

Czy czynnik neurotropowy BDNF może być wskaźnikiem skutecznych oddziaływań rehabilitacyjnych w schizofrenii?

Can brain-derived neurotrophic factor (BDNF) be an indicator of effective rehabilitation interventions in schizophrenia?

Renata Markiewicz¹, Małgorzata Kozioł², Marcin Olajossy³,
Jolanta Masiak⁴

¹Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego UM, Lublin

²Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej UM, Lublin

³II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej UM, Lublin

⁴Samodzielna Pracownia Badań Neurofizjologicznych Katedry Psychiatrii UM, Lublin

Summary

The increasing body of evidence implies that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most common neurotrophin in the nervous system, playing an important role as an effectiveness indicator for rehabilitation interventions in schizophrenia patients. Currently, with the modern laboratory and instrumental diagnostic methods it is possible to diagnose deficits influencing the level of patient's functioning and use them as a basis for establishing individual re-adaptation programs for schizophrenia patients considering various forms of the therapy in different environments. Based on the PubMed and Scopus search tools a review of the available literature was performed and the paper presents current results of studies analyzing a relationship between selected rehabilitation interventions used in schizophrenia patients and changes in BDNF levels (a correlation between BDNF levels and physical activity and EEG Biofeedback therapy). Out of 240 records identified in total, the ones concerning the subject matter of the paper were taken into account. Studies concerning use of the presented method appear to indicate usefulness of BDNF factor in evaluation of effectiveness of implemented rehabilitation interventions in this group of patients. Changes in neurotrophin levels may indicate a synergy of the central and the peripheral nervous system, and high BDNF levels depending on physical activity and a neuromodulating effect of the EEG Biofeedback therapy may indicate their effectiveness. Use of various neurorehabilitation methods may improve the social functioning in schizophrenia patients. Treating BDNF as a biological indicator of those processes may represent an interesting hypothesis.

Słowa klucze: BDNF, aktywność fizyczna, EEG Biofeedback, rehabilitacja psychiatryczna

Key words: BDNF, physical activity, EEG Biofeedback, psychiatric rehabilitation

Wstęp

Schizofrenia jest chorobą psychiczną o wieloczynnikowej patogenezie dotykającą około 1% populacji [1]. W ostrej fazie choroby dominują objawy pozytywne, w okresie po psychotycznym-objawy negatywne. Wymienione symptomy są konsekwencją zaburzeń aktywności różnych obszarów mózgu, głównie okolicy czołowej, skroniowej, struktur limbicznych, środkowych oraz jąder podstawy [1-4]. Dysfunkcje okolicy przedczołowej mają wpływ na procesy związane z pamięcią operacyjną, uwagą, emocjami i funkcjami wykonawczymi [1, 5–8]. Zakłócenia te przekładają się na jakość życia i funkcjonowanie społeczne osób chorych [1, 5, 6, 9–11].

Schizofrenia jako choroba o zmiennym przebiegu wymaga wielokierunkowych oddziaływań rehabilitacyjnych, podstawową formą terapii jest jednak leczenie farmakologiczne [12]. Po ustąpieniu ostrego stanu psychotycznego włączane są wielokierunkowe działania pozafarmakologiczne [12,13]. Charakteryzują się one szerokim zakresem terapeutycznym i uwzględniają aspekt rodzinny, zawodowy, społeczny. Zarówno pierwszy, jak i drugi etap leczenia jest ważny i dzieli on cały proces rehabilitacji na wczesny i późny [12,14]. Proces wczesny ma na celu niwelowanie ostrych objawów choroby, przywracanie zaburzonych związków społecznych, redukcja efektów chroniczności, tzw. defektu i hospitalizmu [12–14]. Okres późny zmierza do kompensacji rozpoznanych dysfunkcji i ustalania zakresu świadczenia pomocy. Uwzględnia on usprawnianie zaburzonych funkcji, zwiększanie aktywności społecznej pacjenta, umożliwianie mu przystosowania zawodowego i rodzinnego. Oba etapy są istotne, a ich zintegrowanie oraz właściwy dobór oddziaływań umożliwia wyrównanie deficytów [14].

Ustalając indywidualny program terapeutyczny pacjenta, należy zaplanować zakres rewalidacji i uwzględnić nie tylko oddziaływania takie jak neurorehabilitacja, psychoedukacja, psychoterapia, aktywność fizyczna i artystyczna, ale również wziąć pod uwagę jego predyspozycje osobowościowe, zainteresowania, czas trwania choroby, liczbę hospitalizacji, sytuację społeczno-zawodową. Tylko tak przygotowany plan umożliwi uzyskanie pozytywnych wyników w całym procesie leczniczo-rehabilitacyjnym [15]. Wyniki te będą widoczne przede wszystkim w codziennym funkcjonowaniu pacjenta, być może potwierdzą je również badania diagnostyczne takie jak: fMRI, PET, spektroskopia, czynnik neurotropowy BDNF.

Opierając się na dostępnych publikacjach i dotychczasowych wynikach badań, w niniejszej pracy podjęto próbę wykazania zależności pomiędzy wybranymi oddziaływaniami rehabilitacyjnymi w grupie pacjentów z rozpoznaną schizofrenią a stężeniem neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego – BDNF. Badawczy charakter pracy uwzględniał zagadnienia związane z wpływem aktywności fizycznej oraz terapią EEG Biofeedback na poziom czynnika neurotropowego BDNF u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii.

BDNF – neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego

Neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) należy do grupy polipeptydów wydzielniczych, tak zwanych neurotrofin. Wspólnie z innymi białkami,

takimi jak czynnik wzrostu i różnicowania neuronów NGF (*nerve growth factor*), neurotrofiny NT/3 i NT/4/5 (białka wspierające tworzenie się synaps) bierze udział w funkcjonowaniu neuronów i wpływa na pracę ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [16–21]. BDNF syntetyzowany jest jako glikozylowany propeptyd (pro-BDNF), który po przetworzeniu w proteolityczny czynnik generowany jest jako nie glikozylowane dojrzałe białko [22–24]. Badania wskazują, że jego najwyższe stężenie występuje w hipokampie, jądrze migdałowatym, korze nowej i mózdzku [23–27], a źródłem są głównie limfocyty T i B, komórki tkanki łącznej i granulocyty [21].

BDNF wiąże się z receptorem kinazy tyrozynowej Trk-B i receptorem p75 [28–29]. Receptor kinazy Trk-B po aktywacji i fosforylacji reszt tyrozynowych aktywuje proces wewnątrzkomórkowej kaskady [30,31] oraz uruchamia czynniki transkrypcyjne, które mają wpływ na życie komórki, jej wzrost i różnicowanie [32,33]. Receptor p75 nie jest dobrze scharakteryzowany i przypuszczalnie stanowi wspólny receptor dla wszystkich neurotrofin. W swoich przemianach nie posiada szlaku kinazy, dlatego jego aktywacja na pewnym poziomie indukuje zjawisko apoptozy i powoduje uwstecznienie transportu [30, 33–35]. Wydawać by się mogło, że receptor p75 jest zbędny, gdyż powoduje negatywne skutki, ale wiele doniesień sugeruje, że jego udział i mechanizm na pewnym etapie promuje wzrost aksonów i powoduje właściwą modulację receptora Trk-B [36–38].

