

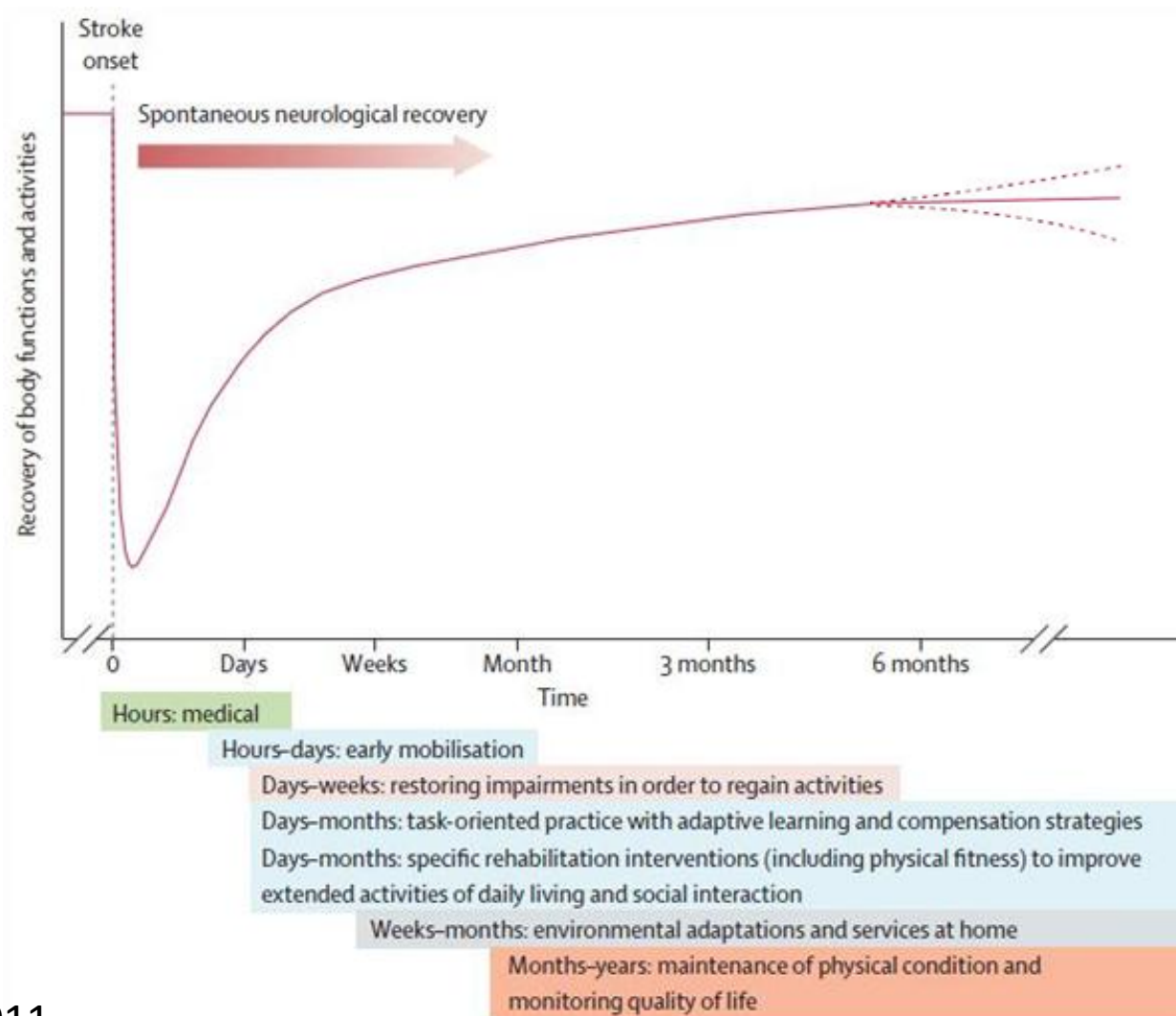


Neuroplasticita a restituce motorických funkcí

Ota Gál

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Universita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

RHB v čase...



Plasticita

- schopnost **adaptace** na úkol v prostředí
- mechanismus:
 - **krátkodobě** posílení synaptických spojení
 - **dlouhodobě** strukturální změny v organizaci a počtu spojů mezi neurony

Úrovně plastických změn

GENETICKÁ:

Transkripce, translace, post-translační modifikace

BIOCHEMICKÁ:

Změny konformace proteinů, mobilizace enzymů

INTRACELULÁRNÍ:

Změny mitochondriálních a ribosomálních funkcí

INTERCELULÁRNÍ:

Synaptické modifikace včetně sproutingu

NEURONÁLNÍ SÍŤ:

Změny ve vzorech neurální aktivity a kortikální remapping

CELÉHO MOZKU:

Gliální a vaskulární podpora

Základní mechanismy plastických změn

Aktivita



Modulace regionálního krevního průtoku (rCBF) a
hladiny okysličené krve (→ BOLD procesy)



Dlouhodobá potenciace

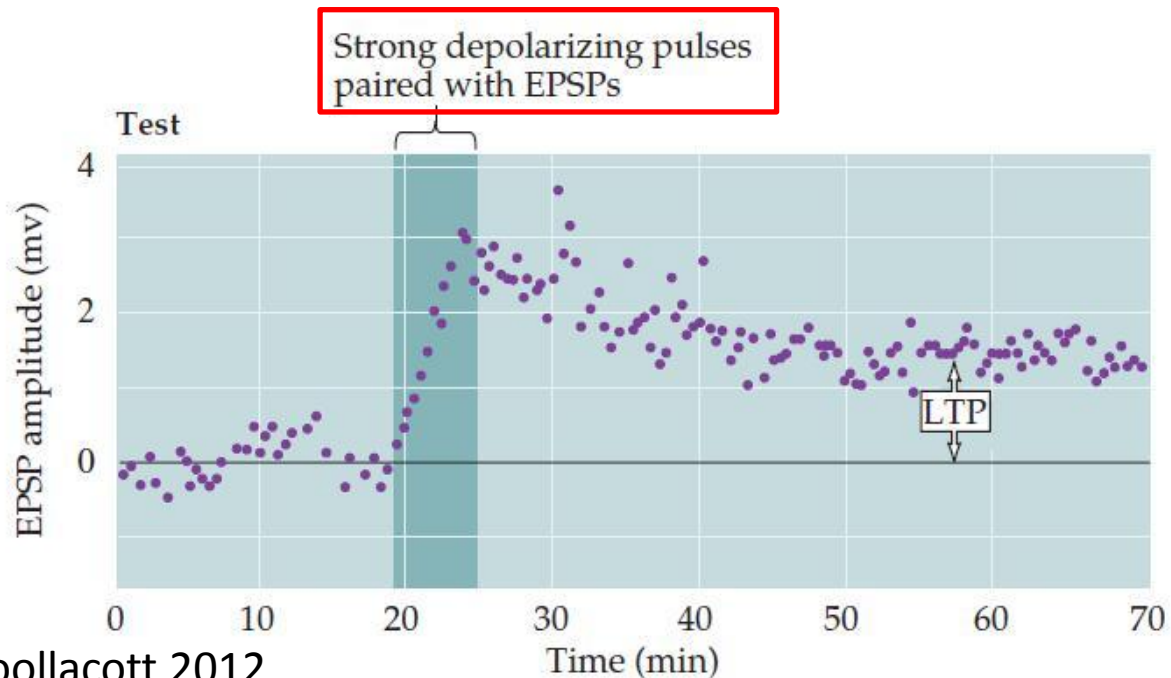
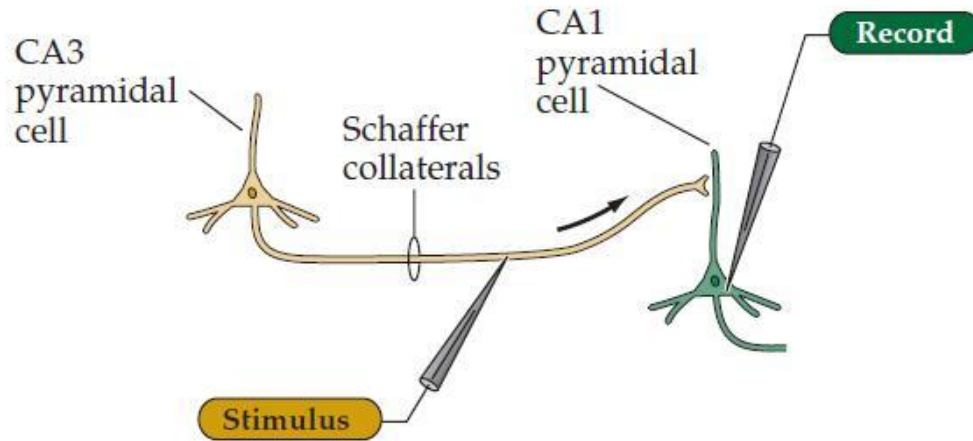
LTP



