

Neuroplastyczność – podstawowe mechanizmy

Basic mechanism of neuroplasticity

Małgorzata Kossut

Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego, Polska Akademia Nauk w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2019; 14, 1–2: 1–8

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Małgorzata Kossut
Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego
Polska Akademia Nauk
ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa
e-mail: kossut@nencki.gov.pl

Streszczenie

Zjawisko neuroplastyczności pojawiło się w świadomości uczonych ok. 50 lat temu. Obecnie jest ono uważane za podstawową cechę mózgu. Definiujemy je jako trwałą zmianę odpowiedzi neuronów wywołaną bodźcami ze środowiska. Na poziomie komórkowym głównym mechanizmem zmiany siły synapsy jest plastyczność synaptyczna. Działa ona według reguły Hebba, czyli jednoczesnej aktywacji neuronu pre- i postsynaptycznego. Jej przejawami są zjawiska długotrwałego wzmocnienia synaptycznego i długotrwałego osłabienia synaptycznego. Plastyczność synaptyczna prowadzi do zmian struktury synaps i kolców dendrytycznych, synaptogenezy i do modyfikacji aksonów. Dodatkową formą plastyczności jest plastyczność homeostatyczna, działająca nieco mniej specyficznie i regulująca reaktywność neuronu w sytuacji intensywnego pobudzenia neuronu lub znacznego wyciszenia jego aktywności. Na poziomie makroskopowym neuroplastyczność modyfikuje funkcjonalne połączenia neuronów, wzmacniając drogi o silnej i skorelowanej aktywności. W rozwijającym się mózgu neuroplastyczność pozwala na dostosowanie zmian rozwojowych do bodźców płynących ze środowiska i na uczenie się. W dorosłym mózgu zmiany neuroplastyczne są podstawą uczenia się i pamięci, tzn. powstawania nowych obwodów neuronalnych służących śladowi pamięciowemu. Są też zaangażowane w zmiany obszarów reprezentacji czuciowych i ruchowych mózgu, które powstają w wyniku intensywnej aktywności lub uszkodzenia nerwów. Neuroplastyczność jest podstawą naprawy mózgu po udarze i poprzez koordynację aktywności słabych połączeń, bocznikowanie aksonów i synaptogenezę może doprowadzić do odzyskania funkcji ruchowych, czuciowych i poznawczych.

Słowa kluczowe: plastyczność mózgu, synapsy, bocznikowanie, uczenie, udar.

Wstęp

Neuroplastyczność to termin o szerokim zakresie znaczeniowym, obejmujący wszelkie przejawy trwałych zmian odpowiedzi i struktury

Abstract

Neuroplasticity, a concept recognised about 50 years ago, is now considered the core mechanism of brain function. Neuroplasticity is defined as a durable change in the way neurons respond to a stimulus. At the cellular level, synaptic plasticity is the leading mechanism of modification of synaptic strength, operating via long-term potentiation and long-term depression. It operates according to Hebb's principle of simultaneous activation of pre- and postsynaptic neurons. Synaptic plasticity leads to structural changes of synapses, dendritic spines, and axonal modifications. An additional form of plasticity, homeostatic plasticity, changes neuronal reactivity in a less specific way, in response to intensive input or input elimination. On a macroscopic level, neuroplasticity modifies neural pathways, strengthening those with strong and correlated activity. In a developing brain, neuroplasticity serves developmental adjustments triggered by external stimuli and allows learning. In an adult brain, neuroplastic changes are the basis of learning and memory, i.e. formation of new neuronal circuits dedicated to the memory engram. Such changes also underlie modifications of sensory and motor representations by activity or by denervation. Neuroplasticity in brain repair after stroke acts via coordination of activation of weak connections, axonal sprouting, and synaptogenesis, which can result in functional recovery of lost abilities – motor, sensory, and cognitive.

Key words: brain plasticity, synapses, sprouting, learning, stroke.

neuronów. Dawniej, czyli ok. 50 lat temu, przez plastyczność mózgu rozumiano tylko zmiany o charakterze naprawczym zachodzące po jego uszkodzeniu. Dzięki nim możliwe było np. odzyskanie funkcji – ruchowej bądź umysłowej – utraconej w wyniku udaru mózgu. Pierwszy opis

takiej zmiany plastycznej opublikował Geoffrey Raisman. Przedstawiając zdjęcia z mikroskopu elektronowego, Raisman udowodnił, że uszkodzenie mózgu prowadzi do powstawania nowych synaps. Uszkodzenie to polegało na przecięciu strzępka hipokampu – struktury wysyłającej projekcję do przyśrodkowego jądra przegrody. Jednostronne uszkodzenie powodowało eliminację synaps zbudowanych przez degenerujące aksony i powstawanie nowych, tworzonych przez aksony z przeciwstronnego, nieuszkodzonego strzępka lub przez włókna z drugiej struktury unerwiającej jądro – z podwzgórza (Raisman i Field 1973). Doświadczenia Raismana pokazały, że: postsynaptyczna strona synapsy przeżywa pomimo degeneracji części presynaptycznej, ocalałe aksony wykazują tendencję do tworzenia nowych synaps, a system ma pewną preferencję do tworzenia synaps przez włókna homologiczne do uszkodzonych (co może być istotne przy przywracaniu normalnej funkcji).

