

Plastyczność mózgowia w praktyce foniatrycznej i neurologopedycznej

Plasticity of the brain in phoniatics and neurologopedic practice

Andrzej Obrębowski

Katedra i Klinika Foniatrii i Audiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Plastyczność mózgowia polega na trwałym przekształceniu czynnościowym zachodzącym w sieci neuronalnej, warunkującym jego zdolność do zmienności, samonaprawy, adaptacji, uczenia się i pamięci. Podstawą plastyczności w ośrodkowym układzie nerwowym jest reorganizacja synaps poprzez zmianę siły ich oddziaływania, synaptogenezę i modulowanie ilości oraz jakości neuroprzekaźników. Plastyczność mózgowia stanowi racjonalną neurofizjologiczną podstawę do postępowania usprawniającego mającego na celu naprawę i kompensację uszkodzeń układu nerwowego.

Słowa kluczowe: synapsy, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, mechanizm molekularny, neurogeneza, synaptogeneza, rehabilitacja.

Abstract

Plasticity of the brain means permanent functional transformation in the neuronal network which determines its capacity for self-repair, adaptation, learning and memory. The foundation of the plasticity in the central nervous system is reorganization of the synapses by changing of their strength of activity, synaptogenesis, modulating quantity and quality of neurotransmitters. Plasticity of the brain creates the neurophysiological basis to improve proceeding, which leads to repair and compensation of the damaged nervous system.

Key words: synapses, long-term potentiation, molecular mechanism, neurogenesis, synaptogenesis, rehabilitation.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2013; 1: 1–5)

Połączenia pomiędzy neuronami – synapsy

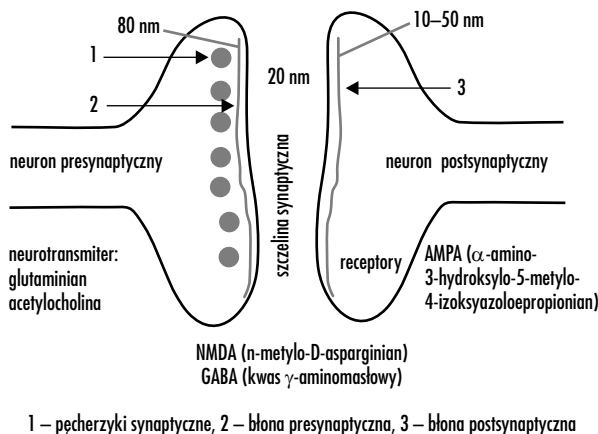
Układ nerwowy integrujący i sterujący ludzkim organizmem pod względem strukturalnym jest siecią wzajemnie ze sobą połączonych neuronów pracujących w środowisku tkanki gwałowej, tkanki łącznej, naczyń krwionośnych i płynu pozakomórkowego.

W neurobiologii przez wiele lat przyjmowano bez zastrzeżeń twierdzenie Santiago Ramona y Cajala, że u osoby dorosłej osiągnięta rozwojowo struktura układu nerwowego jest niezmienna i nie podlega zjawiskom regeneracji. Ten znakomity badacz układu nerwowego stworzył koncepcję synaptycznej budowy układu nerwowego. Dotychczas sądzono bowiem, że w sieci neuronalnej neurony łączą się ze sobą w sposób ciągły.

Połączenia pomiędzy neuronami Charles Sherrington nazwał synapsami [1]. Przypuszcza się, że w mózgowiu człowieka znajduje się 10^{14} synaps, a w 1 mm^3 kory mózgowej około 1 mld synaps [1].

Zadaniem synaps jest przenoszenie impulsu nerwowego w sieci neuronalnej. Wyróżnia się synapsy elektryczne i chemiczne. Synapsy elektryczne zwane szczelinowymi przekazują impuls nerwowy bezpośrednio z neuronu na neuron, przy czym ulega on niewielkiemu osłabieniu ze względu na mały opór elektryczny błony komórkowej neuronu w miejscu synaptycznym. Występują one w zwiększonej liczbie w okresie rozwoju mózgowia. Synapsy elektryczne szybciej niż chemiczne przenoszą impulsy, chociaż są mniej podatne na wpływy regulujące i modyfikujące ich czynność.





