

doprowadziły do uszkodzenia neuronalnego DNA, jednak uszkodzenie to było mniejsze niż w przypadku MDMA. Natomiast pochodna tryptaminy, 5-MeO-DIPT spowodowała znaczne uszkodzenie DNA po jednorazowej dawce. Uszkodzenie to było porównywalne do jednorazowej dawki substancji referencyjnej działającej halucynogennie, DOI. Sześciokrotna dawka 5-MeO-DIPT dała mniejsze uszkodzenia w porównaniu do podania jednorazowego. Ma to prawdopodobnie związek z włączaniem się komórkowych mechanizmów naprawczych w warunkach ciągłego stresu oksydacyjnego. Na dużą uwagę zasługują wyniki z podań metamfetaminy, która w dawkach wielokrotnych spowodowała znaczące uszkodzenia DNA w korze mózgu myszy. Natomiast kofeina, psychostymulant będący nieselektywnym antagonistą receptorów adenozynowych A_1/A_{2A} , zmniejszyła

uszkodzenie wywołane podaniem metamfetaminy. Wyniki te zgodne są z naszymi wynikami z eksperymentów mikrodializy mózgu myszy, w których podanie kofeiny hamowało uwalnianie dopaminy i serotoniny wywołane chronicznym podawaniem metamfetaminy. Przypuszczalnie kofeina może wyciszać stres oksydacyjny dzięki swoim własnościom antyoksydacyjnym. Wyniki w sposób graficzny przedstawiają ryciny 6 i 7.

Uzyskane rezultaty sugerują, że związki psychostymulujące należące do różnych grup chemicznych mogą w istotny sposób uszkadzać komórki w badanych strukturach mózgu. Konsekwencją zażywania substancji psychoaktywnych będzie więc zwiększona skłonność do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, psychicznych, a także nowotworów mózgu.

Bibliografia

1. Brandt S.D., Sumnall H.R., Measham F., Cole J.: Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Testing and Analizing*, 2010, 2, s. 377–82.
2. Colado M.I., Camarero J., Mechać A.O., Sanchez V., Esteban B., Elliot J.M., Green, A.R.: A study of the mechanisms involved in the neurotoxic action of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA 'ecstasy') on dopamine neurons in mouse brain. *British Journal of Pharmacology*, 2001, 134, s. 1711–172.
3. Gołombiowska K.: Co dopalacze mogą zrobić z naszym mózgiem, *Wszechświat*, 2011, 112, 1–3, s. 28–31.
4. Gołombiowska K., Jurczak A., Kamińska K., Noworyta-Sokołowska K., Górka A.: Effect of psychoactive drugs used as 'legal highs' on brain neurotransmitters. *Neurotoxicity Research*, (2015), DOI 10.1007/s12640-015-9569-1.
5. Lovtrup-Rein H., McEwen S.: Isolation and fractionation of rat brain nuclei. *J Cell Biol*, 1966, 30(2), s. 405–415.
6. Nurnberger J.I., Gordon M.W.: In *Progress in Neurobiology*. Ultrastructure and cellular chemistry of neural tissue, Waelsch (Ed), Harper & Row Publishers, New York, 1957, 100.
7. Simmler L.D., Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.: Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones. *Neuropharmacology*, 2014, 79, s. 152–160.
8. Zawilska J.: Co nowego w świecie „dopalaczy”? *Wszechświat*, 2013, 114, 1–3, s. 12–18.

Mgr inż. Katarzyna Kamińska, doktorant w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Kraków. E-mail: katkam@if-pan.krakow.pl

PLASTYCZNOŚĆ NEURONALNA – TWÓJ PRZYJACIEL CZY WRÓG?

Katarzyna Chorążka (Kraków)

Streszczenie

Spośród wszystkich znanych nam obecnie własności mózgu ssaków, plastyczność jest niezaprzeczalnie jedną z najbardziej intrygujących. Jeszcze do lat 80. ubiegłego stulecia istniało przekonanie, że mózg dojrzałego osobnika nie jest zdolny do modyfikacji swoich funkcji w odpowiedzi na napotymane doświadczenia w postaci bodźców lub uszkodzeń [2]. Okazało się jednak, że nic bardziej mylnego, bowiem plastyczność zapewnia organizmowi fundamentalną dla przeżycia i reprodukcji umiejętność – adaptację do zmian zachodzących

w środowisku zewnętrznym i wewnętrznym. Co więcej, stanowi podstawę wszelkich zjawisk behawioralnych, które u ludzi i zwierząt odzwierciedlają nastrój, emocje i motywację. Nie zawsze jednak zmiany adaptacyjne w mózgu muszą być korzystne. Patologiczna plastyczność neuronalna jest obserwowana m. in. w rozwoju uzależnień lekowych – nieustannie rosnącym problemie medycznym i społecznym, oraz w epilepsji. Upośledzone procesy neuroplastyczności niejednokrotnie odpowiadają za groźne skutki wielu chorób genetycznych, a według najnowszych doniesień również za objawy niektórych chorób psychicznych. Nasuwa się zatem pytanie – plastyczność neuronalna to nasz przyjaciel, czy wróg?

Abstract

Of the currently known mammalian brain properties, brain plasticity is undeniably the most intriguing one. Until the 1980s, it was believed that adult brain is incapable of modifying its functions in response to such experiences as stimuli or damage [2]. However, it turned out that brain plasticity enables adaptation to changes of the external and internal environment, essential for survival and reproduction. Moreover, neuroplasticity underlies all behavioral phenomena which reflect mood, emotions and motivation in humans and animals. Unfortunately, adaptive changes in the brain are not always beneficial. Pathological neuronal plasticity is observed during the development of drug dependence – a constantly growing medical and social problem, and in epilepsy. Very often, neuroplasticity processes are impaired in genetic diseases leading to severe consequences. According to some recent reports, they may also be involved in the mechanisms of development of certain mental illnesses. Therefore a question arises whether neuronal plasticity is our friend or perhaps a foe?

