

Marta Milewska-Jędrzejczak¹, Agnieszka Damiza-Detmer¹,
Izabela Damiza², Andrzej Głąbiński³

Received: 02.03.2019
Accepted: 02.04.2019
Published: 31.05.2019

Biomarkery plastyczności mózgu w stwardnieniu rozsianym

Biomarkers of brain plasticity in multiple sclerosis

¹ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, Łódź, Polska

² Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

³ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Marta Milewska-Jędrzejczak, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 42 639 35 91, e-mail: milewskamarta88@wp.pl

Streszczenie

Neuroplastyczność, czyli zdolność mózgu do przystosowywania się do wewnętrznych i zewnętrznych zmian środowiskowych, fizjologicznie występuje podczas całego życia. Szczególnie interesująca jest odpowiedź mózgu na uszkodzenie występujące u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, które jest chorobą przewlekłą prowadzącą do zapalnych i neurodegeneracyjnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Podczas gdy plastyczność mózgu u zdrowych osób opiera się na rozwoju mózgu, procesach uczenia się i zapamiętywania, to w kontekście chorych na stwardnienie rozsiane omawiane określenie obejmuje zmiany na poziomie molekularnym, synaptycznym i komórkowym, a także reorganizację kory i włókien mózgowych prowadzące do odzyskania funkcji utraconych w przebiegu ostrych lub przewlekłych procesów uszkadzających. Funkcjonalny rezonans magnetyczny pozwala badać zmiany czynnościowe związane z chorobą i jej ewolucją. W kilku badaniach wykazano, że nieprawidłowa aktywacja mózgu podczas wykonywania określonych zadań występuje już we wczesnych stadiach choroby. Zwiększona czynnościowa aktywacja mózgu została zinterpretowana jako plastyczność adaptacyjna przeciwdziałająca kumulacji uszkodzeń tkankowych. W artykule przybliżono zasadę obrazowania przy pomocy funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, który odgrywa istotną rolę w wykazywaniu rozwoju plastyczności neuronalnej. Przedstawiono także molekularne czynniki prawdopodobnie odpowiedzialne za udział w tworzeniu neuroplastyczności.

Słowa kluczowe: plastyczność mózgu, neuroplastyczność, stwardnienie rozsiane, funkcjonalny rezonans magnetyczny, fMRI, neurorehabilitacja

Abstract

Neuroplasticity is the ability of the brain to adjust to internal and external environmental changes that physiologically take place during the entire life. Particularly interesting is the response of the brain to damage in patients with multiple sclerosis, which is a chronic disease that leads to inflammatory and neurodegenerative central nervous system damage. While in healthy individuals brain plasticity is based on brain development, learning processes and memory, in multiple sclerosis it involves changes at the molecular, synaptic and cellular level as well as reorganisation of the cortex and brain fibres, leading to the restoration of functions which were lost in the course of acute or chronic damaging processes. Functional magnetic resonance imaging helps examine functional changes associated with the disease and its evolution. Several studies have shown that abnormal brain activation during certain tasks is seen in early stages of the disease. Enhanced functional activation of the brain has been interpreted as adaptation neuroplasticity to counteract the accumulation of tissue damage. The article presents the principles of functional magnetic resonance imaging which plays a significant role in demonstrating neural plasticity. Moreover, the authors discuss molecular factors that are probably responsible for neuroplasticity.

Keywords: brain plasticity, neuroplasticity, multiple sclerosis, functional magnetic resonance imaging, fMRI, neurorehabilitation

