

## **CZY MOŻNA NAPRAWIĆ MÓZG?**

### **Plastyczność neuronalna jako podstawowy mechanizm regeneracji układu nerwowego po uszkodzeniach**

Dr. Monika Liguz-Lęcznar

Pracownia Neuroplastyczności; Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

### **O mózgu**

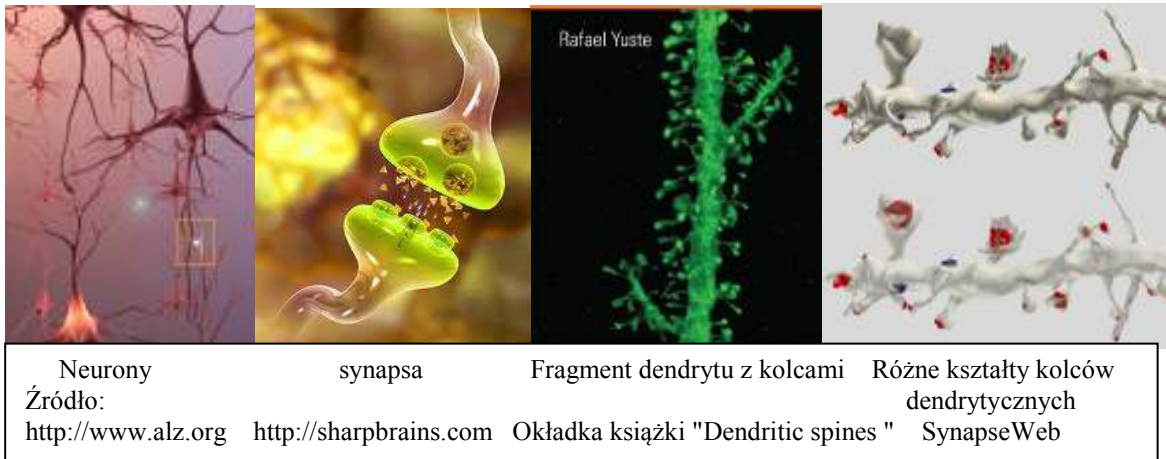
Mózg to niezwykła struktura, która pozwala nam, nie tylko funkcjonować sprawnie w skomplikowanym środowisku, ale również myśleć, tworzyć, odczuwać. Gdybyśmy zajrzeli do wnętrza mózgu, zobaczylibyśmy gęszcz komórek i połączeń między nimi. W przeciętnym ludzkim mózgu znajduje się około 100 miliardów neuronów, jeszcze więcej komórek glejowych i biliony połączeń między neuronami, nazywanych synapsami.

Żeby mózg mógł sprawnie działać, musi być odpowiednio odżywiony. Zapewnia mu to rozbudowany system naczyń krwionośnych. Z każdym uderzeniem serca arterie krwionośne dostarczają do mózgu około 20-25 procent krwi obecnej w organizmie. Miliardy komórek mózgowych pobierają z krwi prawie 20 procent transportowanego tlenu oraz substancji odżywczych. Jednak substancje krążące we krwi nie mogą - od tak swobodnie - przenikać do tkanki mózgu. Zapewnia to tzw. bariera krew-mózg. Pod względem anatomicznym zbudowana jest ze śródbłonna naczyń krwionośnych i komórek glejowych, znajdujących się w ośrodkowym układzie nerwowym. Przez barierę krew-mózg łatwo przechodzą produkty odżywcze, tlen i dwutlenek węgla, natomiast przenikanie innych substancji (także niektórych leków i hormonów) z krwi do tkanki mózgu jest w mniejszym lub większym stopniu utrudnione.



hamować albo pobudzać neuron sąsiedni. W synapsie wyróżniamy część presynaptyczną i postsynaptyczną. Część presynaptyczna odpowiada za uwalnianie neurotransmitera, zaś w części postsynaptycznej zlokalizowane są receptory dla neurotransmitera.