Badania nad plastycznością w formacji hipokampu potoczyły się później lawinowo. Ich autorzy udowodnili występowanie zjawiska bocznicowania (wyrastania i rozgałęziania nieuszkodzonych aksonów) i synaptogenezy w drogach aferentnych i eferentnych hipokampu. Drugim nurtem badań nad zjawiskiem neuroplastyczności były zapoczątkowane przez Patricka Walla (Wall i Egger 1971) eksperymenty z uszkodzaniem wstępujących dróg czuciowych i rejestrowaniem zmian centralnych reprezentacji powierzchni ciała.

Stopniowe akceptowanie faktu istnienia plastyczności mózgu trwało kilkanaście lat i nastąpiło dopiero w latach 80., głównie za sprawą Michaela Merzenicha (Merzenich i wsp. 1983), którego zespół w doświadczeniach na małpach udowodnił przemapowanie korowej reprezentacji dłoni po amputacji jednego palca. Trzeci ważny wynik, któremu zawdzięczamy zmianę poglądów na niezmienną strukturę mózgu, to zaobserwowana przez Hubela i Wiesela plastyczność w obrębie układu wzrokowego młodych kotów i małp (1970). Wiadomo było – zarówno z obserwacji, jak i praktyki klinicznej – że u dzieci kompensacja funkcji po uszkodzeniach układu nerwowego jest znacznie łatwiejsza i skuteczniejsza niż u dorosłych. Elektrofizjologiczne i anatomiczne uwidocznienie kolosalnego przeorganizowania układu wzrokowego następującego w wyniku zasłonięcia jednego oka we wczesnym okresie życia uświadomiło siłę działania mechanizmów plastyczności mózgu.

Współczesna neurobiologia przyjmuje obszerną definicję neuroplastyczności. Obejmuje nią trwale zmiany własności komórek nerwowych zachodzące pod wpływem działania bodźców ze środowiska lub uszkodzenia układu nerwowego. Na poziomie systemowym plastyczność to własność układu nerwowego, która zapewnia jego zdolność do adaptacji, zmienności, samonaprawy, a wreszcie uczenia się i pamięci. Jest to powszechna cecha neuronów stwierdzana na wszystkich piętrach układu nerwowego. Wyróżnia się plastyczność rozwojową, plastyczność pouszkodzeniową (kompensacyjną) dorosłego mózgu, plastyczność wywołaną wzmożonym doświadczeniem czuciowym, ruchowym lub mentalnym (medytacja), plastyczność związaną z uczeniem się i pamięcią, plastyczność występującą przy powstawaniu uzależnień, plastyczność patologiczną, występującą np. przy epileptogenezie czy bólu neuropatycznym (patrz Kossut 2018). Mimo tak dużej różnorodności mechanizmy wszystkich zmian plastycznych mają też wspólne cechy.

U podstaw zmian neuroplastycznych leży zmiana siły synapsy, nazywana plastycznością synaptyczną. Dwie poznane formy plastyczności synaptycznej to zależna od doświadczenia tzw. plastyczność hebbowska oraz plastyczność homeostatyczna. Reguła Hebba (1949) mówi: „Kiedy akson komórki A jest wystarczająco blisko komórki B i powtarzalnie lub stale bierze udział w pobudzaniu jej, zachodzą pewne zmiany wzrostowe lub metaboliczne w jednej lub w obu komórkach, tak że sprawność A w pobudzaniu B jest zwiększona”. W tej formie plastyczności wymagana jest aktywacja zarówno presynaptycznego, jak i postsynaptycznego neuronu. Eksperymentalnym modelem plastyczności synaptycznej jest długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long term potentiation* – LTP) i długotrwałe osłabienie synaptyczne (*long term depression* – LTD). W przypadku LTP intensywna stymulacja elektryczna (tetanizacja), czyli impulsy prądu o wysokiej częstotliwości (100 Hz), powoduje takie zmiany w błonie postsynaptycznej, że jej odpowiedź na pobudzenie rośnie – zwiększa się wielkość prądu postsynaptycznego, a skraca czas narastania odpowiedzi. Długotrwałe osłabienie synaptyczne powstaje, gdy stymulacja ma niską częstotliwość (1 Hz); wówczas synapsa odpowiada słabiej.

Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, odkryte w 1970 r. przez Bliss i Lomo (1970), zostało uznane za model procesów zachodzących podczas powstawania śladu pamięciowego. Powstaje ono szybko i może być wzmacniane przez

powtórne pobudzenia. Cechuje się kooperatywnością, co oznacza, że może być wywołane przez równoczesną aktywację wielu synaps. Jego inną własnością to asocjacyjność – zdolność do wzmocnienia słabego wejścia z małej liczby synaps, jeśli ich aktywacja zachodzi równocześnie z aktywacją silnego wejścia. Wykazuje także specyfikę wejścia – ograniczoną do pobudzanego zestawu synaps, co powoduje, że poprzez różne zestawy synaps neuron może brać udział w różnych obwodach neuronalnych.

