

## **Wydarzenia niekorzystne w okresie dzieciństwa a zaburzenia psychiczne w wieku podeszłym**

### **Stressful events in childhood and psychiatric disorders in the elderly**

Leszek B i d z a n

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego AM w Gdańsku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

#### **Summary**

Neurotrophins have been implicated in the regulation of development, neuronal survival, and adult synaptic plasticity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays an important role in development, synapse remodelling and responses to stress and injury. Its abnormal expression has been implicated in many neuropsychiatric disorders. Adverse life events occurring early in development may alter the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus and other brain areas and render the organism more vulnerable to psychiatric disorders.

*Słowa klucze:* wydarzenia niekorzystne, BDNF, dzieciństwo, choroby psychiczne  
*Key words:* stressful events, BDNF, childhood, psychiatric disorders

Początek chorób psychicznych przypada na różne okresy życia. Zwykle przyczyn choroby poszukuje się w czasie najbliższym zachorowania. Tymczasem wiele chorób rozwijających się w późnych okresach życia człowieka może mieć swój początek we wczesnym dzieciństwie, niekiedy nawet w okresie prenatalnym. Oczywisty jest związek pomiędzy zachorowaniem a predyspozycją dziedziczną. Jednak, jak wskazują badania nad sposobem dziedziczenia chorób psychicznych, dominuje model wielogenowy, o uwarunkowanej w znacznej mierze czynnikami zewnętrznymi ekspresji genów.

W ostatnich latach coraz większą uwagę przywiązuje się do dzieciństwa jako okresu, który w dużej mierze decyduje o kondycji psychicznej człowieka na starość. Niekorzystne wydarzenia życiowe we wczesnych okresach rozwoju mogą zaburzać genetyczny program dojrzewania mózgu i w późniejszym okresie czynić ustrój bardziej podatnym na zaburzenia psychiczne. Istnieje zgodność co do znaczenia czynników, które wpływają na dojrzewanie mózgu i różnicowanie się neuronów w patogenezie chorób psychicznych poprzez dezorganizację czynności synaptycznej ujawniającej się niekiedy w późniejszych latach życia.

Postuluje się rolę stresu w patogenezie wielu chorób psychicznych, w tym: schizofrenii, zaburzeń depresyjnych, lękowych oraz chorób neurozwyrodnieniowych

i wielu innych [1, 2, 3]. Szczególne znaczenie przypisuje się niekorzystnym wydarzeniom psychospołecznym mającym miejsce we wczesnych okresach życia. Dobrze udokumentowany jest wpływ niekorzystnych wydarzeń z dzieciństwa na patogenezę zaburzeń depresyjnych i lękowych [1, 4, 5]. Również w patogenezie innych zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii, podnosi się znaczenie wydarzeń niekorzystnych mających miejsce w okresie dzieciństwa. Czynniki takie, jak trudne warunki bytowe (w tym niedożywienie, konieczność podejmowania pracy zarobkowej) w dzieciństwie i młodości, statystycznie częściej spotykano w biografii osób z otępieniem alzheimerowskim [6]. Upatrując przyczyn schizofrenii, wybiega się do okresu życia prenatalnego.

W badaniach, prowadzonych w Klinice Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Akademii Medycznej w Gdańsku od 1991 roku, zwrócono uwagę na znaczenie patogenetyczne czynników stresogennych w latach młodości i dzieciństwa. Analizowano przede wszystkim rolę niekorzystnych wydarzeń środowiskowych w patogenezie zaburzeń funkcji poznawczych pojawiających się w późniejszych okresach życia. W badaniach z lat 1992–1995 wykazano, że u osób, które w wieku do 14 r. ż. doświadczyły takich zdarzeń, jak: śmierć rodziców, śmierć rodzeństwa, śmierć osoby bliskiej, długotrwała rozłąka z rodzicami, pobyt w miejscu odosobnienia, wielotygodniowe okresy niedożywienia oraz konieczność podejmowania pracy zarobkowej, znacznie częściej w późniejszych latach życia rozwija się otępienie typu Alzheimera niż u tych, które nie doświadczyły takich przeżyć w analogicznym czasie [7, 8, 9].