Ryc. 1. Schemat budowy synapsy chemicznej

W synapsach chemicznych dochodzi do transmisji synaptycznej, w której stan czynny z neuronu presynaptycznego przenoszony jest na neuron postsynaptyczny za pośrednictwem związków chemicznych zwanych neurotransmiterami. Każda synapsa chemiczna składa się więc z błony presynaptycznej neuronu przekazującego informację, szczeliny synaptycznej i błony postsynaptycznej neuronu przyjmującego informację. Neuroprzebieżniki zależnie od receptorów mogą dawać efekt pobudzający lub hamujący (ryc. 1.). Najważniejszym neuroprzebieżnikiem w synapsach pobudzających jest kwas glutaminowy (glutaminian) wydzielany do szczeliny synaptycznej przez pęcherzyki synaptyczne zakończenia neuronu presynaptycznego. W błonie postsynaptycznej znajdują się cztery receptory tego neuroprzebieżnika, z których najważniejsze w synapsach pobudzających to:

1) receptory typu AMPA (α -amino-3 hydroksy-5 metylo-4-izoksyazolopropionian), jonotropowe, otwierające kanały sodowo-wapniowe i umożliwiające szybkie przewodzenie w mózgowiu impulsów nerwowych;

2) receptory typu NMDA (n-metylo-D-asparaginian) wpływające na główny kanał wapniowy, charakteryzujące się powolną i długotrwałą odpowiedzią.

Do pozostałych zalicza się receptor kainianowy otwierający kanał sodowo-potasowy i receptory metabotropowe. W rozwoju osobniczym zmienia się dominacja tych receptorów. O ile po urodzeniu i w wieku rozwojowym działają przede wszystkim receptory NMDA, to u osobników dorosłych przeważają receptory AMPA, których liczba zwiększa się wraz ze starzeniem się.

W synapsach hamujących neurotransmiterem jest kwas γ -aminomasłowy (GABA), który uczynniając swój receptor jonotropowy, otwiera kanał chlorkowy.

Plastyczność mózgowia

W 1948 roku Jerzy Konorski wykazał, że komórki nerwowe reagują na bodźce pobudliwością wyrażającą się

krótkotrwałym uczynieniem synaps i plastycznością, tj. trwałym przekształceniem czynnościowym [2, 3]. Dzięki plastyczności dochodzi do wypracowania nowych możliwości reagowania na bodźce środowiskowe lub na informacje pochodzące z ognisk uszkodzenia układu nerwowego.

Jeśli zasadniczy wzorec połączeń w ośrodkowym układzie nerwowym rozwija się w ontogenezie, opierając się na kodzie genetycznym, to obwody neuronalne modyfikują się dzięki plastyczności. Neuroplastyczność ośrodkowego układu nerwowego warunkuje jego zdolność do adaptacji, zmienności, samonaprawy, uczenia się i pamięci [1].

Podstawą mechanizmów różnych form plastyczności (rozwojowej, kompensacyjnej po uszkodzeniach, związanej z uczeniem się i pamięcią) jest zmiana liczby połączeń synaptycznych i siły ich oddziaływania. Zmiany plastyczne powodują trwałą modyfikację czynnościowej organizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem bodźców. Poprzez trwałe zmiany w strukturach biochemicznych i morfologicznych neuronów i ich synaps organizm nabywa zdolność reagowania na bodźce środowiskowe na nowe sposoby, które w ośrodkowym układzie nerwowym przechowywane są jako ślady pamięciowe [4].

Według Kossut [5] do wzmocnienia połączeń pomiędzy neuronami dochodzi przez zwiększenie liczby synaps oraz zwiększenie sprawności synaps już działających poprzez następujące mechanizmy: funkcjonalny (usunięcie wpływów hamujących), biochemiczny (zwiększenie ilości transmittera), dystrybucyjny (zmiana miejsca połączenia synaptycznego na neuronie postsynaptycznym) i strukturalny (zmiana wielkości i kształtu elementów synaptycznych).

Mechanizm plastyczności polegającej na modulacji siły i liczby połączeń synaptycznych tłumaczy reguła Hebb'a, według której przekaznictwo synaptyczne ulega wzmocnieniu, jeżeli neurony połączone synapsą pobudzone są jednocześnie [6]. Powtarzające się pobudzenia neuronu postsynaptycznego wzбудzające potencjał czynnościowy prowadzą poprzez zmiany biochemiczne i anatomiczne do wzmocnienia połączenia synaptycznego. Dzięki plastyczności zwiększa się przepływ informacji w sieciach neuronalnych.

W 1973 roku Bliss i Lomo opisali w hipokampie królika zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long time potentiation* – LTP) polegające na zwiększaniu amplitudy postsynaptycznego potencjału pobudzeniowego w następstwie silnego pobudzenia neuronu presynaptycznego skojarzonego z powtarzaniem pobudzeniem neuronu postsynaptycznego [7]. Słabe pobudzenia, bodźce podprogowe prowadzą natomiast do długotrwałego osłabienia synaptycznego (*long time depression* – LTD). Zjawisko LTP wykryto we wszystkich strukturach mózgowia i według Kossut [1] można „traktować je za model interakcji komórkowych i przemian molekularnych zachodzących podczas uczenia się”.