Stymulacja tężcowa powoduje uwolnienie z zakończenia synaptycznego glutaminianu, który aktywuje postsynaptyczne receptory typu AMPA i NMDA. Receptory AMPA odpowiadają szybciej, a ich otwarcie depolaryzuje błonę postsynaptyczną na tyle, że umożliwia usunięcie bloku magnezowego z receptora NMDA i otwarcie jego kanału wapniowego. Aktywacja receptora NMDA jest niezbędna do wywołania LTP w polu CA1 hipokampu – najlepiej zbadanym miejscu generacji LTP (LTP można wywołać w niemal wszystkich strukturach mózgu). Wejście jonów Ca^{2+} do neuronu aktywuje liczne enzymy, z których najważniejszym jest kinaza zależna od wapnia i kalmoduliny (CaMKII). Jest ona dominującym białkiem zagęszczenia postsynaptycznego i bez jej obecności nie da się wywołać LTP. Katalizuje fosforylację receptorów AMPA, co zwiększa ich przewodność oraz inicjuje proces eksternalizacji tych receptorów i ich insercji w błonę postsynaptyczną (Malenka i Bear 2004). Istotnym procesem przy powstawaniu LTP jest autofosforylacja CaMKII, która wydłuża jej aktywność znacznie ponad czas działania bodźców pobudzających neuron i powoduje przejście od otwarcia pobudzonych receptorów jonotropowych do dalszych etapów zjawisk molekularnych prowadzących do zmiany siły synapsy (Lisman i wsp. 2012). Aktywacji ulegają też inne kinazy, w tym wpływające na aktywację genów. Wzrasta ekspresja genów wczesnej odpowiedzi (c-fos, zif 268, arc), zakłada się też aktywację genów prowadzących do syntezy białek synaptycznych. Istnienie długotrwałego LTP zależy od syntezy białek, a zablokowanie tego procesu powoduje, że LTP zanika (Frey i wsp. 1988).

Długotrwałe osłabienie synaptyczne powstaje podczas stymulacji bodźcem o niskiej (1 Hz) częstotliwości. Powoduje to aktywację fosfataz. Odwrotnie niż w przypadku LTP receptory AMPA wycofują się z błony postsynaptycznej do wnętrza komórki. Neuron słabiej reaguje na pobudzenie i osłabione połączenie może zostać utracone (Malinow i Malenka 2002). W pro-

cesie modyfikowania połączeń w mózgu LTD jest równie ważne jak LTP, ponieważ eliminuje nieadekwatne i niepotrzebne połączenia.

Plastyczność strukturalna

Plastyczność synaptyczna pociąga za sobą plastyczność strukturalną – zmienia się kształt synaps, ich liczba, wielkość zagęszczenia postsynaptycznego, a także kształt kolca dendrytycznego, na którym znajduje się synapsa. Zmiana wielkości główki kolca koreluje ze zmianą siły synapsy (Matsuzaki i wsp. 2004). Zmiany strukturalne w warunkach LTP wywoływane *in vitro* zachodzą bardzo szybko – w ciągu kilkudziesięciu sekund lub minut, zależnie od rodzaju pobudzenia (Nakahata i Yasuda 2018). Nowe kolce rosną w stronę aktywnego aksonu i wraz z nim tworzą synapsy. Już istniejące cienkie kolce w wyniku LTP przekształcają się w kolce grzybkowate (Kasai i wsp. 2010). Cienkie kolce nazywane są kolcami plastyczności, a grzybkowate – kolcami pamięci. Podczas LTD następują zmiany odwrotne – kolce kurczą się i stają się cieńsze.

Plastyczność homeostatyczna

Plastyczność homeostatyczna została opisana i zdefiniowana 20 lat temu. Polega ona na wywoływanej na różne sposoby zmianie reaktywności neuronu (Turrigiano 1999). Plastyczność homeostatyczna jest odpowiedzią na długotrwałe pobudzenie lub wyhamowanie neuronu, a jej zadaniem jest zapewnienie neuronowi zdolności do reagowania na bodźce (nazywana jest także skalowaniem synaps). Można to porównać do działania sprzęgła w samochodzie. Mechanizm plastyczności homeostatycznej musi regulować wszystkie synapsy danego neuronu w ten sam sposób, aby wzajemne relacje pomiędzy wagami synaps pozostały niezmienione. W sieci neuronowej synapsy mają swoje wagi ustawione przez doświadczenie. Plastyczność homeostatyczna miałaby je skalować – jednakowo zmniejszać lub zwiększać, aby zachować właściwości i równowagę sieci. Daje to efekt regulacji progu dla wywoływania LTP i LTD zależny od doświadczenia i stanu neuronu (Turrigiano 2012). Plastyczność synaptyczna i homeostatyczna mogą występować w tym samym neuronie – jedna może wpływać na specyficzne synapsy, zaś druga regulować wszystkie synapsy na danym neuronie. Zmiany reaktywności neuronu są osiągane w rozmaity sposób – poprzez wstawienie do synaps większej liczby receptorów AMPA lub re-

ceptorów GABA albo przez zmiany wewnętrznych własności błony, np. regulację progu wywołania potencjału czynnościowego (Turrigiano 2017).