Późniejsze badania poświęcono ocenie wpływu zdarzeń niekorzystnych (stresogennych) mających miejsce w okresie dzieciństwa i wczesnej młodości (0–14 roku życia) na stopień narastania zaburzeń funkcji poznawczych [10, 11]. Podczas pięcioletniej obserwacji mieszkańców ośrodków opiekuńczych stwierdzono, że dobre warunki socjoekonomiczne, niska ekspozycja na stres, kontakt ze zróżnicowanym, wymagającym twórczego działania środowiskiem, w tym możliwość kształcenia się, wydają się sprzyjać wykształceniu większej rezerwy neuropoznawczej, co pośrednio zmniejsza progresję narastania zaburzeń otępiennych w okresie starości. Stwierdzone zależności tłumaczono na podstawie modelu zakładającego istnienie pewnej rezerwy mózgowej, nazywanej rezerwą neuropoznawczą [12, 13]. Wykształcanie się rezerwy neuropoznawczej następuje we wczesnych okresach życia, wówczas, kiedy rozwija się OUN. Wskazywano, że dzieciństwo i młodość jest okresem o szczególnym znaczeniu dla stanu funkcji poznawczych w późnych etapach życia. Niestety, wytłumaczenie wówczas spostrzeganych zależności z konieczności musiało być niepełne. Zwracano uwagę na związek deprywacji i stymulacji sensorycznej z liczbą powstawania nowych powiązań synaptycznych w mózgu [14]. Wreszcie, podnoszono znaczenie długotrwałego działania glikokortykoidów, które może prowadzić do utraty komórek w obrębie płata skroniowego [15]. Zakładano, że niektóre osoby są szczególnie predysponowane do zwiększonej podatności na czynniki stresogenne. Postulowano, że nadmiernym reakcją na czynniki stresogenne w dorosłym życiu może sprzyjać obecność zdarzeń niekorzystnych (szczególnie utrata rodziców) w okresie dzieciństwa [16]. Zgodnie z teorią glikokortykoidową można zakładać, że u osób bardziej podatnych na czynniki

stresogenne proces niszczenia komórek nerwowych w strukturach hipokampu może zachodzić szybciej, wcześniej tym samym dojdzie do wyczerpania rezerwy neuropoznawczej i ujawnienia się objawów otępienia.

W dalszych badaniach koncentrowano się już nie tylko na zaburzeniach otępiennych. W pracy opublikowanej w roku 2002 analizie poddano, oprócz otępień, również zaburzenia depresyjne i nerwicowe [17]. Przy czym, nawiązując do wcześniejszych spostrzeżeń, podjęto próbę oceny znaczenia okresu występowania zdarzeń stresogennych dla rozwoju późniejszej psychopatologii. Wyniki pracy wskazywały na różnice w znaczeniu okresu wystąpienia czynników stresogennych dla poszczególnych grup chorych. W biografii osób z otępieniem przeważały urazy we wczesnym dzieciństwie (0–4 r.ż.), natomiast z zaburzeniami depresyjnymi i nerwicowymi moment wystąpienia pierwszego istotnego wydarzenia niepożądanego częściej mieścił się w drugim okresie (5–17 r.ż.). W omówieniu wyników postulowano znaczenie różnic w intensywności dojrzewania mózgu. Przyjęto wówczas hipotezę, że niepożądane wydarzenia życiowe w dzieciństwie prowadzą do silnej reakcji stresowej o charakterze przewlekłym manifestującej się nadwrażliwością neuroendokrynnego układu stresu, co w efekcie zwiększa ryzyko psychopatologii w wieku dorosłym. Proces ma jednak charakter nieswoisty, a rodzaj zaburzeń zależy od szeregu innych czynników, m.in. okresu rozwojowego, w którym doszło do traumatycznych przeżyć. Wskazano, że w pewnych okresach stymulacja rozwoju w określonej dziedzinie jest szczególnie skuteczna pod wpływem danej kategorii bodźców, które w innym czasie działają znacznie wolniej i słabiej. Założono istnienie tzw. krytycznych okresów życia, w których istnieje zwiększona aktywność w pewnych częściach OUN w zakresie powiększania się liczby komórek, ich różnicowania i dojrzewania. Reakcja stresowa w dzieciństwie może prowadzić do niekorzystnych zmian w OUN spowodowanych prawdopodobnie nieprawidłowym funkcjonowaniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN), która odgrywa podstawową rolę w reakcji stresowej. Natomiast w późniejszych okresach życia efekt niekorzystnego wpływu środowiskowego może być odmienny.