Istotne znaczenie w przestrajaniu obwodów neuronalnych kory mózgowej ma wykrycie przez Hessa i wsp. długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w połączeniach kojarzeniowych kory pod wpływem uczenia się [8]. Mechanizm molekularny długotrwałego wzmocnienia synaptycznego można wyjaśnić dwoma procesami prowadzącymi do zwiększenia wrażliwości neuronu postsynaptycznego na neuroprzebieżnik poprzez zwiększenie liczby czynnych receptorów i uwalniania większej ilości neuroprzebieżnika przez zakończenie presynaptyczne [4].

Pobudzenie neuronu presynaptycznego uwalnia do szczeliny synaptycznej glutaminian, który wiążąc się z czynnymi receptorami AMPA, powoduje wstępną depolaryzację błony komórkowej zakończenia postsynaptycznego, dzięki czemu zostaje otwarty blokowany przez jony magnezu kanał jonowy receptora NMDA dla jonów sodu i wapnia. Napływ jonów wapnia aktywizuje w neuronie postsynaptycznym kalpainę, która przekształca strukturę białka włóknistego fodryny, dzięki czemu zostają odblokowane nieczynne receptory AMPA. Powtarzające się pobudzenia zwiększają liczbę tych receptorów [4, 9]. Jony wapnia aktywizują także syntezę tlenu azotu. Powstający tlenek azotu wnika przez szczelinę synaptyczną do zakończenia presynaptycznego i stymuluje syntezę oraz wydzielanie przez pęcherzyki synaptyczne glutaminianu (ryc. 2.).

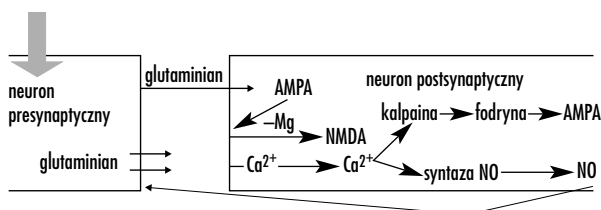
Tlenek azotu, przenoszący informację neuronu postsynaptycznego na neuron presynaptyczny, nazywany jest wstępnym przebieżnikiem plastyczności [6].

Uważa się, że receptor NMDA jest niezbędny do wywołania długotrwałego zarówno wzmocnienia, jak i osłabienia synaptycznego [1].

Przypuszcza się, że w plastyczności mózgowia pewną rolę odgrywa macierz zewnątrzkomórkowa. Przemawia za tym obserwowana lokalna proteoliza, dzięki której powiększa się przestrzeń pomiędzy neuronami dla nowych synaps. Szczególne znaczenie mają proteoglikany przestrzeni pozakomórkowej, insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) i hormon polipeptydowy indukujący proliferację oraz dojrzewanie w kierunku neuronalnym komórek prekursorowych z włączaniem nowych neuronów w istniejącą sieć neuronalną. Wskazuje się także na udział metaloproteaz w powstawaniu długotrwałego wzmocnienia synaptycznego [1].

Plastyczność mózgowia w praktyce rehabilitacyjnej foniatorów i neurologów

W wieku rozwojowym dzięki plastyczności mózgowia poprzez rehabilitację można uzyskać w znacznym stopniu kompensację utraconej czynności. Uwarunkowane to jest z jednej strony labilnością cytoszkieletów neuronów, a z drugiej wysoką ekspresją genów sterujących procesami wzrostowymi [1]. Największą zdolność do plastycznej reor-



NO – wstępny wskaźnik plastyczności (Longstaff, 2002)

Ryc. 2. Schemat działania synapsy chemicznej

ganizacji synaps wykazuje mózgowie młodych osobników, dzięki czemu może dochodzić u nich do kompensacji stosunkowo dużych uszkodzeń mózgu.

W pierwszych 2 latach po urodzeniu strukturalna dynamika neuronów prowadzi do synaptogenezy rozwojowej, dzięki której zwiększa się liczba połączeń pomiędzy neuronami. Neurony niewłączone w połączenia synaptyczne zostają wyeliminowane w mechanizmie apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki [10]. Synaptogeneza trwa przez całe życie [10].