Plastyczność rozwojowa

W niezwykle skomplikowanym procesie, jakim jest rozwój mózgu, instrukcje genetyczne muszą doprowadzić do generacji neuronów i komórek glejowych, spowodować ich migrację z miejsca, w którym powstają, do miejsca, w którym finalnie mają się znajdować, oraz sprawić, aby neurony w odpowiedni sposób połączyły się ze sobą. Zharmonizowane włączanie i wyłączanie ekspresji odpowiednich genów steruje wzrostem aksonów. Zaprogramowanie genetyczne jest najsilniejszym czynnikiem sterującym okablowaniem mózgu, ale nie jedynym. Aktywność funkcjonalna również odgrywa pewną rolę w sterowaniu aksonami. Przykładowo, podczas rozwoju połączeń wzgórza z korą wzrokową obserwuje się dwa etapy. Najpierw aksony neuronów wzgórzowych są kierowane do odpowiednich miejsc w korze przez substancje przyciągające lub odpychające stożki wzrostu aksonów. Na drugim etapie aktywność funkcjonalna kory kieruje wzrostem aksonów i determinuje topologiczne wzorce połączeń. Aktywność neuronów wywołuje wtedy uwolnienie substancji sterujących wzrostem rozgałęzień aksonalnych i synaptogenezą, takich jak czynnik wzrostowy pochodzenia mózgowego (BDNF). Plastyczność uruchamia się również, jeśli rozwój nie zachodzi prawidłowo, gdy dochodzi do zaburzenia funkcji lub uszkodzenia struktury, a także w szczególnych okresach rozwoju mózgu (okresach krytycznych), gdy bodźce czuciowe ze środowiska są potrzebne do prawidłowego rozwoju. Badania nad wczesną plastycznością kory wzrokowej powstającą po zasłonięciu jednego oka (kota lub małpy) pozwoliły zrozumieć wpływ spójnej aktywacji aksonów dochodzących do jednego neuronu na zmianę siły ich synaps (Singer 1995). W takiej sytuacji neurony z informacją z otwartego oka tworzą silne synapsy i bocznują, anektując neurony uprzednio pobudzone przez drugie, teraz zasłonięte oko (Antonini i Stryker 1993). Zjawisko to nazywa się plastycznością dominacji ocznej. Na tym modelu doświadczalnym udowodniono rolę receptorów NMDA w plastyczności rozwojowej kory mózgowej. Pokazano też facylitującą rolę neuromodulatorów – acetylocholino, noradrenaliny, serotoniny w plastyczności dominacji ocznej. Obniżenie poziomu tych neuromodulatorów w korze wzrokowej lub zablokowanie ich receptorów na neuronach korowych przeszkadza w wywołaniu zmian plastycznych (Bear i Singer 1986).

Badania mechanizmów plastyczności dominacji ocznej pozwoliły na zrozumienie przyczyn amblyopii występującej w wyniku zezia. W tym zaburzeniu rozwojowym niewłaściwe ustawienie oczu powoduje, że sygnały z obu oczu nie docierają równocześnie do neuronów kory. Normalnie komórki zwojowe siatkówek obu oczu, których pola recepcyjne obejmują ten sam fragment pola widzenia, wysyłają informacje do tych samych obuocznych neuronów w korze wzrokowej. Impulsy z obu oczu docierają do neuronów kory prawie równocześnie, czyli są skorelowane, co powoduje silną depolaryzację neuronu postsynaptycznego, w wyniku czego umacniają się wywołujące ją połączenia synaptyczne. Kiedy, tak jak w zezie, obraz nie pada na odpowiadające sobie miejsca siatkówek, neuron kory nie dostaje skorelowanej informacji z obu oczu i zaczyna reagować tylko na wejście z jednego oka, zazwyczaj tego patrzącego prosto. Aksony z drugiego oka tracą zdolność do pobudzenia neuronu, zostają funkcjonalnie odłączone. Terapia zezia, w której zakrywane jest silniejsze oko, umożliwia wpływ słabszego oka na pobudzenie neuronów kory wzrokowej i ponowne ustanowienie na nich sprawnych synaps.

Charakterystyczne dla rozwoju mózgu są tzw. okresy krytyczne. Okres krytyczny to przedział czasu, w którym wykształca się jakaś własność układu nerwowego, np. mowa ludzi, pieśń gódnia ptaków, wzorzec dominacji ocznej w korze wzrokowej. Plastyczność dominacji ocznej zachodzi łatwo u bardzo młodych zwierząt, z wiekiem jej wywołanie staje się dużo trudniejsze. Później zmiany dominacji ocznej widać tylko w górnych warstwach kory, które zachowują zdolność do dużych zmian plastycznych przez całe życie (Diamond i wsp. 1994).

Kora słuchowa, podobnie jak kora wzrokowa, ma kilka okresów krytycznych odpowiednio dla różnych cech bodźców czuciowych. W korze słuchowej występuje tonotopia – reprezentacje dźwięków określonej wysokości są rozmieszczone w takim porządku, w jakim znajdują się w błonie podstawnej narządu Cortiego ucha wewnętrznego. Hodowanie szczurów w pomieszczeniu, w którym często słychać ton o określonej wysokości, powoduje powiększenie się korowej reprezentacji tego tonu (Pienkowski i Eggermont 2011). Taką zmianę plastyczną można wywołać pomiędzy 11. a 14. dniem życia; jest to u szczurów okres krytyczny dla powstawania korowej reprezentacji wysokości tonu. W szczególnych warunkach taka plastyczność może być przywrócona – u mysich i szczurzych matek po porodzie powstaje specjalna reprezentacja pisków osesków,

która później zanika (Liu i wsp. 2006). Bariery ograniczające plastyczność po zamknięciu okresu krytycznego mogą być przełamane poprzez działanie neuromodulatorów i skupienie uwagi, zmieniające poziom aktywacji kory słuchowej.