Interpretacja rezultatów badań, zarówno własnych, jak i prowadzonych przez innych autorów, którzy uzyskali zbliżone wyniki [6], nie mogła uwzględniać wielu faktów poznanych w ciągu ostatnich lat, które o wiele pełniej mogą tłumaczyć obserwowane zjawiska.

Istotne dla zrozumienia wpływu czynników niekorzystnych jest coraz lepsze poznanie wpływu czynników środowiskowych na ekspresję istotnych dla kształtowania się mózgowia genów. Niewątpliwie jedną z kluczowych ról w procesie neurogenezy odgrywa BDNF (ang: brain-derived neurotrophic factor), któremu przypisuje się centralną rolę w procesie wykształcania neuroplastyczności, rozumianej jako kształtowanie się złożonej czynnościowo – strukturalnej sieci neuronalnej. Zrozumiałe jest, że BDNF nie jest jedynym wpływającym na zróżnicowanie sieci neuronalnej czynnikiem. Wykazano podatność również innych czynników, zaangażowanych w neurogenezę, na czynniki środowiskowe.

Czynniki neurotropowe są zaangażowane w regulację rozwoju i przeżywalności neuronów, a w życiu dorosłym determinują ich plastyczność [18]. Przeciwdziałają one m.in. destrukcyjnym dla tkanki mózgowej skutkom wpływu licznych niekorzystnych

czynników. Podniesienie poziomu mRNA BDNF obserwowane jest w neuronach kory i prążkowie w następstwie napadów padaczkowych, zaburzeń krążenia, zatruc i urazów głowy [19, 20, 21, 22, 23].

Powiązanie z neurogenezą oraz komórkowa lokalizacja ekspresji BDNF sugeruje związek z rozwojem i stabilizacją specyficznych połączeń neuronalnych w różnych regionach mózgu, które charakteryzują się znaczną plastycznością [24].

Wpływ BDNF na funkcje synaptyczne nie ogranicza się tylko do działania krótkoterminowego, ale również powoduje długotrwały efekt modulujący synapsy. Spostrzeżenia te sugerują istotną rolę BDNF nie tylko w tworzeniu, ale również w przechowywaniu i odtwarzaniu engramów pamięci przestrzennej [25].

Wydarzenia wywołujące reakcję stresową w odmienny sposób wpływają na ekspresję BDNF. Odpowiedź BDNF na czynniki stresowe uzależniona jest od wielu okoliczności, przede wszystkim zaś od okresu życia, w którym dochodzi do reakcji.

Separacja od matki we wczesnych okresach życia szczeniaka powoduje krótkotrwałą up-regulację wydzielania neurotrofiny w hipokampie i korze przedczołowej, podczas gdy w późniejszym okresie życia (młodzieńczym) dochodzi do obniżenia się poziomu BDNF w korze przedczołowej. W późniejszych okresach życia u takich osobników w sytuacji stresu dochodzi do odmiennej regulacji sekrecji BDNF. Można wobec tego wnioskować, że separacja od matki prowadzi do zmniejszenia plastyczności sieci neuronalnej przynajmniej części mózgu i w dalszej kolejności do zwiększenia podatności na niekorzystne oddziaływanie [26].

Efekt separacji od matki może być zróżnicowany u poszczególnych osobników. Okazuje się, że gorsze zdolności uczenia się przestrzennego wykazywała część szczurów, u których stwierdzano równocześnie niższy poziom BDNF w hipokampie. Natomiast u pozostałych osobników dochodziło do podwyższenia się poziomu BDNF, co korelowało z lepszymi zdolnościami przestrzennymi [27].

