

Krystyna Rymarczyk^{1,2}, Iwona Makowska³, Katarzyna Pałka-Szafranec⁴

Plastyczność dorosłej kory mózgowej

The plasticity of the adult human brain cortex

¹ Instytut Biologii Doświadczalnej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. N. Nenckiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

² Uniwersytet Humanistyczno-Społeczny SWPS, Warszawa

³ Klinika Psychiatrii Młodzieżowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ Oddział Psychiatrii Młodzieżowej, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr Krystyna Rymarczyk, Instytut Biologii Doświadczalnej, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa, tel.: +48 22 589 23 93, faks: +48 22 822 53 42,

e-mail: k.rymarczyk@nencki.gov.pl, website: http://pslab.nencki.gov.pl/sub/bio_rymarczyk.htm

Streszczenie

Ludzki mózg cechuje się znaczną plastycznością, co doskonale obrazują przykłady opisywane w literaturze fachowej. W ostatnich kilkudziesięciu latach doszło do istotnego poszerzenia wiedzy na temat mechanizmów plastyczności mózgowej – było to możliwe dzięki pojawieniu się nowych narzędzi badawczych, w tym technik obrazowania mózgu i metod biologii molekularnej. Pozwalają one na śledzenie zmian zachodzących na różnych poziomach, m.in. zachowania, anatomii i fizjologii, a także na poziomie komórkowym. Część badań potwierdza ważną rolę neuroplastyczności nie tylko w dzieciństwie, kiedy ośrodkowy układ nerwowy wykazuje największy potencjał plastyczny, lecz także w późniejszych okresach życia. Ludzki mózg pozostaje plastyczny w każdym wieku, nawet podeszłym. Poznanie mechanizmów plastyczności pozwala na opracowanie nowych technik terapeutycznych. Kierunki najnowszych badań naukowych nad neuroplastycznością wskazują na potencjał wykorzystania nowoczesnych technik terapeutycznych w celu wspierania naturalnych zdolności regeneracyjnych czy kompensacyjnych mózgu. Przykładem może być wykorzystanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (*transcranial magnetic stimulation*) w rehabilitacji pacjentów z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego bądź też celowane stosowanie farmakoterapii w wybranych chorobach psychicznych. W niniejszej pracy poglądowej przedstawiono wybrane zagadnienia związane z mechanizmami plastyczności mózgowej, plastycznością w okresie dorosłości i zmianami plastycznymi w przebiegu farmakoterapii.

Słowa kluczowe: neuroplastyczność, plastyczność neuronalna, przekaźnictwo synaptyczne, farmakoterapia, uczenie się

Abstract

The human brain is characterized by high plasticity, a feature well-illustrated by many examples described in medical literature. Over the last decades, there has been a significant increase in our knowledge concerning the above, made possible by the appearance of new diagnostic tools, such as functional magnetic resonance imaging, or molecular biology. These methods allow to follow the changes taking place at various levels, including behaviour, anatomy, physiology, and especially at the cellular and subcellular level. Some studies confirm the important role of neuroplasticity, not only in childhood, when the potential is the greatest, and the central nervous system is still developing, but also at later stages of human life. It has now been established that the brain remains plastic at any age, also senile. Understanding the role of brain plasticity in the pathogenesis of diseases has the potential to develop new therapeutic techniques. Based on the latest scientific reports, it can be concluded that neuroplasticity is increasingly becoming the target of novel therapeutic techniques, which make use of the brain's natural ability to regenerate or compensate lost function. An example would be the use of transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation of patients with structural brain damage, e.g. after stroke, or the targeted use of pharmacotherapy in selected mental illnesses. The purpose of this review is to present the available results of the research on the basic characteristics of brain plasticity, also in adulthood, and the potential influence of drugs on neuroplasticity

Key words: neuroplasticity, neural plasticity, neural transmission, pharmacotherapy, learning processes

WSTĘP

Termin „plastyczność” pochodzi od greckiego słowa *plastikos*, oznaczającego tworzenie. Pod tym pojęciem kryje się zdolność neuronów do ulegania trwałym zmianom w trakcie procesów uczenia się. Neuron – podstawowe jednostki anatomiczno-czynnościowe tkanki nerwowej – łącząc się, przekazują oraz integrują informacje w układzie nerwowym. Połączenie między komórkami nerwowymi (synapsa) jest miejscem wymiany informacji. Impuls nerwowy zostaje przeniesiony z jednej komórki na drugą przy udziale substancji o charakterze neuroprzebieżnika (synapsy chemiczne) lub na drodze impulsu elektrycznego (synapsy elektryczne) (Kandel, 2000). Na skutek pobudzenia dochodzi do zmiany formy synaptycznej, co skutkuje wzrostem wydajności przewodzenia synaptycznego.

W procesie zwanym długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (*long-term potentiation*, LTP) pobudzenie między komórkami jest przedłużone, dzięki czemu możliwe staje się połączenie i zsynchronizowanie wzorców wyładowań. LTP występuje w sytuacji długotrwałego pobudzenia synapsy między dwoma neuronami. Po pewnym czasie odpowiedź pobudzanego neuronu na taki sam bodziec okazuje się dużo silniejsza niż na początku. Gdy dane połączenie neuronalne jest wykorzystywane częściej niż inne, staje się trwalsze, co przekłada się na pobudzenie. Powtarzające się jednocześnie wyładowania dwóch neuronów zwiększają zatem efektywność połączeń (Kossut, 2006). Dzięki LTP zespoły komórek organizują się w sieci neuronalne. Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne jest uważane za podstawową zasadę uczenia się we wszystkich układach neuronowych.

W układzie nerwowym zachodzi proces odwrotny do LTP – długotrwałe osłabienie synaptyczne (*long-term depression*, LTD), w wyniku którego występuje spadek efektywności synapsy wywołany przez niedostateczną stymulację. Oba opisane procesy obserwuje się w wielu rejonach mózgu, obu też przypisuje się wpływ na procesy uczenia się, pamięci i redukcji zbędnej informacji (Mikołajewska i Mikołajewski, 2008).