Część postsynaptyczna, zwłaszcza w przypadku synaps pobudzających, często występuje na specjalnych wyrostkach dendrytów, nazywanych kolcami dendrytycznymi. Szacuje się, że w całym ludzkim mózgu znajduje się ponad  $10^{13}$  kolców dendrytycznych. Średnie zagęszczenie kolców pokrywających dendryt to ok. 2-10 kolców/ $1\ \mu\text{m}$  dendrytu.



## Czy taki skomplikowany układ komórkowy, jakim jest mózg, może być stabilny?

Histolog hiszpański Santiago Ramón y Cajal, który za swoje badania nad strukturą systemu nerwowego otrzymał w 1906 r nagrodę Nobla, pisał w 1928r.: „... jak rozwój został zakończony, źródła wzrostu i regeneracji aksonów oraz dendrytów wyschły nieodwołalnie. W ośrodkach dojrzałych, drogi nerwowe są w pewnym stopniu utrwalone i niezmiennie; wszystko może umrzeć, nic nie może być zregenerowane”. Ten dogmat dominował przez ponad pół wieku i zniechęcał do poświęcania wysiłku i środków na badania regeneracji ośrodkowego układu nerwowego po jego uszkodzeniu.

Do jego obalenia przyczyniło się odkrycie, którego autorami jest dwóch naukowców: Altmann i Bayer, którzy w latach sześćdziesiątych XX wieku i zaobserwowali podziały komórkowe prowadzące do wytwarzania nowych neuronów w dwóch strukturach mózgu szczura (tzw. strefie przykomorowej i w hipokampie). Mimo, że początkowo ich wyniki nie zyskały uznania, to w późniejszych badaniach potwierdzono, że nowe neurony powstają w mózgu dorosłego człowieka w tych samych strukturach, co w mózgu szczura. To odkrycie wzbudziło nową nadzieję na możliwość odbudowywania uszkodzonej tkanki mózgowej.

## Plastyczność mózgu

Zmiany w układzie nerwowym są możliwe dzięki temu, że istnieje w nim zjawisko plastyczności. Plastyczność jest wspaniałą właściwością mózgu, umożliwiającą procesy uczenia się, adaptację mózgu do środowiska sensorycznego oraz procesy kompensacyjne po uszkodzeniu mózgu. Pojęcie plastyczności mózgu (łac. *plaiistikos* – tworzenie) wprowadził do fizjologii polski uczoney Jerzy Konorski w 1948 roku. Teorię tę autor oparł na dwóch przesłankach:

- **Komórki nerwowe reagują na nadchodzące impulsy określonym cyklem zmian, co nazywa się pobudliwością**, a zmiany powstające w ośrodkach w wyniku tej właściwości nazywa się zmianami spowodowanymi pobudliwością;
- **W określonych układach neuronów powstają trwałe przekształcenia funkcjonalne w konsekwencji określonych bodźców lub ich kombinacji**, co nazywa się plastycznością, a odpowiadające im zmiany określa się jako zmiany plastyczne.

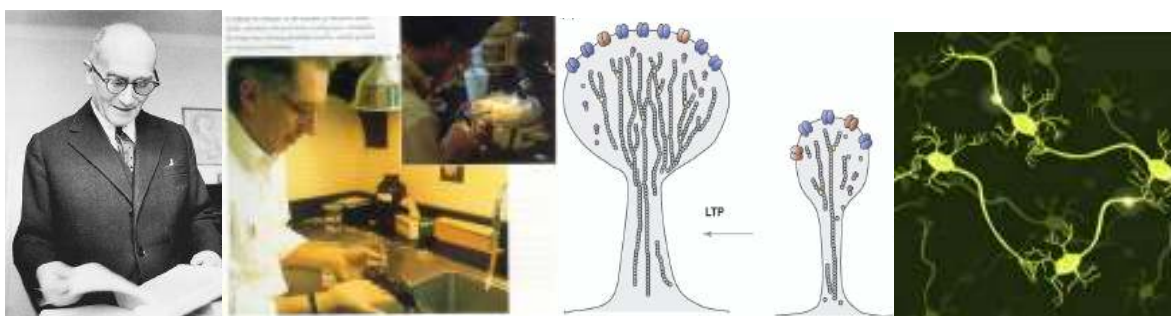
Miejszem kluczowym, w którym powstaje i zanika plastyczność mózgu, jest synapsa. To ona ciągle modyfikuje swoje właściwości, zmieniając wydajność przewodzenia impulsów nerwowych. Ta niezwykła zdolność określana jest plastycznością synaptyczną i jest uważana za komórkowe podłoże uczenia się i pamięci. Można ją zdefiniować jako trwałą zmianę własności neuronów. W zależności od trwałości można mówić o plastyczności krótkotrwałej (mniej niż godzina) lub długotrwałej (godziny, tygodnie, miesiące).