Dlouhodobá deprese

LTD

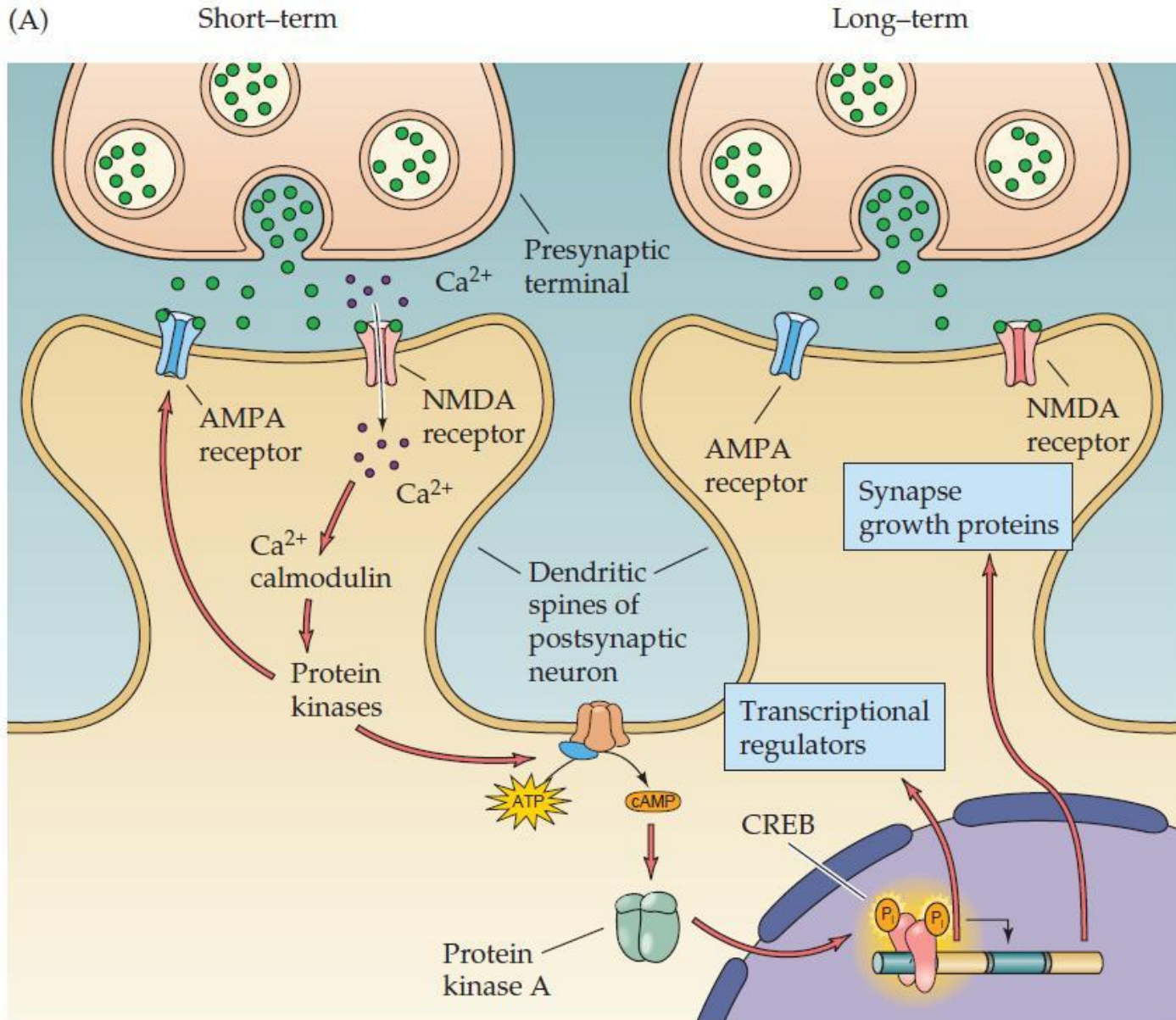
LTP u hippokampu



LTP

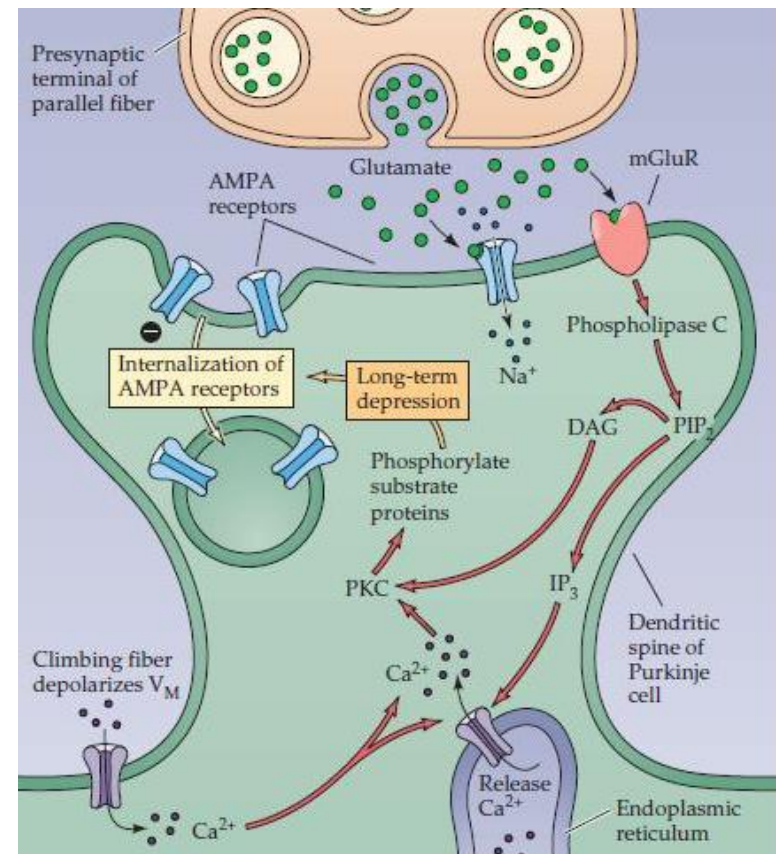
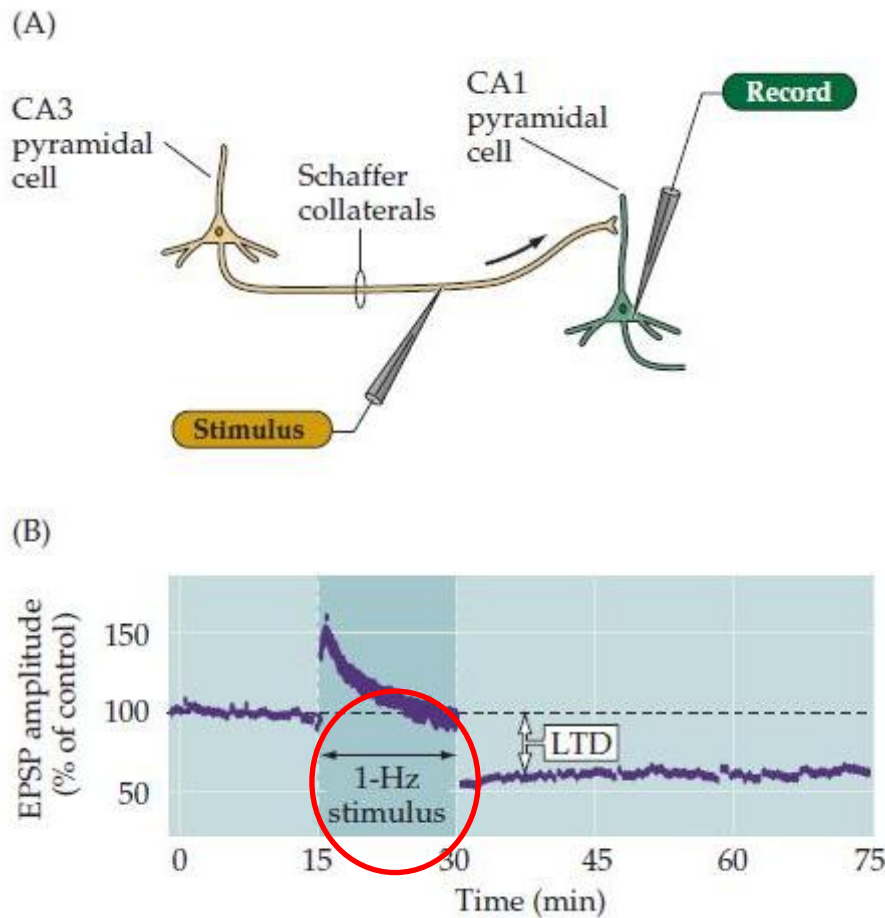
- dlouhodobé **zvýšení** synaptické síly
- **STATE-DEPENDENT**
pre-SP nezpůsobí LTP bez výrazné Post-S depolarizace
- **SPECIFICKÁ**
týká se jen aktivních synapsí
- **ASSOCIATIVNÍ**
↓PSP a ↑PSP sousedních synapsí vede k LTP obou