Historia odkrycia neuroplastyczności

Choć pierwsze wzmianki na temat zmienności ludzkiego mózgu odnaleźć można w dziełach z końca XIX w, pojęcie plastyczności neuronalnej zostało wprowadzone dopiero w 1948 r. przez polskiego naukowca Jerzego Konorskiego z Instytutu Nenckiego PAN w Warszawie. W książce „*Conditioned reflexes and neuron organization*” przedstawił śmiało jak na owe czasy teorię sugerującą trwałe zmiany własności komórek nerwowych w odpowiedzi na działanie bodźców zewnętrznych. Stanowiła ona przełom w dziedzinie neuronauk i zaledwie rok później kanadyjski psycholog Donald Hebb sformułował tezę, będącą obecnie podstawową zasadą zjawiska plastyczności synaptycznej. Zgodnie z regułą Hebba zmiana poziomu transmisji pomiędzy neuronami wymaga równoczesnego i powtarzalnego pobudzenia tych komórek. Wydarzenia te zapoczątkowały szereg badań neuroanatomicznych, biochemicznych i elektrofizjologicznych na całym świecie. Wiele z nich skupiło się na ocenie roli neuroplastyczności w procesach uczenia się i pamięci, a jedną z najistotniejszych okazała się praca norweskich naukowców Terje Lomo i Tim Bliss z 1973 r, w której udowodniono istnienie w ssaczym mózgu formy plastyczności synaptycznej spełniającej regułę Hebba. Autorzy zaobserwowali,

że u królików krótka stymulacja o wysokiej częstotliwości (stymulacja bodźcem tężcowym) włókien nerwowych prowadzących do zakrętu zębatego hipokampa powoduje długotrwały wzrost reaktywności tego połączenia. Zjawisko to zostało nazwane długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (LTP, ang. *long-term potentiation*) i okazało się występować w różnych strukturach mózgu w wyniku naturalnie występujących wyładowań elektrycznych neuronów. Odkryto również zjawisko odwrotne do LTP, czyli długotrwałe osłabienie synaptyczne (LTD, ang. *long-term depression*), które charakteryzuje się obniżeniem przekazywania synaptycznego poniżej poziomu podstawowego. Dzięki tysiącom badań dotychczas przeprowadzonych na całym świecie dowiedziono, że występowanie LTP i LTD, choć niezaprzeczalnie ważne, nie jest ograniczone tylko do procesów uczenia się i pamięci. Zjawiska te są nieodłącznym elementem zmian neuroadaptacyjnych zachodzących w mózgu na każdym etapie życia – podczas rozwoju, w odpowiedzi na uszkodzenia, zmiany środowiskowe, a także przewlekły stres, choroby i przyjmowanie leków lub substancji psychoaktywnych.

Wymienione wyżej odkrycia zostały opisane w artykule Małgorzaty Kossut [7], natomiast szczegółową historię neuroplastyczności przedstawił w swojej publikacji J. David Sweatt [14].

Definicja, rodzaje i mechanizmy plastyczności neuronalnej

Historycznie pojęcie neuroplastyczności zostało zawężone do zjawiska LTP, jednakże dziś wiadomo, iż obejmuje ono wiele innych elementów funkcjonalnych ośrodkowego układu nerwowego, a wielokrotnie jest wręcz utożsamiane z neuroadaptacją. Na termin ten składają się takie mechanizmy, jak zmiana liczby i poziomu transmisji połączeń synaptycznych, modyfikacja wewnątrzkomórkowych kaskad sygnałowych i regulacja ekspresji genów, zmiany w uwalnianiu neuroprzekaźników, modelowanie architektury aksonów i dendrytów, a także powstawanie nowych neuronów w niektórych obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Zmiany te mogą utrzymywać się w zakresie czasowym od milisekund do godzin bądź dni, zależnie od jakości, ilości, czasu trwania i powtarzalności wywołujących ją bodźców [1, 12]. Obecnie rozpatruje się kilka rodzajów plastyczności neuronalnej:

- rozwojową,
- wywołaną wzmożonym doświadczeniem czuciowym i/lub ruchowym,
- związaną z uczeniem się i pamięcią,
- pouszkodzeniową (tzw. kompensacyjną),
- zachodzącą przy powstawaniu uzależnień,
- występującą w innych chorobach.

Wszystkie jednak opierają się na tym samym zjawisku, czyli zmianie przeżywalności i/lub liczby połączeń między neuronami (Ryc. 1) [7]. Przyjmuje się, że zmiany plastyczne w mózgu zachodzą dwuetapowo. W pierwszej kolejności inicjowane jest wzmocnienie i/lub aktywowanie istniejących połączeń na drodze zmian neurochemicznych, które często opisywane są pod pojęciem plastyczności synaptycznej, czyli terminu odnoszącego się do procesów biochemicznych regulujących transmisję synaptyczną. Modyfikacja transmisji sygnału przez synapsę może zachodzić za pośrednictwem zmian m.in. poziomu uwalniania neuroprzekaźników, fosforylacji podjednostek receptorów, ilości/gęstości receptorów, a także przewodnictwa. W kolejnym etapie dochodzi do zmian morfologicznych pod postacią formowania nowych szlaków neuronalnych. Ich przykładem jest „kiełkowanie” (ang. *sprouting*) aksonów, czyli tworzenie nowych zakończeń nerwowych. Proces ten może prowadzić do wzmocnienia istniejących połączeń między neuronami lub wspomagać przywrócenie funkcjonalności ścieżek neuronalnych, które utraciły ją wskutek uszkodzenia. Restrukturyzacji mogą ulegać też drzewka dendrytyczne neuronów. Wraz z modyfikacją ich liczby rozgałęzień, średnicy, długości i powierzchni zmianie ulega liczba kolców dendrytycznych

tworzących synapsy z innymi neuronami [10]. Co istotne, zmiany morfologiczne wymagają syntezy odpowiednich białek, czyli zajęcia procesów transkrypcji i translacji. Powoduje to, że tego typu zmiany plastyczne w układzie nerwowym zachodzą znacznie wolniej niż zmiany funkcjonalne i charakteryzują się większą trwałością [2].

