu można określić jako postępujący wzrost odpowiedzi neuronalnych w następstwie słabego, przerywanego drażnienia niewielkiego obszaru mózgu. Bodźcem może być drażnienie elektryczne, chemiczne, metaboliczne lub zmysłowe. W badaniach doświadczalnych drażnienie elektryczne jest najczęściej stosowane i najlepiej kontrolowane. Słowo kindling oznacza rozdmuchiwanie czy rozniecanie ognia (w piśmiennictwie światowym przyjęła się angielska nazwa kindling). Nazwę, jak i technikę kindlingu, wprowadził Goddard (Goddard 1967, Goddard i in. 1969).

W praktyce doświadczalnej technika kindlingu polega na codziennym drażnieniu dowolnej struktury mózgu słabym bodźcem elektrycznym nie dającym widocznych efektów w zachowaniu się zwierzęcia, a jedynie śladowe bioelektryczne wyładowania następcze. Drażnienie trwające zwykle jedną sekundę jest stosowane raz dziennie. Tego rodzaju procedura, jeśli jest powtarzana codziennie przez okres tygodni, wywołuje postępujące zmiany w odpowiedzi bioelektrycznej drażnionej struktury. Wyładowania następcze są coraz dłuższe i jednocześnie promieniają one do coraz większych obszarów mózgu, obejmując w końcowej fazie kindlingu cały mózg bioelektrycznymi wyładowaniami padaczkowymi. Wyładowaniom tym towarzyszą początkowo częściowe a następnie wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe. W tym stadium rozwoju drażnienie elektryczne daje zawsze ten sam efekt bioelektryczno-kliniczny. Natomiast w przerwach między drażnieniami występuje w obrazie EEG ognisko iglic, świadczące o wytworzeniu się ogniska padaczkowego. Jeżeli drażnienie mózgu (kindling) prowadzimy dostatecznie długo, napady padaczkowe zaczną występować „samoistnie” bez drażnienia elektrycznego.

CHARAKTERYSTYCZNE CECHY KINDLINGU

Jedną z podstawowych cech kindlingu jest trwałość jego efektów. Jeżeli w stadium rozwiniętego kindlingu przerwiemy stymulację na okres kilku czy kilkunastu miesięcy, pierwsze drażnienia po tym okresie wywołują taki sam lub zbliżony efekt, jak przed przerwą. Te obserwacje sugerują, że kindling wywołuje długotrwałe zmiany synaptycznej plastyczności w neuronach mózgu. Pojęcie „synaptycznej plastyczności” wprowadził Konorski w roku 1948. Odnosi się ono do długotrwałych zmian w aktywności synaps, wynikającej z ich chwilowego pobudzenia. W szerszym sensie plastyczność synaptyczna oznacza nie tylko zmiany w efektywności istniejących synaps lub aktywację poprzednio istniejących „cichych” synaps, ale i wzrost nowych synaps (Bliss i Lomo 1973). Inną, uderzającą cechą kindlingu jest niezbędna długość przerwy między powtarzającymi się drażnieniami. Optymalna jest długa przerwa trwająca jeden lub dwa dni. Przerwy między drażnieniami krótsze niż 20–30 min. nie pozwalają na rozwój zjawiska kindlingu. Tak więc czas między drażnieniami wydaje się być istotny dla mechanizmu leżącego u podstaw kindlingu. Przypuszczalnie w przerwach między drażnieniami zachodzą pewne neurochemiczne zmiany w strukturze białek neuronów, stanowiące o trwałości zjawiska kindlingu. Występują tu analogie do procesu uczenia się i zapamiętywania (Gaito 1974). Znaczenie elektrycznego drażnienia mózgu dla procesów syntezy białek, a także uczenia się i pamięci jest dobrze znane (Dunn 1971, Cotman i in. 1971).

ZMIANY CZYNNOŚCI MÓZGU PODCZAS KINDLINGU

Kindling nie jest jedynie prostym obniżeniem progu pobudliwości neuronów, ograniczonym do miejsca drażnienia. Z neurofizjologicznego punktu widzenia kindling wywołuje dwa rodzaje zmian; miejscowe, wyrażające się rozwojem padaczki i uogólnione, trwałe zmiany plastyczne w neuronach mózgowych. Trudno powiedzieć, jaka jest relacja między padaczkowymi zmianami miejscowymi a uogólnionymi. Stwierdziliśmy jednak, że zmiany uogólnione wyrażone są trwałą modyfikacją potencjałów wywołanych i mają ten sam charakter zmian, jak w procesie uczenia się i zapamiętywania (Majkowski i Kwast 1981, Tsuru i Shimada 1984, Lidsky i in. 1984).