LTP na rovině buňky



LTD

- dlouhodobé **snížení** synaptické síly



Plasticita

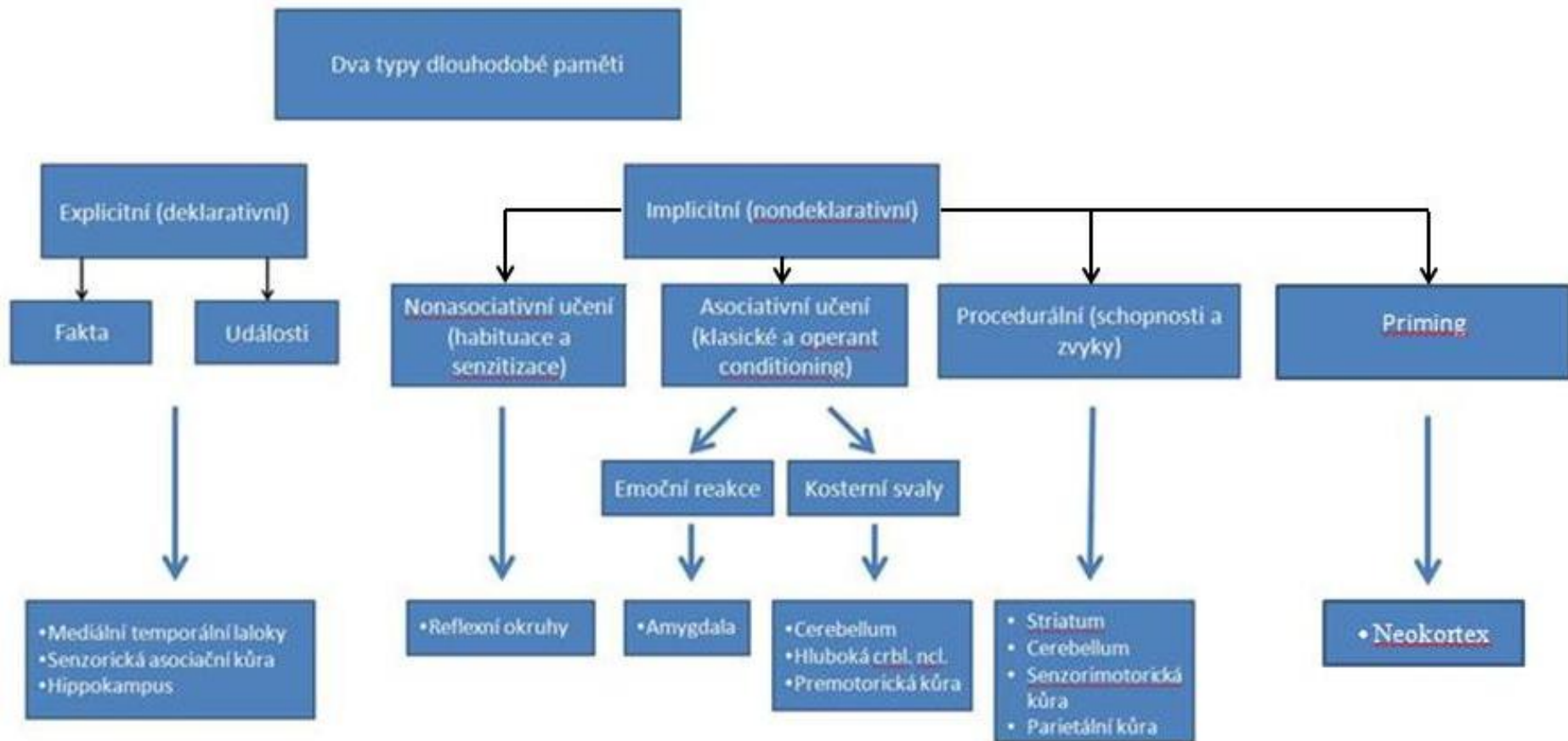


Motorické
učení



Restituce
motorických
funkcí

LTP/LTD a motorické učení



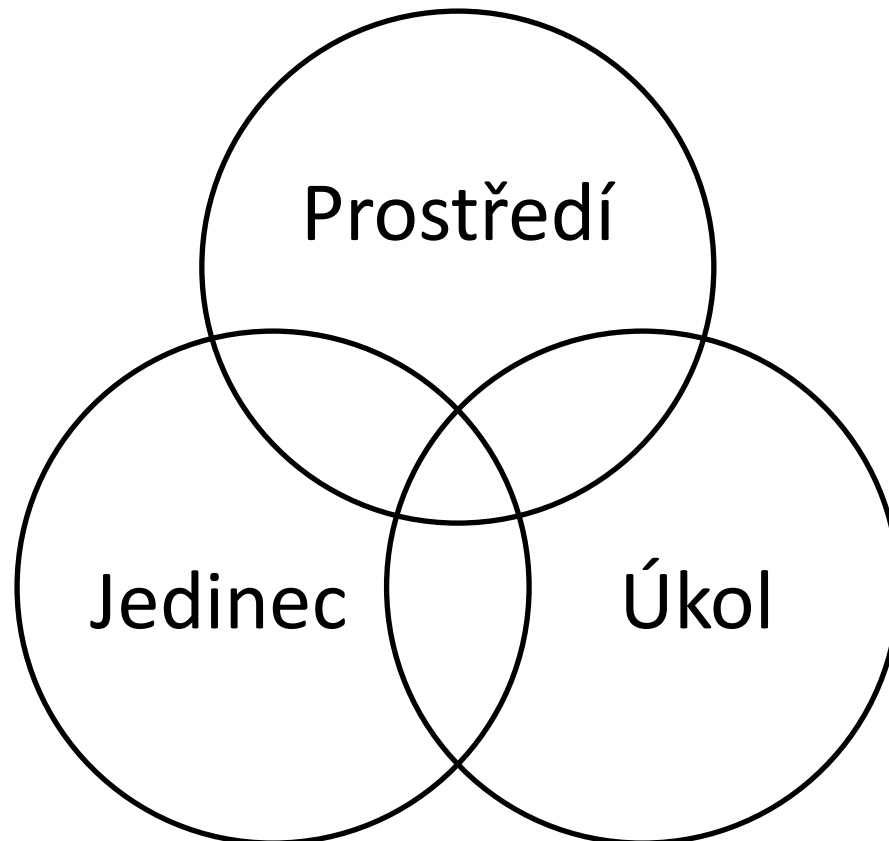
Study	Skill	Design	GM/WM	Main Findings
Cross-Sectional Studies				
Bermudez and Zatorre, 2005	Musicianship	Musicians, nonmusicians	GM	GM differences in the right auditory cortex
Gaser and Schlaug, 2003	Musicianship	Musicians, nonmusicians	GM	GM differences in sensorimotor cortex, premotor cortex, and cerebellum
Han et al., 2009	Musicianship	Pianists, nonmusicians	GM, WM	Higher GM density in sensorimotor cortex and cerebellum; higher FA in internal capsule
Cannonieri et al., 2007	Typing	Professional typists	GM	Positive correlation between typing experience and GM volume in the SMA, PFC, and cerebellum
Park et al., 2009	Basketball	Basketball players, controls	GM	GM volume differences in the verian lobule VI-VII of the cerebellum
Jäncke et al., 2009	Golf	Golfers (different levels), nongolfers	GM, WM	Larger GM volumes in premotor and parietal cortices; smaller FA along the internal and external capsule and the parietal operculum and in the parietal operculum
Bengtsson et al., 2005	Musicianship	Pianists, nonmusicians	WM	Amount of practice in childhood, adolescence, and adulthood positively correlated with FA in different sets of brain regions; strong correlations between childhood practicing and FA in the internal capsule
Schmithorst and Wilke, 2002	Musicianship	Musicians, nonmusicians	WM	Greater FA in the genu of the corpus callosum; less FA in corona radiata and internal capsule
Longitudinal Studies				
Draganski et al., 2004	Juggling	3 months' practice	GM	Practice-induced GM expansion in MT/V5 and posterior intraparietal sulcus, followed by a decreased to baseline levels after 3 months with no practice
Boyke et al., 2008	Juggling	3 months' practice ¹	GM	GM increases in MT/V5, hippocampus, and nucleus accumbens
Scholz et al., 2009	Juggling	6 weeks' practice	GM, WM	FA increases in the intraparietal sulcus; colocalized increase in GM density