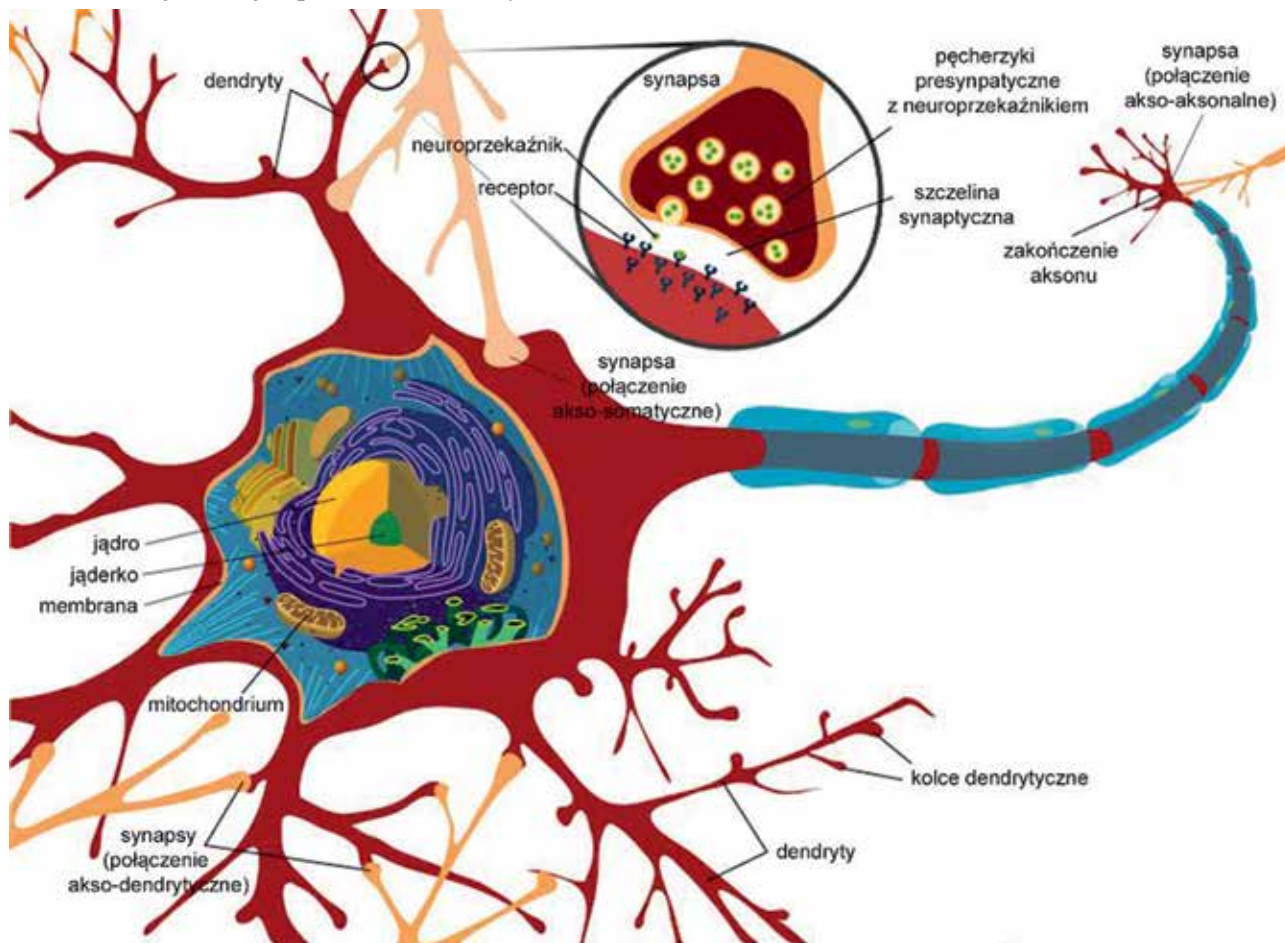
Mechanizmy neuroplastyczności obejmują również usuwanie istniejących połączeń w procesie zwanym przycinaniem synaps (ang. *synaptic pruning*). Do eliminacji synaps może dochodzić w wyniku zaprogramowanej śmierci neuronów (apoptozy) lub eliminacji niewłaściwych bądź niewykorzystywanych rozgałęzień aksonów. Jedynie funkcjonalnie aktywne połączenia mogą zostać zachowane. Umożliwia to jednoczesne wzmocnienie połączeń stymulowanych przez bodźce zewnętrzne oraz modyfikację ich w zależności od potrzeb, czyli pewnego rodzaju udoskonalanie sieci neuronalnych w celu wypracowania najbardziej korzystnych reakcji na wydarzenia zewnętrzne [15].

Neuroplastyczność w okresie rozwojowym

Największy potencjał mózgu do ulegania zmianom plastycznym obserwowany jest podczas jego rozwoju i dojrzewania, czyli u człowieka w okresie do ok. 20. roku życia. Na etapie prenatalnym rozwój mózgu w dużej mierze kontrolowany jest przez czynniki genetyczne, choć nie bez znaczenia pozostaje wpływ czynników środowiskowych (np. dostępność kwasu foliowego, obecność alkoholu). Inaczej wygląda kontrola tego procesu po narodzinach, bowiem staje się on zależny głównie od doświadczeń i interakcji genów ze środowiskiem [7, 15]. Podczas rozwoju mózgu dochodzi do ogromnej nadprodukcji połączeń synaptycznych, po której następuje redukcja ich liczby na drodze procesu przycinania synaps. Jest to istotne z punktu widzenia zdolności adaptacyjnych, ponieważ zapewnia danej jednostce elastyczną, unikalną odpowiedź na środowisko, w którym było dane jej się narodzić. Czas szczytu powstawania, jak i redukcji synaps jest różny w zależności od struktury mózgowej. W mózgu ludzkim części kory zaangażowane w percepcję wzrokową lub słuchową wykazują szczyt redukcji pomiędzy 4 a 6 rokiem życia, dlatego do tego czasu najbardziej intensywnie doskonalone jest rozpoznawanie twarzy i percepcja dźwięków mowy. Z kolei w obszarach zaangażowanych w wyższe funkcje poznawcze, takich jak kontrola i regulacja emocji lub podejmowanie decyzji, szczyt redukcji synaps przypada dopiero na wiek dojrzewania [15]. Opisane zjawisko reorganizacji połączeń synaptycznych

utworzonych we wczesnym okresie rozwoju pod wpływem docierających doznań zmysłowych stanowi podstawę plastyczności rozwojowej. Wyjątkowa zdolność młodego mózgu do przyswajania dużej ilości informacji i opanowania szerokiego repertuaru sprawności ruchowych jest łącznym wynikiem takich zjawisk, jak powstawanie nowych neuro-

wzroście aksonów i dendrytów w tym okresie życia. W późniejszych latach ekspresja genów sterujących procesami wzrostowymi ulega obniżeniu, a poziom białek hamujących wzrost neurytów (aksonów) i białek substancji pozakomórkowej rośnie, utrudniając tym samym kontakt pomiędzy neuronami [7].