Zmiany plastyczne występują na poziomie morfologii zarówno synaps, jak i neuronów. Wielu badaczy skłania się ku stwierdzeniu, że kluczowym miejscem, gdzie powstaje i zanika plastyczność mózgu, jest synapsa (Kossut, 2014). W rozwoju obserwuje się różną proporcję receptorów AMPA (kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izooksazolopropionowy) do NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy). Na wczesnych etapach rozwoju synapsy zawierają głównie receptory NMDA, a w okresie dorosłości są zdominowane przez receptory AMPA. Taki układ znajduje odzwierciedlenie w obserwowanym tempie zmian rozwojowych w układzie nerwowym. Ze stanu wysokiej podatności na zmiany plastyczne w okresie rozwoju (długotrwałe otwarcie kanału wapniowego receptora NMDA) mózg przechodzi do stanu (okres dorosłości),

w którym zmiany plastyczne trudniej wywołać (długotrwałe otwarcie kanału sodowo-wapniowego receptora AMPA) (Kossut, 2010).

Obecnie uważa się, że mechanizmy plastyczności neuronalnej, w tym rola spójnego silnego pobudzenia, wpływ neuromodulatorów oraz rola receptorów NMDA i AMPA, leżą u podłoża plastycznych zmian zachodzących w układzie nerwowym (m.in. podczas uczenia się). Do czynników regulujących plastyczność synaptyczną należą również neuroprzebieżniki, takie jak acetylocholina, dopamina czy noradrenalina. Wpływają one na wzrost aksonów i dendrytów oraz stabilizację synaps (Kossut, 2010).

Wyniki badań sugerowały, iż dojrzały ośrodkowy układ nerwowy nie ma zdolności do reorganizacji funkcjonalnej wskutek uszkodzenia czy pod wpływem stymulacji ruchowo-czuciowej. Zgodnie z tezą, którą sformułował Santiago Ramón y Cajal – neuroanatom, twórca synaptycznej koncepcji układu nerwowego – zakładano, że w dorosłych ośrodkach nerwowych wszystkie szlaki nerwowe są ukształtowane i niezmiennie. Dostrzegano oczywiście, iż osobniki dorosłe nadal przejawiają zdolność uczenia się i przystosowywania do zmiennych warunków zewnętrznych, jednak uważano, że proces uczenia się polega głównie na zmianie wag synaptycznych między neuronami tworzącymi sieci w mózgu, a raz wytworzone korowe mapy mózgu, czyli obszary wyspecjalizowane w przetwarzaniu określonych informacji, już się nie zmieniają.

Poglądy te ulegały stopniowej modyfikacji głównie dzięki wprowadzeniu współczesnych metod neurofizjologicznych. Były wśród nich metody obrazowania mózgu, takie jak funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) czy pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography*, PET), które pozwoliły na bieżąco obserwować pracę mózgu, oraz przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation*, TMS), polegająca na zakłócaniu słabym polem elektromagnetycznym aktywności ściśle określonych regionów mózgu i obserwowaniu, jakie zakłócenia w zachowaniu taka stymulacja powoduje. Dzięki wspomnianym metodom możliwe stało się badanie zdrowych osób i śledzenie zmian zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów poddawanych różnym formom leczenia czy rehabilitacji.

Dziś przyjmuje się, że plastyczność to immanentna właściwość systemu nerwowego, zachowywana przez całe życie. Wzorec połączeń między ośrodkami w układzie nerwowym kształtuje się w okresie rozwoju, jednak obwody neuronalne pozostają plastyczne i modyfikowalne. Wpływy, jakim podlega mózg, prowadzą do reorganizacji, która znajduje odzwierciedlenie na poziomie zachowania, anatomii i fizjologii; można ją rejestrować również na poziomie komórkowym. W zależności od prowadzonych badań plastyczność mózgu wyraża się w różnych fenomenach morfometrycznych, biochemicznych i fizjologicznych, takich jak liczba synaps, liczba i długość wypustek dendrytycznych i neurotycznych, liczba komórek

nerwowych i mitoz, efekty biochemiczne w spektroskopii, stężenie czynników neurotroficznycych (np. BDNF, NGF, BCL-2), stężenie czynników neurotoksycznych (np. Bax, Bak, Diva) oraz wzorce pobudzenia lub hamowania przestrzennego w modelach fMRI (Polikowska *et al.*, 2011). W badaniach na zwierzętach wykazano, że zmiany te są bardzo szybkie: powstawanie nowych kolców dendrytycznych obserwuje się w hipokampie już po 20 minutach od zadziałania silnego bodźca, a zmiany w mózgu – po dwóch lub trzech godzinach (Żernicki, 2006).

Współczesna neurobiologia przyjmuje szeroką definicję plastyczności neuronalnej (neuroplastyczności), obejmującą zarówno zmiany zachodzące w procesach uczenia się oraz pamięci, jak i zmiany rozwojowe czy kompensacyjne (naprawcze). Zrozumienie mechanizmów plastyczności mózgowej ma ogromne znaczenie dla rozwoju skutecznych technik terapeutycznych w obszarze edukacji, neurorehabilitacji i farmakoterapii.

REORGANIZACJA FUNKcjONALNA MAP KOROWYCH

Wpływ treningu

Dzięki zdolności mózgu do nieustannego przeorganizowania własnej struktury człowiek stale się rozwija i adaptuje do zmiennych okoliczności (Pascual-Leone *et al.*, 2005). Mózg reaguje na bodźce płynące zarówno z otoczenia, jak i z organizmu. Wszystkie te zmiany prowadzą do wytworzenia uprzywilejowanych dróg obiegu informacji, co z kolei przekłada się na optymalizację jakości organizacji połączeń neuronalnych.

