

NEUROPLASTYCZNOŚĆ I NEUROREHABILITACJA

Małgorzata Kossut (Warszawa)



Zablokowanie przepływu krwi przez naczynie krwionośne mózgu powoduje, że znajdujące się w dorzeczu tego naczynia neurony przestają dostawać krew z tlenem i glukozą, od których zależy ich funkcjonowanie i życie. Już po bardzo krótkim okresie czasu zachodzą w tkance mózgowej głębokie i często nieodwracalne zmiany, prowadzące do śmierci neuronów. Rozmiar uszkodzenia mózgu zależy od tego, które naczynie, jak bardzo i na jak długo zostanie zablokowane. To opis udaru niedokrwiennego mózgu, potocznie chociaż niesłusznie nazywanego wylewem (udary krwotoczne występują rzadziej – w około 15% przypadków). Jak wiadomo, w wyniku udaru mózgu może dojść do paraliżu kończyn, utraty mowy, zaburzeń osobowości.

Uszkodzenia mózgu to poważny problem. W mózgu dorosłego człowieka neurony się nie regenerują, a nowe powstają tylko w hipokampie. Jednak często odbudowa funkcji utraconych na skutek urazu jest możliwa. Dzieje się tak, ponieważ mózg ma zdolność do zmian plastycznych, dzięki którym może przemodelować połączenia pomiędzy poszczególnymi ośrodkami.

Neuroplastyczność to podstawowa własność układu nerwowego, dzięki której możliwa jest nie tylko odbudowa funkcji ale i naprawa zaburzeń rozwojowych, a przede wszystkim uczenie się i pamięć. Definiuje się ją jako trwałą zmianę własności neuronów zachodzącą pod wpływem zmian otoczenia. Na przykład w rozwoju człowieka istnieje okres szczególnej plastyczności układu wzrokowego. Zdarza się, że dzieci rodzą się z defektami pracy mięśni poruszających gałkę oczną – efektem tego jest zez. W ciężkich przypadkach zez powoduje wyłączenie z pracy jednego oka. Dochodzi wtedy do niesymetrycznego ustawienia obrazów biegnących z obu oczu i nieporozumienia informacyjnego w korze wzrokowej. Mózg daje sobie z tym radę blokując sygnały pochodzące ze słabszego oka. Skutkiem tego funkcjonalnego wykluczenia może być zmiana struktury anatomicznej układu wzrokowego – wypustki neuronów niosących informacje z zezującego oka są wycofywane z kory mózgowej. Wtedy oko słabiej widzi, tzn. mózg gorzej odpowiada na dochodzące z niego sygnały, a może nawet stać się funkcjonalnie ślepe. To przykład niekorzystnej zmiany plastycznej. Zasłonięcie jednego oka (powszechnie znana terapia zezu) daje słabszemu oku szansę na utrzymanie swego wpływu

na korę mózgową i uniknięcie amblyopii – to z kolei przykład korzystnego sterowania neuroplastycznością. W obu sytuacjach działają podobne mechanizmy – aksony przynoszące informację wzrokową z jednego lub drugiego oka rywalizują o utworzenie synaps na neuronach kory wzrokowej. Najpierw aksony z informacją z oka mającego prawidłowe ruchy wytwarzają silniejsze i obfitsze połączenia – prawdopodobnie na skutek lepszej korelacji niesionej przez nie informacji wzrokowej z koordynacją wzrokowo-ruchową. Kiedy to oko zostanie zasłonięte, sygnały z drugiego, słabszego oka przynoszą informacje o znaczeniu behawioralnym i odbudowują utracone połączenia. Wiemy, że te zmiany związane są ze wzrostem i cofaniem się aksonów i synaptogenezą lub zanikaniem synaps.

Inny przejaw plastyczności mózgu to uczenie. Istotą uczenia się jest stworzenie nowego obwodu neuronalnego zawierającego informacje o współwystępujących bodźcach, które spowodowały uczenie. Ta zmiana plastyczna (nabieranie nowych, trwałych własności) powoduje, że neuron reaguje na bodźce, na które nie reagował wcześniej lub że jego reakcja na nie została spotęgowana. W kilku zwierzęcych modelach uczenia zidentyfikowano podłoże neuronalne tego rodzaju zmiany plastycznej.