Ponadto zauważono, że w okresie dojrzewania u osobników narażonych na czynniki stresogenne ekspresja, zarówno BDNF, jak i NR-2A oraz NR-2B, dwóch podjednostek receptora NMDA, była wyraźnie zredukowana w strukturach hipokampu oraz kory przedczołowej. Przypuszcza się, że czynniki niekorzystne występujące w okresie dojrzewania mózgu wpływają na ekspresję molekularnych wykładników plastyczności neuronalnej w pewnych obszarach mózgu, co w dalszej konsekwencji powoduje permanentne zmiany w funkcji czynności tych obszarów i zwiększenie podatności na choroby psychiczne [28]. Powyższą tezę potwierdzają również eksperymenty, w których dokonano uszkodzenia brzusznej części hipokampu, co w późniejszym okresie życia powodowało istotne różnice, w porównaniu z osobnikami zdrowymi, w wydzielaniu BDNF w odpowiedzi na stress [29].

Wiele wskazuje na to, że obecność czynników niekorzystnych jeszcze w okresie prenatalnym zmienia (redukuje) ekspresję BDNF w korze przedczołowej i prążkowie. U takich osobników dochodzi do zmiany w regulacji wydzielania BDNF w odpowiedzi na różnorodne czynniki zewnętrzne w późniejszych okresach życia, co zwiększa podatność na wystąpienia zaburzeń psychopatologicznych [30]. Ponadto o znaczeniu

obecności czynników niekorzystnych w okresie prenatalnym mogą świadczyć badania, w których udowodniono depresyjny wpływ kokainy na wydzielanie BDNF [31].

Poziom mRNA BDNF zmienia się podczas życia. Pomiędzy okresem niemowlęctwa a okresem dorosłości zwiększa się o prawie 1/3 i pozostaje taki aż do starości. Krytyczny okres wzrostu poziomu mRNA BDNF związany jest z dojrzewaniem struktur przedczołowych. Podejrzewa się, że z okresem tym wiąże się początek niektórych chorób psychicznych, których pierwsze objawy pojawiają się właśnie wtedy [32].

U szczurów poziom BDNF wzrasta wraz z wiekiem w hipokampie, podczas gdy maleje w korze mózgowej. Wzrost w hipokampie sięga 260%, jednocześnie u starych szczurów w korze mózgowej znajduje się jedynie połowa wartości BDNF spostrzegana u młodych osobników. Natomiast u osobników, u których w późniejszych okresach życia dochodzi do zaburzeń funkcji pamięci, nie obserwuje się wzrostu BDNF w korze mózgowej [33].

Znaczenie nieprawidłowej ekspresji BDNF wykazano w różnych stanach chorobowych, w tym również w schizofrenii, w której deficyt dotyczy przede wszystkim obszarów przedczołowych. Wskutek mniejszej podaży trofiny zmniejsza się plastyczność istotnych dla funkcji poznawczych obszarów neuronalnych [34].

We wcześniejszych próbach opisu spostrzeganych zależności nawiązywano do koncepcji stresu ściśle związanych z funkcjonowaniem gospodarki glikokortykosteroidowej. Okazuje się, że poziom glukokortykoidów wykazuje związek z ekspresją BDNF. Podwyższenie się poziomu glukokortykoidów jest związane z uszkodzeniem neuronów w pewnych obszarach mózgu. Powoduje to redukcję wydzielania BDNF w hipokampie.

Ekspresja BDNF w hipokampie jest redukowana w odpowiedzi zarówno na krótkotrwałą, jak i przewlekłą reakcję stresową wywołaną unieruchomieniem osobnika. Mediatorem tej reakcji jest prawdopodobnie kortykosteron, który powoduje obniżenie hipokampalnego BDNF. Dane pochodzące z doświadczeń na zwierzętach wskazują jednak, że nie zawsze podwyższony poziom glikokortykosteroidów w następstwie ekspozycji na stres musi wiązać się z obniżeniem ekspresji BDNF. Zwierzęta doświadczalne, które miały możliwość nauczenia się, w jaki sposób można unikać sytuacji zagrażającej, w zetknięciu z tą sytuacją, pomimo podwyższenia poziomu glikokortykosteroidów, wykazywały wzrost poziomu BDNF [35].