Wiele uwagi poświęcono zagadnieniom reorganizacji tzw. map korowych. Jak wiadomo, reprezentacje poszczególnych funkcji w korze przybierają formę mapy – są uporządkowane w bardzo określony sposób. Wielkość reprezentacji korowej poszczególnych części ciała nie jest proporcjonalna do ich powierzchni, ale odzwierciedla ich funkcjonalne znaczenie. W literaturze przedmiotu pojawia się określający tę zależność termin *use-dependent plasticity*. „Plastyczność zależną od używania” obserwuje się zarówno w badaniach klinicznych, jak i w eksperymentach dotyczących wpływu treningu czuciowo-ruchowego na funkcjonowanie mózgu zdrowych ludzi. W kontekście nabywania nowych umiejętności szczególnie interesująca jest reorganizacja kory mózgowej muzyków (Pujol *et al.*, 2000). Wykazano, że u osób poddanych intensywnemu treningowi ruchowemu podczas nauki gry na gitarze czy skrzypkach obszar korowy odpowiedzialny za palec lewej dłoni wydłuża się o 1,5–3,5 centymetra (Elbert *et al.*, 1995). Poszerzenie reprezentacji ruchowej palca zależało od intensywności treningu i czasu jego rozpoczęcia. Osoby, które ćwiczyły od najmłodszych lat, charakteryzowały się największą reprezentacją. Udowodniono także, że mapa akustyczna (dla dźwięków) jest u muzyków około 25% większa niż u osób niezajmujących się muzyką

oraz że trębacze mają więcej miejsca dla dźwięków trąbki, a skrzypkowie – dla dźwięków skrzypiec (Spitzer, 2007). Podobne zmiany w funkcjonalnej organizacji kory, również będące efektem treningu, obserwuje się w obrębie kory ruchowej mózgu sportowców (Tyc *et al.*, 2005). W przypadku niesportowców czterotygodniowy trening sekwencyjnych ruchów palców prowadzi do poszerzenia obszarów kory aktywowanych przez wykonanie tej sekwencji ruchowej. Co więcej, zmiany te mogą utrzymywać się nawet przez kilka miesięcy po zaprzestaniu treningu (Pantev *et al.*, 2001). Wyniki powyższych badań wskazują, iż w mózgu przez cały czas trwa współzawodnictwo o przestrzeń korową. Funkcje rozwijane i ćwiczone zajmują coraz większe obszary mózgu, a te nietrenowane – coraz mniejsze.

Badania prowadzone z zastosowaniem technik obrazowych (fMRI czy PET) pozwalają też określić tempo zmian reprezentacji korowych. Jak wykazano, w wyniku chwilowej funkcjonalnej deafferentacji (np. przez nastrzyknięcie palca lokalnie działającym środkiem znieczulającym lub założenie opaski uciskowej) już po kilkunastu minutach zaobserwować można przemijające zmiany w organizacji funkcjonalnej mózgu, polegające na zmniejszeniu reprezentacji znieczulonego palca w korze czuciowej (Kossut, 2010). Innym przykładem obrazującym tempo zachodzenia zmian reprezentacji korowych są wyniki badań, w których dowiedziono, że już 40-minutowa zsynchronizowana stymulacja palców dłoni jest w stanie wywołać reorganizację w korze czuciowo-ruchowej (Godde *et al.*, 2003).

Co ciekawe, zmiana reprezentacji dotyczyć może również modalności wzrokowej. Jak wykazali Pascual-Leone i wsp. (2005), wskutek tymczasowego zablokowania stymulacji wzrokowej (zasłonięcie badanym oczu na kilka dni) połączonego z intensywnym treningiem czuciowym (nauka alfabetu Braille'a) następuje zmiana organizacji funkcjonalnej – kora wzrokowa ulegała pobudzeniu w odpowiedzi na bodźce dotykowe. Dodatkowym potwierdzeniem zmiany funkcjonalnej były badania z czasowym wyłączeniem części kory wzrokowej za pomocą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej i obserwacją błędów podczas czytania znaków alfabetu. Po odsłonięciu oczu zmiany te szybko się cofnęły. Otrzymane wyniki pokazały, iż wystarczy kilkudniowa deprywacja, aby kora pozbawiona stymulacji przejęła zadania innych, intensywniej wykorzystywanych obszarów. Obserwowana zmiana okazała się tymczasowa, ponowna wzrokowa stymulacja kory przywróciła wyjściową organizację funkcjonalną. Dotychczas przeprowadzono szereg badań wskazujących na to, że intensywna stymulacja w dojrzałym układzie nerwowym zmienia organizację funkcjonalną, a zmiana ta polega na poszerzeniu reprezentacji korowej częściej wykorzystywanego zmysłu.

Dzięki jakim procesom możliwa jest reorganizacja map korowych? Badacze próbowali dociec, czy w mózgu tworzą się nowe połączenia (i to nawet między obszarami związanymi z różnymi modalnościami, np. wzrokiem i słuchem), czy też mamy do czynienia z procesem „odmaskowania”

(*unmasking*) już istniejących połączeń. Szybkie tempo reorganizacji wskazuje raczej na proces odmaskowania; nie musi to oznaczać, że w mózgu istnieją bezpośrednie wejścia somatosensoryczne np. do kory wzrokowej. Zmiany pobudzenia kory wzrokowej przez bodźce dotykowe mogą równie dobrze następować za pośrednictwem kory asocjacyjnej, a więc niejako przez oddziaływania z góry na dół (Boroojerdi *et al.*, 2001).

Fantomowe kończyny

Spektakularne okazały się także wyniki badań osób po amputacji kończyny. Wykazano, że po amputacji ręki odpowiadający jej obszar korowy – wskutek braku sygnałów wejściowych z tej kończyny – ulega zmniejszeniu. Jednocześnie obszar ten nadal jest używany: stymulacja ręki powyżej miejsca amputowania wywoływała aktywację większego obszaru niż stymulacja tego samego miejsca u osób zdrowych (Ramachandran *et al.*, 1995). Innymi słowy, obszar, który odpowiadał amputowanej ręce, został zajęty przez obszary sąsiednie. Stwierdzono także, że niespełna 24 godziny po amputacji ramienia bodziec podany do ipsilateralnej części twarzy (po stronie amputacji) był odbierany jako bodziec dotykowy w bardzo precyzyjnie określonym przez pacjenta miejscu fantomowej (nieistniejącej) kończyny (Borsook *et al.*, 1998). Powyższe dane pozwalają sądzić, iż nastąpiła reorganizacja czuciowej mapy korowej: reprezentacja fantomowej ręki aktywowana została przez stymulację podbródka czy policzka. Jak pokazały kolejne badania (Halligan *et al.*, 1994), proces reorganizacji kory czuciowej trwa nawet rok po amputacji kończyny, a rozmiar reorganizacji jest pozytywnie skorelowany z intensywnością doznań fantomowych (Ramachandran *et al.*, 1995).