Ludzka mowa powstaje w długo trwającym, wieloetapowym procesie, który rozpoczyna się nabywaniem wrażliwości na dźwięki mowy. We wczesnym rozwoju wykształca się wrażliwość na fonemy, a kora słuchowa jest bardzo plastyczna i bardzo krótki trening może przynieść zwiększenie reakcji na wybrany fonem. Później, po 6. miesiącu życia, wrażliwość zaczyna się zawężać do fonemów języka, które dziecko słyszy od opiekunów. Po 8–10 miesiącach zawężenie percepcyjne wyraźnie faworyzuje głoski używane w ojczystym języku (Werker i Hensch 2015). Około pierwszego roku życia kształtuje się wyższy poziom percepcji słuchowej – kategoryzacja fonologiczna (Werker i Hensch 2015). Jeśli dzieci głuche od urodzenia nie będą miały wstawionego wcześniej implantu ślimakowego, rozwój mowy będzie bardzo utrudniony. Plastyczność kory słuchowej może trwać dłużej u dzieci głuchych od urodzenia niż u słyszących, jej przejawy kończą się jednak w wieku ok. 3,5 roku. Dzieci z implantem założonym przed 12. miesiącem życia uczą się nowych wyrazów w wieku 18–30 miesięcy z taką samą łatwością jak dzieci słyszące, natomiast dzieci z implantem założonym w 15.–18. miesiącu życia – znacznie gorzej (Schorr i wsp. 2005). Przykład nabywania mowy pokazuje istnienie okresu krytycznego dla kształtowania się tej umiejętności.

Rozwijający się mózg cechuje bardzo silna neuroplastyczność. Wtedy uczy się najszybciej, przyswaja największą ilość informacji i opanowuje rozległy repertuar sterowania ruchami. W tym okresie nawet duże uszkodzenie mózgu może ulec kompensacji. Zarówno wyspecjalizowane obszary kory mózgowej, jak i ośrodki podkorowe mogą zmienić swoją normalną specyfikę. Na przykład usunięcie mózgowych struktur wzrokowych powoduje, że włókna nerwu wzrokowego kierują się do jąder wzgórza normalnie przetwarzających informację słuchową, a kora słuchowa zaczyna reagować na bodźce wzrokowe (Roe i wsp. 1992). Ludzie niewidomi od urodzenia używają swej kory wzrokowej do zupełnie innych celów niż normalnie, znajdują się w niej np. ośrodki związane z pamięcią werbalną. Jest też im ona potrzebna do zrozumienia znaków alfabetu Braille'a (Sadato i wsp. 1996; Amedi i wsp. 2003). Zmiany w obwodowym układzie nerwowym (np. uszkodzenie nerwów czuciowych) wywołane w okresie okołonarodzenio-

wym szybko odbijają się na strukturze i funkcji centralnych ośrodków mózgu. Nawet efekty hemisferektomii, wykonanej przed upływem pierwszych kilku lat życia, ulegają znacznej kompensacji (Villablanca i Hovda 2000). Tak duże „przemeblowanie” mózgu nie występuje u dorosłych ssaków.

Ogromna plastyczność rozwijającego się mózgu z wiekiem staje się mniejsza. Jest wiele przyczyn tego zjawiska, a przede wszystkim zmienia się wzór aktywacji genów. Zmniejsza się ekspresja genów związanych z synaptogenezą, modyfikacjami cytoszkieletu, syntezą białek receptorowych, syntezą białek substancji międzykomórkowej. Mówi się, że wzór ekspresji genów przestaje być proplastyczny (Thompson i wsp. 2014). W wyniku tego zmienia się labilność cytoszkieletu neuronu i jego rozgałęzienia nie zmieniają łatwo kształtu (Penazzi i wsp. 2016). Zanikają stożki wzrostu i filopodia, co wyhamowuje wzrost nowych połączeń. Zmieniają się właściwości tak ważnego dla zmian plastycznych receptora NMDA. Ma on budowę podjednostkową i w rozwoju zmniejsza się udział podjednostki NR2B, która powoduje, że kanał receptora jest w młodych mózgach dość długo otwarty. Dzięki długiemu czasowi otwarcia receptora dłuższy jest okres, kiedy przychodzące szybko po sobie do komórki bodźce sumują swoje działania. Możliwa jest wtedy integracja kilku sygnałów na jednym neuronie, zwiększa się możliwość skutecznej koincydencji. Z wiekiem podjednostka NR2B jest zamieniana przez podjednostkę NR2A i czas otwarcia kanału receptora NMDA się skraca (Wenzel i wsp. 1997). Jednocześnie wzrastają oddziaływania hamujące, głównie na skutek wzrostu liczby receptorów dla GABA (Kossut i wsp. 1993). Rośnie nie tylko liczba receptorów synaptycznych, lecz także pozasynaptycznych, które dają tzw. hamowanie toniczne i regulują pobudliwość neuronu (Groen i wsp. 2014). W przestrzeni międzykomórkowej, wokół neuronów nagromadzają się proteoglikany, czyli białka niosące na swojej powierzchni krótsze łańcuchy innego wielocukru, siarczanu chondroityny, i kwas hialuronowy. Ich obecność może utrudniać ruchliwość wypustek neuronalnych i powstawanie nowych synaps (Avram i wsp. 2014). Niektóre neurony, zwłaszcza interneurony hamujące, pokrywają się tzw. sieciami perineuronalnymi, kształtującymi się wokół ciała komórki i początkowych odcinków dendrytów (Pizzorusso i wsp. 2002). Takie sieci składają się z kwasu hialuronowego oraz proteoglikanów i utrudniają dostęp do błony komórkowej neuronów, a także stabilizują istniejące już synapsy.

Utrudniają więc plastyczność. Udowodniono to eksperymentalnie – podanie chondroitynazy do kory mózgowej dorosłych szczurów, u których plastyczność dominacji ocznej jest już bardzo słaba, przywraca młodocianą plastyczność (Pizzorusso i wsp. 2002). Po okresie krytycznym rozwoju kory wzrokowej spada w niej ruchliwość kolców dendrytycznych (Konur i Yuste 2004).

Plastyczność dorosłego mózgu

Neuroplastyczność funkcjonuje także w dorosłym mózgu, chociaż nie z taką intensywnością jak w mózgu rozwijającym się. Procesy uczenia się i pamięci, w wyniku których powstaje ślad pamięciowy, opierają się na mechanizmie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, czyli plastyczności synaptycznej (Kandel i wsp. 2014). Powstają nowe obwody neuronalne, których komórki są połączone wzmocnionymi synapsami, następuje więc plastyczność strukturalna. U gryzoni udowodniono, że nowe neurony, powstające w hipokampie dorosłych zwierząt, ze względu na swą dużą plastyczność, są ważne w powstawaniu nowego śladu pamięciowego (Deng i wsp. 2010). Specyficzne rodzaje pamięci modyfikują aktywność neuronów w określonych obszarach mózgu, co pociąga za sobą zmiany morfologii synaps i dendrytów. Specyficzne treningi sensoryczne powodują zmianę pól recepcyjnych i reprezentacji czuciowych w korze mózgowej. Udowodniono istnienie trwałych zmian reprezentacji korowych wywołanych długotrwałym, intensywnym używaniem, np. powiększenie się reprezentacji palców lewej ręki u osób grających na instrumentach strunowych czy reprezentacji palców używanych do czytania alfabetu Braille'a przez osoby niewidome (Elbert i wsp. 1995; Pascual-Leone i Torres 1993). Trening żonglerski powoduje zwiększenie grubości istoty szarej w obrębie kory ruchowej (Draganski i wsp. 2004). Pokazano, że długoletnie prowadzenie taksówki powoduje u kierowców zwiększenie objętości tylnej części hipokampu (Maguire i wsp. 2000). W korze słuchowej wykazano zmiany plastyczne odpowiedzi pojedynczych neuronów, które były związane z bodźcami używanymi w treningu behawioralnym. Stwierdzono, że po treningu rośnie liczba komórek reagujących na tony o specyficznej wysokości stosowane w trakcie treningu (Recanzone i wsp. 1993). Procesy uczenia się modyfikują także istotę białą mózgu, wpływając na stopień mielinizacji i uporządkowanie włókien nerwowych. Pokazano, że intensywny trening ruchowy (badano osoby grające na pianinie po kilka godzin dziennie) powoduje wzrost połączeń

asocjacyjnych (korowo-korowych) (Bengtsson i wsp. 2005). Te procesy zachodzą z łatwością w zdrowym, nieuszkodzonym mózgu. Inaczej dzieje się po jego uszkodzeniu.

Plastyczność naprawcza po udarze

Po udarze neuroplastyczność naprawcza zachodzi w zupełnie innym otoczeniu molekularnym niż w zdrowym mózgu. Działa w interakcjach z procesami zapalnymi, obrzękiem, zachwianiem funkcji metabolicznych, nagłymi zmianami potencjału błonowego, zmienionym stężeniem jonów, procesami nekrozy i apoptozy, degeneracją włókien. W uszkodzonym mózgu powstają substancje hamujące wzrost neurytów, takie jak białko Nogo i proteoglikany chondroitynosiarczanowe (Macias 2008). Istnieją liczne utrudnienia, ograniczające powstawanie zmian plastycznych. Na pierwszym miejscu można wymienić spadek ukrwienia okolic uszkodzenia (Murphy i Corbett 2009). Pomimo tego w mózgu po udarze powstają zmiany plastyczne, zarówno spontanicznie, jak i dodatkowo pobudzone rehabilitacją.

Udary, zależnie od umiejscowienia, powodują destabilizację sieci neuronalnych na dużych obszarach mózgu. W zespole funkcjonalnie i anatomicznie powiązanych ze sobą obszarów mózgu, jakimi są np. ośrodki ruchowe, zahamowanie lub aktywowanie jednego z nich powoduje przemodelowanie całego systemu. To zjawisko zostało zilustrowane przez kilka badań z zastosowaniem funkcjonalnego mapowania mózgu fMRI po modyfikacji aktywności wybranej okolicy pierwotnej kory ruchowej przezczaszkową stymulacją magnetyczną. Na przykład wyhamowanie, poprzez niskoczęstotliwościową przezczaszkową stymulację magnetyczną, reprezentacji dłoni w lewej pierwszorzędowej korze ruchowej pokazało widoczny obustronny wzrost aktywacji grzbietowej kory przedruchowej i mózdzku, a także wzrost sygnału w lewym dodatkowym polu ruchowym i w zwojach podstawnych po lewej stronie. Natomiast spadki aktywacji zaobserwowano między innymi w prawej korze ruchowej i lewym brzuszno-obszarze przedruchowym (Lee i wsp. 2003). Kiedy po przezczaszkowej stymulacji osoby badane wykonywały ruchy palców, zauważono silny wzrost aktywności w korze przedruchowej niestymulowanej półkuli. Analiza matematyczna korelująca sygnały fMRI z różnych obszarów mózgu pokazała, że zmienia się siła połączeń pomiędzy poszczególnymi polami układu ruchowego (Murphy i Corbett 2009). Takie silne efekty destabilizujące układ można wywołać lokalną,

nieinwazyjną, krótkotrwałą zmianą pobudliwości niewielkiego obszaru kory. Tęgo rodzaju prze-mapowania mogą stanowić podstawę szybkiej plastyczności kompensacyjnej po udarach.