W piśmiennictwie wyraźnie przeciwstawia się efekty związane z krótkotrwałą ekspozycją na stres i z długotrwałym działaniem stresorów. Okazuje się, że krótkotrwała ekspozycja powoduje wzrost poziomu mRNA BDNF w hipokampie szczura. Jednak przy dłuższym pozostawianiu zwierzęcia w warunkach stresu dochodzi do obniżenia się ekspresji BDNF [36].

We wcześniej prowadzonych badaniach zwrócono uwagę na protekcyjny w odniesieniu do postępujących zaburzeń funkcji poznawczych wpływ przejawianej w różnych okresach życia aktywności [37]. Okazuje się, że poziom ekspresji BDNF uzależniony jest od różnych bodźców stymulujących. Instrumentalne pobudzenie neuronów może podnieść poziom BDNF w tworze siatkowatym i hipokampie. Neuronalna aktywność reguluje ekspresję genu zarówno na poziomie translacji, jak i transkrypcji [38].

Fizyczna aktywność ciężarnych matek wykazywana przez kilka dni wyraźnie podnosiła poziom BDNF w hipokampach szczurzych noworodków, które lepiej wykonywały testy oceniające uczenie się przestrzenne w porównaniu z grupą kontrolną [39]. Jednak pozytywny wpływ aktywności na poziom BDNF był niwelowany z powodu braku estrogenów [40]. Intrygująca byłaby odpowiedź na pytanie, czy zakładane protekcyjne działanie estrogenów w zaburzeniach otępiennych może mieć związek z aktywnością fizyczną i jej wpływem na BDNF, trzeba bowiem zwrócić uwagę, że wyższy poziom estrogenów wpływa stymulująco na aktywność fizyczną; obecna jest również zależność odwrotna. Istnieją doniesienia, że poziom aktywności wykazuje związek z BDNF także u dorosłych osobników [41].

Również redukcja długości cyklu snu wpływa na ekspresję BDNF. Jednak wpływ ten dotyczy wzrostu zawartości białka BDNF oraz podniesienia poziomu mRNA tylko w strukturach hipokampu, ale już nie w pozostałych częściach mózgu (w mózdku oraz pniu mózgu). Po pewnym okresie, kiedy długość snu ulegała normalizacji, poziom BDNF powracał do normy. Model ten może ilustrować wpływ wywierany przez krótkotrwały wewnętrzny bodziec stresogenny, który, jeżeli jest ograniczony w czasie, nie daje trwałych następstw [42].

Jak wspomniano, BDNF nie jest jedynym czynnikiem zaangażowanym w neurogenezę, a podlegającym oddziaływaniom środowiska. Czynniki neutropowe stanowią liczną, heterogenną grupę peptydów w odgrywających odmienną rolę w różnych etapach dojrzewania i różnicowania się mózgowia. Przykładowo, na ekspresję czynnika wzrostu fibroblastów również wpływa stres. Podwyższony poziom kortykosteroidów lub deksametazonu powoduje zmianę regulacji ekspresji w kilku obszarach mózgu. Efekt ten jest gwałtowny, ale też szybko przemija i prawdopodobnie związany jest z działaniem neuroprotekcyjnym. Mechanizm ten może jednak być u dorosłego osobnika zaburzony. Obserwacje wskazują, że ekspozycja na stres w okresie życia embrionalnego powoduje obniżenie poziomu mRNA FGF-2 w hipokampie w okresie dorosłym. Mechanizm taki może prowadzić do występowania u osobników narażonych na stres w życiu płodowym większej podatności na czynniki niekorzystne w życiu dorosłym [43].