Zmiany neuronalne o charakterze uogólnionym powstałe w czasie kindlingu można obserwować nie tylko w formie potencjałów wywołanych, ale także w formie trwałych zaburzeń zachowania się u zwierząt (Pinel i in. 1977, Post 1981, Weiss i in. 1986), zwłaszcza, gdy drażnione są struktury układu katecholaminergicznego mózgu (Stevens i Livermore 1978).

To podobieństwo zmian uogólnionych, jak i inne analogie między kindlingiem a uczeniem się, wyłania problem relacji między epileptogenezą, padaczką

i zaburzeniami zachowania się z jednej strony, a procesem uczenia się i pamięci z drugiej (Majkowski 1964, 1986).

ZNACZENIE KINDLINGU DLA KLINIKI ZABURZEŃ NEUROPSYCHIATRYCZNYCH U LUDZI

Z neurofizjologicznego punktu widzenia kindling można rozumieć dwojako. W węższym fizjologicznym sensie oznacza technikę wytwarzania ogniska padaczkowego i napadów padaczkowych, a więc stanowi model padaczki. W szerszym sensie jest koncepcją kliniczną zmian czynności mózgu, które występują w określonych warunkach zmian środowiskowych wewnątrz czy zewnątrz organizmu. Koncepcja ta pozwala na interpretację rozwoju klinicznej symptomatologii i na widzenie pewnej współzależności między padaczką i niektórymi zaburzeniami psychicznymi.

W tej pracy będzie mowa o koncepcji kindlingu w tym szerszym, klinicznie użytecznym i prowokującym znaczeniu w odniesieniu do patogenezy niektórych zaburzeń neurologiczno-psychiatrycznych. Przyjęcie tego rodzaju koncepcji wymaga przede wszystkim odpowiedzi na pytanie, czy zjawisko kindlingu występuje u ludzi. Dotychczas nikt nie przeprowadzał tego rodzaju doświadczalnych badań u ludzi, zatem bezpośredniej odpowiedzi nie ma. Istnieje natomiast wiele pośrednich argumentów podtrzymujących twierdzenie, że kindling występuje także u ludzi.

Argument logiczny — uniwersalność zjawiska kindlingu. Zjawisko kindlingu można obserwować w każdym wieku u wszystkich gatunków zwierząt, poczynając od płazów a kończąc na naczelnych, i prawie we wszystkich strukturach mózgu. Naturalnie, istnieją odrębności gatunkowe a nawet osobnicze co do szybkości rozwoju kindlingu, symptomatologii behawioralnej efektów kindlingu, ale zjawisko kindlingu jest powszechne. Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że występuje także w mózgu człowieka. Człowiek należy do gatunku, który łatwo reaguje napadami drgawkowymi, gdy zaistnieją odpowiednie warunki czy okoliczności.

Argument drugi można oprzeć na dawnych obserwacjach naturalnego przebiegu padaczki czy psychoz jednobiegunowych (depresyjnych czy maniakalnych) lub dwubiegunowych (cyklicznie i naprzemiennie występujących stanów depresyjnych lub maniakalnych). Te dawne obserwacje dotyczą okresu, gdy nie stosowano leków dziś powszechnie używanych. Otóż Gowers w 1881 r. zauważył, że u części chorych padaczka ma postępujący charakter. Wyraził on pogląd, że każdy napad poprzedzający prowokuje i sprzyja wystąpieniu napadu następnego, który w jakiejś mierze jest skutkiem poprzedniego. Te obserwacje potwierdzono w ostatnich latach u nie leczonych osób z padaczką (Elwes i in. 1988). U około 60% chorych przerwy między kolejnymi napadami padaczkowymi stają się coraz krótsze. Analogiczne obserwacje poczynił Kraepelin (1921) a ostatnio potwierdzili je inni psychiatrzy (Post i in. 1986, Post i Weiss 1989, 1990),

w odniesieniu do zaburzeń maniakalno-depresyjnych. W pewnej grupie chorych epizody zaburzeń nie tylko powracają, ale przerwy między nimi stają się coraz krótsze a objawy coraz silniejsze. Występuje tu wyraźna analogia do rozwoju padaczki u ludzi i do procesu kindlingu u zwierząt.

Te obserwacje kliniczne pozwalają wyciągnąć wniosek, że w pewnych grupach chorych rozwój i zmieniający się obraz psychopatologicznych zaburzeń jest funkcją czasu. Innymi słowy, pewne grupy chorych z padaczką lub zaburzeniami psychicznymi wykazują postępujący charakter zaburzeń. Dzieje się tak, gdy nie potrafimy przeciwdziałać temu procesowi lub nie wystąpią mechanizmy samoograniczające rozwój procesu. Zatem tego rodzaju zaburzenia nie mogą być traktowane jako wyraz miejscowej czy uogólnionej encefalopatii statycznej, są one wyrazem rozwijającego się procesu.