O mechanizmach sterujących zmianami plastycznymi wiemy wiele dzięki Profesorowi Erykowi Kandelowi, który na obiekt badawczy wybrał ślimaka morskiego *Aplysia Californica* (Zając morski). Odkrył on, że w synapsach tego ślimaka, w czasie uczenia się zachodzą zmiany funkcjonalne oraz strukturalne oraz że inne zmiany towarzyszą pamięci krótko-, a inne długotrwałej. Podstawą plastyczności jest więc zmiana właściwości połączenia pomiędzy neuronami. Aby taka zmiana zaszła, konieczne jest aby neurony były pobudzone jednocześnie. Mówi o tym Reguła Hebba: równoczesne pobudzenie to silniejsze połączenie.

Powtarzalne pobudzenie neuronu może prowadzić do zjawiska długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP - Long-term potentiation). Jest to wzmocnienie przekazywania sygnału z neuronu do neuronu. Dzięki modyfikacji połączenia dwóch komórek wzrasta efektywność przekazywania sygnału pomiędzy nimi - informacja docierająca z komórki presynaptycznej wywołuje większą reakcję komórki postsynaptycznej. Wzrost efektywności przewodnictwa synaptycznego może utrzymywać się przez wiele godzin lub dni.

Ze względu na charakter obserwowanych zmian, plastyczność możemy podzielić na **funkcjonalną i strukturalną**. Plastyczność funkcjonalna obejmuje zmiany właściwości istniejących synaps, zaś plastyczność strukturalna związana jest ze zmianą kształtu, wielkości, lub liczby połączeń synaptycznych.

Plastyczność strukturalną często możemy obserwować na przykładzie kolców dendrytycznych, które są bardzo dynamicznymi strukturami. Mogą one zmieniać wielkość i kształt pod wpływem doświadczenia. Uważa się, że im większy kolec, tym większy prąd synaptyczny jest w stanie wygenerować.



Jerzy Konorski

Eric Kandel  
i *Aplysia californica*

Powiększenie kolca  
dendrytycznego

Takada i Sheng 2006

Rezultat LTP-wzmocnienie  
połączeń pomiędzy niektórymi  
neuronami pod wpływem LTP  
[www.zespoldowna.info](http://www.zespoldowna.info)

Jeszcze inny podział plastyczności możemy przeprowadzić ze względu na czas jej występowania. Dzielimy ją wówczas na **rozwojową, pamięciową oraz na kompensacyjną**.

Plastyczność rozwojowa jest odpowiedzialna za tworzenie się oraz reorganizację połączeń synaptycznych we wczesnym okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. We wczesnej fazie rozwoju układu nerwowego występuje nadmiar neuronów i synaps. Niewykorzystywane lub słabiej wykorzystywane elementy stopniowo zanikają.

Plastyczność pamięciowa odgrywa rolę w procesach uczenia się i pamięci. Dochodzi wówczas do wzmocnienia i reorganizacji połączeń synaptycznych pomiędzy konkretnymi neuronami, w odpowiedzi na specyficzne bodźce. Konsekwencją tego jest powstanie tzw. engramu (śladu pamięciowego), to jest pamięciowej zmiany plastycznej. Efekt tego rodzaju plastyczności możemy obserwować w korze mózgowej w postaci powiększenia korowej reprezentacji ćwiczonej funkcji. Trening i doświadczenie powodują jej powiększenie, natomiast brak treningu skutkuje kurczeniem się takiej mapy korowej.