Driemeyer et al., 2008	Juggling	7 days' practice	GM	Increased GM density in MT/V5
Taubert et al., 2010	Balancing	6 weeks' practice	GM, WM	GM volume expansion in frontal and parietal brain areas as early as after two weekly practice sessions; parallel increases in FA

Klasický pohled na MU

- schopnost **získávání** a **modifikace** pohybu ve smyslu osvojení dovednosti
- pomocí **tréninku** a **zkušenosti**
- produktem učení je **paměť**, tzn. výsledkem relativně trvalé změny
(krátkodobé změny nejsou motor. učení!)

Systemový pohled na MU

- schopnost **získávání** a **modifikace** pohybu ve smyslu osvojení dovednosti



Paměť

- schopnost **ukládat, uchovávat** a **vybavovat** informace
- celkem synaptických konexí se schopností **remodelace**
- principem změna **synaptické síly**
(jak snadno AP excituje/inhibuje cílovou buňku)
- relační charakter → **vícečetná reprezentace**

Proces MU ve vztahu k paměti

Čtyři propojené, ale odlišitelné procesy

- Kódování/akvizice (encoding/aquisition)
- Konsolidace (consolidation)
- Uchování (storage)
- Vybavování (retrieval)

Akvizice

- procesy, kterými je nová informace **získána** a **zpracována** při prvním setkání
- na kvalitě akvizice závisí kvalita vybavení:
 - **pozornost** a **motivace**
 - **systematičnost** informace
 - **smysluplnost** informace
 - **souvislost** informace s již známým

Konsolidace

- **modifikace** nestabilních informací k dlouhodobému zapamatování
- probíhá z části online – stabilizace získávané stopy
- probíhá z části offline – po skončení činnosti, někdy i ve spánku (explicitní učení)

Uchování

- procesy umožňující **podržení** vzpomínky po určité době
- závislé na **odměně** (anticipaci odměny) a **komplexitě** úkolu (variabilita praxe)

Vybavování

- procesy umožňující **použití** zapamat. info.
- aktivně **konstruktivní** proces (včetně propojení informací uložených zvlášť)

Kde probíhá MU?

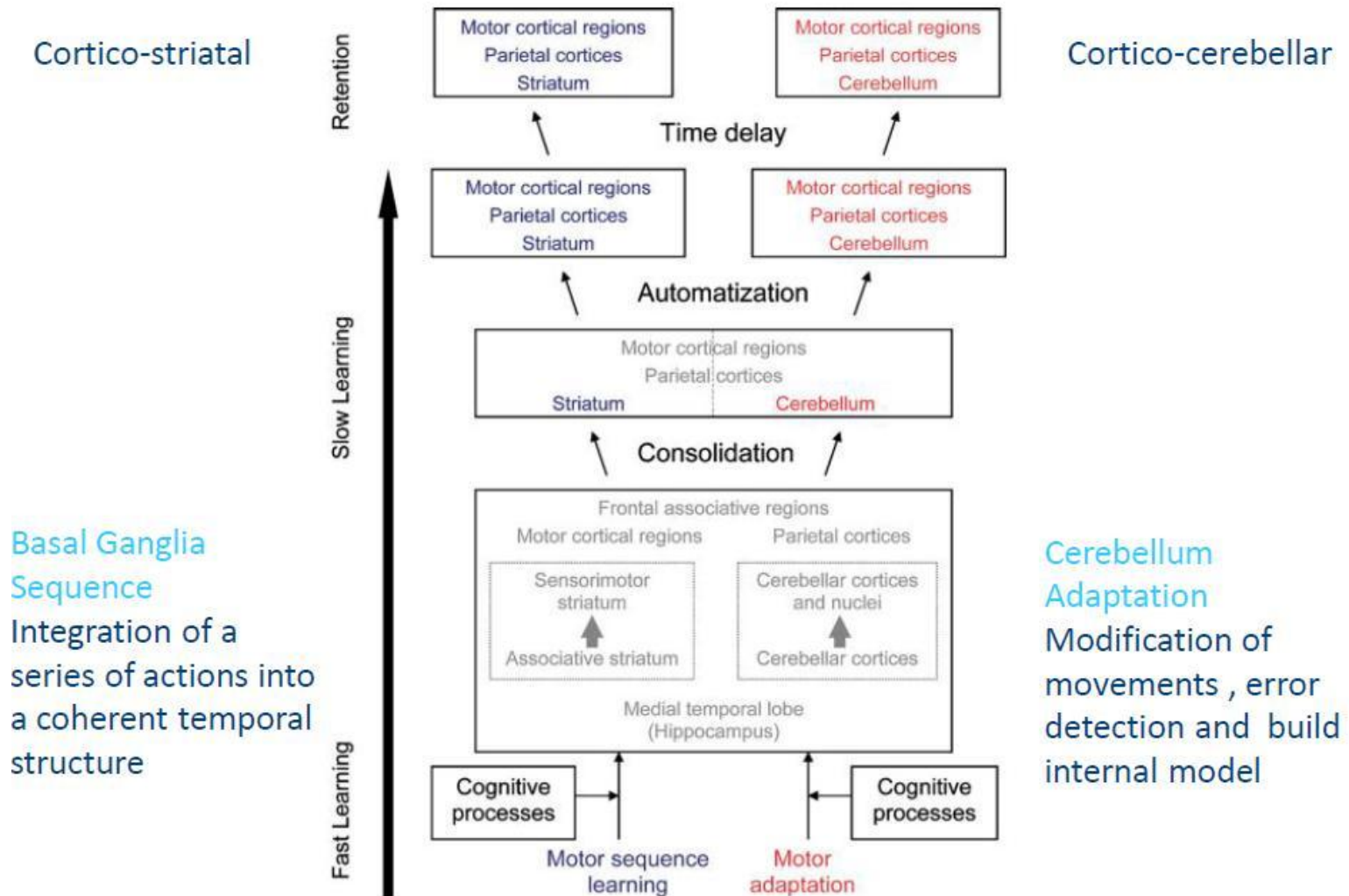
- aktivace centrálních struktur **závisí na povaze** úkolu, a tedy učení
 - učení **nových** pohybových dovedností
 - **adaptace** pohybu na faktory prostředí



? společný strukturální základ ?