Nie udało się dotąd jednoznacznie wyjaśnić pochodzenia doznań fantomowych, które mogą dotyczyć każdej części ciała, nie tylko kończyn. Prawdopodobnie w przypadku amputacji np. dłoni z mózgu nadal płyną sygnały nakazujące jej zaciskanie. W przypadku braku informacji zwrotnej z mięśni mózg wysyła coraz więcej sygnałów nakazujących zaciskanie dłoni, co prowadzi do bólów fantomowych. Wychodząc z tego założenia, Ramachandran (1995) zaprojektował tzw. lustrzaną skrzynkę (*mirror box*). Dzięki niej pacjent może zobaczyć iluzoryczny obraz nieistniejącej ręki – skrzynka zawiera lustro, które ustawia się w taki sposób, aby zasłaniało amputowaną kończynę i odbijało zdrową. Osoba poddawana terapii obserwuje w lustrze swoją zdrową kończynę, dzięki odbiciu lustrzanemu do złudzenia przypominającą tę amputowaną. Pacjent, który wchodzi w świat iluzji i angażuje się mentalnie, odbiera fałszywą informację wzrokową jako prawdziwą. Doświadczenia pacjentów z bólami fantomowymi wskazują, że dzięki wizualnej informacji zwrotnej fantom, nad którym pacjent nie miał żadnej kontroli, przestaje istnieć, a co za tym idzie – mija ból. Poprzez systematyczny trening można pozbyć się dręczącego bólu, uczucia zmian temperatury i kształtu kończyny.

Badania nad osobami niewidomymi

Kolejną interesującą grupą badaną w kontekście reorganizacji funkcji w mózgu są niewidomi. Powszechnie uważa się, że mają oni wyostrzone inne zmysły niż wzrok, np. dotyk lub słuch. Chociaż nie otrzymują ze wspomnianych modalności więcej informacji zmysłowej, z jej obróbką radzą sobie zdecydowanie lepiej od osób widzących: lepiej wykonują zadania polegające na lokalizacji dźwięków w przestrzeni oraz ich rozróżnianiu (Elbert *et al.*, 2002; Lessard *et al.*, 1998) czy zadania różnicowania dotykowego (Van Boven *et al.*, 2000). Warto także wspomnieć o fenomenie niewidomych muzyków ze słuchem absolutnym (Hamilton *et al.*, 2004).

Potwierdzenie wyjątkowej wrażliwości niewidomych na bodźce inne niż wzrokowe pochodzi z badań wykorzystujących neuroobrazowanie. Wykazano, że kora wzrokowa tych osób jest aktywowana przez zmiany dźwięków, jeżeli zadanie polega na detekcji owych zmian (Weeks *et al.*, 2000), a także podczas wykonywania zadań dotykowych (Uhl *et al.*, 1991) bądź czytania pisma Braille'a (Burton *et al.*, 2002; Sadato *et al.*, 1996). Co więcej, eksperymenty prowadzone w ostatnich latach pokazują, iż w tej szczególnej populacji obszary kory wzrokowej aktywują się też poprzez wyższe funkcje poznawcze, np. w trakcie wykonywania zadań językowych (Amedi *et al.*, 2003; Röder *et al.*, 2002).

Jak wskazują uzyskane wyniki, u osób niewidomych obszary kory wzrokowej, całkowicie pozbawione stymulacji, odpowiadają na wejścia z innej modalności. Takie zmiany plastyczne określa się terminem „plastyczność międzymodalna” (*cross-modal plasticity*). Zdaniem części badaczy jest ona możliwa tylko w rozwijającym się mózgu. Wykazano, że przezczaszkowa stymulacja magnetyczna zastosowana w rejonie kory wzrokowej u niewidomych powoduje błędy w rozpoznawaniu znaków Braille'a, jednak tylko u osób z wrodzoną ślepotą i ociemniałych przed 14. rokiem życia (Cohen *et al.*, 1997). Może to oznaczać, iż plastyczność międzymodalna możliwa jest tylko w pewnym okresie krytycznym. W literaturze nie brakuje również wyników badań wskazujących na to, że zmiany plastyczne w obrębie kory wzrokowej mogą zachodzić niezależnie od momentu utraty wzroku (Kujala *et al.*, 1995). W dyskusji nad różnicą w sposobie reorganizacji mózgu, zależną od czasu trwania deprywacji, postuluje się istnienie odmiennych mechanizmów rządzących zmianami plastycznymi u osób, które wcześniej i późno straciły wzrok. Badacze zwracają uwagę na podobieństwo organizacji funkcjonalnej mózgu u osób, które stały się niewidome w późniejszym okresie życia, i u ludzi widzących poddanych tymczasowej deprywacji wzrokowej (Pascual-Leone i Hamilton, 2001). Stąd reorganizacja mózgu dokonująca się np. po zasłonięciu oczu wiąże się raczej – podobnie jak u „późnych” ociemniałych – jedynie ze zmianami w sile już istniejących połączeń. Jak bowiem stwierdzono, u ludzi zdrowych eksperymentalnie deprywowanych wzrokowo

zmiany takie są szybko odwracalne pod wpływem normalnej stymulacji. Z kolei długotrwała i wcześniej zapoczątkowana ślepotą prowadzi do powstania i utrwalenia zupełnie nowych połączeń. Są to zatem zmiany strukturalne, co ważne jednak – będące konsekwencją początkowego wzmocnienia istniejących już szlaków neuronalnych (Pascual-Leone *et al.*, 2005).