W podsumowaniu można stwierdzić, że niekorzystne wydarzenia życiowe w dzieciństwie (a nawet w okresie prenatalnym) prowadzą do zaburzeń w ekspresji BDNF, co z jednej strony może przyczyniać się do wykształcenia mniejszej rezerwy neuropoznawczej, z drugiej zaś powodować większą podatność na oddziaływania stresowe w okresie późniejszym. Jednak podatność, jak wskazują badania cytowane powyżej, prawdopodobnie może być znacznie modyfikowana zarówno przez leki [44, 45, 46], jak i szereg strategii psychoterapeutycznych przygotowujących do radzenia sobie ze stresem [35]. W jakiejś mierze badania własne prowadzone na gruncie klinicznym potwierdzają spostrzeżenia wypływające z badań podstawowych. Wystarczy przypomnieć cytowaną już pracę Rocamory i wsp. [20] wskazującą na neuroprotekcyjne działanie aktywności fizycznej i odnieść to spostrzeżenie do wyników badań, w których wykazano mniejszą progresję zaburzeń otępiennych przy wyższej aktywności [37]. Pomimo że wyniki badań podstawowych z dużym stopniem prawdopodobieństwa tłumaczą spostrzeżenia kliniczne, trzeba jednak przyznać, że w chwili obecnej nie ma możliwości bezpośredniego ich wykorzystania w praktyce klinicznej. Trudno bowiem

stosować przewlekłe np. środki przeciwdepresyjne, kierując się, jako jedynym wskazaniem, ich potencjalnym działaniem zwiększającym ekspresję BDNF i jej wpływem na neurogenezę i neuroplastyczność [44, 45, 46].

Dysproporcja, która powstała w ciągu ostatnich lat pomiędzy nagromadzeniem w przedmiotach podstawowych wiedzy dotyczącej patogenezy zaburzeń psychicznych a ciągle jeszcze niesatysfakcjonującymi możliwościami terapeutycznymi wróży w najbliższym czasie istotny przełom w leczeniu psychiatrycznym.

### **Стрессовые события в детском возрасте и психические нарушения в преклонном возрасте**

#### **Содержание**

Нейротрофины влияют на процесс формирования мозга, выживание нейронов и пластичность нейрональной сети у взрослого человека. Возможный фактор (гормон) с нейротропными особенностями (Brain-derived neurotrophic factor – BDNF) играют решающую роль в нейрональном механизме ответа на стресс. Измененный ответ BDNF на стрессовые факторы присутствует при многих нейropsychиатрических болезнях. Стрессовые события в ранних периодах детского возраста изменяют экспрессию BDNF в гиппокампе и иных структурах мозга и делают организм более предрасположенным к психическим нарушениям.

### **Nachteilige Erfahrungen aus der Kindheit und psychische Störungen im hohen Alter**

#### **Zusammenfassung**

Neurotrophine beeinflussen den Prozess der Gehirngestaltung, Überleben der Neurone und die Plastizität des Neuronennetzes bei einem Erwachsenen. Der zerebrale neurotrophe Faktor (Hormon) (Brain - derived neurotrophic factor - BDNF) spielt eine Schlüsselrolle im Mechanismus der neuronalen Antwort auf Stress. Eine veränderte Antwort von BDNF auf die Stressfaktoren ist in vielen neuropsychiatrischen Krankheiten anwesend. Ungünstige Faktoren in frühen Phasen der Entwicklung verändern die BDNF - Expression im Hippokampus und anderen Gehirnstrukturen und machen den Organismus auf psychische Störungen mehr anfällig.

### **Les événements défavorables de l'enfance et les troubles psychiques de l'âge âgé**

#### **Résumé**

Les neurotrophines influent sur la formation du cerveau, la survivance des neurones et la plasticité du réseau des neurones des personnes adultes. Le facteur neurotrophique (hormone) (Brain-derived neurotrophic – BDNF) joue le rôle crucial dans le mécanisme de la réponse neurale au stress. La réponse changée de BDNF est présente dans plusieurs maladies neuropsychiatriques. Les facteurs défavorables (événements) de l'enfance changent l'expression de BDNF dans le hippocampe et dans d'autres régions de la cervelle et ils rendent l'organisme plus susceptible aux troubles psychiques.

#### **Piśmiennictwo**

1. Agid O, Shapiro B, Zislin J i in. *Environment and vulnerability to major psychiatric illness; a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 163–172.