Argumentem trzecim jest dobrze udokumentowane powstawanie ogniska lustrzanego lub wtórnego ogniska padaczkowego w obrazie EEG. Występuje ono zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (Morrel 1973, 1985, Morrel i in. 1976). Ognisko padaczkowe istniejące dostatecznie długo w określonym miejscu jednej półkuli (ognisko pierwotne) może wytworzyć ognisko padaczkowe wtórne, to znaczy drugie ognisko. O ognisku wtórnym mówimy wtedy, gdy jest ono oddalone od ogniska pierwotnego co najmniej o jedną synapsę.

W wypadku, gdy ognisko wtórne powstaje w miejscu symetrycznym drugiej półkuli — w polu homologicznym — mówimy wtedy o ognisku lustrzanym.

Ognisko padaczkowe pierwotne, wtórne czy lustrzane charakteryzuje się okresowymi bioelektrycznymi wyładowaniami komórek nerwowych. W obrazie EEG wyraża się to tak zwanymi iglicami. Zatem, jeżeli mówimy o wyładowaniach iglic, to rozumiemy, że istnieje ognisko padaczkowe. Ognisko padaczkowe najczęściej współistnieje z padaczką, ale może też występować u osób bez napadów padaczkowych.

Czwartym argumentem przemawiającym za występowaniem zjawiska kindlingu u ludzi mogą być nieliczne i słabo udokumentowane obserwacje osób, którym implantowano na stałe elektrody w pewne struktury ośrodkowego układu nerwowego w celu między innymi tłumienia zmniejszenia spastyczności poprzez elektryczne drażnienie tych struktur. Otóż u tych osób po pewnym okresie drażnienia wystąpiły napady padaczkowe (Sramka i in. 1977, własne obserwacje dwóch chorych).

EPILEPTOGENEZA U CZŁOWIEKA

Epileptogeneza w szerokim znaczeniu słowa może być traktowana jako proces mający trzy możliwe fazy rozwoju. Faza pierwsza prowadzi do powstania neuronalnego obszaru (ogniska) padaczkowego i ewentualnie napadów padaczkowych. Faza druga wyraża się tworzeniem się ogniska lustrzanego lub wtórnego. Klinicznym wyrazem tego może być pojawienie się nowych postaci klinicznych napadów

padaczkowych lub innych zaburzeń niepadaczkowych. Trzecią fazę można traktować jako dalszy ciąg tego samego procesu prowadzącego do innych zaburzeń niż napady padaczkowe, a które można nazwać zaburzeniami psychicznymi, związanymi jednak z ogniskiem padaczkowej czynności. Tak więc epileptogeneza u części chorych jest procesem, który nie kończy się utworzeniem ogniska padaczkowego, ale może rozwijać się i prowadzić do miejscowych i ogólnych zaburzeń czynności mózgu, wyrażającymi się napadami padaczkowymi, zaburzeniami behawioralnymi lub psychiatrycznymi. W niewielkim odsetku osób z ogniskiem padaczkowym może nie być żadnych uchwytnych zaburzeń.

U ludzi z padaczką lub bez okresowe i powtarzające się wyładowania iglic w obszarze czy ognisku padaczkowym stwarzają warunki dla występowania procesu kindlingu. Miejscowe wyładowania bioelektryczne ogniska padaczkowego w mózgu człowieka mogą spełniać rolę drażnienia elektrycznego w modelu doświadczalnym u zwierząt. Rozwój takiego czy innego zespołu zaburzeń neuropsychicznych zależy od wielu mało poznanych czynników, wśród których lokalizacja ogniska iglic w układzie limbicznym odgrywa istotną rolę.

KONCEPCJA KINDLINGU W PATOGENEZIE PSYCHOPATOLOGII

Poczynione wcześniej obserwacje rozwoju napadów padaczkowych i psychoz zyskują, w świetle koncepcji kindlingu, interpretację prawdopodobnego mechanizmu powstawania obu rodzaju zaburzeń mózgowych i ich związku w pewnej grupie chorych.

Problem zależności między padaczką i psychozą, historycznie istniejący zawsze, można ująć w trójkątne ramy zawierające: a) nieprawidłowe ognisko czynności bioelektrycznej, b) padaczkę i c) psychozę. Wspólną cechą łączącą, wydaje się, psychozy z padaczką jest ognisko iglic. U pewnej części chorych istniejące ognisko iglic może prowadzić do klinicznych napadów padaczkowych a więc padaczki; u innej części chorych — jedynie do psychotycznych zaburzeń zachowania i zespołów psychicznych, i jeszcze u innej części — do obu rodzajów zaburzeń klinicznych.