Podsumowując, szereg badań dotyczących reorganizacji map korowych wskazuje, że w mózgu nie ma miejsc nieczynnych. W przypadku braku stymulacji z zewnątrz obszary nieużywane zostają zagospodarowane przez okolice sąsiednie – mózg działa więc według zasady „użyj lub trać” (*use it or lose it*). Przyjmuje się, iż w mózgu istnieje szereg potencjalnych (rezerwowych) połączeń, które w normalnej sytuacji nie odgrywają żadnej roli, są nadmiarowe. Jednak mózg jest gotowy je wykorzystać, gdy tylko zdarzy się coś nietypowego, np. utrata zmysłu albo kończyny. Warunkiem uruchomienia rezerwowych połączeń jest odpowiednia stymulacja ich aktywności. Działa to także w drugą stronę: połączenia nieużywane z czasem mogą stać się nieaktywne, a mózg zaczyna je traktować jako rezerwowe.

REORGANIZACJA STRUKTURALNA

Szereg badań wskazuje na to, iż kora dorosłych osobników zachowuje zdolność do plastycznych zmian polegających na reorganizacji czuciowych i ruchowych reprezentacji powierzchni ciała. Co więcej, zmianom na poziomie funkcjonalnym towarzyszą te na poziomie strukturalnym. Maguire i wsp. (2006) wykazali, że u londyńskich taksówkarzy tylne części hipokampów (struktury mózgu odpowiedzialne za pamięć przestrzenną) są większe niż w przeciętnego londyńczyka – bardzo intensywny trening pamięci przestrzennej wpłynął na wielkość struktury specyficznie związanej z tą funkcją. Podobną zależność grubości kory od treningu wykazano w przypadku osób dwujęzycznych, u których powiększył się tylny obszar językowy, położony w dolnej korze ciemieniowej (Richardson i Price, 2009). W dyskusji na temat otrzymanych wyników badacze mówią o wzroście liczby rozgałęzień dendrytów, wzroście liczby kolców dendrytycznych, wzroście liczby synaps. Prawdopodobne jest także to, iż powiększenie struktur mózgowych w wyniku intensywnego treningu może wiązać się z procesem neurogenezy, a więc procesem powstawania, dojrzewania, migracji oraz integracji nowych neuronów w mózgu dorosłych osobników (Eriksson *et al.*, 1998).

ZMIANY PLASTYCZNE PO USZKODZENIACH MÓZGU

Plastyczność kompensacyjna uszkodzonego mózgu to proces zupełnie inny od zmian plastycznych zachodzących w warunkach prawidłowo funkcjonującego, zdrowego mózgu. Proces ten zostaje zainicjowany w warunkach

krytycznych – w interakcjach z procesami zapalnymi, obrzękiem, zachwianiem funkcji metabolicznych, procesami apoptozy (śmierci komórek), degeneracją włókien. Procesy neuroplastyczne polegają na wzmocnieniu istniejących szlaków nerwowych, a następnie – ustaleniu nowych połączeń. Aktywacji ulegają istniejące, ale słabsze połączenia między ośrodkami mózgu; niejednokrotnie obserwuje się aktywację w półkuli zdrowej i aktywację miejsc niezwiązanych funkcjonalnie z utraconą funkcją (Kossut, 2010). W konsekwencji funkcja zaburzona w wyniku uszkodzenia może całkowicie lub częściowo powrócić, ponieważ inne struktury korowe albo podkorowe przejmują funkcje okolic uszkodzonych. Wokół obszarów uszkodzonych i w odległych rejonach mózgu powstają zmiany plastyczne związane z przywracaniem utraconych funkcji obserwowanym na poziomie behawioralnym. Szereg danych wskazuje też na wzrost nowych połączeń w uszkodzonym mózgu. W mózgach zwierząt synaptogenezę stwierdzono w obszarze graniczącym z tkanką uszkodzoną przez udar, ale także w obszarach półkuli nieuszkodzonej (Grabowska *et al.*, 2008).

W przypadku uszkodzenia jednej półkuli istotną rolę w zmianach neuroplastycznych odgrywa wpływ jednej półkuli na drugą. Uszkodzenie określonego obszaru jednej półkuli skutkuje wyraźnym wzrostem pobudzenia w półkuli nieuszkodzonej. Dzieje się tak w związku z redukcją hamowania z półkuli uszkodzonej pobudzenia międzypółkulowego i używaniem półkuli zdrowej. Badania potwierdzają, iż wysoka aktywacja powoduje silniejsze niż zwykle hamowanie w rejonie obszaru uszkodzonego, co może mieć korzystny wpływ – ograniczać toksyczną nadpobudliwość i prowadzić do ograniczenia rozmiaru uszkodzenia. Z upływem czasu słabnie aktywność nieuszkodzonej półkuli i zmniejszają się wpływy hamujące wokół ogniska udaru, dzięki czemu łatwiej zachodzą zmiany plastyczne. Jedni badacze uważają tę nadaktywność mózgu za przejaw plastyczności kompensacyjnej, inni – za proces rywalizacji międzypółkulowej, w której nadmierna aktywacja nieuszkodzonej półkuli ma niekorzystny wpływ na odzyskiwanie funkcji przez półkulę uszkodzoną (Cybulska-Kłósowicz i Kossut, 2006). Istnieje pogląd, zgodnie z którym uwolnienie uszkodzonej półkuli od wpływów półkuli zdrowej może wzmacniać proces neuroplastyczności (Jones *et al.*, 1999). W neurorehabilitacji stosuje się obecnie metodę wyhamowania (za pomocą niskoczęstotliwościowej przeczaskowej stymulacji magnetycznej) aktywności homotopowych do uszkodzenia obszarów w drugiej półkuli. Zaobserwowano pozytywny wpływ takiego procesu na odzyskiwanie funkcji ruchowych i psychicznych (Ward *et al.*, 2003). Wykazano, że wraz z wyraźną poprawą funkcji ruchowych u pacjenta następuje spadek pobudzenia w zdrowej półkuli mózgu, dodatkowo związany ze wzrostem aktywności w półkuli uszkodzonej (Cybulska-Kłósowicz i Kossut, 2006). Reorganizacja kory mózgu może zachodzić jednocześnie na różnych poziomach: lokalnie, w rejonach sąsiadujących

z uszkodzeniem, w nieuszkodzonych obszarach tej samej półkuli mózgu, w półkuli nieuszkodzonej. Przez odpowiedni dobór strategii rehabilitacyjnej da się przyspieszyć lokalne zmiany i rozszerzyć ich zakres. Pomimo wspólnych mechanizmów procesy te mogą być zindywidualizowane przez stan organizmu, warunki środowiskowe czy intensywność interakcji.