Przykłady plastyczności map korowych:

1. Powiększenie się korowej reprezentacji palców u pianistów
2. Powiększenie się hipokampów u taksówkarzy.

Plastyczność kompensacyjna, inaczej pouszkodzeniowa odpowiedzialna jest za efekty naprawcze po uszkodzeniu mózgu, manifestujące się powstawaniem nietypowych połączeń funkcjonalnych, które umożliwiają częściową lub całkowitą odnowę utraconych funkcji.

## **Choroba Alzheimera**

Choroba Alzheimera jest chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzi do uszkodzeń neuronów, a ostatecznie do zaburzeń pamięci, osobowości i funkcji poznawczych. Upośledzenie sprawności intelektualnej zwykle narasta stopniowo, od nieznacznie nasilonego zapominania do całkowitej niesprawności umysłowej. Przez dłuższy czas przebiega ona bezobjawowo, powodując nieodwracalne zmiany w tkance mózgu. Charakterystyczne dla tej choroby jest powstawanie złogów białka beta-amyloidu w przestrzeni międzysynaptycznej. Proces ten może trwać nawet kilkanaście lat przed rozpoznaniem choroby. Produkcja i eliminacja białka amyloidu to naturalne procesy zachodzące w mózgu, jednak ich zaburzenia powodują agregację białka i doprowadzają do powstawania jego złogów. Wpływają one na zwiększenie produkcji neuroprzekaźnika – kwasu glutaminowego, który w nadmiarze jest szkodliwy dla neuronów i prowadzi do uszkodzenia synaps.

Drugą charakterystyczną cechą choroby Alzheimera jest odkładanie się białka tau. Białko to w zdrowym organizmie odpowiada za stabilizację cytoszkieletu neuronów. W patologii choroby Alzheimera odłącza się ono od cytoszkieletu, agreguje i tworzy charakterystyczne splecione struktury tzw. spletki neurofibrylarne, które stanowią przeszkodę dla transportu w komórce. Skutkiem tego jest śmierć neuronów.

# Alzheimer - choroba zapominania

## Przebieg choroby

### wczesne stadium ZAPOMINANIE

- osłabienie pamięci krótkotrwałej
- trudności ze znalezieniem właściwych słów
- spadek zainteresowania hobby i codziennymi czynnościami

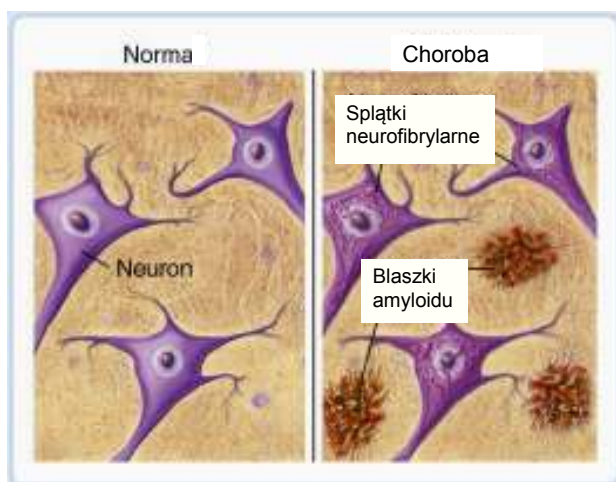
### środkowe stadium WYRAŻNE LUKI W PAMIĘCI

- zapominanie imion i nie rozpoznawanie członków rodziny
- trudności z wykonywaniem zwykłych codziennych czynności
- utrata poczucia czasu
- zmiany osobowości: fazy niepokoju i apatii

### stadium zaawansowane UTRATA KONTROLI

- utrata wszystkich fizycznych funkcji wyższego rzędu: jedzenie, chodzenie, korzystanie z toalety
- pamięć nie przyswaja żadnych nowych informacji