Obserwacje kliniczne wskazują, że istnieje znaczne nakładanie się psychicznych objawów występujących w padaczce częściowej oraz w zaburzeniach o charakterze schizofrenicznym i afektywnym (Kraft i in. 1984). Sądzę, że występowanie tego rodzaju mieszanych, nie ostro oddzielonych, różnych zaburzeń psychicznych dobrze odpowiada koncepcji kindlingu, zwłaszcza, że nowsze i krytyczne spojrzenie na symptomatologię zespołów i zaburzeń schizofrenicznych podważa słuszność tworzenia wyraźnych granic oddzielających zaburzenia schizofreniczne od afektywnych. Crow (1990) proponuje, by na zaburzenie psychopatologiczne spojrzeć jako na całość tego samego procesu zaczynającego się od jednobiegunowej psychozy, poprzez psychozę dwubiegunową maniakalno-depresyjną, schizo-afektywną i w ostatniej fazie przekształcającej się w symptomato-

logię schizofreniczną z narastającym stopniem defektu. Zatem, potencjalnie ten sam proces zaburzający czynność mózgu może powodować — zależnie od okresu choroby — różne objawy psychopatologiczne, które mogą być rozpoznawane jako różne zespoły kliniczne. To samo zjawisko można obserwować w postępującym charakterze niektórych padaczek z pojawieniem się nowych form napadów i zaburzeń behawioralnych. Podobnie jak w zjawisku kindlingu proces ten może się pogarszać i postępować oraz — gdy warunki dla kindlingu ustają — zatrzymać się.

Neuronalne obwody odpowiedzialne za kliniczne zespoły różnych zaburzeń zachowania się, psychoz czy padaczek mogą być różne — chociaż mogą się nakładać. Podstawowy neuronalny mechanizm patogenezy tych zespołów wydaje się jednak podobny. Odnosi się to przynajmniej do tej grupy osób, u których istnieje ognisko iglic oraz wykazujących postępujący i pogarszający się charakter zaburzeń. Wydaje się, że warunkiem dla działania tego mechanizmu są okresowo powtarzające się wyładowania bioelektryczne populacji neuronalnych (ogniskowych) prowadzące do trwałych uogólnionych zmian neuroplastycznych w mózgu. Ten sam rodzaj neuroplastyczności leży również u podstaw procesu normalnego uczenia się i zapamiętywania (Majkowski i Sobieszek 1975, Majkowski i Kwast 1981, Majkowski 1986, Lidsky i in. 1984). W rozwoju psychopatologii ten sam proces neuroplastyczności jest nieprawidłowy zarówno pod względem rozmieszczenia neuronalnego (przestrzeni), okresu występowania (czasu) i stopnia nasilenia — co tworzy inną jakość czynności neuronalnej. Innymi słowy, występujący w odpowiednich warunkach patologicznych (ognisko okresowych zaburzeń bioelektrycznych) proces uczenia się neuronów (modyfikacji neuroplastycznej) prowadzi do zaburzeń ich zachowania. Kliniczny obraz, czy symptomatologię tych zaburzeń można traktować jako efekt pamięci nieprawidłowych zachowań neuronalnych w określonych obwodach. Różne obwody mogą się na siebie nakładać i mając wspólne elementy sieci neuronalnej wykazują podobną symptomatologię w różnych zespołach klinicznych.

Z chwilą gdy powtarzająca się nieprawidłowa czynność neuronów została utrwalona w obwodach neuronalnych z odpowiednią symptomatologią kliniczną, pozostaje w nich na trwałe lub na długo — podobnie jak pamięć nauczonej czynności czy zapamiętanego zdarzenia. Kliniczne wystąpienie zespołu objawów może być wywołane jakimkolwiek impulsem, który aktywuje określony obwód neuronalny. W pierwszym okresie są to silne bodźce egzogenne, a w późniejszym — endogenne.

ROLA UKŁADU LIMBICZNEGO

Dobrze wiadomo, że drażnienie elektryczne układu limbicznego może wywołać zmiany zachowania się lub zaburzenia emocjonalne zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Zatem jest możliwe, że ognisko iglic w układzie limbicznym lub w nowej

korze może zmienić zachowanie się neuronów lub ich percepcję. Nieprawidłowa czynność bioelektryczna może prowadzić do nadmiernego lub nieprawidłowego drażnienia miejscowych lub odległych układów neuronalnych. Stąd też może dojść do zmian w reakcjach emocjonalnych lub interpretacyjnych, wywołując przykładowo iluzje czy omamy. Można przyjąć, że podkliniczne, okresowe wyładowania iglic modyfikują (zaburzają) prawidłową czynność neuronów, na przykład czuciowych. Dochodząca w tym czasie do tych neuronów prawidłowa informacja wzrokowa czy słuchowa ulega zniekształceniu i jako taka jest odpowiednio kodowana i przechowywana w zmienionej formie w odpowiedniej sieci neuronów. Każde pobudzenie, egzo- lub endogenne tej sieci wywołuje z pamięci neuronów nieprawidłowy obraz, który może być iluzją lub omamem.