Zrozumienie mechanizmów plastyczności mózgu ma także ogromne znaczenie dla rozwoju skutecznych technik neurorehabilitacji. Z dotychczasowych badań wynika, że zwiększona aktywność danej części ciała prowadzi do zwiększenia jej reprezentacji w mózgu kosztem innych. Założono także, iż nieużywanie kończyny objętej niedowładem wskutek uszkodzenia mózgu prowadzi do zmniejszenia jej reprezentacji, co negatywnie wpływa na proces rehabilitacji. W celu przeciwdziałania negatywnym skutkom reorganizacji map korowych w wyniku uszkodzenia opracowano terapię polegającą na ograniczeniu ruchów sprawnej kończyny przez jej unieruchomienie (terapia wymuszona koniecznością, TWK; *constraint-induced movement therapy*, CIMT). TWK daje szansę na zajęcie większego obszaru korowego (poszerzenie reprezentacji) przez kończynę objętą niedowładem (Taub i Morris, 2001). Skuteczność metody potwierdzają wyniki neuroobrazowania – zgodnie z nimi pozytywne efekty treningu, a więc poprawa sprawności kończyny objętej niedowładem, wiążą się ze wzrostem aktywacji okolic mózgowych w sąsiedztwie uszkodzenia oraz ipsilateralnej pierwszorzędowej kory ruchowej (Schaechter *et al.*, 2002). Można zatem założyć, że TWK odwraca niekorzystne kompensacje, które powstały wskutek nieużywania kończyny objętej niedowładem: prowadzi do reorganizacji w mózgu polegającej na zajmowaniu coraz większej przestrzeni przez tę kończynę. Pozytywne wyniki wielu badań przyczyniły się do rozpoczęcia w 2000 roku w Stanach Zjednoczonych narodowych badań klinicznych z zastosowaniem TWK u pacjentów w okresie podostrym po udarze mózgu (Krawczyk i Sidaway, 2002).

ZMIANY PLASTYCZNE W PRZEBIEGU PSYCHOFARMAKOTERAPII

Ze względu na ograniczenia metodologiczne badania nad efektami neuroplastycznymi leków przez długi czas ograniczone były do modeli zwierzęcych. Wraz z pojawieniem się metod neuroobrazowania zaczęto badać przyżyciowe efekty neuroplastyczne u ludzi, niemniej liczba prac tego typu nadal jest ograniczona. Do oceny wpływu leków na neuroplastyczność u ludzi wykorzystuje się m.in. badanie składników surowicy krwi i czynnościowe badania neuroobrazowe, np. funkcjonalny rezonans magnetyczny.

Pierwsze badania w zakresie neuroplastyczności wśród pacjentów psychiatrycznych prowadzono u chorych na depresję, co przyczyniło się do powstania teorii plastyczności depresji. Zgodnie z tą teorią pod wpływem stresu dochodzi do zahamowania aktywności proliferacyjnej komórek

zakrętu zębatego lub ich obniżonej przeżywalności, co prowadzi do zmniejszenia objętości hipokampa, redukcji rozmiarów neuronów w korze czółowo-oczołowej i redukcji aktywności genów, m.in. tych odpowiedzialnych za ekspresję czynników neurotropowych: BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego) i NGF (*nerve growth factor*, czynnik wzrostu nerwów). Związana z tym redukcja biochemicznej aktywności czynników prowadzi do atrofi komórek nerwowych (Polikowska *et al.*, 2011). Zmniejszonej objętości hipokampa towarzyszy upośledzenie jego funkcji polegającej na hamowaniu endokrynej aktywności osi PPN (podwzgórze–przysadka–nadnercza). Przewlekłe narażenie na stres przyczynia się do zaburzeń mechanizmów negatywnego sprzężenia zwrotnego osi PPN, co dodatkowo zwiększa wydzielanie CRH (kortykoliberyny) i glikokortykosteroidów, skutkuje dalszymi zmianami w neuronach (zwłaszcza w obrębie struktury CA3 hipokampa) i wpływa na redukcję rozgałęzień neuronalnych (Jedynak *et al.*, 2007). Japońscy autorzy prowadzący badania na modelach zwierzęcych wskazali, że oprócz hipokampa czynniki stresowe mogą zmieniać strukturę miejsca sinawego, uważanego za główną strukturę noradrenergiczną w mózgu. W wyniku tych zmian dochodzi do degeneracji neuronów noradrenergicznych (Rybakowski, 2006).

Intensywność neurogenezy może być modulowana przez różne czynniki, również te sprzyjające depresji, m.in. stary wiek czy nadużywanie substancji psychoaktywnych (Jedynak *et al.*, 2007). Neuroprotektoryjne działanie leków przeciwdepresyjnych obejmuje wiele zjawisk, m.in. zapobieganie „toksycznemu” działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, wpływ na wzrost ekspresji czynników neurotropowych i regenerację neurogenezy zahamowanej przez czynniki stresowe (Rybakowski, 2006).

Jednym z pierwszych leków poddanych badaniom wpływu na plastyczność mózgu była tianeptyna. Badanie potwierdziło zdolność odwracania atrofi komórek piramidowych C3 hipokampa poprzez hamowanie osi PPN, mającej istotne znaczenie w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych (Cozolino, 2004). Wśród czynników neurotroficznych największe zainteresowanie wzbudza BDNF, który – jak się uważa – wpływa na rozwój neuronów serotonergicznych, noradrenergicznych i dopaminergicznych. Odgrywa też ważną rolę w procesach plastyczności związanych z uczeniem się i pamięcią; wpływa m.in. na proces długotrwałego wzmocnienia w hipokampie (Rybakowski, 2006). Wraz z odkryciem regulującego wpływu BDNF na regulację plastyczną procesów uczenia się rozpoczęto badania dotyczące wpływu leków psychotropowych m.in. na poziom stężenia czynników neurotropowych w surowicy krwi. Korzystny wpływ, czyli zwiększenie stężenia neurotrofin, potwierdzono w badaniach z zastosowaniem wenlafaksyny, sertraliny, escitalopramu (McEwen i Chattarji, 2004), amitryptyliny i fluoksetyny. Sprzeczne wyniki uzyskano zaś wśród pacjentów leczonych paroksetyną. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się w ostatnich latach

agomelatyna, działająca przez układ melatoninergiczny i receptory 5HT_{2C} układu serotoninergicznego. Oprócz działania przeciwdepresyjnego w powiązaniu z regulacją rytmów dobowych lek ten wykazuje działanie stymulujące procesy neurogenezy, przede wszystkim w obszarze hipokampa, także poprzez BDNF (Banar *et al.*, 2006; Serra-Millàs *et al.*, 2011).

Badania w zakresie neuroplastyczności dotyczą również leków przeciwpsychotycznych. Wykazały wpływ typowych neuroleptyków, takich jak haloperidol, głównie na zwiększenie objętości jąder podstawy. Z kolei zastosowanie neuroleptyków atypowych, w tym risperidonu i klozapiny, wpływało na zwiększenie objętości istoty szarej i wzrost aktywności kory przedczołowej. Wskazuje się również na istotne znaczenie BDNF zarówno w rokowaniu, jak i w monitorowaniu leczenia. Badania przedstawiają zwiększone stężenie czynnika neurotropowego w surowicy pacjentów, którzy zareagowali lepiej na działanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak risperidon czy olanzapina (Garver *et al.*, 2003; Konradi i Heckers, 2001; Rybakowski, 2008; Schmitt *et al.*, 2004). Krebs i wsp. (za: Rybakowski, 2006) uważają, że głównymi mechanizmami związanymi z neuroprotekcijnym działaniem klozapiny, olanzapiny, risperidonu i kwetiapi-ny są: działanie antyapoptotyczne, zwiększenie aktywności czynników neurotropowych (klozapina i olanzapina), działanie antyoksydacyjne (klozapina i olanzapina) oraz stymulacja neurogenezy (olanzapina i risperidon). Wiadomo również, iż leki normotymiczne nie tylko stabilizują nastrój, lecz także wpływają na plastyczność synaptyczną i działają neuroprotekcjinie. U podstaw takich właściwości leży prawdopodobnie działanie litu i walproinianów na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową (układ fosfatydylinozytolu, aktywność kinazy białkowej C, czynnika neuroprotekcijnego bcl-2 oraz GSK-3, czyli kinazy syntazy glikogenu 3 beta), a także wzmaganie ekspresji BDNF i pobudzanie neurogenezy. GSK-3 nasila apoptozę neuronów i odgrywa patogenetyczną rolę w chorobach neurodegeneracyjnych, m.in. wzmaga tworzenie amyloidu w chorobie Alzheimera i toksyczne uszkodzenie mózgu w chorobie Huntingtona. Jednocześnie od dawna wiadomo, że lit jest silnym inhibitorem GSK-3. Implikuje to możliwość pozytywnego wpływu tego leku na zahamowanie tworzenia złogów amyloidowych w chorobie Alzheimera oraz zapobiegania rozwojowi uszkodzeń mózgu w chorobie Huntingtona (Rybakowski, 2006). W badaniu pacjentów z chorobą Alzheimera, u których zastosowano lit, okazało się również, że zdecydowanie wzrosło stężenie czynnika neurotropowego, co dodatkowo pozwala myśleć o wykorzystaniu tej substancji w terapii chorób neurodegeneracyjnych (Lee i Kim, 2009; Leyhe *et al.*, 2009). Jak wykazano, niektóre substancje – statyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki stosowane w chorobie Alzheimera (donepezyl i memantyna) – stymulują proces neurogenezy albo przynajmniej zapobiegają jego hamowaniu przez procesy zapalne (Dorszewska, 2008).

PODSUMOWANIE

Współczesna wiedza i doniesienia z badań pokazują, że plastyczność mózgu to cecha nie tylko rozwijającego się, lecz także dojrzałego ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że neurogeneza i synaptogeneza przez całe życie jednostki mają ogromne znaczenie dla procesów uczenia się i pamięci. Co więcej, w mózgu dorosłego osobnika istnieje szereg rezerwowych połączeń, które w sytuacji uszkodzenia – przy odpowiedniej stymulacji – stają się aktywne, a tym samym usprawniają odbudowę utraconych funkcji. W ostatnich latach rozwija się także nowy nurt badań, dotyczący mózgowego podłoża zaburzeń psychiatrycznych. Według najnowszych hipotez zaburzenia plastyczności mają związek z patomechanizmem różnych zaburzeń psychicznych. Uważa się zatem, że oddziaływania terapeutyczne (zarówno psychologiczne, jak i farmakologiczne) prowadzą do utrwalania korzystnych obwodów neuronalnych, a w konsekwencji – do poprawy funkcjonalnej.

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

- Amedi A, Raz N, Pianka P *et al.*: Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat Neurosci* 2003; 6: 758–766.
- Banar M, Soumier A, Hery M *et al.*: Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1087–1096.
- Borojerdi U, Ziemann R, Chen CM *et al.*: Mechanisms underlying human motor system plasticity. *Muscle Nerve* 2001; 24: 602–613.
- Borsook B, Becerra L, Fishman S *et al.*: Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport* 1998; 9: 1013–1017.
- Burton H, Snyder AZ, Conturo TE *et al.*: Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *J Neurophysiol* 2002; 87: 589–607.
- Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A: Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 1997; 389: 180–183.
- Cozolino LJ: *Neuronauka w psychoterapii*. Wydawnictwo Zysk i S-ka, Poznań 2004.
- Cybulska-Kłosowicz A, Kossut M: Oddziaływania międzypółkulowe w procesach neuroplastycznych. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2006; 1: 15–23.
- Dorszewska J: Neurogeneza i plastyczność synaptyczna ośrodkowego układu nerwowego. In: Kozubski W, Dorszewska J (eds.): *Apoptoza w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008: 45–64.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C *et al.*: Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270: 305–307.
- Elbert T, Sterr A, Rockstroh B *et al.*: Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *J Neurosci* 2002; 22: 9941–9944.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T *et al.*: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–1317.

- Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD: Cerebral gray expansion by atypical antipsychotics. ACNP 42nd Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico, Scientific Abstracts, 112.
- Godde B, Ehrhardt J, Braun C: Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex. *Neuroreport* 2003; 14: 543–546.
- Grabowska A, Jaśkowski P, Seniów J: Mózgowe mechanizmy funkcji psychicznych i ich zaburzeń z perspektywy neuropsychologii i neuronauki. In: Strelau J, Doliński D (eds.): *Psychologia. Podręcznik akademicki*. Vol. 2, Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2008: 581–642.
- Halligan PW, Marshall JC, Wade DT: Sensory disorganization and perceptual plasticity after limb amputation: a follow-up study. *Neuroreport* 1994; 5: 1341–1345.
- Hamilton RH, Pascual-Leone A, Schlaug G: Absolute pitch in blind musicians. *Neuroreport* 2004; 15: 803–806.
- Jedynak P, Jahołkowski P, Filipkowski RK: Neurogeneza dorosłych a depresja. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2007; 2: 57–65.
- Jones TA, Chu CJ, Grande LA *et al.*: Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J Neurosci* 1999; 19: 10153–10163.
- Kandel ER: Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds.): *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York 2000: 1247–1257.
- Konradi C, Heckers S: Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 729–742.
- Kossut M: Neuroplastyczność. In: Grabowska A, Górska T, Zagrodzka J (eds.): *Mózg a zachowanie*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006: 590–613.
- Kossut M: Plastyczność mózgu. *Encyklopedia Neuronauki* (2014). Available from: <http://neuropedia.org.pl>.
- Kossut M: Synapsy i plastyczność mózgu. In: *Polskie i światowe osiągnięcia nauki*. Nauki biologiczne. Fundacja im. Wojciecha Świątowskiego na rzecz Wspierania Nauki i Rozwoju Potencjału Naukowego w Polsce, Gliwice 2010: 285–305.
- Krawczyk M, Sidaway M: Kliniczne efekty intensywnego leczenia ruchem pacjentów po przebytym udarze mózgu. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36: 41–60.
- Kujala T, Alho K, Kekoni J *et al.*: Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp Brain Res* 1995; 104: 519–526.
- Lee BH, Kim YK: Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology* 2009; 59: 51–58.
- Lessard N, Paré M, Lepore F *et al.*: Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 1998; 395: 278–280.
- Leyhe T, Eschweiler GW, Stransky E *et al.*: Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 649–656.
- Maguire EA, Woollett K, Spiers HJ: London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus* 2006; 16: 1091–1101.
- McEwen BS, Chattarji S: Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: S497–S502.
- Mikołajewska E, Mikołajewski D: Plastyczność mózgu. *Mag Pielęgni* 2008; 10: 31.
- Pantev C, Engelien A, Candia V *et al.*: Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 930: 300–314.
- Pascual-Leone A, Hamilton R: The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res* 2001; 134: 427–445.
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F *et al.*: The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 377–401.
- Polikowska M, Łoza B, Bednarski P: Wpływ terapii środkami przeciwdepresyjnymi i przeciwpsychotycznymi na neuroplastyczność OUN. *Neuropsychiatria* 2011; 3: 151–155.
- Pujol J, Roset-Llobet D, Rosinés-Cubells J *et al.*: Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage* 2000; 12: 257–267.
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran DC, Cobb S: Touching the phantom limb. *Nature* 1995; 379: 489–490.
- Richardson FM, Price CJ: Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. *Brain Struct Funct* 2009; 213: 511–523.
- Röder B, Stock O, Bien S *et al.*: Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 930–936.
- Rybakowski J: Działanie neuroprotektynne leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2006; 1: 49–55.
- Rybakowski J: Melatonergic concept of pathogenesis and treatment of depression. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2008; 3: 133–140.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J *et al.*: Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996; 380: 526–528.
- Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS *et al.*: Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16: 326–368.
- Schmitt A, Weber S, Jatzko A *et al.*: Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. *J Neural Transm* 2004; 111: 91–100.
- Serra-Millàs M, López-Vilchez I, Navarro V *et al.*: Changes in plasma and platelet BDNF levels induced by S-citalopram in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 216: 1–8.
- Spitzer M: *Jak uczy się mózg*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
- Taub E, Morris DM: Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 279–286.
- Tyc F, Boyadjian A, Devanne H: Motor cortex plasticity induced by extensive training revealed by transcranial magnetic stimulation in human. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 259–266.
- Uhl F, Franzen P, Lindinger G *et al.*: On the functionality of the visually deprived occipital cortex in early blind persons. *Neurosci Lett* 1991; 124: 256–259.
- Van Boven RW, Hamilton RH, Kauffman T *et al.*: Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* 2000; 54: 2230–2236.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ *et al.*: Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430–1448.
- Weeks R, Horwitz B, Aziz-Sultan A *et al.*: A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci* 2000; 20: 2664–2672.
- Żernicki B: Uszkodzenie mechanizmu uczenia się w wyniku wczesnej depriwacji wzrokowej. In: Górska T, Grabowska A, Zagrodzka J (eds.): *Mózg a zachowanie*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006: 217–231.