Czynnik BDNF jest zlokalizowany (oprócz układu nerwowego) również w sercu, mięśniach szkieletowych, komórkach mięśni gładkich, płucach, płytkach krwi i fibroblastach [39–42]. Przyczynia się on do rozwoju komórek macierzystych, ich różnicowania, formowania się synaps, regulacji obwodów neuronalnych [27], tworzenia się szlaków pamięciowych [20,23,24,26,27]. Jego synergistyczne oddziaływanie na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy jest bardzo ważne. Jak wskazują badania, czynnik BDNF wpływa na procesy regeneracyjne komórek nerwowych w następstwie takich stanów jak: udar niedokrwienny, stan pourazowy, toksyczne zatrucie [43,44]. W procesach tych bierze udział nie tylko wspomniany receptor Trk-B, ale również czynnik wzrostu i różnicowania się neuronów – NGF. Wiele prac podkreśla zależność pomiędzy nieprawidłowym poziomem czynnika BDNF, dysfunkcją receptora Trk-B, brakiem sygnalizacji BDNF–Trk-B a stanami chorobowymi – depresją, schizofrenią, padaczką, chorobą Alzheimera i Huntingtona [24, 45–49].

Mechanizm i efekty działania neurotrofin w organizmie człowieka przedstawiono na rycinie 1, zamieszczonej w części końcowej artykułu.

BDNF a patofizjologia schizofrenii

Brak jednoznacznego standardu w podejściu do rehabilitacji i monitorowania przebiegu schizofrenii u pacjentów sprawił, że badacze zaczęli poszukiwać parametrów laboratoryjnych. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), jako najbardziej rozpowszechniona neurotrofina w układzie nerwowym, odgrywa ważną rolę w patofizjologii chorób psychicznych, głównie depresji i schizofrenii, lecz jego dokładna rola nadal nie jest do końca wyjaśniona [50]. Wiadomo, że powoduje on zmiany w synapsach w różnych obszarach

mózgu [23–27] oraz że wpływa na funkcjonowanie neuronów, ich różnicowanie i plastyczność synaptyczną. Różnice w zakresie aktywności tego czynnika powodują zaburzenia w obwodach korowych i synaptycznych mózgu, są przyczyną nieprawidłowości w syntezie łańcuchów polipeptydowych białek (translacja) i powodują dysfunkcję neuronalną [1, 51–54].

Badacze podkreślają duże znaczenie GABA, glutamianu i dopaminy w patogenezie schizofrenii [1, 54]. Za istotny uznają wpływ dopaminy, która wytwarzana jest w neuronach dopaminergicznych. Znanych jest osiem szlaków dopaminergicznych, które biorą udział w przekazywaniu pobudzenia na drodze neurotransmisji. Najważniejsze to: szlak nakrywkowo-mezolimbiczny, nakrywkowo-mezokortyczny, nigrostriatalny oraz guzkowo-lejkowy [55].

Dopamina wiąże się z receptorami o odmiennych profilach działania: receptorem D_1 , który działa postsynaptycznie oraz receptorem D_2 , który działa presynaptycznie i postsynaptycznie. W prawidłowych warunkach poziom dopaminy jest niski [56], albowiem wysoki powoduje hamowanie łańcucha oddechowego, tworzenie się wolnych rodników, indukcję procesu samoutleniania [57]. Potwierdza to hipoteza dopaminowa [58], która zakłada, że przyczyn schizofrenii należy upatrywać w: 1) nadaktywności neuronów dopaminergicznych, które poprzez wzmożoną produkcję dopaminy i nadmierną stymulację receptorów D_2 powodują stan psychotyczny (objawy pozytywne); 2) obniżonej aktywności neuronów dopaminergicznych, które powodują zmniejszoną stymulację receptorów D_1 i powodują powstawanie objawów negatywnych (ubytkowych) [58].

Nadmierne wydzielanie dopaminy obserwowane w przypadku schizofrenii wyzwała przemiany biochemiczne, które wpływają na prawidłowe funkcjonowanie komórek. Przemiany te wiążą się z blokowaniem syntezy m-RNA BDNF, która spełnia funkcje ochronne [1, 59–61]. Brak asekuracyjnego wpływu czynnika i jednocześnie zahamowanie jego ekspresji powoduje utratę hydroksylazy tyrozynowej, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu neuronów [60]. Wniosek ten opiera się na badaniach Baqueta i wsp. [62], którzy udowodnili, że myszy, u których nie występuje ekspresja BDNF w śródmózgowiu i tyłomózgowiu, wykazują niższy poziom hydroksylazy i wyraźnie obniżoną ekspresję neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej. Tan i wsp. [63], weryfikując efekt pracy Baqueta i wsp., poddali badaniu grupę osób chorych na schizofrenię, uwzględniając zaburzenia czynności ruchowych oraz ich brak. Z danych, które uzyskali, wynika, że osoby u których występowały zaburzenia ruchowe charakteryzują się niższym poziomem stężenia czynnika BDNF w porównaniu do grupy osób, u których dyskinezy te nie występują. [63]. Wyniki ich badań prawdopodobnie potwierdzają obniżoną ekspresję neuronów dopaminergicznych u osób z zaburzeniami ruchowymi. Inni badacze, Takahasi i wsp. oraz Durany i wsp., oceniali stężenie BDNF w hipokampie i przedniej części zakrętu obręczy. Ich wyniki okazały się jednak rozbieżne. Takahasi ujawnił wyższe stężenia BDNF w analizowanych strukturach, a Durany niższe [1, 64, 65] w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Z kolei Hashimoto i wsp. [66] poddali analizie stężenie BDNF okolicy przedczołowej i stwierdzili istotne jego zmniejszenie w grupie osób chorych na schizofrenię w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Przegląd powyższych prac ujawnia pewną trudność w jednoznacznej interpretacji. Może ona wynikać z wielu

przyczyn – pośmiertnej analizie próbek [1,65], rodzaju oddziaływań rehabilitacyjnych, samego procesu leczenia [67,68].

Na szczególną uwagę zasługuje zagadnienie związane z przebiegiem leczenia. Erikson i wsp. [67] zauważyli, że sama przewlekłość procesu leczenia ma duży wpływ na objętość hipokampa. Jego zmniejszenie, jak twierdzą autorzy, jest często obserwowane u osób leczonych długotrwale lub nieleczonych w ogóle. W takiej sytuacji prawdopodobnie przekłada się to na zmianę stężenia parametrów takich jak BDNF. Wyniki uzyskane przez Eriksona i wsp. mogą być dowodem na to, że istnieje zależność pomiędzy mniejszą objętością mózgu, gęstością dendrytów oraz upośledzoną przebudową morfologiczną i strukturalną.