Ryc. 1. Schemat neuronu i synapsy chemicznej. Neurony to wyspecjalizowane komórki układu nerwowego zdolne do odbierania, przetwarzania i przekazywania sygnału elektrochemicznego. W ich budowie można wyróżnić ciało komórki, akson, który zwykle odpowiada za przesyłanie sygnału oraz liczne dendryty, które odbierają informacje z innych neuronów. Najczęstszym miejscem powstawania połączeń między komórkami nerwowymi, czyli synaps, są kolce dendrytyczne pokrywające dendryty niektórych neuronów. Są to niewielkie wypustki o dynamicznej strukturze, które zwiększają powierzchnię recepcyjną (odbiorczą) komórki nerwowej. Na skutek powstania potencjału czynnościowego (sygnału elektrycznego) dochodzi do uwolnienia cząsteczek neurotransmitera z zakończenia presynaptycznego neuronu do szczeliny synaptycznej (sygnał chemiczny). Cząsteczki te stanowią chemiczne przekazywniki, których zadaniem jest amplifikacja i modulowanie sygnalizacji między neuronami. Dwa najbardziej powszechne z nich to kwas glutaminowy i kwas γ -aminomasłowy (GABA), które odpowiadają kolejno za pobudzającą transmisję glutaminianergiczną i hamującą transmisję GABA-ergiczną. Po dostaniu się do szczeliny synaptycznej neurotransmitery wiążą się ze specyficznymi receptorami w błonie neuronu postsynaptycznego, co wywołuje zmiany przepływu jonów do i z wnętrza komórki. W ten sposób sygnał elektryczny konwertowany jest na sygnał chemiczny, a następnie ponownie na sygnał elektryczny. Pojedynczy neuron współtworzy setki połączeń synaptycznych z innymi neuronami i otrzymuje olbrzymią ilość informacji w tym samym czasie. Czy finalnie neuron ten zostanie pobudzony, czy też nie, zależy od sumarycznego wyniku zmian przepływu jonów przez błonę komórkową neuronu. Źródło ryciny: Wikimedia Commons https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_pl.svg#file (zmodyfikowano).

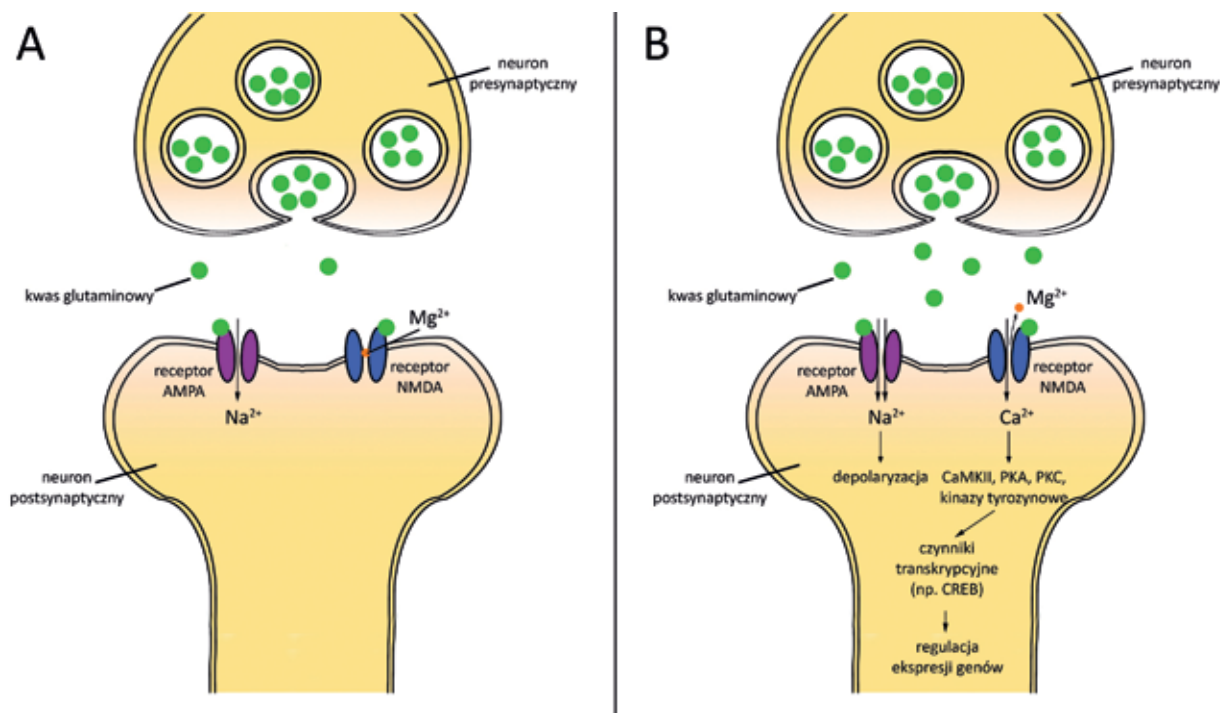
nów (neurogeneza) w niektórych obszarach mózgu, usuwanie neuronów w procesie apoptozy, tworzenie i redukcja synaps oraz doskonalenie połączeń synaptycznych [5]. Przyczyn nasilonej neuroplastyczności u dzieci upatruje się również w wysokiej labilności cytoszkieletu (swoistego „rusztowania” komórki, które zapewnia organizację przestrzenną organelli i substancji w cytoplazmie) przy jednoczesnym silnym