Na przykład wieloletnie badania łuku odruchowego w odruchu warunkowym mrugania okiem, pokazały mechanizm zmiany elektrofizjologicznej zachodzącej w trakcie uczenia, zmiany powodującej wzrost odpowiedzi układu na stosowany przy uczeniu bodziec. Odruch ten polega na tym, że wrodzona reakcja mrugnienia okiem po podrażnieniu spojówki (przez np. dotknięcie lub dmuchnięcie) jest w eksperymencie sprzężona z neutralnym bodźcem czuciowym (np. dźwiękiem), który sygnalizuje moment podrażnienia oka. Po pewnym okresie powtarzania prób, w których dźwięk sygnalizuje dotknięcie spojówki, zwierzęta (i ludzie) mrugają okiem zaraz po usłyszeniu dźwięku. Udowodniono, że do wytworzenia tego odruchu niezbędny jest udział pewnego obszaru kory mózdzku. Podczas uczenia zmieniają się własności błony pobudliwej neuronów w tym obszarze. Zaanżelowanie w uczenie się powoduje, że zmieniają się kanały potasowe błony neuronów, powodując zwiększenie pobudliwości komórki. Może więc ona silniej reagować na nadchodzące sygnały.

Uczenie może zachodzić bardzo szybko, czasem nawet od pierwszego razu. Poznanie mechanizmu takich szybkich zmian w sile połączeń pomiędzy neuronami to owoc wielkiego wysiłku badaczy w ostatnich 30 latach. Zapoczątkowało je genialne odkrycie dokonane przez Tima Blissa i Terje Lomo w 1973 roku. Badacze ci wykryli i opisali długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, które uważane jest za model zmian zachodzących w synapsach podczas uczenia. Aby powstało, trzeba prądem o wysokiej częstotliwości (tetanizacja) pobudzać akson dochodzący do synapsy, która ma ulec wzmocnieniu. W wyniku bardzo silnego pobudzenia w synapsie następują zmiany, które powodują, że na następny testowy „zwykły”, pojedynczy impuls, dochodzący tym samym aksonem, synapsa odpowie znacznie silniej niż przed tetanizacją. Taka zmieniona, silniejsza odpowiedź utrzymuje się przez długi czas – godziny, dni, tygodnie. Przez kilka pierwszych godzin, tym, co podtrzymuje zwiększoną odpowiedź, jest wbudowanie w błonę synapsy większej liczby receptorów dla najważniejszego pobudzeniowego neuroprzekaźnika mózgu – glutaminianu. W każdej synapsie proces neurotransmisji przebiega następująco – potencjał czynnościowy dociera do zakończenia aksonalnego i powoduje, że zawartość pęcherzyków synaptycznych, neuroprzekaźnik, uwalniany jest do szczeliny synaptycznej. Po jej drugiej stronie, w błonie postsynaptycznej, są zakotwiczone receptory neuroprzekaźników – sensory neurotransmisji. Przyłączenie się neuroprzekaźnika do swego specyficznego sensora powoduje reakcję postsynaptyczną. Im więcej receptorów będzie w błonie postsynaptycznej, tym większa będzie ta reakcja. I tak, kiedy w wyniku silnego pobudzenia synapsy wywołanego tetanizacją receptory dla glutaminianu, znajdujące się w neuronie postsynaptycznym w pobliżu błony synaptycznej, są mobilizowane i wstawiane do błony w procesie nazywanym eksternalizacją, możliwość pobudzenia tej synapsy rośnie. Następnie uruchamiają się inne mechanizmy, powodujące aktywację genów i syntezę nowych białek, która prowadzi do zmian struktury i liczby synaps. Kiedy na tetanizowanej drodze powstaną synapsy bardziej rozbudowane, lub kiedy będzie na niej więcej synaps, efekt zwiększonego pobudzenia może utrzymywać się bardzo długo.