? **každého zvlášť** x **obou dohromady** ?

Společný základ každého zvlášť



Basal Ganglia Sequence
Integration of a series of actions into a coherent temporal structure

Cerebellum Adaptation
Modification of movements, error detection and build internal model

Legend :

Structures involved in motor sequence learning

Structures involved in motor adaptation

Structures involved in both motor sequence learning & motor adaptation

Společný základ obou dohromady

- Při 70 různých úkolech motorického učení se aktivuje:

→ dorzální PMA

→ SMA

→ PMA

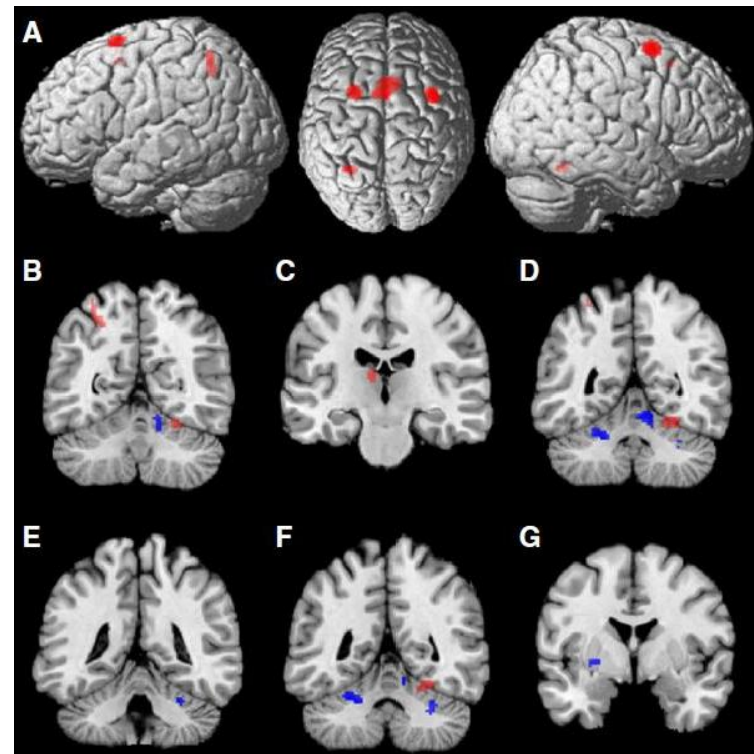
→ PSSA

→ lobulus pariet. sup.

→ thalamus

→ putamen

→ cerebellum



Kde tedy probíhá MU?

- Při učení **nových** pohybů: **PMA, SMA, SPL** a **TH**
(odpovídá roli těchto struktur při visuomotorické integraci a výběru odpovědi)
- Při **adaptaci** na zevní faktory: **BG** a **CRBL** X Doyon
(odpovídá roli BG a CRBL při výběru motorických programů a predikci/kontrolu provádění pohybu)
- Společné pro oba typy: **dPMA**

Explicitní učení



Implicitní učení

- **aktivní, cílená** a na porozumění a zapamatování **zaměřená** akvizice
- ↓ robustnost → ↓ **retence**
- ↑ obecnost → ↑ **transfer**
- produktem **explicitní paměť**: série vyplývajících verbálních kroků

- **pasivní, mimochodná** a **automatická** akvizice **bez** vědomé **snahy a vědomí** o procesu učení
- ↑ robustnost → ↑ **retence**
- ↓ obecnost → ↓ **transfer**
- produktem **implicitní paměť**: abstraktní (neverbální) reprezentace

Explicitní učení

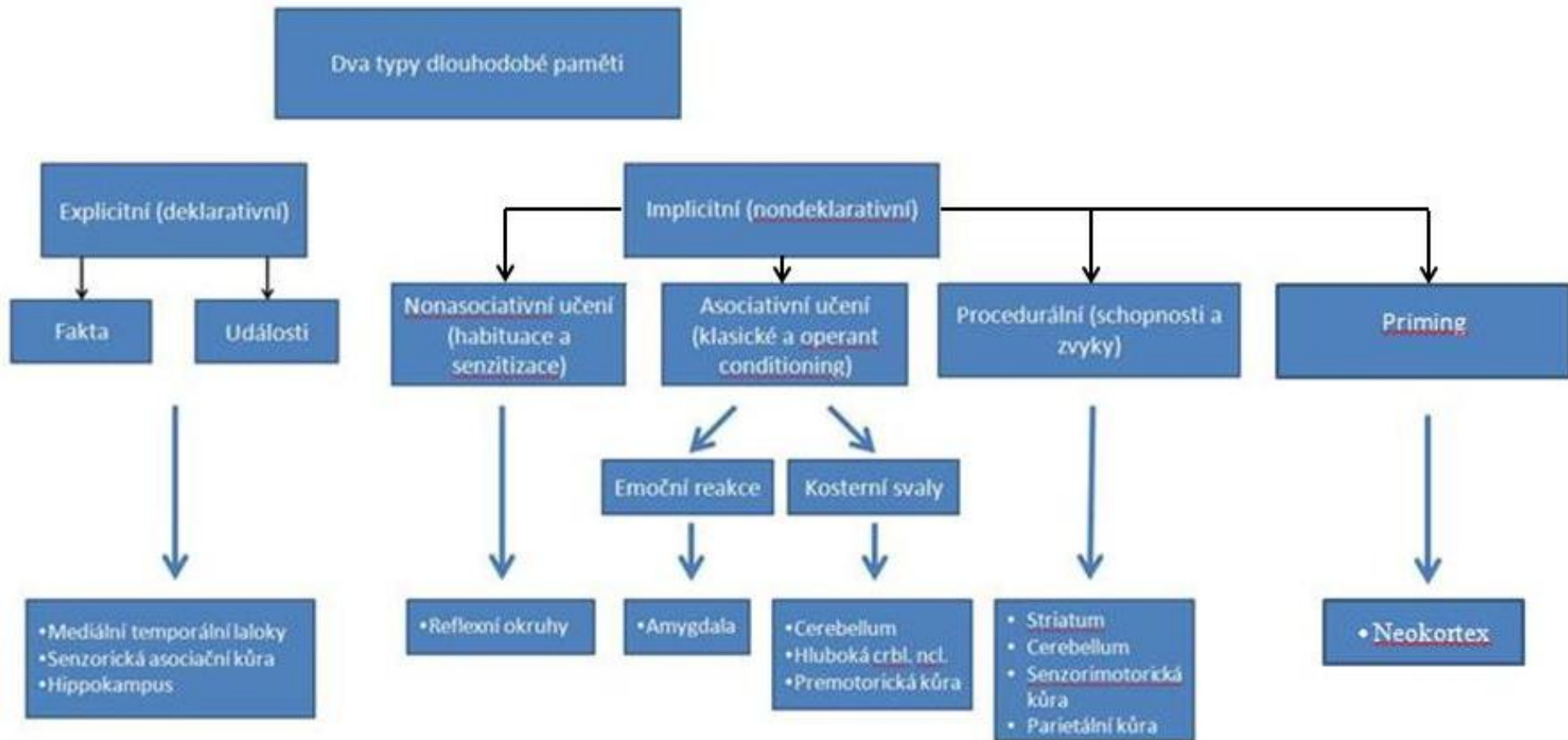


Implicitní učení

- neurofyziologicky klíčová role **hippokampu** a celého mediálního temporálního laloku (**MTL**)
- **příklad**: jízda autem, hra na hudební nástroj