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą dotykającą głównie młodych dorosłych w wieku 20–40 lat, w której wyniku dochodzi do powstawania wieloogniskowych zmian demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Najczęstszą postacią SM jest postać rzutowo-remisyjna, która stanowi około 85% początkowych stadiów choroby (Filippi *et al.*, 2018). Obraz kliniczny pacjentów z SM różni się w zależności od obszaru mózgu dotkniętego uszkodzeniem (Noseworthy *et al.*, 2000). Niezwykle istotne oprócz niepełnosprawności ruchowej w SM jest także pogorszenie funkcji poznawczych. Wśród neuropatologicznych cech SM znajdują się wieloogniskowe zapalenie, demielinizacja oraz neurodegeneracja (Frischer *et al.*, 2009). Proces remielinizacji jest kluczowym elementem naprawczym zapalnych zmian demielinizacyjnych (Crawford *et al.*, 2009). Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation*, LTP) należy do najważniejszych i najlepiej poznanych form plastyczności synaptycznej wpływających na procesy uczenia się i zapamiętywania (Whitlock *et al.*, 2006). Wzmocnienie to polega na wzroście efektywności przewodzenia synaptycznego pomiędzy jednocześnie pobudzonymi neuronami. Indukcja LTP może doprowadzić do zmiany kształtu i rozmiaru kolców dendrytycznych, wzrostu dendrytów, a także może torować ich grupowanie się (De Roo *et al.*, 2008a; Monfils *et al.*, 2004). Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne jest zachowane w postaci rzutowo-remisyjnej SM i odgrywa istotną rolę w kompensowaniu powstałych deficytów neurologicznych. W przypadku postaci postępujących SM działanie LTP jest nieefektywne w przeciwieństwie do pacjentów ze stabilną postacią choroby (Mori *et al.*, 2014c). Zaproponowano, że pacjenci z postacią pierwotnie postępującą SM utracili potencjał do indukowania plastyczności synaptycznej, co wiąże się z brakiem kompensacji objawów uszkodzenia OUN (Mori *et al.*, 2014a). Terapie zmierzające do zahamowania procesu zapalnego w OUN w przebiegu SM powinny być połączone z redukcją neurodegeneracji i promowaniem neuroprotekcji oraz procesów naprawczych. Pozwoliło to na poszukiwanie nowych metod terapeutycznych, które różnią się w zależności od stadium choroby. Poza leczeniem farmakologicznym wykazano, że leczenie rehabilitacyjne istotnie wpływa na poprawę funkcji motorycznych, ale także funkcji poznawczych, prowadząc do poprawy jakości życia pacjentów z SM (Filippi *et al.*, 2018).

Obrazowanie OUN metodą rezonansu magnetycznego u pacjentów z SM jest znacznie bardziej wrażliwe na wykazanie cech aktywności choroby pod postacią zapalenia i demielinizacji niż kliniczna ocena nawrotów choroby. Z tego względu do określania oceny skuteczności i odpowiedzi na leczenie przyjęto ocenę zmian w sekwencji T2-zależnych i zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu (Filippi *et al.*, 2014). Neuroplastyczność, która polega na ciągłej adaptacji mózgu do nowych warunków, jest istotnym

czynnikiem w patofizjologii SM. Zmiany związane z SM na poziomie transmisji synaptycznej, ekspresji genów oraz organizacji strukturalnej i czynnościowej mogą być promowane lub hamowane poprzez układ odpornościowy, stany zapalne, przyjmowane leki czy rehabilitację (Sharma *et al.*, 2013). Przypuszcza się, że potencjał plastyczności neuronalnej pozostaje zachowany nawet w warunkach uogólnionego uszkodzenia mózgu i może przyczyniać się do przywracania i odzyskiwania utraconych połączeń (Tomassini *et al.*, 2012).

ROLA FUNKcjONALNEGO REZONANSU MAGNETYCZNEGO W OCENIE PLASTYCZNOŚCI MÓZGU W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) stał się obiecującym narzędziem w badaniu plastyczności mózgu oraz jej ocenie w różnych chorobach neurologicznych. Obrazowanie mózgowia przy pomocy badania fMRI jest nieinwazyjną techniką, która pozwala oceniać funkcje OUN i określać spowodowane chorobą nieprawidłowe wzorce aktywacji (Rocca i Filippi, 2007). Sygnał zmian w badaniu fMRI zależy od mechanizmu utlenowania krwi (*blood oxygenation level dependent*, BOLD) (Ogawa *et al.*, 1990). Zmiany w sygnałach BOLD mogą być badane poprzez wykonywanie prostych czynności ruchowych, stymulacji sensorycznej czy stymulacji procesów poznawczych (Pantano *et al.*, 2006). W ich efekcie następuje zmiana czasu relaksacji poprzecznej albo w sekwencji T2 echa gradientowego, albo T2 sekwencji echa spinowego. W wyniku wzrostu lokalnej aktywności neuronalnej dochodzi do przepływu krwi i zużycia tlenu (Ogawa *et al.*, 1990). Prowadzi to do wymycia deoksyhemoglobiny (paramagnetyk) i zwiększenia stężenia oksyhemoglobiny (diamagnetyk) (Ogawa *et al.*, 1990). Zwiększenie stosunku hemoglobiny odtlenowanej i utlenowanej wzmacnia sygnał MRI. Po dokonaniu analizy statystycznej możliwe jest uzyskanie informacji o lokalizacji i zakresie aktywacji.

Stosunkowo niedawno wprowadzoną odmianą techniki fMRI jest ocena aktywności mózgu w spoczynku, czyli tzw. *resting state fMRI*. Jest to odzwierciedlenie sieci stanu spoczynku (*default mode network*, DMN). Anomalie połączeń w jej obrębie występują w wielu chorobach neurologicznych, w tym także w SM, a polegają na interferencji działających sieci w czasie wykonywania zadania, zmienności połączeń oraz integralności DMA. Istnieją badania, które sugerują, że plastyczność mózgu może wpływać na wyrównanie zaburzeń spowodowanych rozsianym uszkodzeniem w OUN. Może ono być obecne lokalnie w miejscu uszkodzenia (reorganizacja synaptyczna) lub obejmować odległe, nieszkodzone obszary mózgu. Wykazano, że nieprawidłowości w fMRI u chorych z SM występują we wczesnych stadiach klinicznych choroby i były obserwowane nawet u pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem (*clinically isolated syndrome*, CIS) i dziecięcą postacią SM (Rocca *et al.*, 2010) oraz wykazywały tendencje do różnic w zależności od przebiegu

choroby, nie tylko w czasie rzutów, ale również u pacjentów stabilnych klinicznie (Rocca *et al.*, 2005). Przy użyciu fMRI stwierdzono, że rozwój plastyczności mózgu, który zachodzi pod wpływem zahamowania dopływu określonych rodzajów bodźców, polega na reorganizacji map korowych zarówno wewnątrz danej modalności, jak i pomiędzy różnymi modalnościami. Zgodnie z główną koncepcją wyłaniającą się z badań fMRI plastyczność adaptacyjna jest procesem wyczerpującym się, który występuje we wczesnych fazach SM i ma na celu utrzymanie prawidłowych funkcji pomimo strukturalnych uszkodzeń, a wyczerpuje się w momencie postępu choroby (Roosendaal *et al.*, 2010). Dane oparte na badaniach z wykorzystaniem oceny aktywności mózgu w spoczynku u pacjentów z SM potwierdziły, że reorganizacja czynnościowa jest procesem dynamicznym, ze zmianami w funkcjonalnych połączeniach obserwowanymi w różnych stadiach choroby (Liu *et al.*, 2012).

MOLEKULARNE REGULATORY NEUROPLASTYCZNOŚCI W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Pomiędzy układem immunologicznym a ośrodkowym układem nerwowym występuje wzajemna korelacja. Infekcja aktywuje układ immunologiczny, powodując wydzielanie przez komórki immunokompetentne cytokin prozapalnych, które następnie wpływają na OUN. Objawia się to zmianami psychologicznymi i społecznymi, ukazując wzajemną, dwukierunkową relację obydwu układów (Dantzer *et al.*, 2008; Di Filippo *et al.*, 2015). Najnowsza wiedza dotycząca molekuł związanych z układem immunologicznym i OUN, kształtujących neuroplastyczność w SM, odnosi się do neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), interleukiny 1 β , amyloidu- β -1-42, płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF) oraz receptora kanabinoidowego typu 1 (*cannabinoid receptor type 1*, CB1R).

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) odgrywa istotną rolę w rozwoju układu nerwowego poprzez wpływ na rozwój neuronów, ich różnicowanie, neurogenezę oraz rozwój neuroplastyczności. Jego funkcja opiera się na pozytywnej regulacji ekspresji genów oraz syntezie białek (Książek-Winiarek *et al.*, 2015). W warunkach fizjologicznych czynnik ten wpływa na tworzenie pamięci długotrwałej, gdyż jego wydzielanie indukuje LTP (Liu *et al.*, 2004; Minichiello *et al.*, 1998). Znaczącym źródłem BDNF w mózgu są neurony i aktywowane astrocyty, ale zaktywowane limfocyty T i B również mogą wydzielać ten czynnik (Besser i Wank, 1999; Hofer *et al.*, 1990; Kerschensteiner *et al.*, 1999; Lewin i Barde, 1996). Gdy zapalenie obejmuje mózg, wydzielanie BDNF może mieć funkcję protekcyjną w stosunku do neuronów, zapobiegając ich obumieraniu.

Dzieje się tak, gdyż BDNF zapewnia wsparcie troficzne dla tworzenia neuronów serotonergicznych, GABA-ergicznych, cholinergicznych i dopaminergicznych (Besser i Wank, 1999; Hammarberg *et al.*, 2000; Hauben *et al.*, 2000; Moalem *et al.*, 1999; Studer *et al.*, 1996). W badaniach wykazano zmniejszony poziom BDNF u chorych na SM w porównaniu z osobami zdrowymi. W rzutowo-remisyjnej postaci choroby limfocyty wydzielają BDNF, co może wpływać na propagację neuroplastyczności jako mechanizm kompensacyjny w odpowiedzi na zapalenie indukujące śmierć komórek. Mechanizm ten może dawać sygnały do podziału do neuronalnych komórek progenitorowych (Książek-Winiarek *et al.*, 2015). Nie wiemy, dlaczego wraz z progresją SM zmienia się fenotyp limfocytów i przestają one wydzielać BDNF.

Interleukina 1

Interleukina 1 (IL-1 β) należy do cytokin prozapalnych i pirogennych. Jest wydzielana przez różne typy komórek układu odpornościowego, głównie przez limfocyty CD4+, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne. W warunkach fizjologicznych IL-1 β pełni funkcje regulacyjne w OUN, ale podczas zapalenia, gdy następuje aktywacja układu immunologicznego, wzrasta poziom IL-1 β w mózgu. Prowadzi to do utraty funkcji poznawczych (Barrientos *et al.*, 2009; Frank *et al.*, 2010; Rachal Pugh *et al.*, 2001). Odkrycia te sugerują, że wpływ IL-1 β zależy od jej stężenia. Wydaje się, że niskie wartości są istotne dla aktywności hipokampa, a krótkotrwały wzrost stężenia tej cytokiny upośledza proces zapamiętywania zachodzący w hipokampie (Bellinger *et al.*, 1993; Erion *et al.*, 2014). U pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM stężenie IL-1 β w płynie mózgowo-rdzeniowym zostało powiązane z większą wrażliwością na zjawisko podobne do długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w przezczaszkowej magnetycznej stymulacji Theta-Burst (*transcranial magnetic simulation*, TMS), podczas gdy indukcja zjawiska podobnego do długotrwałego osłabienia synaptycznego (*long-term depression*, LTD) okazała się nieskuteczna (Mori *et al.*, 2014b). Konkretna rola IL-1 β w neuroplastyczności nie została jeszcze w pełni poznana, a badania przynoszą sprzeczne informacje. Efekt finalny IL-1 β wydaje się zależeć od stężenia tej cytokiny, miejsca jej nagromadzenia w mózgu oraz interakcji z innymi czynnikami, takimi jak BDNF czy komórki mikrogleju. W badaniach na zwierzętach wykazano hamujące działanie tej cytokiny na neuroregulacyjne działanie BDNF. Nasuwa to pomysł wskazujący, że jej wysokie stężenie w mózgu u pacjentów z SM hamuje neuroprotektoryjne działanie BDNF (Książek-Winiarek *et al.*, 2015). Zapalenie zlokalizowane w mózgu może także poprzez IL-1 β aktywować komórki mikrogleju, będące rezydentnymi makrofagami należącymi do komórek układu immunologicznego typu wrodzonego. Mikroglej bierze udział w odpowiedzi organizmu na infekcję, szczególnie o etiologii bakteryjnej, a także fagocytuje pozostałości innych

komórek. Może on pośrednio wchodzić w interakcję z neuronami i jest uważany za regulator neuroplastyczności. W zależności od rodzaju czynnika stymulującego aktywacja skutkuje powstaniem formy klasycznej (M1) lub alternatywnej (M2). Forma klasyczna bierze udział w zwalczaniu patogenów poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6, TNF- α , a także produkuje reaktywne formy tlenu. Forma alternatywna wydziela cytokiny przeciwzapalne, np. IL-10, TGF- β , oraz wykazuje działanie neuroprotektoryjne. Forma ta wydziela ponadto insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF1) oraz PDGF, sekrecyjną fosfoproteinę 1 (*secreted phosphoprotein 1*, SPP1), jak również bierze udział w remielinizacji (Cherry *et al.*, 2014; Olah *et al.*, 2012). Jako że obie formy mogą się wzajemnie w siebie przemieniać, to przedłużona aktywność M1 i brak jej konwersji do M2 lub pierwotnie zmniejszona ilość powstałej formy M2 może prowadzić do rozwoju neurodegeneracji (Amor *et al.*, 2010; Cherry *et al.*, 2014). W SM prozapalne otoczenie zapewnione przez obecność IL-1 β , IFN- α , TNF- β stymuluje dodatkowo mikroglej do dodatkowej produkcji cytokin prozapalnych, co prowadzi do negatywnego oddziaływania IL-1 β na neuroplastyczność (Książek-Winiarek *et al.*, 2015).

Amyloid- β -1-42

Amyloid- β -1-42 jest białkiem charakterystycznym dla choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), ale występującym także w wieloogniskowych uszkodzeniach w SM. Indukuje on zwiększenie reaktywnych form tlenu, które wpływają na LTP w hipokampie. Obecność tego amyloidu wiąże się ze zmianami w plastyczności synaps oraz funkcjach kognitywnych zarówno w AD, jak i w SM (De Felice *et al.*, 2007; Ferguson *et al.*, 1997; Książek-Winiarek *et al.*, 2015; Trapp *et al.*, 1998). Dokładna funkcja tego amyloidu w SM nie jest znana, a badania nasuwają sprzeczne wnioski. Obserwowano, że zmniejszone jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym było powiązane ze zmianami dotyczącymi funkcji poznawczych, szczególnie uwagi, koncentracji, prędkości przetwarzania informacji (Bellmann-Strobl *et al.*, 2009; Mori *et al.*, 2011).

Płytkopochodny czynnik wzrostu

Czynniki wzrostu uczestniczą w przetrwaniu komórek neuronalnych i oligodendrocytarnych, regulują aktywność mikrogleju oraz odgrywają rolę w procesie odnowy tkanek (Frost *et al.*, 2003; Ponomarev *et al.*, 2007; Rottlaender *et al.*, 2011). Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) jest jednym z kluczowych w fazie remisji w SM. Propaguje różnicowanie neuronalne, remielinizację oraz prowadzi do zwiększenia gęstości oligodendrocytów (Erlandsson *et al.*, 2001; Vana *et al.*, 2007; Williams *et al.*, 1997). Reguluje oraz podtrzymuje plastyczność synaps, zwłaszcza dla LTP (Mori *et al.*, 2013). Mori i wsp. wykazali, że wysoki poziom PDGF występuje u pacjentów, którzy w pełni powrócili do zdrowia,

a niski jest skorelowany z gorszym obrazem klinicznym (Mori *et al.*, 2014b). Wysokie stężenie PDGF w płynie mózgowo-rdzeniowym wiąże się z ograniczeniem klinicznych manifestacji nowych uszkodzeń w mózgu w rzutowo-remisyjnej postaci SM (Peng *et al.*, 2010). Poziom PDGF zmniejsza się jednak wraz z postępem choroby (Harirchian *et al.*, 2012).

Receptor kannabinoidowy typu 1

Receptor kannabinoidowy typu 1 (CB1Rs) jest białkiem o gęstym rozmieszczeniu w mózgu (Piomelli, 2003), a jego ekspresja na zakończeniach synaptycznych występuje zarówno w neuronach pobudzających, jak i hamujących oraz reguluje wydzielanie neurotransmiterów, np. GABA lub glutaminy (Marsicano i Lutz, 2006; Vaughan i Christie, 2005). Uważa się, że rolą stymulacji tego receptora w SM jest redukcja nadmiernego pobudzenia zależnego od glutaminy i hamowanie dalszej neurodegeneracji (Chevalleyre *et al.*, 2006; Harkany *et al.*, 2008; Lovinger, 2008). Poziom anandamidu, endogennego kannabinoidu, zwiększa się podczas ostrej fazy SM, a jego wysokie wartości znacząco zmniejszają patologiczne i kliniczne skutki choroby (Baker *et al.*, 2001; Centonze *et al.*, 2007; Webb *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2009). W ciele prążkowanym CB1Rs wywiera działanie protekcyjne na neurony GABA-ergiczne, gdyż zmniejsza nasilenie inicjowanych zapaleniem spontanicznych pobudzeń postsynaptycznych mediowanych glutaminą (Musella *et al.*, 2014). Rehabilitacja ma korzystny wpływ u pacjentów z SM, gdyż powoduje wzmocnienie transmisji synaptycznej, przebudowę systemu nerwowego oraz tworzenie nowych synaps (de Roo *et al.*, 2008b). Fizjoterapia zwiększa także aktywację sygnalizacji endogennych kannabinoidów, przez co CB1Rs wpływa na plastyczność synaptyczną (Kesselring i Beer, 2005; Novotna *et al.*, 2011). Zaburzona neuroplastyczność może przyczyniać się do progresji objawów klinicznych, co tłumaczyłoby częstsze odnotowywanie defektu receptora CB1 u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią SM (Ramil *et al.*, 2010).

WPŁYW REHABILITACJI NA ROZWÓJ PLASTYCZNOŚCI MÓZGU

Rehabilitacja odgrywa ogromną rolę w poprawie funkcji motorycznej, ale także znacząco wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Dlatego tak ważne jest rozszerzanie wiedzy na temat najlepszych metod rehabilitacyjnych, które mogłyby zmniejszyć objawy kliniczne u pacjentów z SM i prowadziłyby do rozwoju neuroplastyczności kompensującej uszkodzenia w OUN. Aby doszło do rozwoju plastyczności neuronalnej, konieczne jest systematyczne wykonywanie ćwiczeń ruchowych i stymulujących funkcje poznawcze, zwykle przy użyciu programów komputerowych, które pacjent samodzielnie wykonuje w warunkach domowych. Jako pierwsi ocenę rozwoju plastyczności mózgu po rehabilitacji ruchowej przeprowadzili Rasova i wsp. (2005),

którzy włączyli do badania 28 pacjentów z SM. Siedemna-
stu z nich poddano ambulatoryjnej fizjoterapii przez 2 mie-
siące (w sesjach jednogodzinnych 2 razy w tygodniu) przy
zastosowaniu ćwiczeń sensomotorycznych i adaptacyjnych
łączyjących różne metody (m.in. metodę Wojty, koncepcję
Bobath, koncepcję Brüggera i jogę). Pozostałych 11 pacjen-
tów z SM nie brało udziału w fizjoterapii i stanowiło pierw-
szą grupę kontrolną; dodatkowo włączono 13 zdrowych
osób stanowiących drugą grupę kontrolną, które również nie
brały udziału w ćwiczeniach. Wszystkie osoby włączone do
badania miały wykonany fMRI w 2 punktach czasowych –
w chwili włączenia do badania oraz po 2 miesiącach. W trak-
cie badania fMRI pacjenci wykonywali synchronizowany
„chwyt szczypcowy” palca wskazującego i kciuka w odpo-
wiedzi na sygnał świetlny z częstotliwością 1 na 3 sekundy.
W badaniu stwierdzono istotną poprawę kliniczną u pacjen-
tów w grupie badanej, jednak mimo to nie udało się wyka-
zać istotnych różnic w amplitudzie sygnału w fMRI między
grupami. W przeprowadzonych do tej pory pracach anali-
zujących mechanizmy plastyczności neuronalnej wywołanej
rehabilitacją uzyskano jedynie fragmentaryczne i niekom-
pletne dane pomimo uznania rehabilitacji za kluczowy ele-
ment w leczeniu pacjentów z SM (Deluca i Nocentini, 2011).

PODSUMOWANIE

Plastyczność mózgu jest zjawiskiem niezwykle istotnym,
występującym nie tylko u zdrowych osób, lecz również
u pacjentów z organicznym uszkodzeniem OUN. To właśnie
u chorych ze zmianami w OUN odgrywa ona ważną rolę
w kompensacji uszkodzeń i pozwala na częściowe niwelowa-
nie i spowolnienie ujawniania się objawów klinicznych cho-
roby. Neuroplastyczność występująca u chorych na SM od
pewnego czasu leży w kręgu zainteresowań badaczy i z roku
na rok cieszy się coraz większą popularnością. Do tej pory
przeprowadzono znaczną liczbę badań z zastosowaniem
rehabilitacji ruchowej i stymulacji funkcji poznawczych
ocenianych za pomocą fMRI i analizy markerów z surowicy
i płynu mózgowo-rdzeniowego. Ze względu na brak ujed-
noliczonej grupy badanej, niejednorodną grupę kontrolną,
brak usystematyzowania ćwiczeń rehabilitacyjnych oraz
błędy wynikające z analizy statystycznej fMRI wciąż pozo-
staje wiele pytań i rozbieżności w uzyskanych wynikach.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Amor S, Puentes F, Baker D et al.: Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 2010; 129: 154–169.
- Baker D, Pryce G, Croxford JL et al.: Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2001; 15: 300–302.
- Barrientos RM, Frank MG, Hein AM et al.: Time course of hippocampal IL-1 β and memory consolidation impairments in aging rats following peripheral infection. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 46–54.
- Bellinger FP, Madamba S, Siggins GR: Interleukin 1 β inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Res* 1993; 628: 227–234.
- Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Aktas O et al.: Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 1624–1627.
- Besser M, Wank R: Cutting edge: clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. *J Immunol* 1999; 162: 6303–6306.
- Centonze D, Bari M, Rossi S et al.: The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2007; 130: 2543–2553.
- Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK: Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 98.
- Chevalyere V, Takahashi KA, Castillo PE: Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 37–76.
- Crawford DK, Mangiardi M, Xia X et al.: Functional recovery of callosal axons following demyelination: a critical window. *Neuroscience* 2009; 164: 1407–1421.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al.: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
- De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP et al.: A β oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *J Biol Chem* 2007; 282: 11590–11601.
- De Roo M, Klauser P, Garcia PM et al.: Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res* 2008a; 169: 199–207.
- De Roo M, Klauser P, Muller D: LTP promotes a selective long-term stabilization and clustering of dendritic spines. *PLoS Biol* 2008b; 6: e219.
- DeLuca J, Nocentini U: Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2011; 29: 197–219.
- Di Filippo M, de Iure A, Durante V et al.: Synaptic plasticity and experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Brain Res* 2015; 1621: 205–213.
- Erion JR, Wosiski-Kuhn M, Dey A et al.: Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2014; 34: 2618–2631.
- Erlandsson A, Enarsson M, Forsberg-Nilsson K: Immature neurons from CNS stem cells proliferate in response to platelet-derived growth factor. *J Neurosci* 2001; 21: 3483–3491.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM et al.: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393–399.
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F et al.: Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 43.
- Filippi M, Preziosa P, Rocca MA: Magnetic resonance outcome measures in multiple sclerosis trials: time to rethink? *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 290–299.
- Frank MG, Barrientos RM, Hein AM et al.: IL-1RA blocks *E. coli*-induced suppression of Arc and long-term memory in aged F344 \times BN F1 rats. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 254–262.
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A et al.: The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132: 1175–1189.
- Frost EE, Nielsen JA, Le TQ et al.: PDGF and FGF2 regulate oligodendrocyte progenitor responses to demyelination. *J Neurobiol* 2003; 54: 457–472.
- Hammarberg H, Lidman O, Lundberg C et al.: Neuroprotection by encephalomyelitis: rescue of mechanically injured neurons and neurotrophin production by CNS-infiltrating T and natural killer cells. *J Neurosci* 2000; 20: 5283–5291.

- Harirchian MH, Tekieh AH, Modabbernia A et al.: Serum and CSF PDGF-AA and FGF-2 in relapsing-remitting multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 241–247.
- Harkany T, Keimpema E, Barabás K et al.: Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286 (Suppl 1): S84–S90.
- Hauben E, Nevo U, Yoles E et al.: Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. *Lancet* 2000; 355: 286–287.
- Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A et al.: Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9: 2459–2464.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L et al.: Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999; 189: 865–870.
- Kesselring J, Beer S: Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 643–652.
- Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A: Neural plasticity in multiple sclerosis: the functional and molecular background. *Neural Plast* 2015; 2015: 307175.
- Lewin GR, Barde YA: Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 289–317.
- Liu IYC, Lyons WE, Mamounas LA et al.: Brain-derived neurotrophic factor plays a critical role in contextual fear conditioning. *J Neurosci* 2004; 24: 7958–7963.
- Liu Y, Duan Y, Liang P et al.: Baseline brain activity changes in patients with clinically isolated syndrome revealed by resting-state functional MRI. *Acta Radiol* 2012; 53: 1073–1078.
- Lovinger DM: Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2008; (184): 435–477.
- Marsicano G, Lutz B: Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (Suppl): 27–46.
- Minichiello L, Casagrande F, Tatche RS et al.: Point mutation in *trkB* causes loss of NT4-dependent neurons without major effects on diverse BDNF responses. *Neuron* 1998; 21: 335–345.
- Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E et al.: Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med* 1999; 5: 49–55.
- Monfils MH, VandenBerg PM, Kleim JA et al.: Long-term potentiation induces expanded movement representations and dendritic hypertrophy in layer V of rat sensorimotor neocortex. *Cereb Cortex* 2004; 14: 586–593.
- Mori F, Kusayanagi H, Nicoletti CG et al.: Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014a; 20: 451–457.
- Mori F, Nicoletti CG, Rossi S et al.: Growth factors and synaptic plasticity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuromolecular Med* 2014b; 16: 490–498.
- Mori F, Nisticò R, Mandolesi G et al.: Interleukin-1 β promotes long-term potentiation in patients with multiple sclerosis. *Neuromolecular Med* 2014c; 16: 38–51.
- Mori F, Rossi S, Piccinin S et al.: Synaptic plasticity and PDGF signaling defects underlie clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurosci* 2013; 33: 19112–19119.
- Mori F, Rossi S, Sancesario G et al.: Cognitive and cortical plasticity deficits correlate with altered amyloid- β CSF levels in multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 559–568.
- Musella A, Sepman H, Mandolesi G et al.: Pre- and postsynaptic type-1 cannabinoid receptors control the alterations of glutamate transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuropharmacology* 2014; 79: 567–572.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al.: Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–952.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al.; Sativex Spasticity Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex[®]), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1122–1131.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR et al.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 9868–9872.
- Olah M, Amor S, Brouwer N et al.: Identification of a microglia phenotype supportive of remyelination. *Gila* 2012; 60: 306–321.
- Pantano P, Mainero C, Caramia F: Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging* 2006; 16: 104–114.
- Peng F, Yao H, Bai X et al.: Platelet-derived growth factor-mediated induction of the synaptic plasticity gene *Arc/Arg3.1*. *J Biol Chem* 2010; 285: 21615–21624.
- Piomelli D: The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873–884.
- Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K et al.: GM-CSF production by autoreactive T cells is required for the activation of microglial cells and the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2007; 178: 39–48.
- Rachal Pugh C, Fleshner M, Watkins LR et al.: The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1 β . *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 29–41.
- Ramil E, Sánchez AJ, González-Pérez P et al.: The cannabinoid receptor 1 gene (*CNR1*) and multiple sclerosis: an association study in two case-control groups from Spain. *Mult Scler* 2010; 16: 139–146.
- Rasova K, Krasensky J, Havrdova E et al.: Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. *Clin Rehabil* 2005; 19: 170–181.
- Rocca MA, Filippi M: Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1: 36S–41S.
- Rocca MA, Absinta M, Muioli L et al.: Functional and structural connectivity of the motor network in pediatric and adult-onset relapsing-remitting multiple sclerosis. *Radiology* 2010; 254: 541–550.
- Rocca MA, Colombo B, Falini A et al.: Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618–626.
- Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE et al.: Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 2010; 133: 1612–1621.
- Rottlaender A, Villwock H, Addicks K et al.: Neuroprotective role of fibroblast growth factor-2 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology* 2011; 133: 370–378.
- Sharma N, Classen J, Cohen LG: Neural plasticity and its contribution to functional recovery. *Handb Clin Neurol* 2013; 110: 3–12.
- Studer L, Spenger C, Seiler RW et al.: Effects of brain-derived neurotrophic factor on neuronal structure of dopaminergic neurons in dissociated cultures of human fetal mesencephalon. *Exp Brain Res* 1996; 108: 328–336.
- Tomassini V, Johansen-Berg H, Jbabdi S et al.: Relating brain damage to brain plasticity in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 581–593.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285.
- Vana AC, Flint NC, Harwood NE et al.: Platelet-derived growth factor promotes repair of chronically demyelinated white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 975–988.
- Vaughan CW, Christie MJ: Retrograde signalling by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005; (168): 367–383.
- Webb M, Luo L, Ma JY et al.: Genetic deletion of Fatty Acid Amide Hydrolase results in improved long-term outcome in chronic autoimmune encephalitis. *Neurosci Lett* 2008; 439: 106–110.
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG et al.: Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006; 313: 1093–1097.
- Williams BR, Park JK, Alberta JA et al.: A PDGF-regulated immediate early gene response initiates neuronal differentiation in ventricular zone progenitor cells. *Neuron* 1997; 18: 553–562.
- Zhang M, Martin BR, Adler MW et al.: Modulation of cannabinoid receptor activation as a neuroprotective strategy for EAE and stroke. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4: 249–259.