Gdy czynność układu limbicznego jest zaburzona, osobnik taki jest narażony na doznania czy odczucia stanów silnie zabarwionych niepokojem, które nie są związane z otaczającą rzeczywistością; są to, na przykład patologiczne stany lęku, wrażenie ponownego przeżywania czegoś, co występuje po raz pierwszy w życiu, uczucie depersonalizacji czy odrealnienia rzeczywistości.

Część kory skroniowej, istotna dla dyskryminacji obrazów wzrokowych, stanowi jedną z najsilniejszych dróg idących do jądra migdałowatego. W jądrze migdałowatym dochodzi do połączenia wzrokowej percepcji — a przypuszczalnie i bodźców innych modalności opracowanych w nowej korze — z motywacyjnym znaczeniem.

Zaburzona czynność w układzie nowa kora – jądro migdałowate może powodować, że początkowo obojętna konstelacja percepcyjna na poziomie nowej kory zmienia się stosownie do motywującego znaczenia doznań z przeszłości. W miarę czasu, te powtarzające się chwilowe doznania pochodzenia psychofizjologicznego integrują się z życiem psychicznym osoby jako psychodynamiczny proces. Można przyjąć, że dla rozwoju złożonej i trwałej psychozy urojeniowej, powstającej z nawracających nieprawidłowości doznań, konieczne są do spełnienia i inne warunki. Wydaje się jednak, że czynnikiem krytycznym jest tu neuronalna podstawa okresowo występującej czynności padaczkowej. Nie jest to zupełnie nowy pogląd, gdyż już Symonds (1962) sądził, że nieprawidłowe i nadmierne wyładowania padaczkowe w obwodach neuronalnych płata skroniowego stanowią fizjologiczną podstawę zaburzeń psychicznych nazywanych schizofrenią. Wydaje się zatem, że tak jak powtarzające się napadowe wyładowania bioelektryczne powodują nawracające napady padaczkowe, tak podkliniczne zaburzenie czynności mózgu wywołane między napadowymi, nieregularnymi i nadmiernymi wyładowaniami neuronalnymi może prowadzić do pojawienia się okresowych lub stałych zaburzeń czynności mózgu, jak przykładowo psychozy. Napady padaczkowe nie są konieczne do wystąpienia tego rodzaju zaburzeń.

Jest więc możliwe, że w pewnej grupie osób zaburzenia behawioralne czy psychozy mogą być związane z ogniskiem iglic, które może działać tak, jak bodziec elektryczny w zjawisku kindlingu w układzie limbicznym lub nowej kory. To

prowadzi do głębokich emocjonalnych, interpretacyjnych czy poznawczych zaburzeń oraz do większej wrażliwości na bodźce środowiskowe. Bear (1979) nazwał ten stan zespołem nadmiernych połączeń limbicznych. W świetle koncepcji kindlingu u podstaw tych zaburzeń byłyby zjawiska długotrwałego potęgowania, torowania i kojarzenia, a więc czynników stanowiących o procesie uczenia się i ich trwałości.

Jedną z najważniejszych cech kindlingu jest potęgowanie się po wielu powtórzeniach bodźca, wywoływanego procesu (utworzenie ogniska padaczkowego iglic), który może ulegać przyspieszeniu i pogorszeniu bez dalszego drażnienia. Ewolucja procesu psychopatologicznego i odpowiadająca mu symptomatologia może w podobny sposób zmienić się w czasie. Chorzy z niewielkimi przemijającymi zmianami w nastroju we wcześniejszym okresie ich choroby mogą w późniejszym okresie wykazywać bardziej złożone, gwałtowne i dziwne zaburzenia psychopatologiczne.

Można wysunąć hipotezę, że podobnie jak w procesie kindlingu u zwierząt, gdy po wielu drażnieniach rozwijają się spontanicznie występujące napady padaczkowe, tak i w zespołach psychicznych po wielokrotnych powtarzających się epizodach występujących w następstwie stresów, pewne formy zaburzeń afektywnych mogą zacząć pojawiać się spontanicznie. W pierwszym okresie stany afektywne wywołane są silnymi bodźcami, przykładowo zgon bliskiej osoby, utrata czegoś cennego; w późniejszym okresie mogą być wywołane banalnymi bodźcami, a końcowym okresie choroby zaburzenia afektywne nie są związane z jakimkolwiek uchwytnymi czynnikami środowiskowymi. Ponadto, cykliczność tych stanów, ich długość i nasilenie wyraźnie wzrastają.