Neuroplastyczność podstawą uczenia się i pamięci

Szczególnym rodzajem neuroplastyczności, prawdopodobnie najważniejszym z punktu widzenia adaptacji do środowiska, jest powstawanie trwałych zmian zachowania pod wpływem doświadczenia i przechowywanie tych zmian w czasie, czyli zjawisko uczenia się i pamięci. Procesy te są niezbędne dla

przeżycia nie tylko w okresie rozwoju, ale także w dorosłym życiu. Jak we wszystkich rodzajach neuroplastyczności, podstawą plastyczności związanej z uczeniem się i pamięcią jest zmiana poziomu transmisji i/lub liczby połączeń synaptycznych. Zgodnie z regułą Hebba wymaga to równoczesnego pobudzenia obu tworzących synapsę neuronów. W wyniku działania specyficznego, powtarzalnego bodźca o odpowiednio dużej sile może dojść do powstania LTP lub LTD, czyli powszechnie występujących w mózgu ssaków zjawisk, które polegają na wzmocnieniu lub osłabieniu transmisji synaptycznej. Tego typu zmiana efektywności przekazywania sygnału może utrzymywać się przez wiele godzin, a nawet dni. Z uwagi na to, że różne neurony dysponują odrębnym repertuarem kanałów jonowych, mechanizm LTP i LTD zależy od połączeń i układów, w których powstają. Najlepiej poznana formą tych zjawisk jest LTP zależne od receptora NMDA, które zachodzi m.in. pomiędzy komórkami piramidowymi pola CA3 i CA1 hipokampa (Ryc. 2). Wymaga ona aktywacji receptora NMDA na neuronach CA1 w wyniku postsynaptycznej

depolaryzacji wywołanej impulsem o odpowiednio dużej sile (np. bodźcem tężcowym). Napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki aktywuje szereg kinaz, które fosforylują m. in. receptory AMPA i NMDA, zwiększając tym samym częstotliwość i/lub czas otwarcia ich kanałów jonowych oraz ilość receptorów w obszarze synaptycznym błony. Ponadto aktywne kinazy, poza potranslacyjną modyfikacją białek, mogą wpływać na syntezę białek w komórce (również lokalną syntezę białek w dendrytach). Przykładowo kinaza PKA fosforyluje w jądrze komórkowym czynnik transkrypcyjny CREB, który odpowiada za regulację ekspresji wielu genów związanych z plastycznością synaptyczną, czynników troficznych (np. BDNF, czyli neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego) i receptorów błonowych (np. podjednostki GluA1 receptora AMPA). Końcowym efektem zjawiska LTP jest utrwalenie połączenia synaptycznego i zwiększenie pobudliwości zaangażowanych w nie neuronów [8, 9]. Utrzymanie wzmocnienia synaptycznego powyżej dwóch godzin wymaga transkrypcji i translacji odpowiednich białek, od których zależy powstanie zmian



Ryc. 2. Schemat transmisji glutaminianergiczej. Receptory AMPA (aktywowane przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) i receptory NMDA (aktywowane przez kwas N-metylo-D-asparaginowy) są receptorami dla kwasu glutaminowego. Oba typy receptorów są kanałami jonowymi przepuszczalnymi dla jonów sodu (Na^+), potasu (K^+) i wapnia (Ca^{2+}), jednak ze względu na różnice w budowie, receptory NMDA działają znacznie wolniej i dłużej niż receptory AMPA. W większości synaps pobudzeniowych receptory NMDA kolokalizują w błonie postsynaptycznej z szybko działającymi receptorami AMPA. (A) W stanie spoczynkowym w obrębie szczeliny synaptycznej znajduje się niewielka ilość cząsteczek kwasu glutaminowego, które mogą wiązać się z niewielką ilością receptorów AMPA, co skutkuje niewielkim napływem jonów Na^+ do wnętrza komórki. Kwas glutaminowy może wiązać się również do receptorów NMDA, jednak w stanie spoczynkowym ich kanał jonowy jest blokowany przez jon Mg^{2+} . (B) Przy nasilonej transmisji glutaminianergiczej ilość cząsteczek kwasu glutaminowego w obrębie szczeliny synaptycznej jest wyraźnie większa. Aktywacja wielu receptorów AMPA prowadzi do depolaryzacji błony w wyniku silnego napływu jonów Na^+ do wnętrza komórki, co skutkuje uwolnieniem jonu Mg^{2+} z kanału jonowego receptorów NMDA. Wówczas związanie kwasu glutaminowego do receptora NMDA powoduje otwarcie w pełni przepuszczalnego kanału dla jonów Ca^{2+} i dochodzi do aktywacji odpowiednich ścieżek sygnalizacyjnych wewnątrz neuronu postsynaptycznego. CaMKII – kinaza typu II zależna od wapnia i kalmoduliny, PKA – białkowa kinaza A, PKC – białkowa kinaza C, CREB – czynnik transkrypcyjny aktywowany w odpowiedzi na cykliczny adenozynomonofosforan (cAMP).

morfologicznych w obrębie synaps. W badaniach *in vitro* wykazano także, że LTP związane jest z powiększaniem się i tworzeniem nowych kolców dendrytycznych, z kolei LTD z ich kurczeniem się [13].

Plastyczność neuronalna a kompensacja uszkodzeń układu nerwowego

Mózg młodego osobnika, oprócz łatwości uczenia się i zapamiętywania, charakteryzuje się również wysokimi zdolnościami naprawczymi i kompensacyjnymi w odpowiedzi na uszkodzenie centralnego/obwodowego układu nerwowego lub deprywację sensoryczną. Dzięki temu utrata struktur odbierających informacje wzrokowe na wczesnym etapie rozwoju powoduje przekierowanie połączeń nerwu wzrokowego do jąder wzgórza, które w normalnej sytuacji przetwarzają informacje słuchowe [7]. Dochodzi również do wyostrenia zmysłu słuchu, m.in. poprzez powiększenie rozmiarów kory słuchowej kosztem innych obszarów. Co więcej, podobna sytuacja rozwija się w przypadku zmysłu dotyku [2]. W badaniach z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazano, że dotykowa stymulacja palców ręki związana z czytaniem pisma Braille'a przez niewidomych od urodzenia pacjentów aktywuje nie tylko korę somatosensoryczną w płacie czołowym, ale w równym stopniu także korę wzrokową umiejscowioną w płacie potylicznym [5]. Plastyczność kompensacyjna występuje również w dojrzałym mózgu, np. w wyniku przecięcia nerwów obwodowych, uszkodzenia siatkówki lub amputacji. W takich przypadkach dochodzi do zmian pól recepcyjnych neuronów kory somatosensorycznej lub topograficznej mapy powierzchni ciała w mózgu [7]. Już w latach 70. ubiegłego wieku prowadzono badania na dorosłych zwierzętach, w których obserwowano zmiany adaptacyjne w topografii kory czuciowej po przecięciu nerwów doprowadzających do mózgu impulsy z pól recepcyjnych skóry lub amputacji kończyn. W takich warunkach określony rejon kory mózgowej przestaje otrzymywać sygnały stymulujące zwykle jego aktywność i traci swoją pierwotną rolę. Nie pozostaje jednak „nieczynny” [2]. U ludzi po utracie kończyny dochodzi do reorganizacji funkcjonalnej w mózgu, podczas której reprezentacje czuciowe i ruchowe sąsiednich części ciała zwiększają się i zaczynają zajmować rejon poddany deprywacji (deafferentacji). Tego typu przemapowania reprezentacji korowych leżą prawdopodobnie u podstaw tzw. doznań fantomowych, podczas których pacjent odczuwa dotyk lub ból amputowanej kończyny w momencie dotknięcia zupełnie innej części ciała

[2, 7]. Odczucia te pojawiają się w niedługim czasie po utracie kończyny, co wskazuje na bardzo szybkie tempo zachodzenia neuroplastyczności. Nawet kilkutygodniowe unieruchomienie kończyny jest wystarczające, aby korowe reprezentacje odpowiadających jej mięśni uległy zmniejszeniu. Zmiany te są również bardzo szybko odwracane na skutek ponownej aktywności mięśni, np. po zdjęciu szyny gipsowej. W niektórych doświadczeniach badających tempo generowania zmian plastycznych zaobserwowano reorganizację w obrębie pierwszorzędowej kory ruchowej i kory somatosensorycznej już po 40 minutach eksperymentu. Tak szybkie tempo sugeruje zatem, że tego typu zmiany plastyczne mają charakter bardziej funkcjonalny niż morfologiczny [2].

Na tym etapie rozważań zasadne byłoby uznanie plastyczności neuronalnej za niezwykle korzystną, a wręcz fundamentalną dla przeżycia własność mózgu. Jest niezbędna do prawidłowego rozwoju, dzięki niej organizm może wchodzić w interakcje z otoczeniem, doskonalić się, unikać zagrożeń, a nawet ograniczać negatywne skutki ewentualnych uszkodzeń. Wydawałoby się, że neuroplastyczność nie może mieć szkodliwego wpływu na organizm. Należy jednak mieć na uwadze, że jej procesy indukowane są przez dochodzące do układu nerwowego sygnały, które mogą mieć działanie zarówno konstruktywne, jak i destabilizujące. W wyniku wielokrotnego powtarzania się niewłaściwych bodźców może dojść do utrwalenia dalece niekorzystnych zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Najlepszym przykładem tego typu sytuacji jest rozwój uzależnień lekowych.

Plastyczność neuronalna a uzależnienia lekowe

W rozwoju uzależnień odgrywają rolę mechanizmy i szlaki neuronalne związane z uczeniem się i pamięcią, o czym świadczy długotrwałe ryzyko nawrotu obserwowane w tej chorobie. Jest ono często wywoływane przez ekspozycję jedynie na bodziec związany z niegdyś nadużywaną substancją, co wyraźnie wskazuje na powiązanie z asocjacyjną formą uczenia się i pamięci. Euforyzujące działanie substancji uzależniających wynika w głównej mierze z nadmiernego uwalniania dopaminy w tzw. układzie nagrody, który odpowiedzialny jest za odczuwanie przyjemności. Na obszar ten składają się pole brzuszne nakrywkowe (VTA) oraz regiony, do których wysyła ono projekcje – w szczególności jądro półleżące przegródki (NAc) i kora przedczołowa (PFC). Plastyczność neuronalna zachodząca w obrębie tych struktur umożliwia zapamiętywanie bodźców i sytuacji

korzystnych dla przeżycia oraz odczuwanie motywacji do ich poszukiwania. Z drugiej strony daje możliwość unikania bodźców i sytuacji potencjalnie niebezpiecznych. Niestety na te same drogi neuronalne wpływają substancje uzależniające, w tym psychostymulanty, opioidy i nikotyna [16]. Wszystkie te związki wywołują silniejsze i dłuższe uwalnianie dopaminy niż naturalne bodźce motywacyjne (np. głód, pragnienie, popęd płciowy), choć działają poprzez różne mechanizmy. Psychostymulanty, takie jak amfetamina, hamują eliminację dopaminy z przestrzeni synaptycznej lub promują jej uwalnianie. Z kolei opioidy zmniejszają uwalnianie hamującego neuroprzekaźnika kwasu γ -aminomasłowego (GABA), a nikotyna promuje pobudzającą transmisję glutaminianergiczną w VTA, co w obu przypadkach zwiększa aktywność neuronów uwalniających dopaminę [6].

Jednakże wzrost poziomu dopaminy w układzie nagrody nie wyjaśnia długotrwałych zaburzeń behawioralnych, które obserwowane są u ludzi uzależnionych nawet po usunięciu leku z organizmu i powrocie poziomu dopaminy do fizjologicznie podstawowego. Ich rozwój i ekspresja są bowiem wynikiem trwałej polekowej plastyczności neuronalnej wywołanej w tym układzie [16]. Jedną z nich jest zmiana gęstości kolców dendrytycznych, którą obserwuje się u gryzoni w regionach NAc i PFC po chronicznym podaniu substancji uzależniającej. W zależności od rodzaju leku dochodzi do zwiększenia (psychostymulanty) lub zmniejszenia (opioidy) gęstości kolców dendrytycznych. Z kolei w badaniach neuroobrazowania u pacjentów uzależnionych od różnego typu leków, a także u ludzi niegdyś uzależnionych, odnotowano zredukowany metabolizm komórkowy i przepływ krwi w korze przedczołowej. Obniżenie czynności PFC, czyli tzw. hipofrontalność, może odpowiadać za przekształcenie kontrolowanych zachowań poszukiwania substancji uzależniającej w kompulsywne [6]. Do trwałych zmian neuroadaptacyjnych w wyniku chronicznej ekspozycji na działanie leków uzależniających dochodzi w wielu rodzajach synaps, jednak obecnie uważa się, że dotyczą one przede wszystkim połączeń odpowiadających za transmisję glutaminianergiczną. W układzie nagrody zarówno w VTA, jak i w NAc znajdują się glutaminianergiczne zakończenia neuronów projekcyjnych z PFC, hipokampa i innych struktur mózgowych zaangażowanych w motywację oraz procesy uczenia się i pamięci. U podstaw powstawania zmian plastycznych w uzależnieniach leżą najprawdopodobniej zjawiska LTP i LTD, które obserwowane są również w strukturach i szlakach neuronalnych odpowiedzialnych za pamięć i uczenie

się [17]. Potwierdza to szereg badań, w których pojedyncze dawki leków uzależniających z różnych klas wywołują znaczny wzrost przekazywania synaptycznego w połączeniach pobudzających na neuronach dopaminowych w VTA. Zaobserwowano również, że amfetamina wykazuje efekt hamujący zjawisko LTD w VTA (poprzez zwiększenie stężenia dopaminy w synapsie i aktywację hamujących receptorów dopaminowych D2, co skutkuje zmniejszeniem dostępności jonów Ca^{2+} w komórce), natomiast nikotyna ułatwia generowanie LTP w tym rejonie (poprzez nasilenie uwalniania kwasu glutaminowego) [1, 4, 8].