Przy jednostronnych uszkodzeniach mózgu szczególną rolę odgrywają interakcje międzypółkulowe. Włókna spoidła wielkiego są glutaminianoergiczne i aktywują synapsy pobudzeniowe. Jednakże część z nich znajduje się na interneuronach hamujących, tak że efektem netto jest hamowanie homotopowego obszaru w przeciwstronnej półkuli. Najlepiej opisano to zjawisko w przypadku kory ruchowej. Po jednostronnych udarach obserwuje się często aktywację w półkuli bez udaru, zapewne na skutek zniesienia oddziaływań hamujących, płynących z uszkodzonego obszaru (Ward i Frackowiak 2006). Taka wysoka aktywacja powoduje jednocześnie silniejsze niż normalnie hamowanie w rejonie obszaru uszkodzonego, co może mieć wpływ korzystny, ograniczający toksyczną hiperpobudliwość. Na ogół w późniejszym okresie po udarze zwiększona aktywność nieuszkodzonej półkuli słabnie i wpływy hamujące obszar wokół ogniska udaru zmniejszają się, co ułatwia zachodzenie zmian plastycznych (Jablonka i wsp. 2010).

Ważnym mechanizmem poudarowego przeorganizowania mózgu jest aktywacja istniejących, ale słabych połączeń. W procesie odzyskiwania upośledzonej funkcji takie połączenia zostają wzmocnione, najprawdopodobniej dzięki zjawisku plastyczności synaptycznej. Istotne jest też powstawanie nowych synaps, co udowodniono zarówno w obszarze tkanki otaczającej udar, jak i w odległych ośrodkach, aktywowanych przy próbie wykonania funkcji po udarze (Murphy i Corbett 2009). Kolejny ważny mechanizm to bocznikowanie aksonów. Bocznikowanie jest obserwowane w sytuacji, kiedy akson jest nie naruszony, ale sąsiaduje z obszarami, do których zmniejszono dopływ informacji. Aktywne neurony, z normalną aferentacją, wypuszczają wtedy kolaterale aksonów w stronę mniej pobudzonych obszarów. Zarówno w mózgowiu, jak i w rdzeniu kręgowym udowodniono bocznikowanie nieuszkodzonych aksonów. Powstają w ten sposób nowe połączenia. Na przykład pokazano, że po udarach w korze ruchowej u małp zachodzi wzrost aksonów z kory przedruchowej do kory somatosensorycznej (Dancause 2013). Po stosunkowo niewielkich udarach zlokalizowanych w korze somatosensorycznej myszy obserwowano bardzo rozległe bocznikowanie. Obejmowało ono aksony z kory ruchowej do przedruchowej, do kory ruchowej drugiej półkuli, do prążkowania, do kory retrosplenialnej (Carmichael i wsp. 2017). Takie dowody na bocznikowanie

nie istnieją dla ludzkiego mózgu, bo traktografia rezonansowa nie jest wystarczająco dokładna. Wzrost aksonów kończy się wytworzeniem nowych synaps.

Nawet jeśli fizyczny wzrost połączeń nie jest wielki, może się bardzo zmieniać siła już istniejących dróg. Prowadzono liczne badania fMRI z zastosowaniem techniki analizy połączeń funkcjonalnych mózgu w stanie spoczynkowym. Ich wyniki pokazują rozpad kooperacji pomiędzy obszarami mózgu w ostrej fazie udaru i powrót do silniejszych połączeń funkcjonalnych pomiędzy strukturami korowymi sterującymi ruchem w przypadku powrotu funkcji ruchowych (Thiel i Vahdat 2015).

Podsumowanie

Rehabilitacja po udarze wspomaga spontaniczną plastyczność, wspierając poprzez ćwiczenia ruchu czy mowy powstawanie nowych obwodów neuronalnych lub odbudowę obwodów uszkodzonych. Rozpoczęcie skutecznej rehabilitacji powinno następować wkrótce po udarze, aczkolwiek nie natychmiast. Badania na zwierzętach pokazują, że tuż po udarze próby wywołania zmian plastycznych są nieskuteczne (Carmichael i wsp. 2017), ale już dzień po udarze i później w obszarach okołoudarowych wzmagają się ruchliwość kolców dendrytycznych i zakończeń aksonalnych (Murphy i Corbett 2009). W tych okolicach rośnie poziom substancji sprzyjających wzrostowi aksonów (np. białko GAP43), a spada poziom substancji blokujących plastyczność, takich jak proteoglikany chondroityny (Carmichael i wsp. 2017). W modelach zwierzęcych okno dla plastyczności otwiera się trzy dni po udarze i zamyka ok. miesiąca po nim. Po upływie tego czasu rehabilitacja wymaga większego wysiłku.