Z praktycznego i teoretycznego punktu widzenia zrozumienie ewolucji psychopatologii czy epileptogenezy może mieć znaczenie nie tylko poznawcze, ale i terapeutyczne. Mianowicie leki mogą wywierać różny wpływ w zależności od fazy rozwoju procesu psychopatologicznego — w okresie epileptogenezy, w okresie utrwalonego pierwotnego ogniska padaczkowego, czy też podczas wtórnej epileptyzacji nowego zespołu neuronów. Lek pomagający w jednej fazie rozwoju procesu, może być nieskuteczny a nawet szkodliwy w innej fazie, który od początku do końca ma formalnie tę samą etykietę rozpoznania.

PRZYCZYNY POCZĄTKUJĄCE PROCES KINDLINGU

Z chwilą gdy powstanie ognisko iglic, dalszy proces kindlingu może się rozwinąć stosownie do reguł tego zjawiska. Rodzi się jednak pytanie — dlaczego ognisko powstaje? Co jest czynnikiem rozpoczynającym zmiany prowadzące do powstania ogniska iglic, czy też uszkodzenia układu limbicznego? Pomijając przyczyny częstych uszkodzeń okołoporodowych tego układu, a zwłaszcza hipokampa szczególnie wrażliwego na niedotlenienie, ostatnio wysunięto hipotezę, że silne stropy wywołują nieodwracalne zmiany w czynności mózgu a zwłaszcza

w hipokampie. Korf (1982) uważa, że początek zaburzeń schizo-afektywnych można odnieść do tego rodzaju uszkodzeń. Hipokamp odgrywa dużą rolę w procesie uczenia się, zapamiętywania, w epileptogenezie i prawdopodobnie w patogenezie psychoz. Początkowo ludzie są zdolni radzić sobie sami i wytrzymać stresowe sytuacje z minimalną reakcją ustroju. Stopniowo jednak występują stany narastającego niepokoju lub depresji w odpowiedzi na stresy. W końcowym okresie stany te pojawiają się i bez poprzedzających je stresów, a towarzyszą im odpowiednie zmiany neurofizjologiczne i neurochemiczne, które mogą prowadzić do narastających zaburzeń czynności układu limbicznego i innych układów z nim związanych.

W badaniach doświadczalnych wykazano, iż kindling w jądrze migdałowatym powoduje wzrost dopaminergicznej wrażliwości okolic mezolimbicznych i większą gęstość receptorów D2 w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) (Csernansky i in. 1988). Te dane sugerują, że wyładowania międzynapadowe w okolicach przyśrodkowo-skroniowych mózgu mogą powodować efekt kindlingu w ośrodkach limbicznych, zmieniając ich funkcje modulowania i zwiększając aktywność dopaminy, co ułatwia rozwój psychoz i objawów schizofrenicznych. W istocie coraz więcej dowodów świadczy, że zwiększona aktywność w okolicy limbicznej może być przyczyną tego rodzaju psychopatologii.

INNE ZABURZENIA NEUROPSYCHIATRYCZNE

W piśmiennictwie dotyczącym klinicznego znaczenia kindlingu podejmuje się próby wyjaśnienia mechanizmu powstawania szeregu innych niedostatecznie określonych zaburzeń neuro-psychiatrycznych. Odnosi się to do patogenyzy następujących zaburzeń: zespołu objawów paniki; zespołu wycofania alkoholu z kolejnymi fazami drżenia rąk, drgawkami, zaburzeniami osobowości; leko-zależnych późnych dyskinezji; zespołu histero-dysforycznego, w którym wymyślona czy faktyczna utrata czegoś czy kogoś wywołuje większe epizody dysforyczne. Jeżeli te stany reaktywne powtarzają się dostatecznie często, może rozwinąć się nieprawidłowy mechanizm uczenia się z konsolidacją pamięci nieprawidłowej czynności określonych neuronów.