Ważna część zjawisk neuroplastycznych to plastyczność naprawcza i kompensacyjna. Najbardziej znany, klasyczny przykład plastyczności kompensacyjnej, to zmiany tzw. map korowych – reprezentacji receptorów czuciowych w korze mózgowej. Tworzą one mapy topograficznie, choć z pewnym zniekształceniem, odwzorowujące położenie receptorów czu-

ciowych na powierzchni ciała. Na przykład w reprezentacji dłoni w korze mózgowej można wyodrębnić reprezentacje poszczególnych palców. Jeśli jeden palec zostanie amputowany, „należący” do niego obszar kory zostanie szybko „skolonizowany” przez informacje dochodzące z sąsiednich palców. W ten sposób zmiana funkcjonowania nerwu obwodowego zmienia właściwości neuronów kory mózgowej. Dwa procesy leżą u podstaw tych zmian. Jeden to zwiększenie roli istniejących, ale słabych połączeń. Do korowej reprezentacji palca 2. dochodzi główna projekcja z informacją o palcu 2., ale też słabsze informacje o palcach 3. i 1, zagłuszane, czyli wyhamowywane przez dominujące wejście z palca 2. Kiedy nie ma palca 2., hamowanie wejść z sąsiednich palców ustaje i nadchodząca z nich informacja może pobudzać neurony kory w reprezentacji palca 2. Drugim procesem ważnym przy plastyczności kompensacyjnej jest rozgałęzianie się (bocznicowanie, sprouting) aksonów aktywowanych przez ocalałe palce na obszar reprezentacji palca amputowanego. O ile pierwszy proces jest szybki, a jego wyniki widoczne natychmiast, drugi wymaga więcej czasu, wzrostu aksonów i synaptogenezy.

Kiedy mamy do czynienia nie z uszkodzeniem nerwów obwodowych, ale samego mózgu, plastyczność napotyka na dużo większe trudności.

Plastyczność naprawcza uszkodzonego mózgu działa w zupełnie innym otoczeniu, w interakcjach z procesami zapalnymi, obrzękiem, zachwianiem funkcji metabolicznych, procesami śmierci neuronów i degeneracją włókien. Uszkodzona tkanka nerwowa wytwarza substancje hamujące wzrost neurytów i wytwarza bliznę głągową. Pomimo tego można zaobserwować zarówno spontaniczne, jak i dodatkowo pobudzane rehabilitacją zmiany plastyczne. Badania elektrofizjologiczne i neuroobrazowanie udowodniły, że przemapowania mózgu po udarze mają bardzo szeroki zakres. Pokazano aktywację istniejących, ale słabych połączeń pomiędzy ośrodkami mózgu; hamowanie lub odhamowywanie ośrodków nieuszkodzonej półkuli mózgu i mózdzku; szereg danych wskazuje także na wzrost nowych połączeń w uszkodzonym mózgu. Możliwe warianty strategii naprawczej to przejęcie przez nieuszkodzone ośrodki sterowania zaburzoną funkcją mózgu lub wytworzenie nowego ośrodka sterowania tą funkcją w oparciu o pozostałe fragmenty starego. Może też wystąpić kompensacja behawioralna, czyli zastąpienie upośledzonej funkcji przez inną, prowadzącą do tego samego lub podobnego celu, np. zamiast odzyskiwania sprawności paretycznej prawej ręki można wszystko robić ręką lewą.

Uszkodzony mózg trudno jest naprawić, ale w wielu przypadkach można pomóc. Żeby pomagać

skutecznie, terapeuci opierają się na wiedzy o mechanizmach plastyczności mózgu. Neurorehabilitacja, czyli rehabilitacja neurologiczna obejmuje chorych z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Powstają one z różnych powodów – urazu, udaru, usunięciu guza w chorobie nowotworowej, chorób neurodegeneracyjnych. Niestety, zapotrzebowanie na neurorehabilitację wzrasta – w starzejącym się społeczeństwie rośnie liczba udarów mózgu i chorób neurodegeneracyjnych. Neurorehabilitacja wzmacnia naturalne procesy reorganizacji czynnościowej poprzez trening umiejętności – fizjoterapię, terapię logopedyczną, neuropsychologiczną i zajęciową. Poniżej podaję kilka przykładów zastosowania wiedzy o neuroplastyczności do neurorehabilitacji.