2. Heim C, Nemeroff CB. *The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders*. Biol. Psychiatry 1999; 46: 1509–1522.
3. Landowski J. *Depresja jako przewlekły stres*. Dysk. Depr. 2001; 17: 2–6.
4. Roy A. *Early parental separation and adult depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1985; 42: 987–991.
5. Kraaij V, De Wilde EJ. *Negative life events and depressive symptoms in the elderly: a life span perspective*. Aging, Ment. Health 2001; 5: 84–91.
6. Mortimer J.A., Fortier I., Rajaram L., Gauvreau D. *Higher education and socioeconomic status in childhood protect individuals at genetic risk of Alzheimer's disease from expressing symptoms in late life*. Neurobiol. Aging 1998; 19: 4, 215.
7. Bidzan L. *Ekspozycja na czynniki niekorzystne w okresie dzieciństwa a ośpienie typu Alzheimer*. Ann. Acad. Med. Gedan. 1996; 26: 73–79.
8. Bidzan L, Ussorowska D. *Czynniki ryzyka w zespołach ośpiennych pierwotnie zwyrodnieniowych*. Psychiatr. Pol. 1994; 28: 751–758.
9. Bidzan L, Ussorowska D. *Czynniki ryzyka w ośpieniach typu Alzheimer*. Psychiatr. Pol. 1995; 29: 297–306.
10. Bidzan L, Bidzan M. *Wpływ wydarzeń niekorzystnych z okresu dzieciństwa na stopień progresji zaburzeń funkcji poznawczych w starości*. Geront. Pol. 2003; 2: 72–76.
11. Bidzan L, Łapin J, Sołtys K, Turczyński J. *Strata osoby bliskiej a poziom funkcji poznawczych u osób z ośpieniem typu Alzheimer*. Psychiatr. Pol. 2002; 36, 5: 695–702.
12. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ, Schapiro MB. *Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 165–172.
13. Mori E, Hirono N, Yamashita H, Imamura T, Ikejiri Y, Ikeda M, Kitagaki H, Shimomura T, Yoneda Y. *Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 18–24.
14. Żernicki B. *Mózg*. Wrocław: Ossolineum; 1983.
15. Heitzman J. *Zespół pourazowego stresu – kryteria diagnostyczne, zastosowanie kliniczne i orzecznicze*. Psychiatr. Pol. 1995; 29: 751–766.
16. Heim Ch, Owens M. *Znaczenie negatywnych wydarzeń z dzieciństwa w patogenezie depresji*. WPA Bull. Depr. 2001; 5: 3–7.
17. Bidzan L, Sołtys K, Turczyński J, Łapin J. *Rola urazów psychicznych dzieciństwa w rozwoju zaburzeń psychicznych u osób dorosłych*. Roczn. Psychogeriatr. 2002; 5: 37–46.
18. Thoenen H. *Neurotrophins and neuronal plasticity*. Science 1995; 270: 593–598.
19. DiFiglia M. *Excitotoxic injury of the neostriatum: a model for Huntington's disease*. Trends Neurosc. 1990; 13: 286–289.
20. Rocamora N, Welker E, Pascual M, Soriano E. *Upregulation of BDNF mRNA expression in the barrel cortex of adult mice after sensory stimulation*. J. Neurosc. 1996; 16: 4411–4419.
21. Pérez-Navarro E, Alberch J, Neveu I, Arenas E. *BDNF, NT-3 and NT-4/5 differentially regulate the phenotype and prevent degenerative changes of striatal projection neurons after excitotoxicity in vivo*. Neurosc. 1999; 91: 1257–1264.
22. Kokaia Z, Andsberg G, Yan Q, Lindvall O. *Rapid alterations of BDNF protein levels in the rat brain after focal ischemia: evidence for increased synthesis and anterograde axonal transport*. Exp. Neurol. 1998, 154: 289–301.
23. Kume T, Kouchiyama H, Kaneko S, Maeda T, Akaike A, Shimohama S, Kihara T, Kimura J, Wada K, Koizumi S. *BDNF prevents NO mediated glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons*. Brain Res. 1997; 756: 200–204.