Inne choroby prowadzące do zaburzeń procesów neuroplastyczności

Mając na uwadze wszechobecność plastyczności neuronalnej oraz ilość mechanizmów molekularnych w nią zaangażowanych oczywistym staje się, że brak lub defekt choćby pojedynczych białek pojawiający się w wyniku mutacji genetycznej może prowadzić do upośledzenia procesów związanych z neuroplastycznością. Mutacje te mogą dotyczyć błędów na poziomie kaskad sygnałowych, jak m.in. zespół łamliwego chromosomu X lub wynikać z zaburzeń transkrypcji, jak np. zespół Retta. Pierwsza z chorób spowodowana jest defektem białka FMRP (ang. *fragile X mental retardation protein*), które ma zdolność wiązania mRNA i regulowania translacji białek w zależności od aktywności neuronalnej. W mysich modelach tej choroby obserwuje się zaburzenie wielkości i kształtów kolców dendrytycznych, redukcję ilości receptorów AMPA w obrębie synaps oraz nasilenie LTD. Zmiany te prowadzą do nieprawidłowości w procesach uczenia się i pamięci, co skutkuje obniżeniem poziomu rozwoju intelektualnego [5]. Z kolei zespół Retta związany jest z silnym opóźnieniem umysłowym na skutek mutacji represora transkrypcji MeCP2 (ang. *methyl CpG binding protein 2*). Białko to reguluje transkrypcję m.in. neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, ang. *brain-derived neurotrophic factor*), który jest szczególnie istotny w trakcie rozwoju. Nieprawidłowe działanie MeCP2 skutkuje zakłóceniem procesów tworzenia, dojrzewania i udoskonalania synaps w zależności od aktywności [5].

Coraz więcej doniesień wspiera też tezę, że nieprawidłowości w zakresie neuroplastyczności prowadzą do niewłaściwego przetwarzania sygnałów w układach związanych z funkcjami afektywnymi (ekspresji emocji), poznawczymi i motorycznymi. Wiele ścieżek sygnałowych, które stanowią cel najbardziej efektywnych metod leczenia depresji

i schizofrenii odgrywa krytyczną rolę w plastyczności synaptycznej, a także w procesach zanikowych (atroficznych) określonych struktur centralnego układu nerwowego w tych chorobach [12]. Przypisywanie coraz większej roli plastyczności neuronalnej w patofizjologii i leczeniu zaburzeń psychicznych wynika przede wszystkim z wpływu stresu na jej główne szlaki molekularne i komórkowe. Na umiarkowanym poziomie stres ma działanie mobilizujące i zwiększa plastyczność neuronalną, przez co wspomaga procesy uczenia się i pamięci. Niestety w sytuacji chronicznej ekspozycji na stres obserwuje się skutki przeciwne. W hipokampie powoduje ona atrofię dendrytów i utratę połączeń synaptycznych na kolcach dendrytycznych. Może również dojść do zaburzenia równowagi przekazywania sygnału poprzez osłabienie LTP i nasilenie powstawania LTD z powodu zablokowania receptora NMDA w hipokampie i korze przedczołowej. Długotrwały stres powoduje również zahamowanie neurogenezy w rejonie zakrętu zębatego hipokampa. Oddziałuje zatem bezpośrednio na morfologiczną i funkcjonalną formę neuroplastyczności, jak i pośrednio, przez wpływ na powstawanie nowych neuronów [10, 13].

Zaburzenie procesów plastyczności neuronalnej jest również ściśle związane z patogenezą epilepsji. Badania elektrofizjologiczne w hipokampie szczurów wykazały, że wielokrotne napady drgawkowe znacznie osłabiają LTP w tym obszarze. Dochodzi w ten sposób do sukcesywnego obniżania zdolności plastycznych hipokampa, rozwoju zaburzeń poznawczych i pogarszania sprawności umysłowej [3]. W konsekwencji napadów drgawkowych aktywowane są ścieżki sygnałowe prowadzące do zmian regulacji ekspresji wielu genów, czego wynikiem są liczne modyfikacje strukturalne w obrębie zakrętu zębatego hipokampa. Zarówno w zwierzęcych modelach epilepsji, jak i w padaczce skroniowej u ludzi obserwuje się wzrost nowych, rozległych rozgałęzień aksonów neuronów warstwy ziarnistej w kierunku wewnętrznej warstwy drobinowej zakrętu zębatego. Po napadach drgawkowych odnotowuje się również gwałtowny wzrost neurogenezy w tym rejonie, jednak część niedojrzałych komórek ziarnistych nie migruje poprawnie do warstwy ziarnistej i gromadzi się w warstwie drobinowej lub komórek wielokształtnych zakrętu zębatego. Ponadto wiele z tych komórek wykazuje spontaniczne wyładowania elektryczne, co zaburza funkcje komórek piramidowych, z którymi tworzą one nieprawidłowe połączenia [11]. Podczas rozwoju epilepsji dochodzi także do znacznej utraty hamujących interneuronów w warstwie komórek wielokształtnych, co prowadzi do nadmiernego

pobudzenia i promuje powstawanie napadów drgawkowych. Nadmierna transmisja glutaminianergiczna może być też powodem zanikania kolców dendrytycznych neuronów piramidowych i ziarnistych hipokampa u pacjentów z padaczką skroniową, bowiem napływ jonów wapnia do komórki aktywuje enzymy degradujące cytoszkielet aktynowy komórki [3].