KLINICZNE ZNACZENIE KONCEPCJI KINDLINGU

Koncepcja kindlingu pokazuje nam, w wymiarze czasowym, w jaki sposób postępujące zaburzenie czynności neuronów może ulec zmianie zarówno w sensie symptomatologii, nasilenia, jak i częstotliwości występowania. Kindling zbliża nas do problemu procesów nieprawidłowego uczenia się neuronów; procesów, które są odpowiedzialne za uwarunkowane reakcje behawioralne i biochemiczne ustroju; uwarunkowania te mogą wystąpić w wyniku powtarzających się doznań czy odczuć podczas afektywnych epizodów. Przejście w późniejszej fazie choroby do

ewidentnej spontaniczności psychoz maniakalno-depresyjnych czy epizodów schizofrenicznych stanowi pomost między wczesnym psychodynamicznym rozumieniem choroby a jej późniejszym wyjaśnieniem neurobiologicznym. Kindling może być źródłem hipotezy o trwale zmieniającej się nieprawidłowej czynności mózgu; jest koncepcją stwarzającą podstawy dla biologicznego rozumienia i oceny postępującego, cyklicznego i przyspieszającego się charakteru niektórych zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Postępujący proces chorobowy obserwuje się jedynie w pewnej grupie chorych. W innej grupie zaburzenie może mieć charakter stabilny, a jeszcze w innej zdarzają się jedynie pojedyncze podobne epizody w życiu. Analogicznie do napadu padaczkowego, który może wystąpić jeden raz w całym życiu człowieka u 5%–8% populacji, ale padaczka, szczęśliwie, wystąpi jedynie u 10% z tych osób. Jest sprawą otwartą, co decyduje o tej różnicy. Można zaledwie domyślać się, że mogą decydować czynniki genetyczne, środowiskowe, leczenie, mechanizmy samoobronne czy adaptacyjne procesy neurochemiczne. Odpowiedź na te pytania może mieć krytyczne znaczenie dla działań profilaktycznych.

Z pewnością kliniczna wartość koncepcji kindlingu wymaga dalszych badań doświadczalnych i klinicznych, jednak już dziś koncepcja ta stwarza nowy pomost między neurologią i psychiatrią na poziomie neurofizjologicznym i klinicznym, integrując dyscypliny, które się kiedyś rozeszły.

KINDLING — A CONCEPT OF PATHOGENESIS OF SOME NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC DISORDERS

Summary

Twenty years of animal studies on the kindling phenomenon provided a number of observations which seem to have clinical relevance to some neurological and psychiatric disorders. Kindling can be characterized as a progressive neuronal response to repeated weak stimulations of the brain. Any kind of stimulation, like electrical, sensory, chemical, may produce kindling effects. After a number of stimulations, clinical events may occur spontaneously. Due to synaptic plasticity in brain neurons, this response may become permanent. Electrical brain stimulations in animals produce local and generalized neuronal changes resulting in epileptic seizures, behavioral, neurophysiological or neurochemical changes. The kindling concept, in author's opinion, provides an interesting hypothesis on pathogenesis of epilepsy and schizophrenia-like psychosis, mono- or bipolar psychoses observed in epilepsy or in patients with an epileptic focus in the limbic system, only. The kindling concept tries to explain, also, the mechanisms of panic disorders, the alcohol withdrawal syndrome, tardive drug-induced dyskinesia or the hystero-dysphoric syndrome.

Kindling provides an insight into the longitudinal aspect of some progressive disorders. Kindling bring us to the problem of learning processes responsible for conditioned behavioral and biochemical reactions which may occur as a result of repeated experiences of affective episodes. The transition to apparent spontaneity in the late phases of maniac-depressive or schizophrenic episodes provides a bridge between early and the late phases of the illness, respectively. Kindling may give rise to a new hypothesis on altering

brain function and serve as a biological conceptual tool for assessing the progressive cycling and accelerating character in some neurological and psychiatric disorders. The concept provides a new bridge over the gap between neurology and psychiatry at the neurophysiological and the clinical level.