Wpływ aktywności fizycznej na poziom BDNF u osób z rozpoznaniem schizofrenii

Aktywność fizyczna jest jednym z elementów prawidłowo funkcjonującego organizmu, wpływa na przemianę materii i wywołuje szereg zmian w różnych układach. Zmiany te są uwarunkowane szeregiem przemian biochemicznych, które wynikają z dystrybucji gazomediatorów (NO, CO, H₂S) i reakcji zachodzących pod ich wpływem [69]. Podstawą zmian funkcjonalnych i anatomicznych są procesy związane z neurogenezą, angiogenezą oraz aktywacją obszarów mózgowych związaną z przepływem krwi przez mózg. Sama aktywność ruchowa inicjuje wydzielanie wielu wzrostowych czynników troficznych – neurotrofin: czynnika wzrostu nerwów (NGF), neurotrofin 3 i 4/5 (NT3, NT 4/5) oraz czynnika pochodzenia mózgowego – BDNF. Neurotrofiny te współpracują z receptorami komórkowymi p75NTR i Trk-B i umożliwiają proliferację, migrację i różnicowanie się komórek [19,30].

Neurotropowy czynnik BDNF wykazuje ekspresję w momencie, gdy neurony są aktywne, gdy zachodzą procesy energetyczne i związane z tym zmiany potencjałów. W wyniku tych procesów wytwarzane są neuroprzekaźniki, które ułatwiają przebudowę sieci synaptycznej i umożliwiają tworzenie się nowych odgałęzień. Proces ten jest możliwy wtedy, gdy wystąpi zmiana potencjału czynnościowego uwarunkowana skutecznym pobudzeniem. Komórki nerwowe, w których zmiany nie występują, nie mają możliwości przebudowy i modyfikacji, ich funkcjonowanie staje się ograniczone [22,25,27,32]. Potwierdzają to liczne badania, w tym prace Mattsona i Mennericka i wsp., z których wynika, że brak energetycznych przemian powoduje obniżenie kaskadowych procesów biochemicznych, zahamowanie produkcji neuroprzekaźników oraz ograniczenie syntezy czynnika BDNF. Analiza tych obserwacji pozwala na wyciągnięcie wniosku, że brak przewodzenia w szlakach sygnalizacyjnych ma negatywny wpływ na tworzenie się obwodów neuronalnych [70, 71]. Podobne dane zawierają prace Mabuchi i wsp. [72] i Powersa i wsp. [73]. Wynika z nich, że aktywność komórek mięśniowych i nerwowych poprzez indukcję napływu jonów sodu i wapnia powoduje wzrost transportu elektronów, aktywację procesów metabolicznych, wzmożoną produkcję białek, enzymów, pobudzenie transkrypcji oraz wzrost liczby pęcherzyków zawierających neurotransmitery. Badacze uważają, że wszystkie te procesy gwarantują żywotność komórek, a zwiększona sygnalizacja jest podstawą produkcji

glutaminianu, antyapoptycznego białka Bcl-2, enzymów przeciwutleniających oraz enzymów DNA [72,73].

Cykl przemian biochemicznych aktywowany pod wpływem ćwiczeń fizycznych ogranicza neuronalną degenerację oraz zwiększa produkcję BDNF. Larsson i wsp. [74] podkreślają, że w ograniczeniu zmian ważne są: rodzaj ćwiczeń, czas realizacji oraz wiek osoby poddawanej oddziaływaniom. Aktywność fizyczna uruchamia również wytwarzanie cytokin (glikoprotein sygnalizacyjnych), które produkowane są w wyniku kryzysu energetycznego i mikrouszkodzeń włókien mięśniowych [75,76]. Ich wytwarzanie jest początkiem naprawy i regeneracji komórek mięśniowych oraz inwersją związaną ze spadkiem zasobów glikogenu w mięśniach. W mechanizmie tym biorą udział komórki immunologiczne (neutrofile, makrofagi, cytokiny prozapalne TNF- α i IL- β), które poprzez zaangażowanie czynników wzrostu TGF- β (*transforming growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) oraz IL-6 odbudowują tkankę mięśniową. IL-6 dodatkowo uruchamia zapas energii w wątrobie oraz w tkance tłuszczowej [75].

Dyskusyjne wydaje się określenie rodzaju wysiłku fizycznego. Wielu autorów publikacji podkreśla pozytywny wpływ długotrwałego wysiłku o umiarkowanej intensywności [75]. Autorzy tłumaczą to stabilnym poziomem stymulacji i stałym poziomem regeneracji, który umożliwia tworzenie się szlaków pamięciowych LTP (*long-term potentiation*) utrwalanych systematycznymi wzmocnieniami [76].

Postęp, jaki dokonał się w ostatnim czasie w interesującej nas dziedzinie, pozwala stwierdzić, że na stężenie czynnika mózgowego BDNF ma wpływ również angiogeneza, która wiąże się z aktywnością fizyczną. Proces tworzenia się naczyń krwionośnych przy współdziałaniu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ma duże znaczenie i zależy od wpływu różnych czynników proangiogennych i antyangiogennych [77,78]. W prawidłowych warunkach pomiędzy tymi czynnikami zachowana jest równowaga [75].

Nie ulega wątpliwości, że na współdziałanie ośrodkowych i obwodowych czynników troficznych oddziałuje prawidłowa praca mózgu, która podlega stałej reorganizacji. Zależność ta wynika z dwukierunkowego synergizmu i wiąże się z funkcjonowaniem różnych poziomów układu nerwowego. Poziom pierwszy uruchamia wszystkie biochemiczne procesy w odpowiedzi na bodźce pochodzące ze środowiska. W efekcie następuje aktywizacja szlaku sygnałowego, który w sytuacji utrwalania i wzmacniania powoduje przyswajanie i zapamiętywanie (teoria LTP). Poziom drugi umożliwia wytworzenie na obwodzie VEGF, który po przekroczeniu bariery krew-mózg powoduje wzrost neuronów pod wpływem iryzyny. To z kolei indukuje proliferację i neurogenezę w hipokampie. W całym procesie biorą udział komórki odpornościowe, mięśnie i wątroba. Wywierają one istotny wpływ na mózg, który poprzez przemiany biochemiczne uruchamia produkcję VEGF [76]. Badania ostatnich kilku lat donoszą, że na poziom BDNF wpływa również stres. Wyniki Nelsona wskazują, że uruchamia on szlak HPA (podwzgórze-przysadka-nadnercza) oraz powoduje uwalnianie się glikokortykoidów, głównie kortyzolu. Jego wzrost hamuje sygnalizację związaną z produkcją BDNF i ogranicza tym samym jego ekspresję. Niekorzystny wpływ na ekspresję BDNF wywiera także proces starzenia się, stan chorobowy, nadmierne obciążenie psychospołeczne, brak snu, złe nawyki żywieniowe [79].