Wiele czynników uszkadzających neurony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak stres, choroby neurodegeneracyjne, niedokrwienie, niedotlenienie, jednocześnie pobudza procesy naprawcze, tzw. neurogenezę, prowadzące do tworzenia nowych neuronów i nowych połączeń pomiędzy nimi. Procesy te są szczególnie aktywne w okresie rozwojowym i z wiekiem ulegają osłabieniu [11].

Neurogenеза u osób dorosłych ograniczona jest do zakrętu zębatego hipokampa obszaru okołokomorowego i opuszki węchowej [10, 12].

Deafertencja, czyli długotrwałe ograniczenie lub całkowite wyłączenie dopływu informacji do pól czuciowych kory mózgowej, powoduje zmiany zakresu reprezentacji somatosensorycznych w zakręcie zaśrodkowym [13]. Zakres reprezentacji korowych zależy bowiem od stopnia i efektywności dopływu informacji. W badaniach doświadczalnych wykazano, że po wyłączeniu dopływu informacji do mózgowia drogami aferentnymi dochodzi do zmian plastycznych na wszystkich poziomach tych dróg, łącznie z dynamicznymi zmianami lokalizacji pól recepcyjnych w korze somatosensorycznej półkul mózgowych [14]. Osłabienie reprezentacji korowej prowadzi do zwiększonej aktywności funkcjonalnej sąsiednich reprezentacji. Doświadczenia Alvaro Pasquala-Leone'a wykazały, że kilkudniowe wyłączenie receptora wzrokowego przez zastąpienie oczu w połączeniu z intensywnym treningiem w czytaniu alfabetem Braille'a powodowało aktywację kory wzrokowej w płacie potylicznym [1].

Czynnościowe metody wizualizacji (fMR) dostarczają dowodów plastyczności mózgowia. U niewidomych bodźce dotykowe oraz słuchowe wzmocniają procesy metaboliczne w korowym ośrodku wzroku [13]. Częściowe usunięcie receptora słuchowego powoduje wzrost korowej reprezentacji nadal słyszanych tonów [5].



Po uszkodzeniu mózgowia różnymi procesami spontanicznie pojawiają się wykładniki plastyczności kompensacyjnej. Dochodzi do uczynienia nieaktywnych lub słabo wykorzystywanych połączeń pomiędzy ośrodkami oraz synaptogenezy. U zwierząt doświadczalnych obserwowano powstawanie nowych połączeń na obrzeżach ogniskowego uszkodzenia tkanki mózgowej, a także w półkuli przeciwległej, w której powstają ośrodki przejmujące w znacznym stopniu funkcje okolic uszkodzonych [15]. Ta spontaniczna neuroplastyczność pobudzana jest przez ukierunkowaną rehabilitację.

Nudo [16] stwierdził, że u małych treningowe używanie uszkodzonej na skutek udaru kończyny pozwala na uzyskanie normalnej reprezentacji informacji z tej kończyny.

W praktyce foniatrycznej i neurologopedycznej plastyczność synaptyczna odgrywa ważną rolę jako podstawa uczenia się. Sadowski [4] podkreśla, że „plastyczność mózgu jest nieodzownym warunkiem rozwoju mowy”. W płaszczyźnie molekularnej nabywanie i przechowywanie informacji w ośrodkowym układzie nerwowym zależy od aktywności i współdziałania jonów wapnia, kinaz i fosfataz białkowych, cyklicznego AMP i GMP, trójfosfoinozytolu oraz tlenu azotu [17].

Wykładnikiem uczenia się na poziomie molekularnym jest zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego. W mechanizmie plastyczności neuronalnej szczególnie ważne jest uaktywnienie receptorów neuroprzekazników. Badania doświadczalne Coana i wsp. [18] wykazały, że w powstawaniu długotrwałego wzmocnienia synaptycznego niezbędne jest uczynienie receptorów NMDA. Blokowanie tych receptorów uniemożliwia uczenie się.

Od receptorów NMDA zależy aktywacja genu c-fos należącego do genów wczesnej odpowiedzi, którego specyficzną ekspresję obserwuje się w czasie uczenia się [19]. Uczenie się i związane z tym zapamiętywanie i pamięć uwarunkowane są dynamiką zmian w połączeniach pomiędzy obwodami neuronalnymi specyficznymi dla konkretnej informacji. Znanych jest coraz więcej dowodów wskazujących, że uczenie się prowadzi do powstawania nowych połączeń synaptycznych. W mechanizmie uczenia się zwiększa się liczba zakończeń presynaptycznych z pęcherzykami synaptycznymi, nasila się wydzielanie serotoniny i uczynianie cyklicznego kwasu adenylozynomonofosforowego oraz zwiększa się amplituda pobudzeniowego potencjału postsynaptycznego [20].