24. Huntley GW, Benson DL, Jones EG, Isackson PJ. *Developmental expression of brain derived neurotrophic factor mRNA by neurons of fetal and adult monkey prefrontal cortex*. Brain Res. Dev. Brain. Res. 1992; 70(1): 53–63.
25. Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. *Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats*. J. Neurosci. 2000; 20(18): 7116–7121.
26. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. *Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions*. Biol. Psychiatry 2004; 55(7): 708–714.
27. Schaaf MJ, Workel JO, Lesscher HM, Vreugdenhil E, Oitzl MS, de Kloet E. *Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats*. Brain Res. 2001; 915(2): 227–233.
28. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA. *Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus*. Mol. Psychiatry 2002; 7(6): 609–616.
29. Molteni R, Lipska BK, Weinberger DR, Racagni G, Riva MA. *Developmental and stress-related changes of neurotrophic factor gene expression in an animal model of schizophrenia*. Mol. Psychiatry 2001; 6(3): 285–292.
30. Fumagalli F, Bedogni F, Perez J, Racagni G, Riva MA. *Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress*. Eur. J. Neurosci. 2004; 20(5): 1348–1354.
31. Yan QS, Zheng SZ, Yan SE. *Prenatal cocaine exposure decreases brain-derived neurotrophic factor proteins in the rat brain*. Brain Res. 2004; 1009(1–2): 228–233.
32. Webster MJ, Weickert CS, Herman MM, Kleinman JE. *BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex*. Brain Res. Dev. Brain Res. 2002; 139(2): 139–150.
33. Katoh-Semba R, Semba R, Takeuchi IK, Kato K. *Age-related changes in levels of brain-derived neurotrophic factor in selected brain regions of rats, normal mice and senescence-accelerated mice: a comparison to those of nerve growth factor and neurotrophin-3*. Neurosci. Res. 1998; 31(3): 227–234.
34. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. *Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia*. Mol. Psychiatry 2003; 8(6): 592–610.
35. Scaccianoce S, Del Bianco P, Caricasole A, Nicoletti F, Catalani A. *Relationship between learning, stress and hippocampal brain-derived neurotrophic factor*. Neurosci. 2003; 121(4): 825–828.
36. Marmigere F, Givalois L, Rage F, Arancibia S, Tapia-Arancibia L. *Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats*. Hippocampus 2003; 13(5): 646–655.
37. Bidzan L. *Wpływ niektórych czynników na progresję zmian w otępieniach typu Alzheimer'a i naczyniopochodnych*. Pamiętnik VIII Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego, część trzecia. Jurata 1997, 3–9.
38. Nanda SA, Mack KJ. *Seizures and sensory stimulation result in different patterns of brain derived neurotrophic factor protein expression in the barrel cortex and hippocampus*. Brain Res Mol Brain Res. 2000; 78(1–2): 1–14.
39. Parnpiansil P, Jutapakdeegul N, Chentanez T, Kotchabhakdi N. *Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup*. Neurosci. Lett. 2003; 352(1): 45–48.
40. Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW. *Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus*. Eur. J. Neurosci. 2001; 14(12): 1992–2002.

41. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Schteingart DE. *Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume*. Biol. Psychiatry 2003; 53(3): 233–238.
42. Fujihara H, Sei H, Morita Y, Ueta Y, Morita K. *Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor*. J. Mol. Neurosc. 2003; 21(3): 223–232.
43. Molteni R, Fumagalli F, Magnaghi V, Roceri M, Gennarelli M, Racagni G, Melcangi RC, Riva MA. *Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity*. Brain Res. Brain Res. Rev. 2001; 37(1–3): 249–258.
44. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment*. J. Neurosci. 1995; 15(11): 7539–7547.
45. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. *Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity*. Neuropharmacol. 2002; 43(7): 1173–1179.
46. Roceri M, Molteni R, Fumagalli F, Racagni G, Gennarelli M, Corsini G, Maggio R, Riva M. *Stimulatory role of dopamine on fibroblast growth factor-2 expression in rat striatum*. J. Neurochem. 2001; 76(4): 990–997.

Otrzymano: 6.12.2004

Zrecenzowano: 3.02.2005

Przyjęto do druku: 5.09.2005

Adres: Klinika Psychiatrii Rozwojowej,  
Zaburzeń Psychotycznych  
i Wieku Podeszłego Akademii Medycznej  
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1