LITERATURA

- Bear D. M., 1979. *Temporal lobe epilepsy a syndrome of sensory limbic hyperconnection*. *Cortex*, 15, 357–384.
- Bliss T. V. P., Lomo T., 1973. *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. *J. Physiol.*, 232, 231–356.
- Cotman C., Banker G., Zarnetzer S., McLaughlin J. L., 1971. *Electroshock effects on brain protein synthesis relation to brain seizures and retrograde amnesia*. *Science*, 173, 454–456.
- Crow T. J., 1990. *The continuum of psychosis and its genetic origins*. *Br. J. Psychiatry.*, 156, 788–799.
- Csernansky J. G., Mellentin J., Beauclair L., Lombrosso L., 1988. *Mesolimbic dopaminergic supersensitivity following electrical kindling of the amygdala*. *Biol. Psych.*, 23, 285–294.
- Dunn A. 1971. *Brain protein synthesis after electroshock*. *Brain Res.*, 35, 254–259.
- Elwes R. D. C., Johnson A. L., Reynolds E. H., 1988. *The course of untreated epilepsy*. *Br. Med. J.* 297, 948–950.
- Gaito J., 1974. *The kindling effect*. *Physiol. Psychol.* 2, 45–50.
- Goddard G. V., 1967. *Development of seizures through brain stimulation at low intensity*. *Nature (London)*, 214, 1020–1021.
- Goddard G. V., McIntyre D. C., Leech C. K. 1969. *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation*. *Exp. Neurol.* 25, 295–330.
- Gowers W. R., 1881. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*. Churchill, London.
- Konorski J., 1948. *Conditioned Reflexes and Neural Organisation*. University Press, Cambridge.
- Korf J., 1992. *Depression as a molecular brain event*. [W:] *Decade of the Brain*. Conference Proceedings. Amsterdam, Dec. 6-8, 1992. Commissie Geneeskunde. 21–22.
- Kraepelin E., 1921. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. R. M. Barclay (trans.), G. M. Robertson (red.), E. & S. Livingstone, Edinburgh.
- Kraft A. M., Price T. R. P., Peltier D., 1984. *Complex partial seizures and schizophrenia*. *Compr. Psychiatry.*, 25, 113–124.
- Lidsky A., Majkowski J., Budek M., 1984. *Hippocampal kindling produces longterm alterations in visual evoked potential morphology*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol. (Abstracts)*, 57, 1.
- Majkowski J., 1964. *Brain electrical stimulation: kindling and memory aspects*. *Acta Neurol. Scand. (Suppl.89)*, 101–108.
- Majkowski J., 1986. *Kindling: A model for epilepsy and memory*. *Acta Neurol. Scand. (Suppl. 109)*, 74, 97–108.
- Majkowski J., 1993. *Kindling: Dall'Epilessia Sperimentale Alla Psicopatologia*. Monduzzi Editore, Bologna.
- Majkowski J., Kwast O., 1981. *Changes in somatosensory evoked potentials during kindling: analogy to learning modifications*. *Epilessia*, 22, 276–274.
- Majkowski J., Sobieszek A., 1975. *Evolution of averaged evoked potentials in cats during conditioning before and after tegmental lesions*. *Physiol. Behav.*, 14, 123–131.

- Morrel F., 1973. *Goddard's kindling phenomenon: a new model of the mirror focus*. [W:] H. C. Sabelli (red.), *Chemical Modulations of Brain Function*. Raven Press, New York, 207-223.
- Morrel F., 1985. *Secondary epileptogenesis in man*. *Arch.Neurol.*, 42, 318-335.
- Morrel F., Tsuru N., Hoepner T.J., Morgan D., Harrison W.H., 1976. *Secondary epileptogenesis in frog forbrain: effect of inhibition of protein synthesis*. [W:] J. A. Kindling (red.), Raven Press, New York, 41-60.
- Pinel J.P., Treit D., Rovner L.I., 1977. *Temporal lobe aggression in rats*. *Science*, 197, 1088-1089.
- Post R.M., 1981. *Lidocaine kindled limbic seizures: behavioral implications*. [W:] J. A. Wada (red.), *Kindling 2*. Raven Press, New York, 149-160.
- Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C., 1986. *Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness*. *Br. J. Psychiat.*, 149, 191-2101.
- Post R.M., Altshuler L.L., Ketter T., Denicof K., Weiss S.R.B., 1990. *Anticonvulsants in affective illness: clinical and theoretical implications*. [W:] D. B. Smith, D. M. Treiman, M. R. Trimble (red.), *Proceedings of International Symposium of Neurobehavioral Problems in Epilepsy: Scientific Basis, Insights, and Hypotheses*. Raven Press, New York.
- Post R.M., Weiss S.R.B., 1989. *Kindling and manic-depressive illness*. [W:] T. G. Bolwig and, M. T. Trimble (red.), *The Clinical Relevance of Kindling*. John Wiley & Sons, Chichester, New York, 209-230.
- Sramka M., Sedlak P., Nadvornik P., 1977. *Observation of kindling phenomenon in treatment of pain by stimulation in thalamus*. [W:] W. H. Sweet, S. Obrador, J. G. Martin-Rodriguez (red.), *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*. University Press, Baltimore, 651-654.
- Stevens J.R., Livermore A., 1978. *Kindling of the mesolimbic system: animal model of psychosis*. *Neurology*, 28, 36-46.
- Symonds C., 1962. *The schizophrenia - like psychoses of epilepsy*. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 55, 311-316.
- Tsuru N., Shimada Y., 1984. *Changes in subcortical visual and auditory evoked potentials following amygdaloid kindling in cats*. *Epilepsia*, 25, 288-291.
- Weiss S.R.B., Post R.M., Gold P.W., Chrousos G., Sullivan T.L., Walker D., Pert A., 1986. *CRF- induced seizures and behavior: Interaction with amygdala kindling*. *Brain Res.*, 372, 345-351.