Poza synapsami pobudzeniowymi w powstawaniu śladu pamięciowego biorą udział synapsy hamujące [1]. Przypuszcza się, że indukowany przez uczenie się wzrost ich liczby ma na celu wyeliminowanie sygnałów nakładających się na bodźce specyficzne. Dynamiczne zwiększanie się neuroprzekazników pobudzających lub hamujących jest wyrazem plastyczności homeostatycznej [21].

Badania neurogenetyczne wskazują, że w procesach uczenia się i pamięci istotną rolę odgrywają genetycznie uwarunkowane zmiany w strukturze i funkcji synaps [10]. Dużą dynamikę synaptogenezy w okresie rozwojowym

wykorzystuje się w usprawnianiu dzieci z uszkodzeniami mózgowia metodami neurofizjologicznymi. Do najważniejszych z nich zalicza się metodę Bobathów, metodę integracji sensorycznej wg Jane Ayres, metodę Vojty i Domana. W rehabilitacji dorosłych stosuje się metodę torowania nerwowo-mięśniowego oraz wersję dorosłą metody Bobathów. Ich celem jest odtworzenie utraconej konkretnej funkcji ruchowej.

Należy pamiętać, że aktywność zarówno fizyczna, jak i intelektualna stymulują procesy synaptogenezy.

Wnioski

Podstawą plastyczności w ośrodkowym układzie nerwowym jest reorganizacja synaps wyrażająca się zmianą siły już działających synaps, synaptogenezą oraz modulowaniem ilości i jakości neuroprzekazników. Neuroplastyczność (synaptogeneza, neurogeneza) odgrywa ważną rolę w procesach uczenia się i pamięci. Plastyczność mózgowia stwarza racjonalną, neurofizjologiczną podstawę dla postępowania usprawniającego mającego na celu naprawę i kompensację uszkodzeń układu nerwowego. Wczesna kompleksowa rehabilitacja dzieci z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego powinna obejmować zasadnicze układy aferentne (słuch, wzrok, czucie powierzchowne i głębokie) oraz układ eferentny.

Piśmiennictwo

1. Kossut M. Synapsy i plastyczność mózgu. Tom 1. Fundacja Rozwoju Nauki, Warszawa 2009; 285-304.
2. Konorski J. Conditional reflexes and neurons organization. Cambridge University Press, Cambridge 1948.
3. Konorski J. Integracyjna działalność mózgu. PWN, Warszawa 1993.
4. Sadowski B. Rola mózgu w procesach nadawania i odbioru mowy. W: Podstawy neurologopedii. Gałkowski T, Szeląg E, Jastrzębowska G (red.), Wydawnictwo Uniwersytetu Opolskiego, Opole 2005; 43-97.
5. Kossut M. Uczenie się i pamięć – modyfikacja połączeń synaptycznych. W: Mechanizmy plastyczności mózgu. Kossut M (red.), PWN, Warszawa 1994; 116-133.
6. Longstaff A. Neurobiologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002.
7. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-56.
8. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71; 2543-7.
9. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature* 1984; 309: 261-3.
10. Wójcik K. Neurobiologia rozwojowa i inwolucyjna plastyczności mózgu. *Neurolingwistyka w patologii i zdrowiu 2009-2011*. Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin 20012; 162-170.
11. Dorszewska J. Neurogeneza i plastyczność synaptyczna ośrodkowego układu nerwowego. W: Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Kozubski W, Dorszewska J (red.) Czelej, Lublin 2008; 45-64.
12. Sacharczuk M. Neurogeneza wieku dorosłego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
13. Ganong WF. Fizjologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
14. Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, et al. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of hand in areas



- 3 b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 1983; 10: 639-65.
15. Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion – induced structural plasticity in the motor cortex activity of adults rats. *J Neurosci* 1999; 19: 10153-63.
 16. Nudo R, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effect of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791-4.
 17. Niewiadomska G. W poszukiwaniu molekularnych mechanizmów pamięci. W: *Mózg a zachowanie*. Górski T, Grabkowska A, Zagrodzka J (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006; 316-48.
 18. Coan EJ, Saywood W, Collingridge GL. MK-801 blocks NMDA receptor-mediated synaptic transmission and long term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1987; 80: 111-4.
 19. Kaczmarek L. Molecular biology of vertebrate learning: is c-fos a new beginning? *J Neurosci Res* 1993; 34: 377-81.
 20. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294: 1030-8.
 21. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 97-107.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Obrębowski
Katedra i Klinika Foniatrii i Audiologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: aobrebow@ump.edu.pl