- neurofyziologicky snad **difúzní** plastické změny napříč různými systémy
- **příklad**: jízda na kole, plavání, udržování stability, operování

Typy motorického učení



Implicitní učení

- Habituaace
 - snížení odpovědi v důsledku vystavení **opakovanému nebolestivému** stimulu
- Senzitizace
 - zvýšení odpovědi v důsledku vystavení **ohrožujícímu nebo bolestivému** stimulu
- Procedurální učení
 - získání automatické schopnosti na základě **opakování za variabilních podmínek**

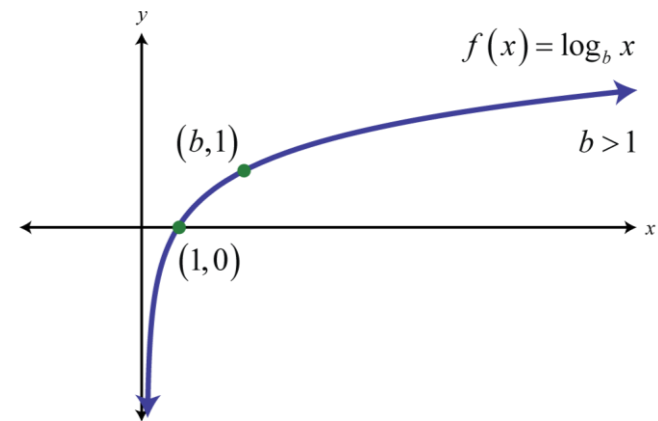
Implicitní učení

- Asociativní učení
 - schopnost **predikce souvislosti** jednoho stimulu s jiným
 - klasické podmiňování (stimul-stimul)
 - operantní podmiňování (stimul-jednání)
- Priming
 - expozice jednomu stimulu má **vliv na zpracování** dalších stimulů

Proces naučení: automatizace

- neautomatizovaná úloha řízena:
dlat. preFCRTX, SMCRTX a PARCRTX
- automatizovaná úloha řízena:
CRBL (n. dentatus), TH a BG (putamen)
- při pomalém učení :
↑ M1, S1, SMA, DLS
↓ CRBL

MU: klinický význam



Pozornost a motivace

Opakování a intenzita

Aktivní pohyb

- pasivní pohyb nevede k žádnému učení!
- vedený pohyb zlepšuje akvizici, ale zhoršuje retenci a transfer
- pokud nejde, pak mentální trénink a pozorování

MU: klinický význam

Analýza pohybu

- musí odrážet inherentní cíl celku
- lepší pochopení, ale horší transfer

Variabilita

- prodlouží fázi akvizice, ale lepší retence a transfer
(↑ schopnost zobecnění a adaptace)

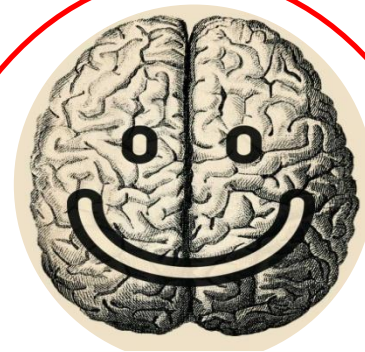
Feedback

- ↑ dependence x správný feedback x pomalé učení
- ↑ frekvence a zevní → ↓ frekvence a vnitřní

Plasticita

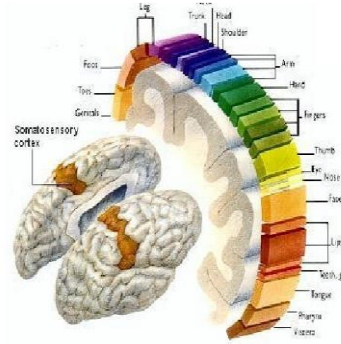


Motorické
učení



Restituce
motorických
funkcí

Restituce

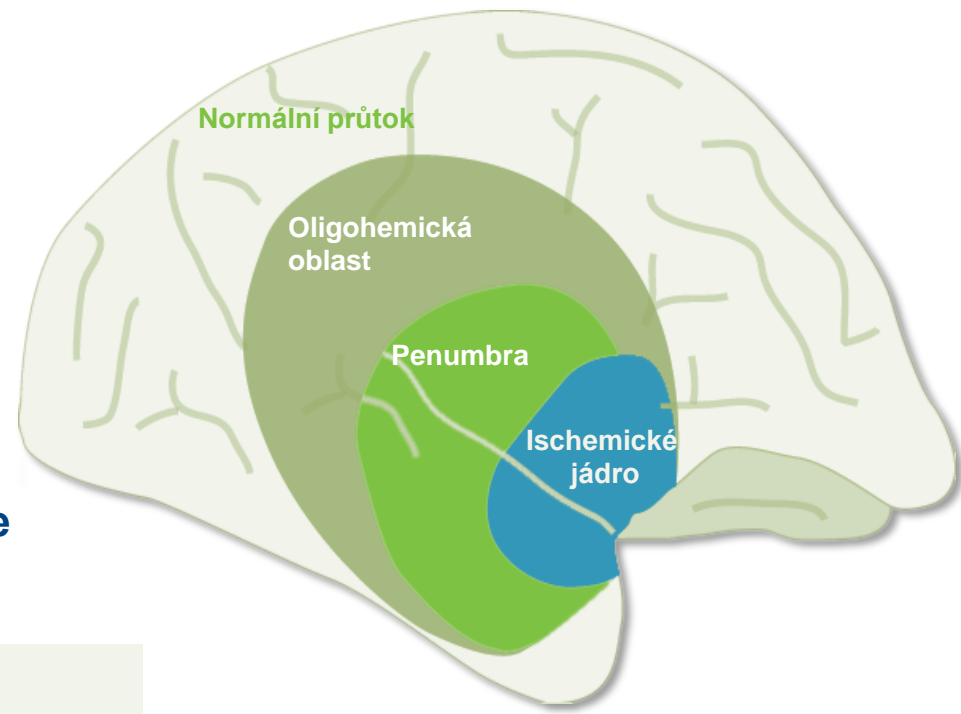
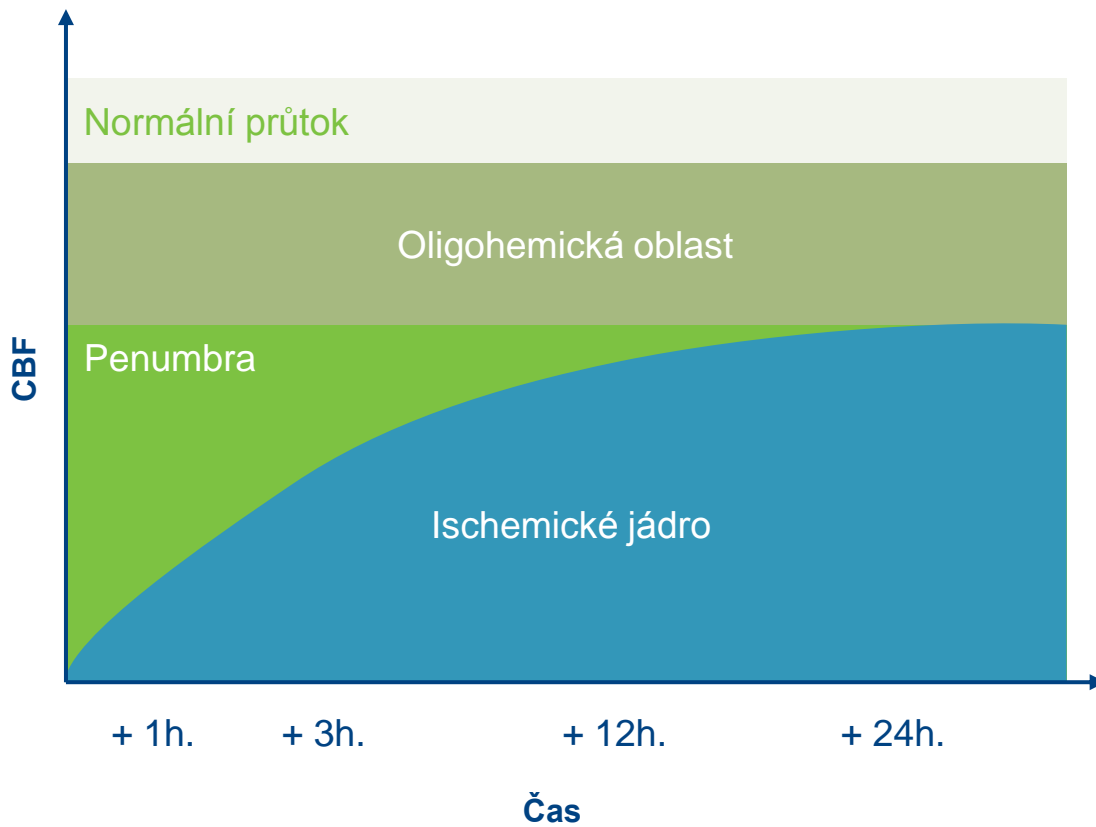