Źródło: Objawy choroby Alzheimera  
infografika (PAP/M.Sitkiewicz.wp.pl)



Płytki amyloidu i splątki neurofibrylarne białka tau  
Źródło: [www.ahaf.org/alzheimers](http://www.ahaf.org/alzheimers)

Fragment mózgu osoby zdrowej i chorej  
<http://www.modernmedicalguide.com>

## Strategie "naprawy" uszkodzonego mózgu

W chorobie Alzheimera podejmowano liczne próby naprawy lub choćby ograniczenia uszkodzeń mózgu. Były to próby podawania czynników troficznych, odżywiających neurony, terapia światłem, próby pobudzania komórek nerwowych poprzez transkorną stymulację elektryczną. Terapie te, choć obserwowano pewne efekty, nie były na tyle skuteczne, aby można było je stosować w leczeniu choroby. W uszkodzonym ośrodkowym układzie nerwowym nie ma możliwości "odrastania" uszkodzonych neuronów, pozostaje zatem stymulacja plastyczności kompensacyjnej.

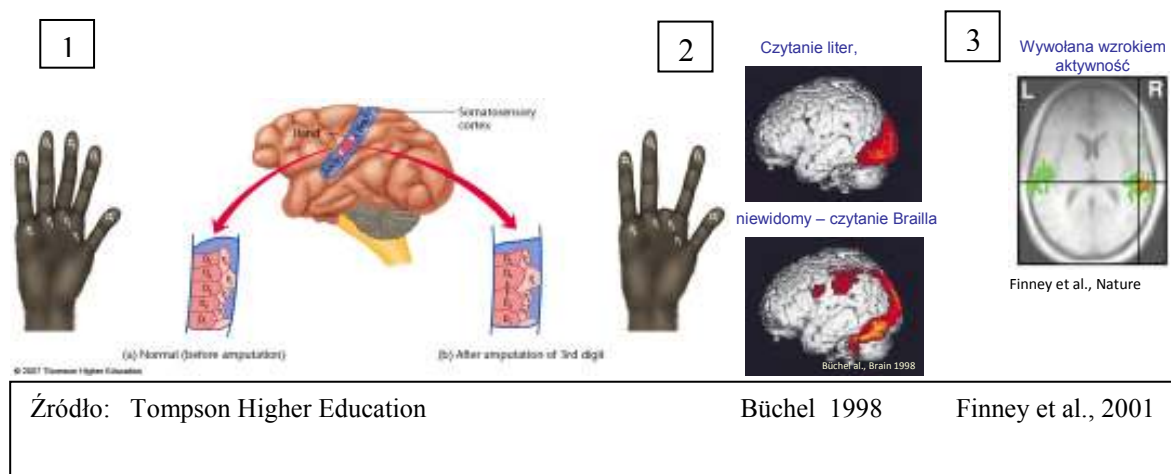
Plastyczność kompensacyjna - Jest to rodzaj plastyczności uruchamianej po uszkodzeniu tkanki nerwowej. Dochodzi wówczas do wytworzenia połączeń między nietypowymi partnerami. Umożliwia to w przypadku uszkodzenia mózgu przywrócenie częściowo lub w

pełni utraconych funkcji. Lepsze poznanie tych mechanizmów pozwoli, być może, na skuteczniejsze terapie.

Zjawisko plastyczności mózgu odgrywa istotną rolę w fizjoterapii. Dzięki niemu możemy u osoby z uszkodzeniem mózgu – poprzez stymulowanie nieczynnych dotychczas połączeń - „odzyskać” utracone wzorce ruchowe oraz spowodować przejęcie sterowania ruchami przez nieuszkodzone ośrodki, a nawet w pewnym zakresie wypracować nowe wzorce ruchowe, kompensując w ten sposób spowodowane chorobą ubytki funkcjonalne.