Obecnie dostępnych jest niewiele publikacji opisujących związek pomiędzy poziomem BDNF a aktywnością fizyczną wśród osób z rozpoznaniem schizofrenii. Większość publikacji dotyczy analiz tego wpływu w grupach osób z rozpoznaniem choroby Alzheimera, osób w podeszłym wieku, po udarze czy po urazach mózgu. Interesujące wyniki uzyskali Kim i wsp. [80], którzy podjęli próbę takiej analizy w grupie osób z rozpoznaniem schizofrenii. Badaną grupę poddali ćwiczeniom przez okres 12 tygodni, trzy razy w tygodniu, uwzględniając w programie aktywizującym 25 minut wysiłku fizycznego oraz 25 minut wysiłku umiarkowanego (spacer). Analiza ich badań potwierdziła wpływ ćwiczeń fizycznych na wzrost stężenia czynnika BDNF i dodatkowo wykazała dodatnią korelację pomiędzy jego wzrostem a kondycją układu sercowo-naczyniowego badanych.

Badania Kima i wsp. potwierdziły, że prowadzenie oddziaływań aktywizujących ma znaczenie w kompleksowym leczeniu osób z rozpoznaniem schizofrenii i może być ważnym elementem w pozafarmakologicznych oddziaływaniach terapeutycznych [80].

Modulacja fal mózgowych EEG Biofeedback a BDNF

EEG Biofeedback jest terapią związaną z modulacją fal mózgowych opartą na informacjach zwrotnych dotyczących stanu fizjologicznego organizmu. Skuteczność metody potwierdzają badania, które uzasadniają stosowanie tej formy terapii w modelu rehabilitacji psychiatrycznej [81–84]. Z dotychczas przeprowadzonych analiz wynika, że systematycznie realizowane treningi wpływają na aktywność określonych obszarów mózgu [8,49,83,88]. Modulacja fal mózgowych, głównie fali beta1, fali alfa oraz fali SMR, redukuje deficyty poznawcze związane z pamięcią, uwagą oraz funkcjami wykonawczymi [85]. Przywracanie prawidłowej aktywności w miejscach zaburzonych stanowi podstawę terapii EEG Biofeedback. Wiele publikacji potwierdza tę zależność, m.in. prace Trousselarda i wsp. [86] oraz Scheinosta i wsp. [87]. Autorzy uważają, że stabilizacja podwyższonej częstotliwości fali beta obniża poziom lęku i stresu, a więc tego objawu, z którym osoby chore na schizofrenię mają problem [86,87]. [86,87]. Podobne wnioski prezentuje Larsen, który twierdzi, że zastosowanie EEG Biofeedback stanowi pożądany kierunek terapii u osób, które przejawiają negatywną reakcję na farmakoterapię i psychoterapię. Autor uważa, że ten model terapii stanowi dla nich alternatywę, która dobrze prognozuje w całej rehabilitacji [88].

Inni badacze, tacy jak Birbaumer i wsp. oraz Mathiak i wsp., porównują samoregulację EEG Biofeedback do procesu uczenia się i warunkowania instrumentalnego opartego na wzmocnianiu określonych zachowań i nagradzaniu. Autorzy twierdzą, że wspomniane procesy warunkują wzrost zaangażowania układu dopaminergicznego, a tym samym wzrost kodowania szlaku nagrody [89-90].

Interesujące wnioski na podstawie badań prezentuje Rota, który twierdzi, że trening aktywizacji okolicy czołowej prawego dolnego zakrętu mózgu oparty o EEG Biofeedback pozytywnie wpływa na funkcje werbalne. Zauważa on, iż w wyniku prowadzonych treningów następuje wyraźna poprawa w zakresie funkcjonowania 45 obszaru Brodmana, którą potwierdza badanie fMRI [91] Podobny skutek obserwuje także Ruiz który dostrzega pozytywne znaczenie terapii na percepcję emocji przez

osoby z rozpoznaniem schizofrenii oraz Naimijo, który stwierdza dodatni wpływ na funkcje wykonawcze [92-93].

Kierując się opisem Stoeckela i wsp., można stwierdzić, że „właściwie dobrane metody neuroterapeutyczne stanowią warunek usprawnienia funkcji poznawczych i indukowania procesu transformacji funkcji mózgu” [94]. Koush i wsp. [95] podkreślają, że „trening mózgu” to nic innego jak pozytywnie nabyty zwrotny efekt behawioralny, który usprawnia funkcje psychiczne i rozbudowuje sieć funkcjonalną mózgu. Wiele publikacji podkreśla pozytywny wpływ terapii NF na przebieg leczenia. Z badań Yuana i wsp. [96] wynika, że oddziaływania NF powodują usprawnienie funkcjonowania ciała migdałowatego w zakresie odbioru informacji ze wzgórza, podwzgórza, śródmózgowia i płata skroniowego. Przebudowa łączności między obszarami skroniowymi kory a hipokampem i ciałem migdałowatym powoduje transformację również w zakresie wzmocnienia regulacji emocjonalnej i obniżenia objawów schizofrenii. Podobne wyniki prezentuje Gruzelier [97], który akcentuje ten wpływ również na poziom lęku.

Chociaż wiele publikacji weryfikuje pozytywne oddziaływanie terapii EEG Biofeedback na aktywność określonych obszarów mózgu osób chorych psychicznie, to niewiele prac analizuje związek pomiędzy tymi oddziaływaniami a poziomem czynnika BDNF. Zakładając, że układ nerwowy jest plastyczny i zdolny do neuromodulacji [98], a na jego prawidłowe funkcjonowanie ma wpływ synergizm działania dwóch układów generacji fal mózgowych (układ wzgórzowo-korowy, w którym dochodzi do procesów przetwarzania i selekcji bodźców; układ przegrody i hipokampa wraz z płatami czołowymi i wzgórzem, w którym następuje regulacja uwagi, koncentracji i pamięci), to prawdopodobne wydaje się, że związek pomiędzy terapią NF a poziomem czynnika BDNF istnieje. Przemawia za tym połączenie obu tych układów pętlami sprzężeń zwrotnych (pobudzających, hamujących), które współdziałając ze sobą, powodują aktywizację kory mózgowej. Ich prawidłowe funkcjonowanie jest uwarunkowane stabilną regulacją neurofizjologiczną. W sytuacji negatywnego wpływu bodźca homeostaza ta zostaje zaburzona. Przykładem jest stres, który wpływa na struktury oraz funkcje obu tych połączeń. Powoduje on „destabilizację pętli”, a w konsekwencji zmiany w generacji fal mózgowych. Jeżeli zatem dysregulacja stanowi główny problem zaburzeń, to działaniem korygującym jest jej stabilizacja. Neurofeedback oparty na autoregulacyjnych technikach treningowych zwiększa tę stabilność, przywraca wewnętrzną spójność struktur neuroanatomicznych i powoduje tworzenie się nowych obwodów neuronalnych [98–100].