Spontánní



Indukovaná

Růst ischemického jádra v čase



Reakce na lézi

1. Degenerace
2. Denervační supersenzitivita
3. Diaschisis (včetně degenerace α -motoneuronů)
4. Otok

Mechanismy spontánní restituce

1. Lokální

- regenerativní sprouting a synaptogeneze
- reaktivní sprouting a synaptogeneze

2. Intra-hemisférické

- ↑ aktivace sekundárních motor. oblastí
- přesun řízení na mimo-pyramidové dráhy
- kortikální remapping
- aktivace intaktní kortikální tkáně kolem léze

Mechanismy spontánní restituce

1. Inter-hemisférické

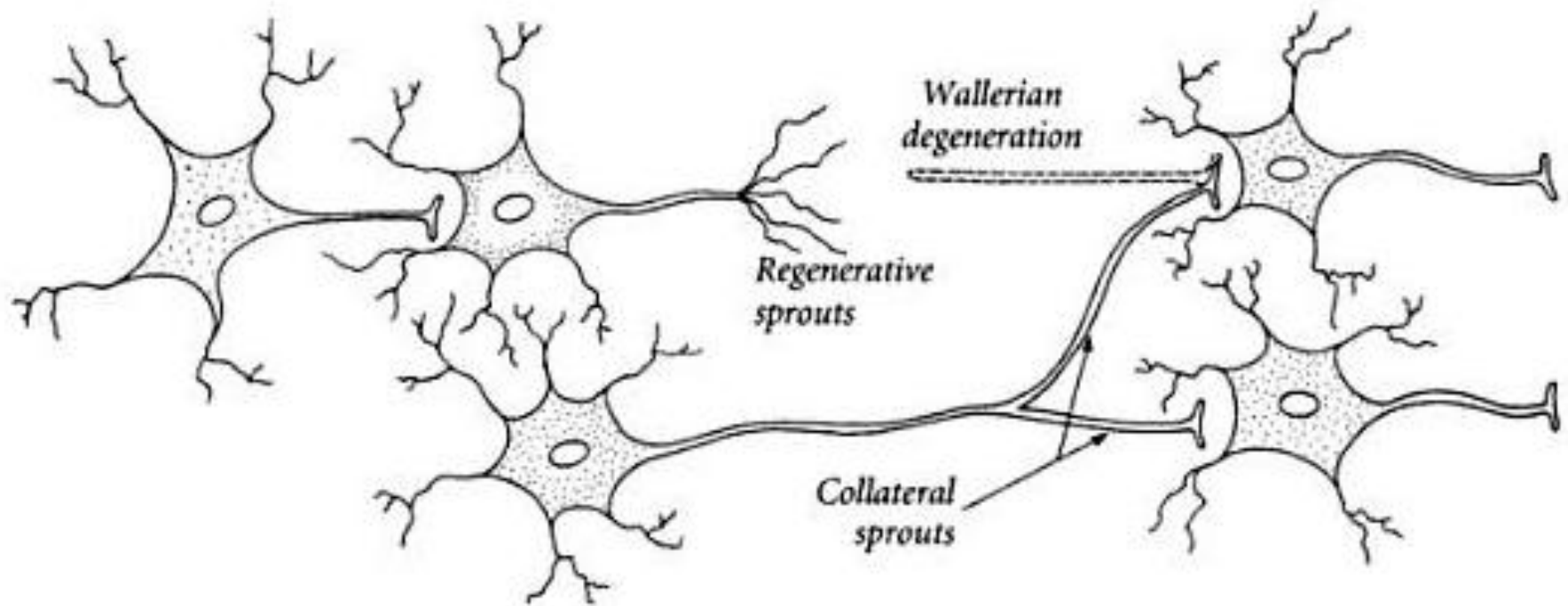
- supranormální **aktivita kontralat. hemisféry**

2. Ostatní

- obnova funkce v **penumbře**
- **ústup** otoku

Lokální mechanismy restituce

- existuje evidence pro **plastické změny** v tr. CSP



mechanická překážka: léze

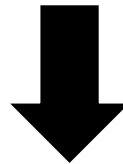
Liu, 2013
Zaaimi, 2012
Nakagawa, 2013

Intra-hemisférické změny

- ↑ aktivace sekundárních motorických oblastí:
PMA, SMA, MCINGUL, preFCRTX a parCRTX
typicky bilaterálně
- přesun řízení pohybu na **mimo-pyramidové dráhy**
- kortikální remapping
ruka-rameno (Nudo 1996; Muellbacher 2002)
ruka-obličej (Weiller 1993; Cramer 2006)
- aktivace intaktní kortikální tkáně **kolem léze**
možný benefit pro restituci

Mimo-pyramidové řízení: klinický význam

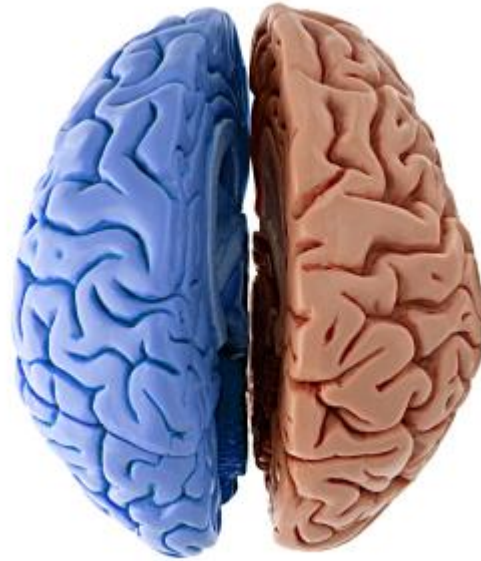
- ztráta **selektivního** pohybu
- ↓ schopnost **excitace** motoneuronů
- spíše **proximální** projekce



Jak potom řízen **distální** pohyb?