Podsumowanie

Stosunkowo nie tak dawno temu byliśmy przekonani, że mózg ssaków jest zdolny do podlegania zmianom funkcjonalnym jedynie podczas rozwoju, a utworzone na tym etapie ścieżki neuronalne pozostają stałe przez całe życie osobnika. Od wprowadzenia przez Jerzego Konorskiego pojęcia plastyczności neuronalnej nie minęło nawet 70 lat, a obecna wiedza na ten temat uległa diametralnej zmianie. Współcześnie wydaje się być wprost niewykonalnym badanie i wyjaśnianie naturalnych funkcji psychicznych, zachowań, objawów zaburzeń umysłowych lub sposobów ich leczenia bez odwoływania się do procesów związanych z neuroplastycznością. Bezspornie to jeden z najbardziej intensywnie badanych tematów w dziedzinie neuronauk. Doświadczenia w tym zakresie prowadzone są w celu lepszego zrozumienia rozwoju mózgu, usprawnienia rehabilitacji pacjentów po uszkodzeniach mózgu (np. udarze) i skutecznego zapobiegania nawrotom uzależnień lekowych. Szczegółowe poznanie procesów uczenia się i pamięci umożliwiłoby w przyszłości poprawę zdolności umysłowych osób starszych i cierpiących na choroby neurodegeneracyjne (np. chorobę Alzheimera). Z kolei specyficzne indukowanie plastyczności neuronalnej w sposób farmakologiczny mogłoby potencjalnie stanowić terapię takich chorób układu nerwowego, jak zaburzenia psychiczne (np. depresja, schizofrenia), epilepsja i neuropatie. Już w tej chwili istnieje wiele strategii wspomagania plastyczności neuronalnej, zwłaszcza związanej z uczeniem się i pamięcią. Są to m.in. trening umysłowy i stosowanie zabiegów mnemotechnicznych, ale także przyjmowanie substancji wspomagających pamięć (promnesticznych) i funkcje poznawcze (prokognitywnych) [17].

Plastyczność neuronalna jest naszym „najlepszym przyjacielem”, ponieważ zapewnia elastyczność i umożliwia przystosowanie do zmiennego środowiska zewnętrznego oraz wewnętrznego. Umiejętność adaptacji jest fundamentalna dla przeżycia, a wypracowanie optymalnych reakcji na bodźce dochodzące do układu nerwowego ma na celu zapewnienie możliwie najlepszego poziomu funkcjonowania organizmu. Krytyczne znaczenie mają tu mechanizmy

uczenia się i pamięci oraz zdolności kompensacyjne mózgu, bez których nie mogła by zachodzić ewolucja. Możliwość modyfikacji funkcjonalnej mózgu w odpowiedzi na napotymane doświadczenia zapewnia utrzymanie fizjologicznej homeostazy organizmu, zatem neuroplastyczność jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego.

Plastyczność neuronalna może być też pośrednio naszym „największym wrogiem”. Wynika to głównie z faktu, iż stanowi źródło naszego nastroju, emocji i zachowania. W tym miejscu należy jednak podkreślić, że objawy wszystkich wymienionych w powyższym artykule chorób nie wynikają z istnienia zjawiska neuroplastyczności samego w sobie. Są one konsekwencją dochodzenia do układu nerwowego bodźców niewłaściwych, destabilizujących (jak w przypadku uzależnień lekowych i chorób psychicznych zależnych od stresu) lub zaburzenia ścieżek biochemicznych ściśle związanych z procesami plastyczności neuronalnej (jak w przypadku mutacji genetycznych i epilepsji). Z tego względu to nie

neuroplastyczność, a upośledzenie jej mechanizmów pociąga za sobą negatywne skutki.

Reasumując, mózg jest wyjątkowym organem zdolnym do odbierania, przetwarzania i dynamicznego reagowania na bodźce pochodzące ze środowiska poprzez zmianę naszych emocji i zachowań. Nie byłoby to możliwe, gdyby nie istnienie plastyczności neuronalnej, której zawdzięczamy przetrwanie i ewolucję gatunku. Zaburzenie jej procesów może prowadzić do utrwalenia niekorzystnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, jednakże w wielu przypadkach mamy możliwość aktywnego unikania sytuacji lub substancji do tego doprowadzających. Zdając sobie zatem sprawę z potęgi neuroplastyczności i potencjału jaki dzięki niej posiada nasz mózg, warto zapewniać mu jak najbardziej optymalne warunki do działania już od najmłodszych lat życia i dbać o ich utrzymanie, bowiem w przypadku układu nerwowego powiedzenie „umierać z nudów” dobrze jest rozumieć dosłownie.

Bibliografia

1. Citri A., Malenka R.C.: Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33 (1): 18–41.
2. Gut M.: Zmiany plastyczne w zdrowym i chorym mózgu. *Kosmos*, 2007; 56 (1–2): 63–74.
3. Hamed S.A.: Neuronal plasticity: Implications in epilepsy progression and management. *Drug Develop Res*, 2007; 68: 498–511.
4. Hyman S.E., Malenka R.C., Nestler E.J.: Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*, 2006; 29: 565–598.
5. Johnston M.V.: Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev*, 2004; 26 (2): 73–80.
6. Kalivas P.W., O'Brien C.: Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33 (1): 166–180.
7. Kossut M. *Synapsy i plastyczność mózgu*. W: *Polskie i światowe osiągnięcia nauki*. Nauki biologiczne, Fundacja im. Wojciecha Świątosławskiego na Rzecz Wspierania Nauki i Rozwoju Potencjału Naukowego w Polsce, Gliwice, 2010, s. 285–306.
8. Malenka R.C., Bear M.F.: LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004; 44 (1): 5–21.
9. McClung C.A., Nestler E.J.: Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33 (1): 3–17.
10. Pittenger C., Duman R.S.: Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33 (1): 88–109.
11. Scharfman H.E.: Epilepsy as an example of neural plasticity. *Neuroscientist*, 2002; 8 (2): 154–173.
12. Schloesser R.J., Huang J., Klein P.S., Manji H.K.: Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33 (1): 110–133.
13. Sowa J., Hess G.: Stres a plastyczność mózgu. *Wszechświat*, 2015; 116 (1–3): 15–21.
14. Sweatt J.D.: *Neural Plasticity & Behavior - Sixty Years of Conceptual Advances*. *J Neurochem*, 2016; doi: 10.1111/jnc.13580.
15. Tierney A.L., Nelson C.A.: Brain Development and the Role of Experience in the Early Years. *Zero Three*, 2009; 30 (2): 9–13.
16. van Huijstee A.N., Mansvelder H.D.: Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. *Front Cell Neurosci*, 2014; 8 (466): 1–13.
17. Vetulani J.: Pamięć: podstawy neurobiologiczne i możliwości wspomagania. *Farmakoter Psychiatr Neurol*, 2006; 1: 7–12.