Przykłady plastyczności map korowych po uszkodzeniu:

1. Reprezentacja amputowanego palca zanika, a na jej miejsce rozrastają się reprezentacje palców sąsiednich.
2. U ludzi niewidomych bodźce dotykowe wywołują też aktywność kory wzrokowej.
3. U ludzi niesłyszących, kora słuchowa aktywuje się przy bodźcach wzrokowych.



**Mechanizm plastyczności kompensacyjnej - Sprouting, czyli bocznicowanie.** obserwowany jest w sytuacji, gdy nieuszkodzony neuron sąsiaduje z neuronem uszkodzonym. Wtedy aktywne zdrowe neurony wypuszczają odgałęzienia aksonów w stronę mniej pobudzonych obszarów. Aby jednak tak się stało muszą one zostać zastymulowane, zaktywowane. Dlatego plastyczność kompensacyjną trzeba wspomagać neurorehabilitacją. Neurorehabilitacja wspomaga plastyczność spontaniczną a dodatkowo ukierunkowuje ją tam, gdzie nie wystąpiłaby bez wspomagania. Do strategii wspomagających możemy zaliczyć: farmakologię, stymulację elektryczną mięśni, przezczaszkową stymulację magnetyczną, terapię światłem, trening fizyczny i mentalny, bodźcowanie.

Przykłady strategii neurorehabilitacyjnych:

1. Stymulacja elektryczna głębokich struktur mózgu w chorobie Parkinsona-skuteczna w minimalizowaniu drżenia mięśni.
2. Terapia z wymuszonym unieruchomieniem w udarze niedokrwiennym. Zmuszanie porażonej kończyny do pracy pomaga w odzyskaniu sprawności na zasadzie zwiększenia aktywności półkuli mózgu objętej udarem.
3. Trening manualny w porażeniu mózgowym. Trening z wykorzystaniem komputera poprawia sprawność motoryczną dłoni u dzieci z porażeniem mózgowym



Stymulacja elektryczna w chorobie Parkinsona zmniejsza drżenia mięśniowe

Terapia z unieruchomieniem zdrowej kończyny po udarze

Poprawa motoryki ręki i dłoni u dzieci z porażeniem mózgowym po treningu komputerowym.  
Źródło: Qiu et al. 2009

## **Bodźcowanie, czyli wzmożona stymulacja sensoryczna.**

Bodźcowanie polega na dostarczaniu mózgowi wielu różnorodnych bodźców o różnych modalnościach, a więc wzrokowych, słuchowych, dotykowych. Jednym z najważniejszych jego elementów jest ruch, który powoduje lepsze ukrwienie i poprawia sprawność mózgu. Powoduje też, że mózg jest bardziej odporny na działanie niekorzystnych czynników.

Stymulacja plastyczności mózgu u ludzi chorych powinna się odbywać z uwzględnieniem podstawowych założeń rehabilitacji neuropsychologicznej. Jej założenia można przedstawić w kilku podstawowych punktach:

1. Akceptacja problemu
2. Korzystanie z pomocy z zewnątrz
3. Skupianie uwagi
4. Rezerwacja dłuższego czasu na wykonanie zadania
5. Powtarzanie istotnych informacji
6. Kojarzenie nowej informacji z informacją już dobrze zapamiętaną
7. Dobra organizacja dnia i systematyczność

Należy wspomnieć, że pobudzanie plastyczności i jej utrzymanie, to proces ciągły i wymagający wysiłku, który powinniśmy rozpoczynać jak najwcześniej. Należy więc dbać o zdrową dietę, bogatą w witaminy i kwasy omega-3, stymulować i ćwiczyć swój mózg poprzez podejmowanie wysiłku intelektualnego (nauka obcego języka, gry logiczne, rozwiązywanie krzyżówek), a wreszcie utrzymywać aktywność fizyczną. Taka stymulacja pozwala nam gromadzić tzw. rezerwę kognitywną, albo rezerwę poznawczą, która powoduje,

że w przypadku choroby, nasz mózg dłużej pozostaje na tyle sprawny, by umożliwić nam normalne funkcjonowanie.

### **Buduj rezerwę kognitywną!**