Zastosowanie NF u osób starszych, jak podają Angelakis i wsp. [101] oraz Becerra i wsp. [102], wskazuje na związek pomiędzy warunkowaniem instrumentalnym a aktywnością mózgu. Wzrost częstotliwości rytmu alfa wpływa na funkcje poznawcze badanych, co w przyszłości może być obiecującą techniką ich modulowania i usprawniania. Również Wang i wsp. [103] uzyskali podobne rezultaty, a także potwierdzili poprawę pamięci roboczej wśród takich osób.

Chociaż nie ma prac jednoznacznie wskazujących, że terapia EEG Biofeedback wpływa na zmiany w stężeniu czynnika BDNF, to dotychczasowe badania stanowią podstawę założenia, że istnieje między nimi korelacja. Badania w tym kierunku u pacjentów ze schizofrenią mogą być pomocnym narzędziem weryfikacji przydatności

oznaczania tego parametru jako biomarkera w diagnostyce laboratoryjnej podczas prowadzenia procesu terapeutycznego metodą EEGBiofeedback.

Podsumowanie

Schizofrenia stanowi złożony problem zdrowotny, albowiem jej etiopatogeneza jest wieloczynnikowa. Kompleksowo realizowana terapia usprawnia funkcjonowanie społeczne i poprawia jakość życia pacjentów. Jej podstawą są leczenie farmakologiczne, oddziaływania neurorehabilitacyjne i psychoterapia. Skuteczność rehabilitacji potwierdzają badania naukowe, które obecnie koncentrują się głównie na analizie genów [104–106]. Weryfikacji poddawany jest przede wszystkim polimorfizm genów MAO, COMT oraz czynnik BDNF jako tych, które wpływają na rozwój oraz przebieg procesu chorobowego. Wyniki prac badawczych z tego zakresu są rozbieżne. Norton i wsp. [107] potwierdzają, że geny MAO i COMT mogą ulegać epistazie, co może predysponować do rozwoju schizofrenii, Tybura i wsp. [108] zaś takiego związku nie potwierdzają.

Rozbieżności dotyczą również wpływu polimorfizmu genu czynnika neurotroficznego BDNF i genu COMT. BDNF jako białko neurotransmisji dopaminergicznej oddziałuje na funkcje neurokognitywne. Jego niski poziom regulują głównie leki przeciwpsychotyczne. W sytuacji deficytu enzymu katecholo-O-metylotransferazy (COMT), który uczestniczy w degradacji dopaminy, ujawniają się zaburzenia poznawcze, które w konsekwencji prowadzą do objawów negatywnych w schizofrenii [109]. Możemy zatem wysunąć wniosek, że niski poziom BDNF i obniżony poziom COMT skutkuje zespołem deficytowym w tej jednostce chorobowej [110]

Wniosek ten potwierdza hipoteza monoaminowa (*biogenic amine hypothesis*) mówiąca, że zaburzenia fizjologii i metabolizmu amin biogennych, szczególnie katecholamin (dopaminy, norepinefryny) i indoloamin (serotoniny), mogą być odpowiedzialne za przyczynę i przebieg wielu zaburzeń psychicznych [111].

Niezależnie od wyników prac naukowych z zakresu genetyki psychiatrycznej, potwierdzających w różnych aspektach wieloczynnikową etiopatogenezę schizofrenii, obecnie poszukuje się metod neurorehabilitacyjnych, które po włączeniu do programu oddziaływań umożliwiłyby zwiększenie poziomu funkcjonowania społecznego chorych oraz redukcję występujących deficytów.

Istnieje wiele interesujących oddziaływań terapeutycznych, wśród nich pozytywny neuromodulacyjny efekt aktywności fizycznej i terapia EEG Biofeedback. W poszukiwaniu laboratoryjnych biomarkerów do oceny ich skuteczności ważny wydaje się neurotroficzny czynnik BDNF. Dotychczasowe badania sugerują, że jego stężenie stanowi wskaźnik synergizmu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [76]. W wielu pracach opisywany jest związek między poziomem czynnika BDNF i schizofrenią świadczący o funkcjonowaniu obwodów neuronalnych [60, 64–66], trudno jednak o doniesienia jednoznacznie pokazujące, jaka jest bezpośrednia korelacja pomiędzy rodzajem prowadzonej terapii EEG Biofeedback a jego wzrostem. Stosowne badania niewątpliwie poszerzą wiedzę w tym zakresie. Wydaje się zatem uzasadnione poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy wybrane oddziaływania rehabilitacyjne w schizofrenii mają wpływ na poziom czynnika BDNF. Kierując się prawem Webera,

które zakłada, że wielkość reakcji zależy od wielokrotnej zmiany sygnału wyjściowego, przypuszczalnie jest to możliwe [112].

Piśmiennictwo

1. Favvali G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong A, Daskalakis ZJ. *The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia*. J.Psychiatr. Res. 2012; 46: 1–11.
2. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Hasegawa T, Kanahara N. *Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia*. Prog. Neuro.-Psychoph. 2011; (35): 1836–1840.
3. Weinberger DR. *Schizophrenia and the frontal lobe*. Trends Neurosci. 1988; 11: 367–370.
4. Harvey PD, Koren D, Rechenberg A, Bowie CR. *Negative symptoms and cognitive deficits what is the nature of their relationship?* Schizophrenia Bull. 2006; 32: 250–258.
5. Dickerson F, Boronow J, Ringel N, Parente F. *Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up*. Schizophr. Res. 1999; 37: 13–20.
6. Reichenberg A. *The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia*. Dialogues Clin Neurosci. 2010; 12: 383–392.
7. Green MF. *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* Am. J. Psychiat. 1996; 153: 321–330.
8. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P i wsp. *Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia*. Biol Psychiatry. 2001; 49(10): 811–823.
9. Stahl SM, Buckley PF. *Negative symptoms of schizophrenia: A problem that will not go away*. Acta Psychiat. Scand. 2007; 115: 4–11.
10. Andreasen NC. *Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability*. Arch. Gen. Psychiat. 1982; 39: 784–788.
11. Karakuła H. *Poszukiwanie wskaźników genetycznej podatności na schizofrenię*. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna, Lublin; 2007.
12. Cechnicki A. *Rehabilitacja psychiatryczna – cele i metody*. Psychiatria w Praktyce Klinicznej, Via Medica. 2009; 2(1): 41–54.
13. Meder J. *Aktywny udział pacjentów w leczeniu farmakologicznym*. Warszawa; 1995.
14. Kabanow M, Wołowik G. *Rehabilitacja chorych psychicznie*. Warszawa: PZWL; 1974.
15. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/opieka-psychiatryczna/>.
16. Traczyk W. *Diagnostyka czynnościowa człowieka*. Warszawa: PZWL; 1999.
17. Konturek S. *Fizjologia człowieka, t. IV: Neurofizjologia*. Kraków: Wydawnictwo UJ; 1998.
18. Nolte J. *Mózg człowieka*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2011.
19. Chao DL, Ma L, Shen K. *Transient cell-cell interactions in neural circuit formation*. Nat. Rev. Neurosci. 2009; 10: 262–271.
20. Lu Y, Christian K, Lu B. *BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory?* Neurobiol. Learn. Mem. 2008; 89(3): 312–323.
21. Kalinowska-Lyszczarz A. *Neutrophins, cognition and multiple sclerosis*. Neuropsychiatry i Neuropsychologia. 2012; 7(2): 51–56.

22. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG i wsp. *Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor*. J. Biol. Chem. 2001; 276(16): 12660–12666.
23. Lessmann V, Gottmann K, Malsangio M. *Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects*. Prog. Neurobiol. 2003; 69(5): 341–374.
24. Lu B, Pang PT, Woo NH. *The yin and yang of neurotrophin action*. Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6(8): 603–614.
25. Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA. *Neurotrophins: Structural relatedness and receptor interactions*. Philos. T. R. Soc. B. 1991; 29:331(1261): 255–258.
26. Moretto G, Xu RY, Walker DG, Kim SU. *Co-expression of mRNA for neurotrophic factors in human neurons and glial cells in culture*. J. Neuropath. Exp. Neur. 1994; 53(1): 78–85.
27. Park H, Poo MM. *Neurotrophin regulation of neural circuit development and function*. Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14(1): 7–23.
28. Barbacid M. *Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors*. Ann. NY Acad. Sci. 1995; 766: 442–458.
29. Chao M, Casaccia-Bonnel P, Carter B. *Neurotrophin receptors: Mediators of life and death*. Brain Res. Rev. 1998; 26(2–3): 295–301.
30. Kaplan DR, Miller FD. *Neurotrophin signal transduction in the nervous system*. Curr. Opin. Neurobiol. 2000; 10(3): 381–391.
31. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R. *Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: Gene structures, distributions and chromosomal localizations*. Genomics. 1991; 10(3): 558–568.
32. Huang EJ, Reichardt LT. *Neurotrophins: Roles in neuronal development and function*. Annu. Rev. Neurosci. 2001; 24: 677–736.
33. Curtis R, Adryan KM, Stark JL, Park JS, Compton DL, Weskamp G i wsp. *Differential role of the low affinity neurotrophin receptor (p75) in retrograde axonal transport of the neurotrophin*. Neuron. 1995; 14(6): 1201–1211.
34. Michaelsen K, Zagrebelsky M, Berndt-Huch J, Polack M. *Neurotrophin receptors TrkB, TrkA and p75NTR cooperate in modulating both functional and structural plasticity in mature hippocampal neurons*. Eur. J. Neurosci. 2010; 32(11): 1854–1865.
35. Bibel M, Barde YA. *Neurotrophins: Key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system*. Gene. Dev. 2000; 14(23): 2919–2937.
36. Geetha T, Jiang J, Wooten MW. *Lysine 63 polyubiquitination on the nerve growth factor receptor TrkA directs internalization and signaling*. Mol. Cell. 2005; 20(2): 301–312.
37. Bentley CA, Lee KF. *p75 is important for axon growth and Schwann cell migration during development*. J. Neurosci. 2000; 20(20): 7706–7715.
38. Harrison SM, Jones ME, Uecker S, Albers KM, Kudrycki KE, Davis BM. *Levels of nerve growth factor and neurotrophin-3 are affected differentially by the presence of p75 in sympathetic neurons in vivo*. J. Comp. Neurol. 2000; 424(1): 99–110.
39. Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M i wsp. *Multiple promoters direct tissue-specific expression of the BDNF gene*. Neuron. 1993; 10(3): 475–489.
40. Yamamoto H, Gurney ME. *Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor*. J. Neurosci. 1990; 10(11): 3469–3478.
41. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway*. Arterioscl. Throm. Vas. 2012; 32(8): 1902–1909.

42. Garcés MF, Sanchez E, Torres-Sierra AL, Ruiz-Parra AI, Angel-Müller E, Alzate JP i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor is expressed in rat and human placenta and its serum levels are similarly regulated throughout pregnancy in both species*. Clin Endocrinol. 2014; 81(4): 141–151.
43. Pantazis NJ, Zaheer A, Dai D, Zaheer S, Green SH, Lim R. *Transfection of C6 glioma cells with glia maturation factor upregulates brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor: Trophic effects and protection against ethanol toxicity in cerebellar granule cells*. Brain Res. 2000; 865(1): 59–76.
44. Tabakman R, Lecht S, Sephanova S, Arien-Zakay H, Lazarovici P. *Interactions between the cells of the immune and nervous system: Neurotrophins as neuroprotection mediators in CNS injury*. Prog. Brain Res. 2004; 146: 387–401.
45. Villoslada P, Genain CP. *Role of nerve growth factor and other trophic factors in brain inflammation*. Prog. Brain Res. 2004; 146: 403–414.
46. Goldstein B, Young LT. *Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder focus on BDNF inflammatory markers and endothelial function*. Curr. Psychiat. Rep. 2013; 15(12): 425.
47. Harte-Hargrove LC, Maclusky NJ, Scharfman HE. *Brain-derived neurotrophic factor-estrogen interactions in the hippocampal mossy fiber pathway: Implications for normal brain function and disease*. Neuroscience. 2013; 3(239): 46–66.
48. Xiong P, Zeng Y, Wu Q, Han Huang DX, Zainal H, Xu X i wsp. *Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: A preliminary exploration*. J. Clin. Psychiat. 2014; 75(8): 794–801.
49. Ninan I. *Synaptic regulation of affective behaviors*. Neuropharmacology. 2014; 76: 684–695.
50. Martinowich K, Lu B. *Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders*. Neuropsychopharmacol. 2008; 33(1): 73–83.
51. Pezawas I, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE i wsp. *The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology*. J. Neurosci. 2004; 24(45): 10099–10102.
52. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S i wsp. *Cleavage of pro BDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity*. Science. 2004; 306(5695): 487–491.
53. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. *Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the developmental model*. Mol. Psychiatr. 2000; 5(6): 594–603.
54. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. *Cortical inhibitory neurons and schizophrenia*. Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6(4): 312–324.
55. Girault JA, Greengard P. *The neurobiology of dopamine signaling*. Arch. Neurol.-Chicago. 2004; 6: 641–644.
56. Eisworth JD, Roth RH. *Dopamine synthesis, uptake, metabolism and receptors: Relevance to gene therapy of Parkinson's disease*. Exp. Neurol. 1997; 144: 4–9.
57. Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Ogawa N. *Quinone formation as dopaminergic neuron-specific oxidative stress in the parkinsonism*. Acta Med. Okayama. 2004; 58: 221–233.
58. Abi-Dargham A. *Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence*. Int. J. Neuropsychoph. 2004; 7(1): S1–S5.
59. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP i wsp. *BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra*. Nature. 1991; 350(6315): 230–232.
60. Sauer H, Fischer W, Nikkhah G, Wiegand SJ, Brundin P, Lindsay RM i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor enhances function rather than survival of intra-striatal dopamine cell-rich grafts*. Brain Res. 1993; 626(1–2): 37–44.

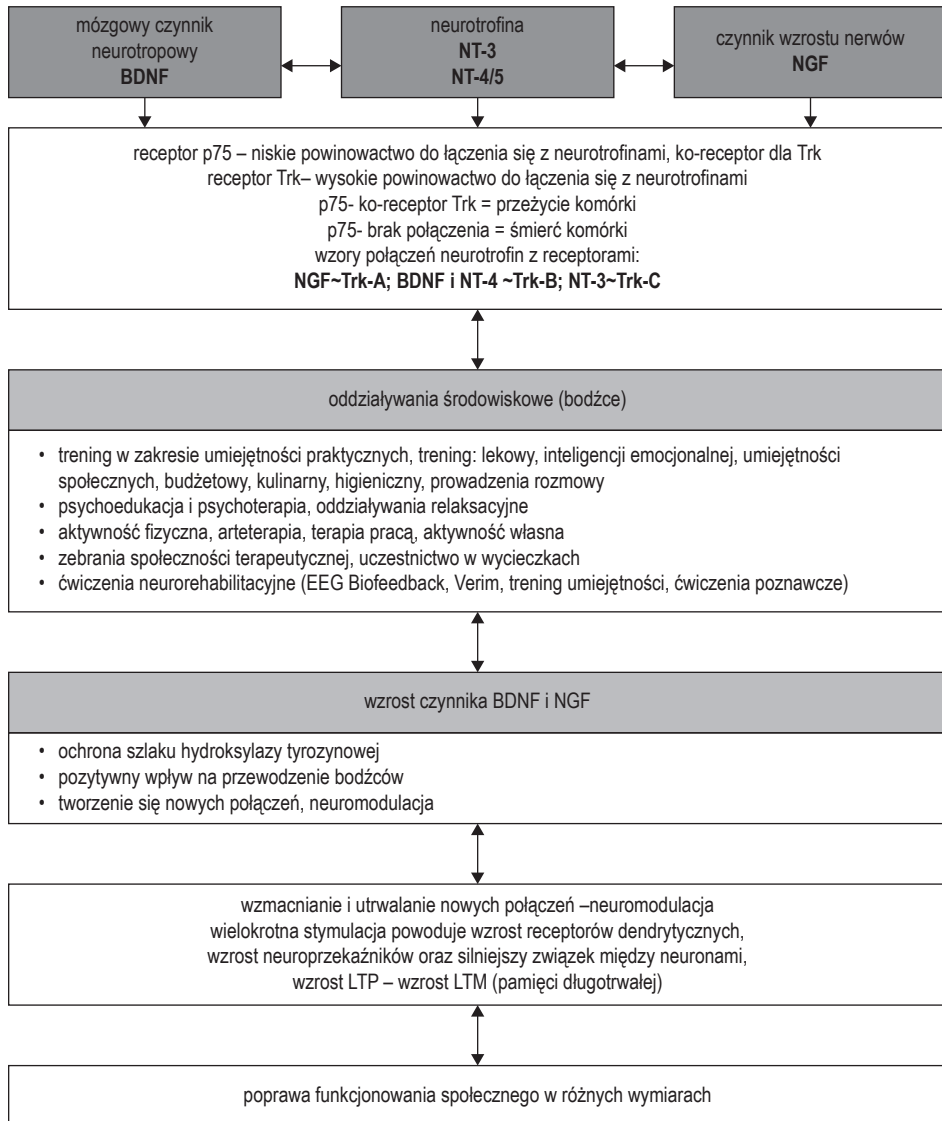
61. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. *Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia*. Mol. Psychiatr. 2003; 8(6): 592–610.
62. Baquet ZC, Bickford PC, Jones KR. *Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta*. J. Neurosci. 2005; 25(26): 6251–6259.
63. Tan YI, Zhou DF, Zhang XY. *Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements*. Schizophr. Res. 2005; 74 (2–3): 263–270.
64. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K i wsp. *Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients*. Mol. Psychiatr. 2000; 5(3): 293–300.
65. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses*. Schizophr. Res. 2001; 52(1–2): 79–86.
66. Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, Xu B, Monteggia LM, Pierri JN i wsp. *Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia*. J. Neurosci. 2005; 25(2): 372–383.
67. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor is related with age related decline in hippocampal*. J. Neurosci. 2010; 30(15): 5368–5375.
68. Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A, González-Gómez C, Mosquera F i wsp. *Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients*. Schizophr. Res. 2006; 86(1–3): 321–322.
69. Wang JF, Li Y, Song JN, Pang HG. *Role of hydrogen sulfide in secondary neuronal injury*. Neurochem. Int. 2014; 64: 37–47.
70. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. *BDNF and 5-HT: A dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders*. Trends Neurosci. 2004; 27(10): 589–594.
71. Mennerick S, Zorumski CF. *Neural activity and survival in the developing nervous system*. Mol. Neurobiol. 2000; 22(1–3): 41–54.
72. Mabuchi T, Kitagawa K, Kuwabara K, Takasawa K, Ohtsuki T, Xia Z i wsp. *Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in hippocampal neurons as a protective response after exposure to glutamate in vitro and ischemia in vivo*. J. Neurosci. 2001; 21(23): 9204–9213.
73. Powers SK, Jackson MJ. *Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production*. Physiol. Rev. 2008; 88(4): 1243–1276.
74. Larsson E, Nanobashvili H, Kokaia Z, Lindvall O. *Evidence for neuroprotective effect of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats*. J. Cerebr. Blood F. Met. 1999; 19(11): 1220–1228.
75. Zembroń-Łacny A, Ostapiuk-Karolczuk J. *Udział cytokin w metabolizmie mięśni szkieletowych*. Sport Wyczynowy. 2008; 10–12: 526–528.
76. Ziemia A. *Rola aktywności ruchowej w zapobieganiu zaburzeniom poznawczym*. Aktualności Neurologiczne. 2014; 14(3): 175–180.
77. King A, Balaji S, Keswani SG, Crombleholme TM. *The role of stem cells in wound angiogenesis*. Advances in Wound Care. 2014; 3: 614–625.
78. Zielonka TM. *Angiogeneza – część I. Mechanizm powstawania nowych naczyń krwionośnych*. Alergia Astma Immunologia – przegląd kliniczny. 2003; 8: 169–174.

79. Nelson DH. *Regulation of glucocorticoid release*. Am. J. Med. 1972; 53(5): 590–594.
80. Kim HJ, Song BK, So B, Lee O, Song W, Kim Y. *Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 week of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study*. Psychiat. Res. 2014; 220(3): 792–796.
81. Hammond D. *What is Neurofeedback*. Journal of Neurotherapy 2006; 10(4): 25–36.
82. Fovet T, Jardri R, Linden D. *Current issues in the use of fMRI-Based Neurofeedback to relieve psychiatric symptoms*. Curr. Pharm. Design. 2015; 21(23): 3384–3394.
83. Yucha C, Mantgomery D. *Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback*. Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback; 2008.
84. Coben R, Linden M, Myers TE. *Neurofeedback for autistic spectrum disorder: A review of the literature*. Appl. Psychophys. Biof. 2012; 35(1): 83–105.
85. Cantor DS, Stevens E. *QEEG correlates of auditory-visual entrainment treatment efficacy of refractory depression*. Journal of Neurotherapy 2009; 13(2): 100–108.
86. Trousselard M, Canini F, Claverie D, Cungi C, Putois B, Franck N. *Cardiac coherence training to reduce anxiety in remitted schizophrenia, a pilot study*. Appl. Psychophys. Biof. 2016; 41(1): 61–69.
87. Scheinost D, Stoica T, Saksa J, Papademetris X, Constable RT, Pittenger C i wsp. *Orbitofrontal cortex neurofeedback produces lasting changes in contamination anxiety and resting-state connectivity*. Transl. Psychiat. 2013; 30(3): 250.
88. Larsen S, Sherlin L. *Neurofeedback: An emerging technology for treating central nervous system dysregulation*. Psychiat. Clin. N. Am. 2013; 36(1): 163–168.
89. Birbaumer N, Ruiz S, Sitaram R. *Learned regulation of brain metabolism*. Trends Cogn. Sci. 2013; 17(6): 295–302.
90. Mathiak KA, Koush Y, Dyck M, Gaber TJ, Alawi E, Zepf FD i wsp. *Social reinforcement can regulate localized brain activity*. Eur. Arch. Psy. Clin. N. 2010; 260(2): 132–136.
91. Rota G, Sitaram R, Veit R, Erb M, Weiskopf N, Dogil G i wsp. *Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: The right inferior frontal gyrus and linguistic processing*. Hum. Brain Mapp. 2009; 30(5): 1605–1614.
92. Ruiz S, Lee S, Soekadar SR, Caria A, Veit R, Kircher T i wsp. *Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia*. Hum. Brain Mapp. 2013; 34(1): 200–212.
93. Naimijoo P, Rezaei O, Feizzadeh Z. *Neurofeedback training in schizophrenia: A study on executive functioning*. European Online Journal of Natural and Social Sciences. 2015; 4(1): 106–116.
94. Stoeckel L, Garrison K, Ghosh S, Wighton P, Hanlon CA, Gilman JM i wsp. *Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development*. Neuroimage – Clin. 2014; 5: 245–255.
95. Koush Y, Rosa MJ, Robineau F, Heinen K, Rieger SW, Weiskopf N i wsp. *Connectivity-based neurofeedback: Dynamic causal modeling for real-time fMRI*. Neuroimage. 2013; 1(81): 422–430.
96. Yuan H, Young KD, Phillips R, Zotev V, Misaki M, Bodurka J. *Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression*. Brain Connectivity 2014; 4(9): 690–701.
97. Gruzelier J. *A theory of alpha/theta neurofeedback, creative performance enhancement, long distance functional connectivity and psychological integration*. Cogn. Process. 2009; 10: 101–109.
98. Raudzisz D. *Biofeedback*. Praca magisterska, Politechnika Opolska, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Opole; 2009.

99. Smyk K, Smyk K. *Teoria i praktyka terapii neurofeedback*. Materiały szkoleniowe Ośrodka Kształcenia Medycznego AKSON; 2015.
100. Othmer S, Othmer SF, Kaiser DA, Putman J. *Endogenous neuromodulation at infraslow frequencies*. *Semin.Pediatr. Neurol.* 2013; 20(4): 246–260.
101. Angelakis E, Stathopoulou S, Frymiare JL, Green DL, Lubar JF, Kounios J. *EEG neurofeedback: A brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly*. *Clin. Neuropsychol.* 2007; 21(1): 110–129.
102. Becerra J, Fernández T, Roca-Stappung M, Diaz-Comas L, Galan L, Bosch J i wsp. *Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder*. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 28(2): 357–367.
103. Wang JR, Hsieh S. *Neurofeedback training improves attention and working memory performance*. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124(12): 2406–2420.
104. Mak M, Samochowiec J, Tybura P, Bienkowski P, Karakiewicz B, Zaremba Pechmann L i wsp. *The efficacy of cognitive rehabilitation with RehaComprogramme in schizophrenia patients*. *Ann. Agr. Env. Med.* 2013;20(1): 77–81.
105. Bosia M, Bechi M, Marino E, Anselmetti S, Poletti S, Cocchi F i wsp. *Influence of catechol-o-methyltransferase Val158Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia*. *Neurosci. Lett.* 2007;417(3): 271–274.
106. Cavallaro R, Anselmetti S, Poletti S, Bechi M, Ermoli E, Cocchi F i wsp. *Computer-aided neurocognitive remediation as an enhancing strategy for schizophrenia rehabilitation*. *Psychiat. Res.* 2009; 169(3): 191–196.
107. Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R i wsp. *Schizophrenia and functional polymorphism in the MAOA and COMT genes: No evidence for association or epistasis*. *Am.J. Med.Genet.* 2002;114: 491–496.
108. Tybura P, Grzywacz A, Syrek S, Parus M, Samochowiec J. *Związki funkcjonalnych polimorfizmów genów kluczowych enzymów w metabolizmie amin biogennych z występowaniem schizofrenii paranoidalnej oraz ich wpływ na wyniki w PASS pod wpływem leczenia przeciwpsychotycznego*. *Psychiatr. Pol.* 2006;40(5): 913–923.
109. Li W, Kou C, Yu Y, Sun S, Zhang X, Kosten TR i wsp. *Association of catechol-o-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and negative symptoms in a Chinese population*. *Am. J. Med. Genet. B.*2012; 4: 370–375.
110. Pełka-Wysiecka J, Wroński M, Jasiewicz A, Grzywacz A, Tybura P, Kucharska-Mazur J i wsp. *BDNF RS 6265 polymorphism and COMT 4680 rs polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample*. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65(5): 1185–1193.
111. Łoza B, Czernikiewicz A. *Amerykański słownik psychiatryczny*. Wrocław: Elsevier Urban &Partner; 2003.
112. Bosia C, Osella M, Baroudi M, Corà D, Caselle M. *Gene autoregulation via intronic microRNAs and its functions*. *BMC Syst. Biol.*2012;6:131.

Adres: Renata Markiewicz
Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego UM w Lublinie
20-124 Lublin, ul. Szkolna 18

Otrzymano: 29.11.2016
Zrecenzowano: 4.06.2017
Otrzymano po poprawie: 9.06.2017
Przyjęto do druku: 24.07.2017



Źródło: opracowano na podstawie [30, 100, 103, 104].

Rycina 1. Mechanizm działania neurotrofin w organizmie człowieka