Terapia z wymuszonym unieruchomieniem opiera się na odkryciu, że nie bierne ruchy, ale aktywne używanie porażonej kończyny jest dobrą strategią rehabilitacyjną. W tej terapii pacjenci zmuszeni są do używania porażonej ręki poprzez unieruchomienie ręki sprawnej (zawieszenie na temblaku, zawiązanie za plecami albo noszenie grubej rękawicy kuchennej). Wykonywanie zwykłych czynności domowych niesprawną ręką uczy pacjenta radzenia sobie w domowej codzienności i prowadzi do przekształceń w obszarach czuciowych i ruchowych mózgu. Dzieje się tak na skutek działania na uszkodzony mózg co najmniej 3 czynników.

Pierwszy to powtarzane sygnały startowe do wykonania ruchu, wysyłane przez ośrodki decyzyjne mózgu. Trafiają one na uszkodzone okolice i szlaki, torując sobie drogę po ocalałych połączeniach. Drugi to skupienie uwagi, co ułatwia dotarcie do nowych, tworzących się obwodów neuronalnych sterujących ruchem, sygnałów z układów czuciowych, które dają niezbędną informację zwrotną o wykonaniu komend ruchowych. Trzecim czynnikiem jest działanie emocji i układu nagrody (wzmocnienie pozytywne poprzez zadowolenie z wykonania zadania). Te czynniki składają się na wytworzenie silnej aktywacji nowego obwodu neuronalnego – tak silnej, że doprowadzi ona do powstania długotrwałego wzmocnienia synaptycznego i spowoduje trwałą zmianę siły synaps w tym obwodzie.

Wspomniany wyżej czynnik emocyjny, którym terapeuta może sterować, działa poprzez wpływ na wydzielanie noradrenaliny i dopaminy – neuromodulatorów wspomagających powstawanie długotrwałego

wzmocnienia synaptycznego. Podejmowane są próby aktywacji tych układów, podczas zabiegów neurorehabilitacyjnych, za pomocą leków. Na przykład w zespole dr Joanny Seniów z Instytutu Psychiatrii i Neurologii pokazano, że można polepszyć przebieg terapii afazji po udarze mózgu poprzez podawanie pacjentom leku stosowanego w terapii choroby Parkinsona – L-DOPA, który podwyższa poziom dopaminy w mózgu. W innych ośrodkach prowadzone są też próby kliniczne z zastosowaniem innych substancji podnoszących poziom dopaminy, jak Ritalin (lek stosowany w ADHD) lub amfetamina.

Coraz szerzej stosowaną formą wspomagania neurorehabilitacji jest działanie na mózg przezczaszkową stymulacją magnetyczną lub stymulacją prądem stałym. Efekt tych stymulacji musi zmieniać aktywację mózgu w tym samym czasie, w którym aplikowane są standardowe zabiegi terapeutyczne; musi być ich tłem. Także w tym przypadku zewnętrzna stymulacja magnetyczna lub elektryczna ma spowodować zwiększenie pobudliwości mózgu (w tym wypadku kory mózgowej, bo tam jest odczuwany wpływ tych stymulacji), co ma prowadzić do efektów torujących, wspomagających powstanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w tych obwodach neuronalnych, które są w trakcie powstawania *in statu nascendii* na skutek terapii zastosowanej przez fizykoterapeutę czy neuropsychologa.

Te krótkie uwagi nie wyczerpują różnorodności sposobów wspomagania neurorehabilitacji, dają jedynie wgląd w jej aspekt szczególnie interesujący dla neurobiologa. Neurorehabilitacja polepsza jakość życia, a w wielu wypadkach przywraca do normalnego funkcjonowania pacjentów po uszkodzeniu mózgu. To, że coraz częściej opiera się na udokumentowanej wiedzy o mechanizmach neuroplastyczności, polepsza jej skuteczność, uzasadnia interwencję farmakologiczną i stanowi inspirację do wprowadzania nowych technik nieinwazyjnego oddziaływania na mózg.