Piśmiennictwo

1. Amedi A, Raz N, Pianka P i wsp. Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat Neurosci* 2003; 6: 758-766.
2. Antonini A, Stryker MP. Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* 1993; 260: 819-821.
3. Avram S, Shaposhnikov S, Buiuc C, Mernea M. Chondroitin sulfate proteoglycans: structure-function relationship with implication in neural development and brain disorders. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 642798.
4. Bear MF, Singer W. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature* 1986; 320: 172-176.
5. Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S i wsp. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1148-1150.
6. Bliss TV, Lomo T. Plasticity in a monosynaptic cortical pathway. *J Physiol* 1970; 207: 61P.
7. Carmichael ST, Kathirvelu B, Schweppe CA, Nie EH. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Exp Neurol* 2017; 287: 384-394.

8. Dancause N. Plasticity in the motor network following primary motor cortex lesion. *Adv Exp Med Biol* 2013; 782: 61-86.
9. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 339-350.
10. Diamond ME, Huang W, Ebner FF. Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science* 1994; 265: 1885-1888.
11. Draganski B, Gaser C, Busch V i wsp. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311-312.
12. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C i wsp. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270: 305-307.
13. Frey U, Krug M, Reymann KG, Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452: 57-65.
14. Groen MR, Paulsen O, Pérez-García E i wsp. Development of dendritic tonic GABAergic inhibition regulates excitability and plasticity in CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 2014; 112: 287-299.
15. Hebb D. *The organization of behavior*. Wiley, New York 1949; 62.
16. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 1970; 206: 419-436.
17. Jablonka JA, Burnat K, Witte OW, Kossut M. Remapping of the somatosensory cortex after a photothrombotic stroke: dynamics of the compensatory reorganization. *Neuroscience* 2010; 165: 90-100.
18. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 2014; 157: 163-186.
19. Kasai H, Fukuda M, Watanabe S i wsp. Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends Neurosci* 2010; 33: 121-129.
20. Konur S, Yuste R. Developmental regulation of spine and filopodial motility in primary visual cortex: reduced effects of activity and sensory deprivation. *J Neurobiol* 2004; 59: 236-246.
21. Kossut M, Głazewski S, Siucińska E, Skangiel-Kramska J. Functional plasticity and neurotransmitter receptor binding in the vibrissal barrel cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1993; 53: 161-173.
22. Kossut M. *Neuroplastyczność*. Medyk, Warszawa 2018.
23. Lee L, Siebner HR, Rowe JB i wsp. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 5308-5318.
24. Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 169-182.
25. Liu RC, Linden JF, Schreiner CE. Improved cortical entrainment to infant communication calls in mothers compared with virgin mice. *Europ J Neurosci* 2006; 11: 3087-3057.
26. Macias M. Injury induced dendritic plasticity in the mature central nervous system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2008; 68: 334-346.
27. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS i wsp. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4398-4403.
28. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44: 5-21.
29. Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 103-126.
30. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004; 429: 761-766.
31. Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT i wsp. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 1983; 10: 639-665.
32. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 861-872.
33. Nakahata Y, Yasuda R. Plasticity of Spine Structure: Local Signaling, Translation and Cytoskeletal Reorganization. *Front Synaptic Neurosci* 2018; 10: 29.
34. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 1993; 116: 39-52.
35. Penazzi L, Bakota L, Brandt R. Microtubule Dynamics in Neuronal Development, Plasticity, and Neurodegeneration. *Int Rev Cell Mol Biol* 2016; 321: 89-169.
36. Pienkowski M, Eggermont JJ. Cortical tonotopic map plasticity and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 2117-2128.
37. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N i wsp. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 2002; 298: 1248-1251.
38. Raisman G, Field PM. A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res* 1973; 50: 241-264.
39. Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci* 1993; 13: 87-103.
40. Roe AW, Pallas SL, Kwon YH, Sur M. Visual projections routed to the auditory pathway in ferrets: receptive fields of visual neurons in primary auditory cortex. *J Neurosci* 1992; 12: 3651-3664.
41. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J i wsp. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996; 380: 526-528.
42. Schorr EA, Fox NA, van Wassenhove V, Knudsen EI. Auditory-visual fusion in speech perception in children with cochlear implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18748-18750.
43. Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science* 1995; 270: 758-764.
44. Thiel A, Vahdat S. Structural and resting-state brain connectivity of motor networks after stroke. *Stroke* 2015; 46: 296-301.
45. Thompson CL, Ng L, Menon V i wsp. A high-resolution spatiotemporal atlas of gene expression of the developing mouse brain. *Neuron* 2014; 83: 309-323.
46. Turrigiano GG. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 1999; 22: 221-227.
47. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a005736.
48. Turrigiano GG. The dialectic of Hebb and homeostasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; 372: 20160258.
49. Villablanca JR, Hovda DA. Developmental neuroplasticity in a model of cerebral hemispherectomy and stroke. *Neuroscience* 2000; 95: 625-637.
50. Wall PD, Egger MD. Formation of new connexions in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature* 1971; 232: 542-545.
51. Ward NS, Frackowiak RS. The functional anatomy of cerebral reorganization after focal brain injury. *J Physiol Paris* 2006; 99: 425-436.
52. Wenzel A, Fritschy JM, Mohler H, Benke D. NMDA receptor heterogeneity during postnatal development of the rat brain: differential expression of the NR2A, NR2B, and NR2C subunit proteins. *J Neurochem* 1997; 68: 469-478.
53. Werker JF, Hensch TK. Critical periods in speech perception: new directions. *Annu Rev Psychol* 2015; 66: 173-196.