Inter-hemisférické změny

- distální svaly řídí **nezkřížená** vlákna tr. CSP a **intaktní** vlákna zkříženého tr. CSP
- supranormální aktivita kontralat. hemisféry (Chollet et al. 1991; Murase et al. 2004)
- **↑ léze**, ↑ posun k sek. areám a kontralat. řízení
- naopak **při restituci** normalizace lateralizace a fokálnější aktivace (homolat. prim. MA)



Hyperaktivita kontralaterální M1

- **může** bránit restituci
- tlumení (TMS) **má** terapeutický efekt
- **mizí** při restituci
- podkladem restituce mj. **remapping**



Ward 2010

- **nemusí** bránit restituci
- tlumení (TMS) **nemá** terapeutický efekt
- **nemizí** při restituci
- podkladem restituce lepší **organizace** kontralat. M1

Remapping

- změna topografické organizace řízení
- mechanismus: **demaskování** tichých spojů
(posílení hypo/in-aktivních synapsí)
- u **kortikální léze** převedení řízení na přilehlé nepoškozené struktury
- u **subkortikální léze** zpřístupnění intaktních vláken tr. CSP

Purves 2004

Kerchner 2008

Talelli et al. 2010

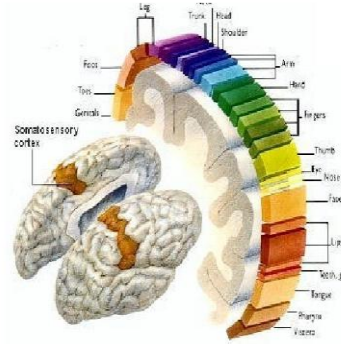
Kde může probíhat remapping?

- Za poškozenou M1 mohou převzít roli:
kontralat.: **dorsolat. PMCRTX, CRBL**
bilat.: **ventrolat. PMCRTX**
- zlepšení hybnosti nezávisí pouze na restituci tr.
CSP: stav motoriky po 3M koreluje:
slabě s integritou tr. CSP
silně s mírou intra-kortikální excitability

Spontánní restituce a rehabilitace

- Není dostatek **evidence** pro zhodnocení efektu
- Longitudinální regresní analýza ukazuje, že za zlepšování pacientů v prvních týdnech po poranění mozku může z drtivé většiny **čas** (tzn. procesy spontánní restituce) a **ne RHB**
- V některých studiích si lze povšimnout **trendu** k vyšší míře zlepšení při časně RHB
- Pravděpodobně existuje **synergický efekt** spontánní a indukované plasticity → časná RHB

Restituce



Spontánní



Indukovaná

Indukovaná restituce

- proces analogický:
 - **spontánní restituci**: remapping, změny v interhemisférické rovnováze
 - **motorickému učení**: řízená a vynucená změna excitability a konektivity
- neuronální neogeneze?

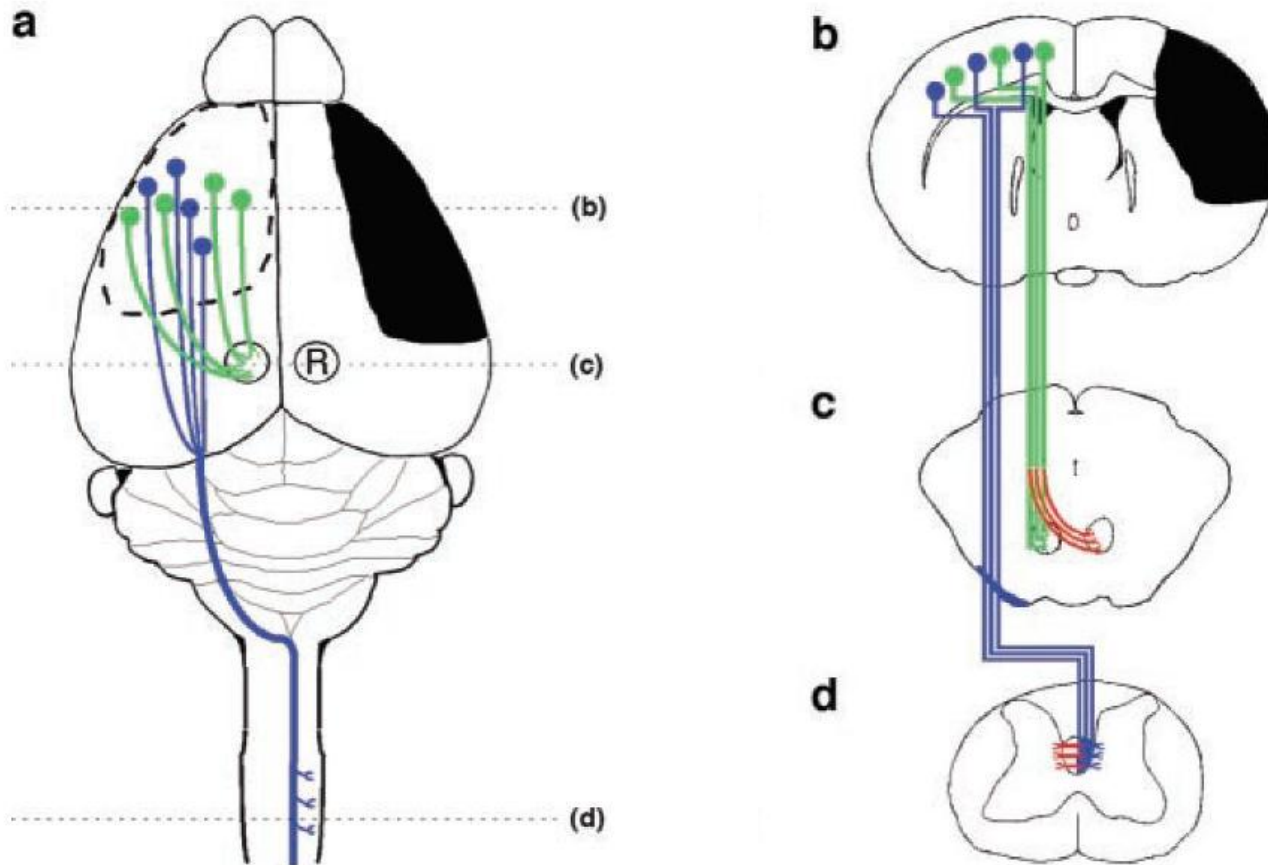
Buma, 2010

Cramer, 2011

Shumway-Cook, Woollacott 2012

Změna konektivity

- **neogeneze** projekcí z intaktní hemisféry do denervovaných oblastí mezencefala a míchy



Neuronální neogeneze?

- prokázána v **bulbus olfactorius** a v **hippokampu**
- pouze u neuronů zapojených primárně do **lokálních okruhů** nebo u **interneuronů**
- umožněna zásobou **kmenových buněk** v subventrikulární zóně
- kmenové buňky ale také v prosencefalu, mozečku, mezencefalu a míše – neogeneze zde ale **nebyla pozorována**
- u hlodavců prokázána v **penumbře**

Gu, 2012

Seitz, 2010

Purves, 2004

Evidence pro neuroplastické změny u jednotlivých terapií

- Task-oriented trénink
(dle Rensink 2008 = CI-T, BWSTT, kruhový trénink, postavování, reaching, cvičení v představě aj.)
- CI-Therapy
- Cvičení v představě
- BWSTT
- Robotika
- Virtuální realita

Shrnutí: CNS po lézi

- **Spontánní restituce:**
 - obnova funkce tkáně v penumbře
 - regenerativní a reaktivní sprouting a synaptogeneze
 - odeznění diaschisis a ústup otoku
 - intra-hemisférické změny (↑ aktivace sekundárních motorických oblastí, přesun řízení pohybu na mimo-pyramidové dráhy, kortikální remapping, aktivace intaktní kortikální tkáně kolem léze)
 - inter-hemisférické změny (↑ aktivita kontralat. hemisféry)

Shrnutí: CNS po lézi

- **Indukovaná restituce:**
 - remapping
 - změny v interhemisférické rovnováze
 - změna excitability a konektivity
 - neuronální neogeneze (?)



Děkuji

ota.gal@vfn.cz

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Universita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze