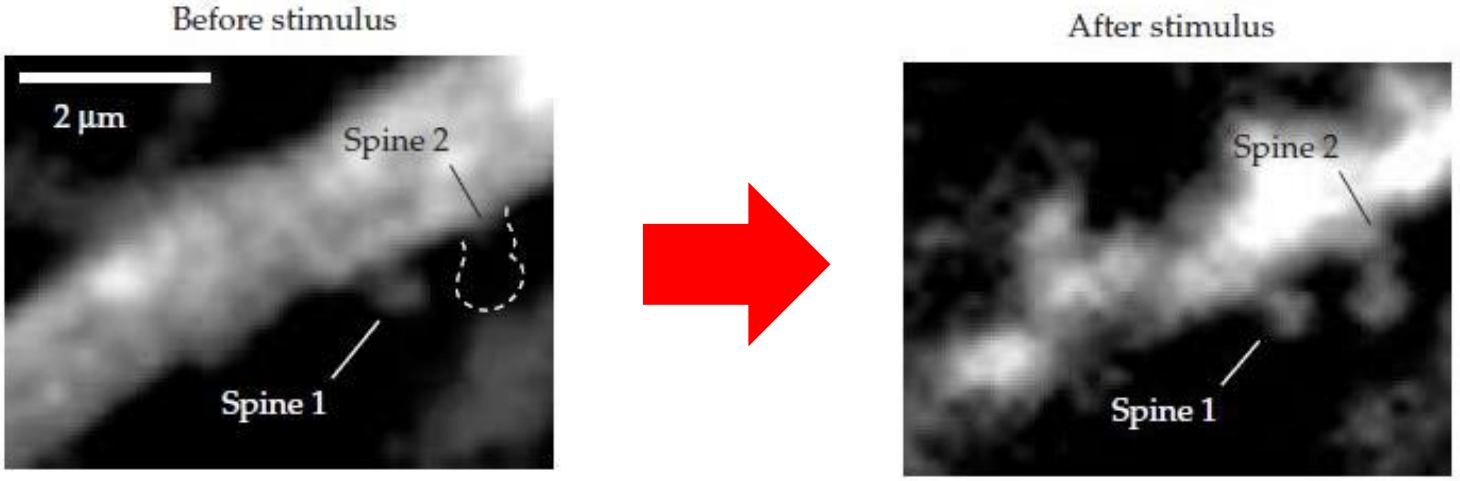
Plasticita a motorické učení

Ota Gál

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

Plasticita

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

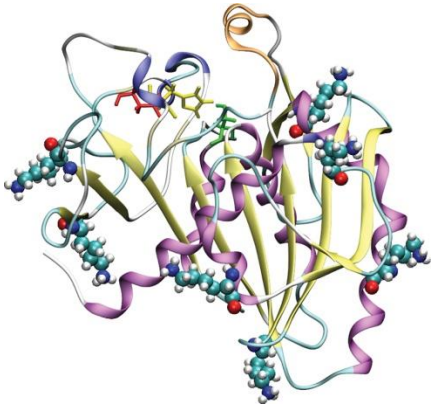


Shumway-Cook, Woollacott 2012

Úrovně plastických změn

GENETICKÁ:

Transkripce, translace, post-translační modifikace

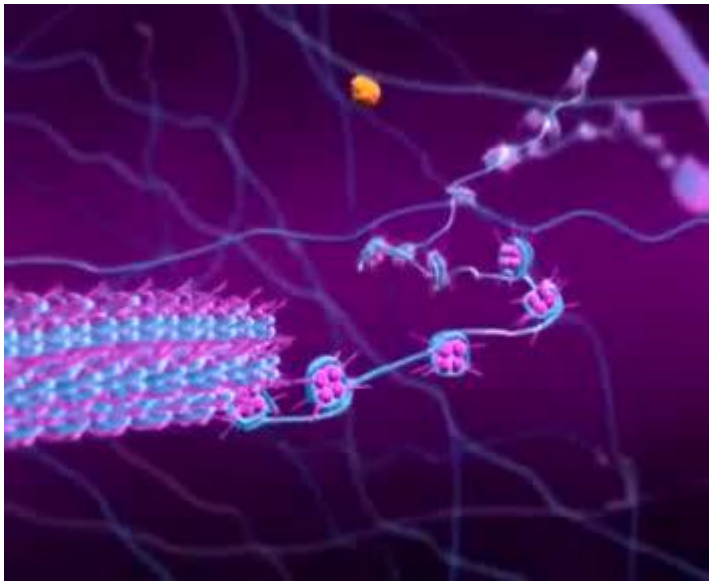


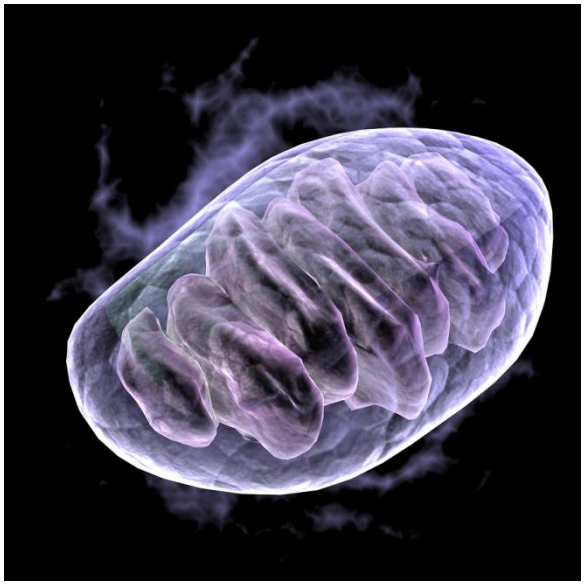
BIOCHEMICKÁ:

Změny konformace proteinů, mobilizace enzymů

INTRACELULÁRNÍ:

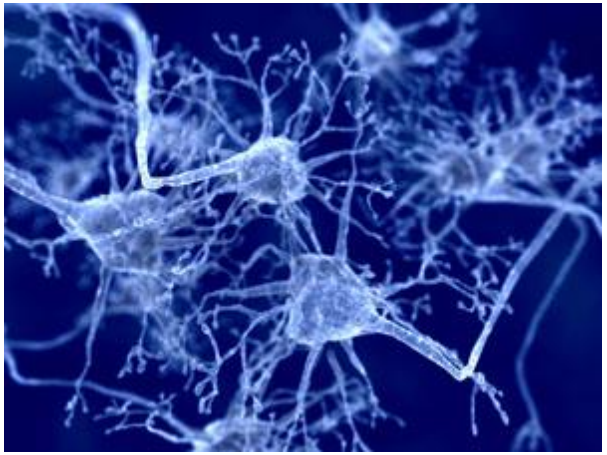
Změny mitochondriálních a ribosomálních funkcí





Shumway-Cook
Woollacott 2012

Úrovně plastických změn



INTERCELULÁRNÍ:

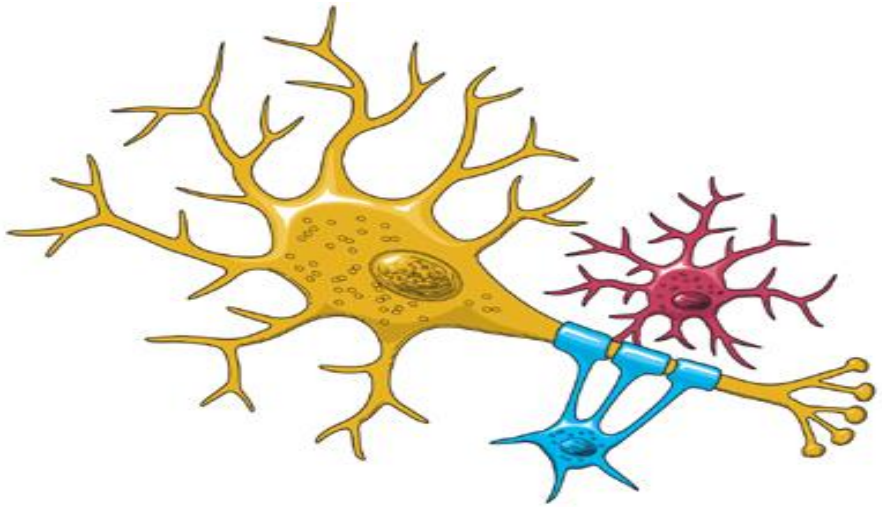
Synaptické modifikace včetně sproutingu

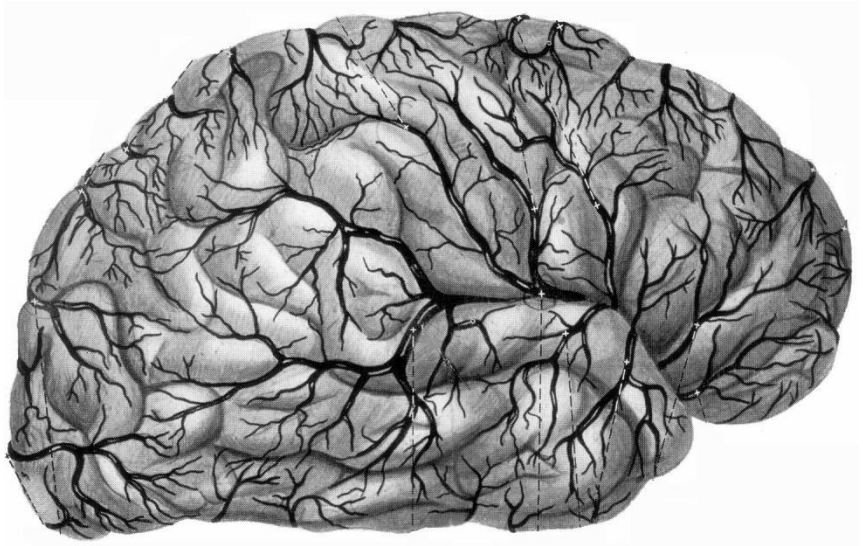
NEURONÁLNÍ SÍTĚ:

Změny ve vzorech neurální aktivace a kortikální remapping

CELÉHO MOZKU:

Gliální a vaskulární podpora





Shumway-Cook, Woollacott 2012

Základní mechanismy plastických změn

Aktivita

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

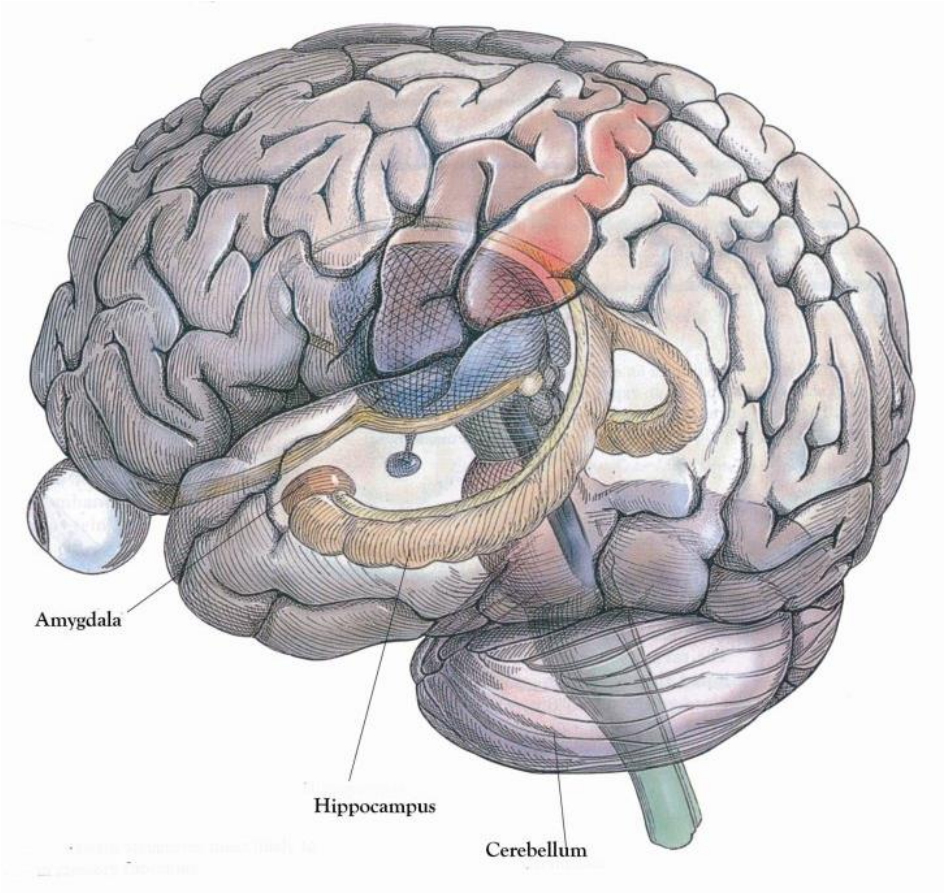
Dlouhodobá potenciace

LTP

Dlouhodobá deprese

LTD

LTP u hippokampu



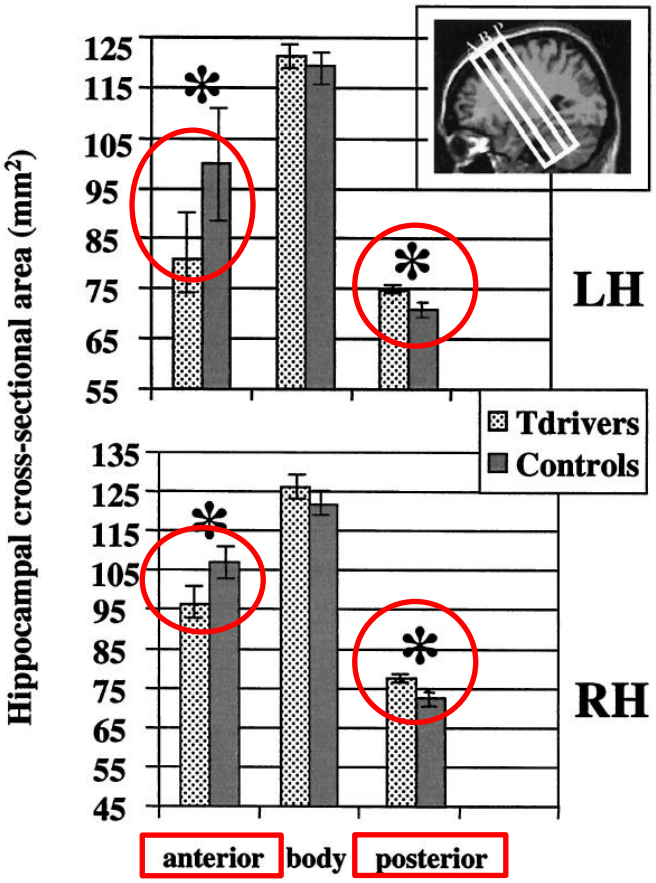
Hippokampus

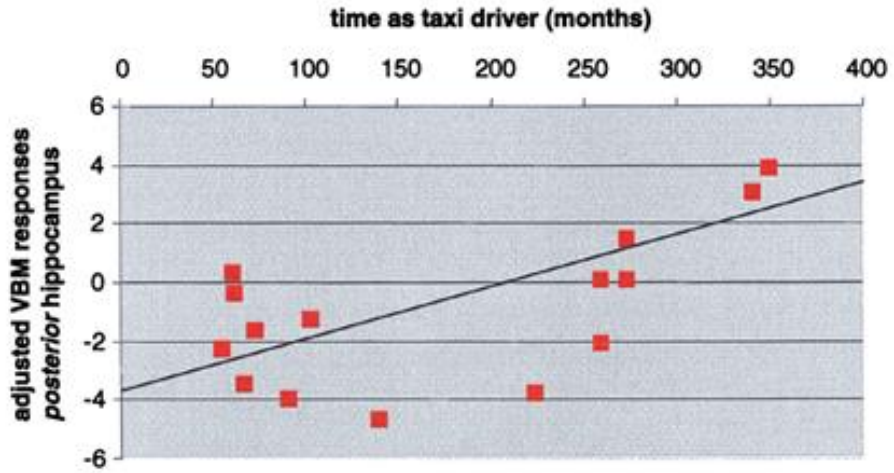
LONDÝNŠTÍ TAXIKÁŘI (the Knowledge)

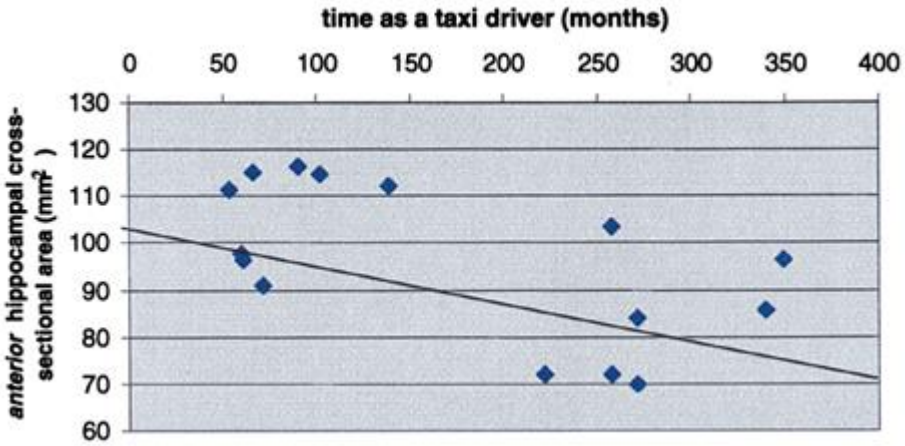
- zkouška z 25 000 ulic, příprava 2-5 let

Maguire 2006
Maguire 2000

Hippokampus

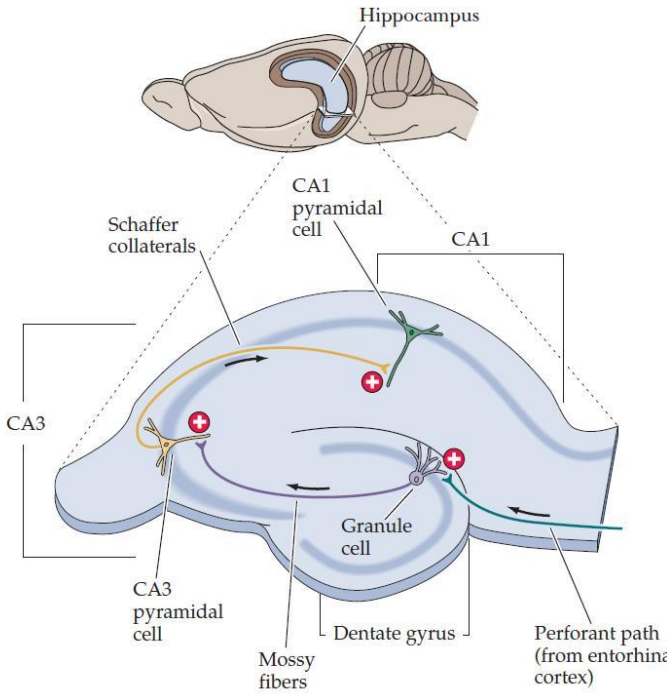


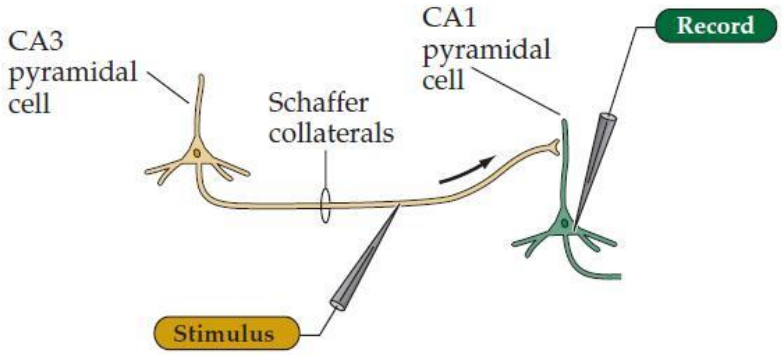


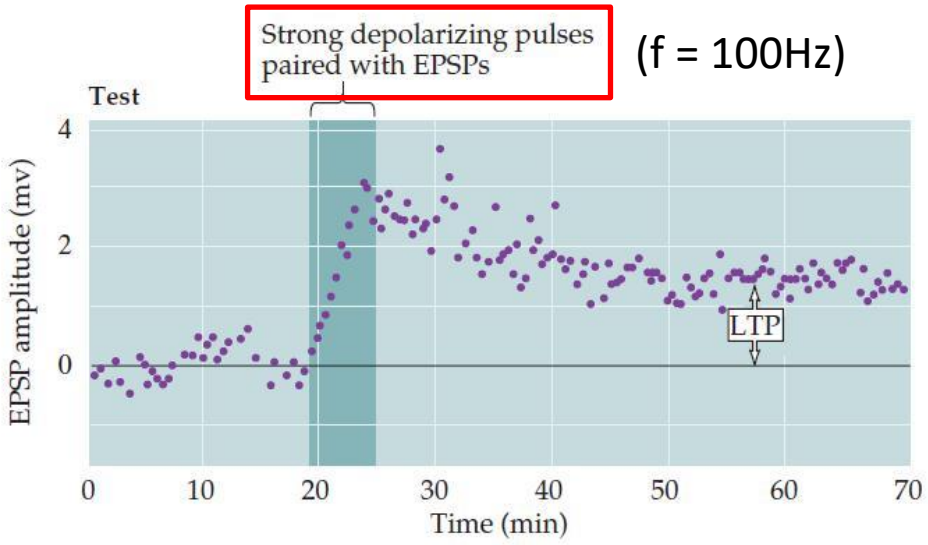


Maguire 2006
Maguire 2000

LTP u hippokampu







Shumway-Cook, Woollacott 2012

Purves 2012

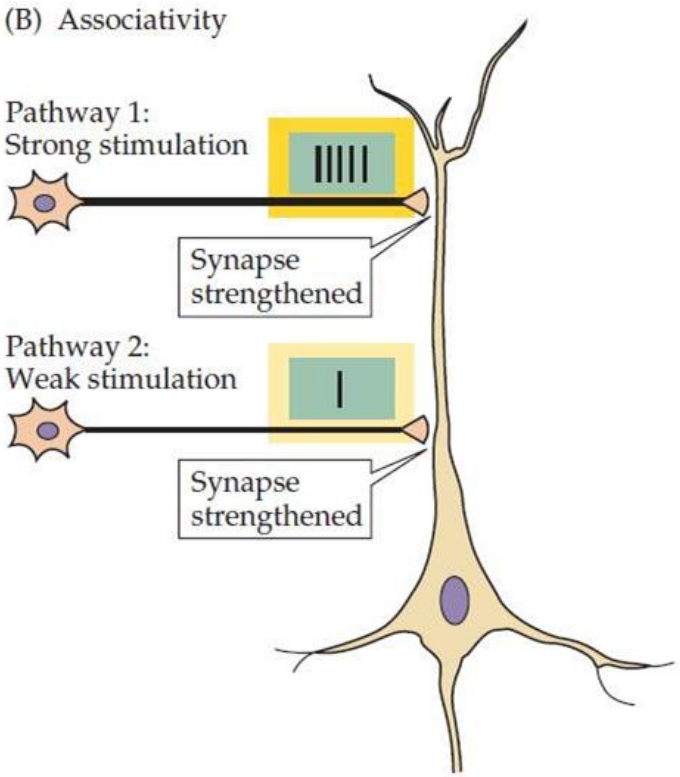
LTP

- dlouhodobé **zvýšení** synapti
- **STATE-DEPENDENT**

  pre-SP nezpůsobí LTP bez výrazn
- **SPECIFICKÁ**

  týká se jen aktivních synapsí
- **ASOCIATIVNÍ**

  ↓PSP a ↑PSP sousedních synapsí vede k LTP obou



Hebbův zákon:

„Neurons that fire together wire together.“

Purves 2012

LTP na rovině buňky

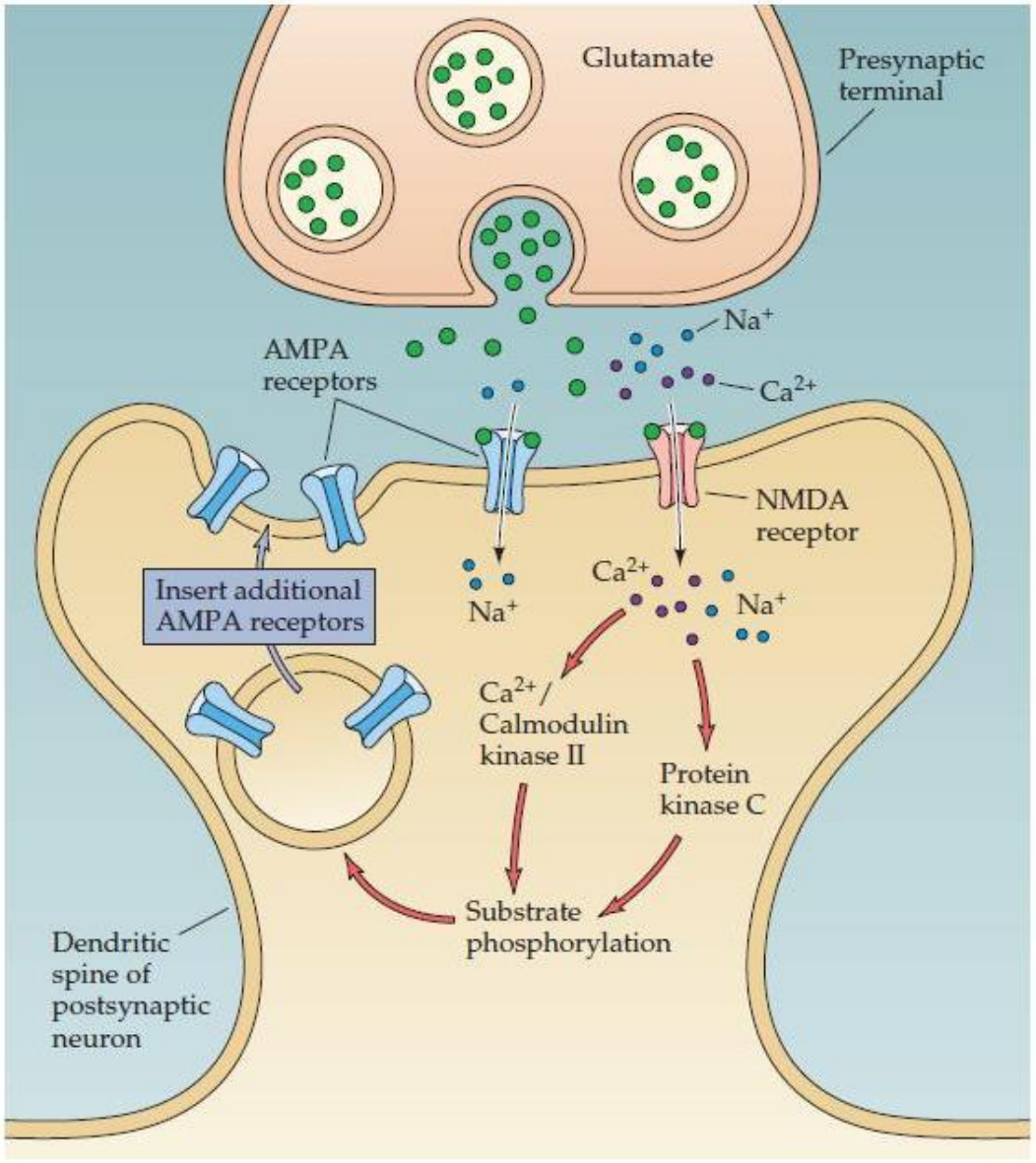
AMPA and NMDA Receptors

© Sinauer Associates, Inc.

AMPA a NMDA receptory

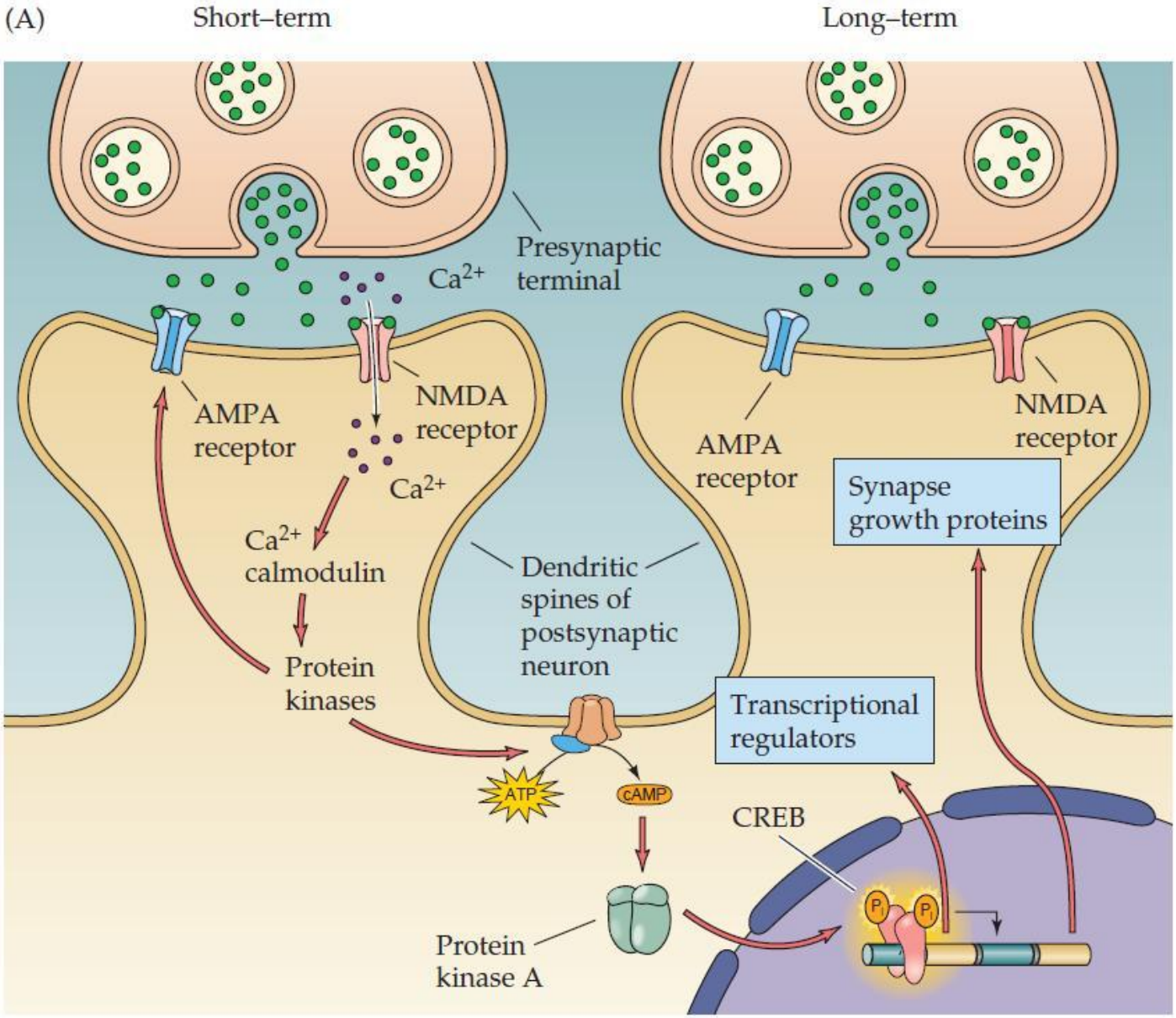
Purves 2012

LTP na rovině buňky



Purves 2012

LTP na rovině buňky



Purves 2012

Detaily ohledně LTP

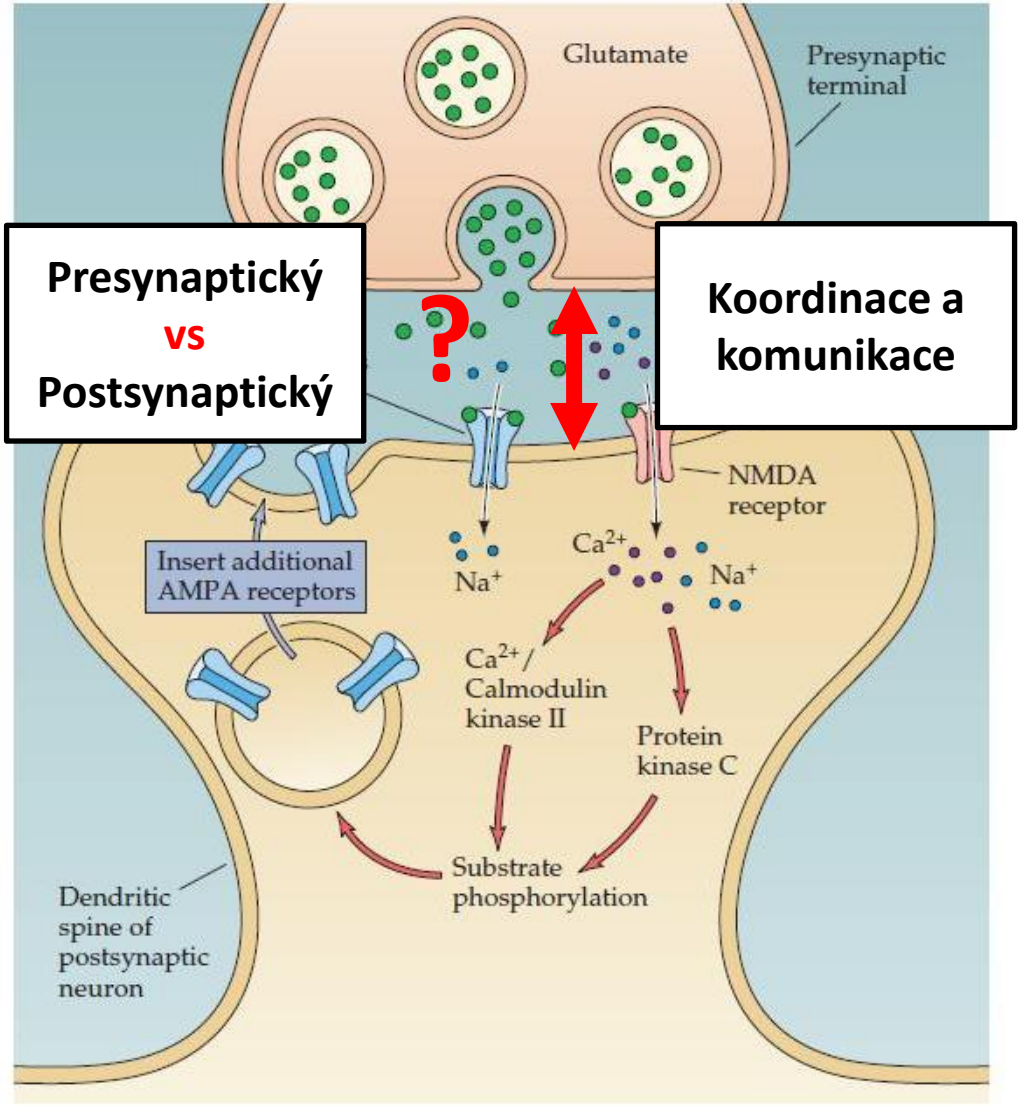
MacDougal 2014

✖

Padamsey 2014
Collingridge 2014

✖

Granger 2014



Nicholson 2014

Purves 2012

Detaily ohledně LTP

Rusakov 2014

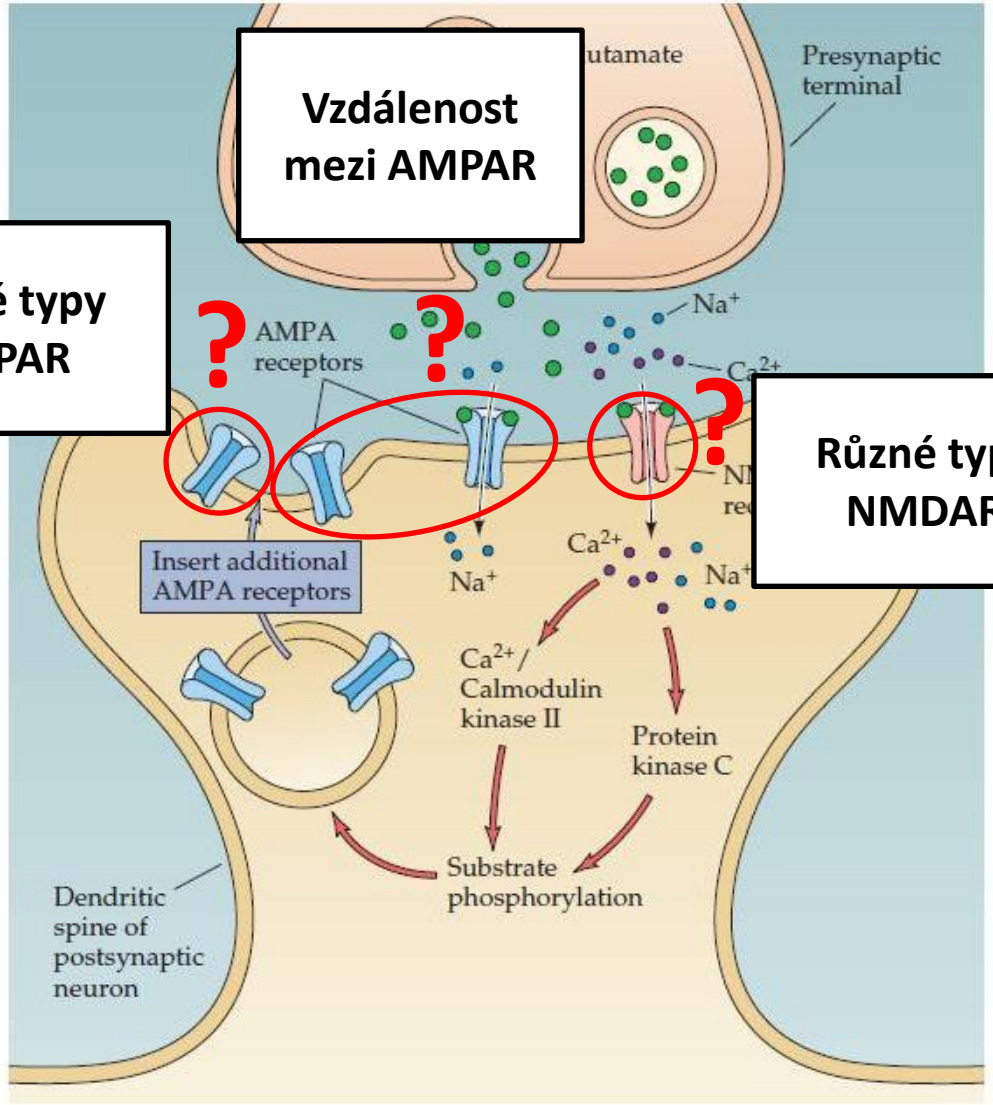
Isaac 2014

Různé typy AMPAR

Vzdálenost mezi AMPAR

Různé typy NMDAR

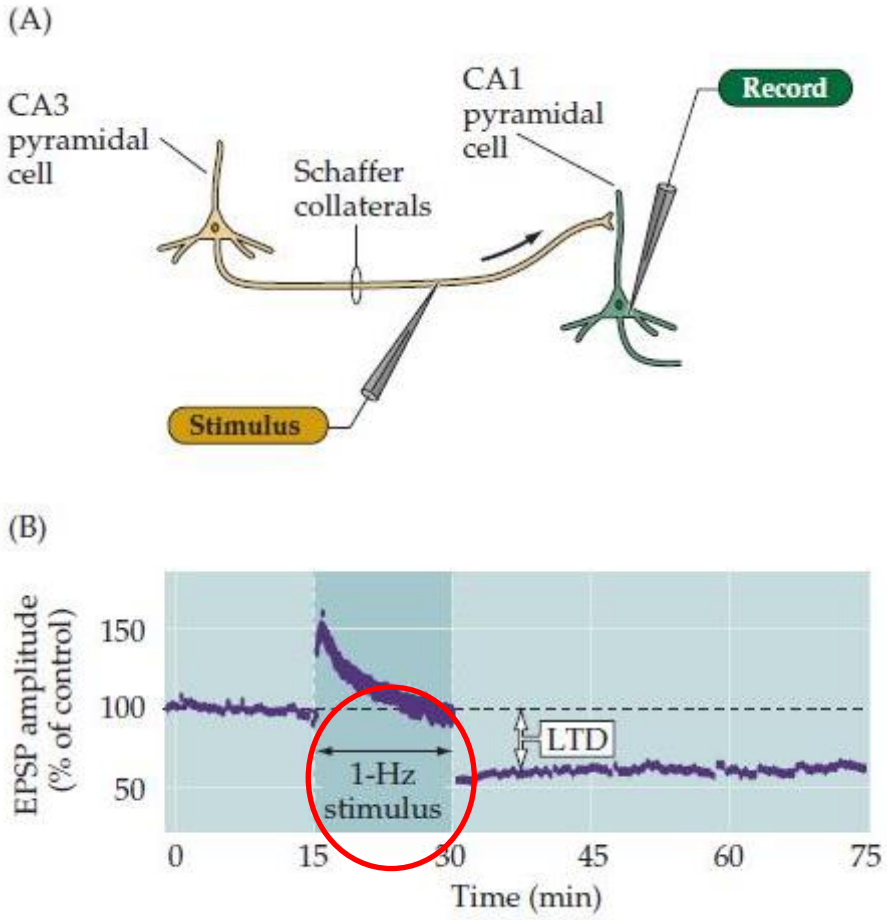
Shipton 2014 (R)

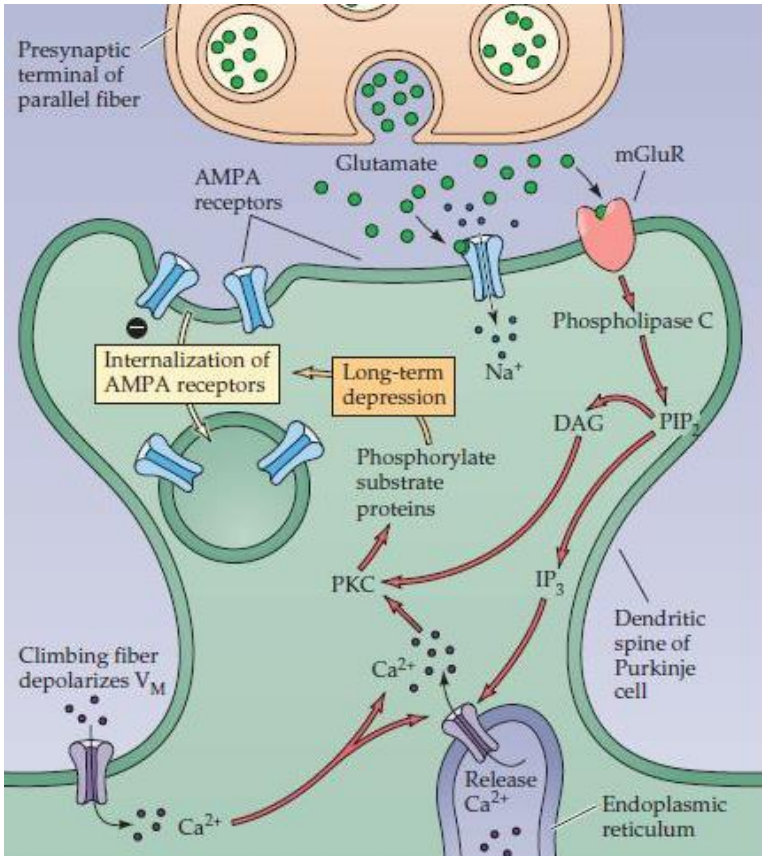


Purves 2012

LTD

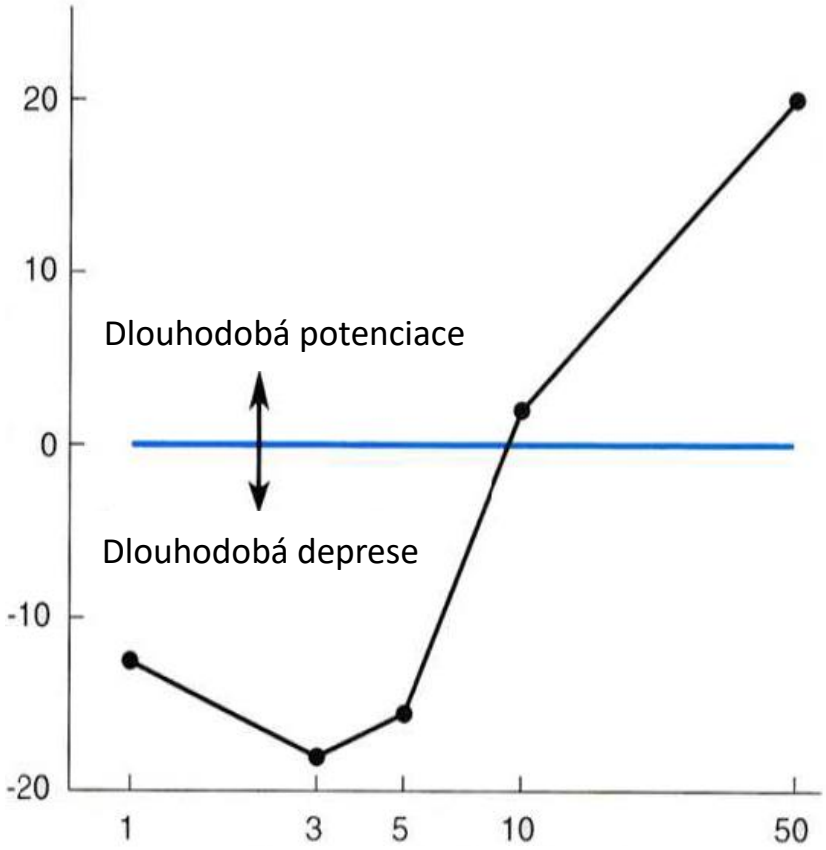
- dlouhodobé **snížení** synaptické síly





Purves 2012

LTP/LTD závisí na frekvenci impulzů

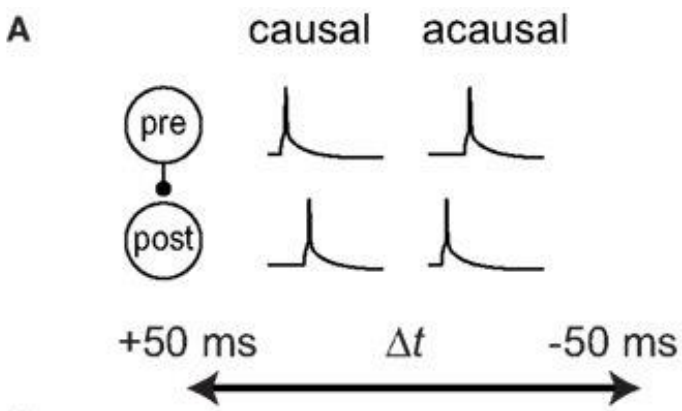


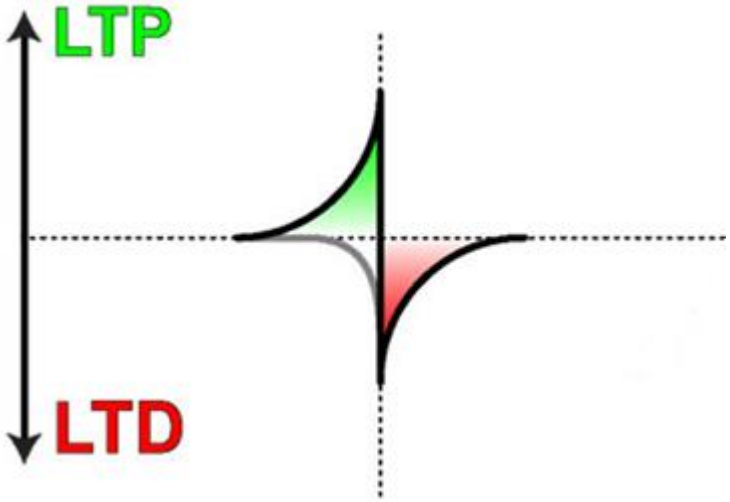
Frekvence stimulace axonů
Schafferových kolaterál (Hz)

Purves 2012

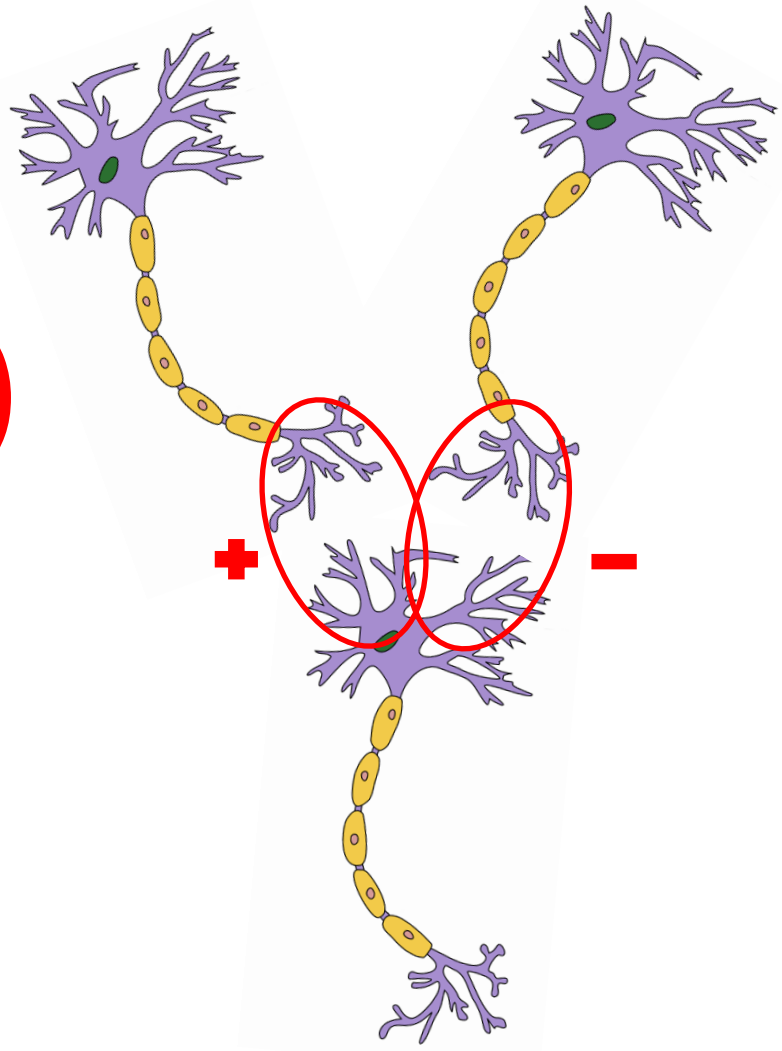
Hebbův zákon:

„Neurons that fire out of sync lose their link.“

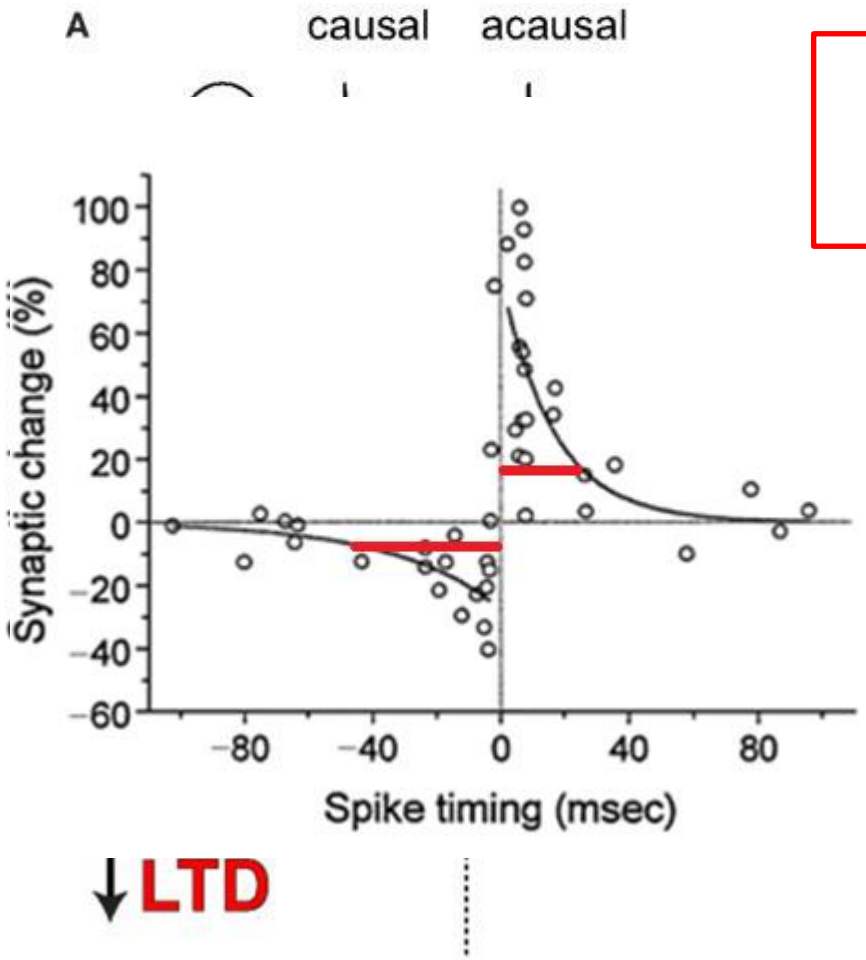




?

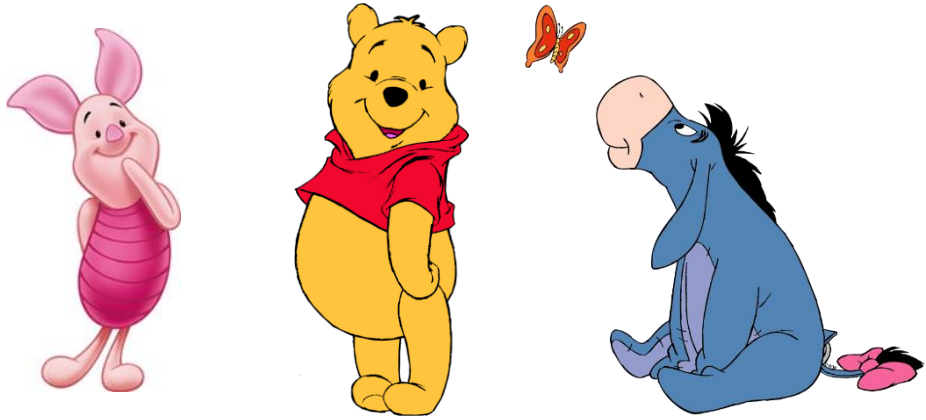


LTP/LTD závisí na časování impulzů



Plasticita závislá na časování impulzů (Spike-Time-Dependent Plasticity)

BDNF



Poo et al. 2014

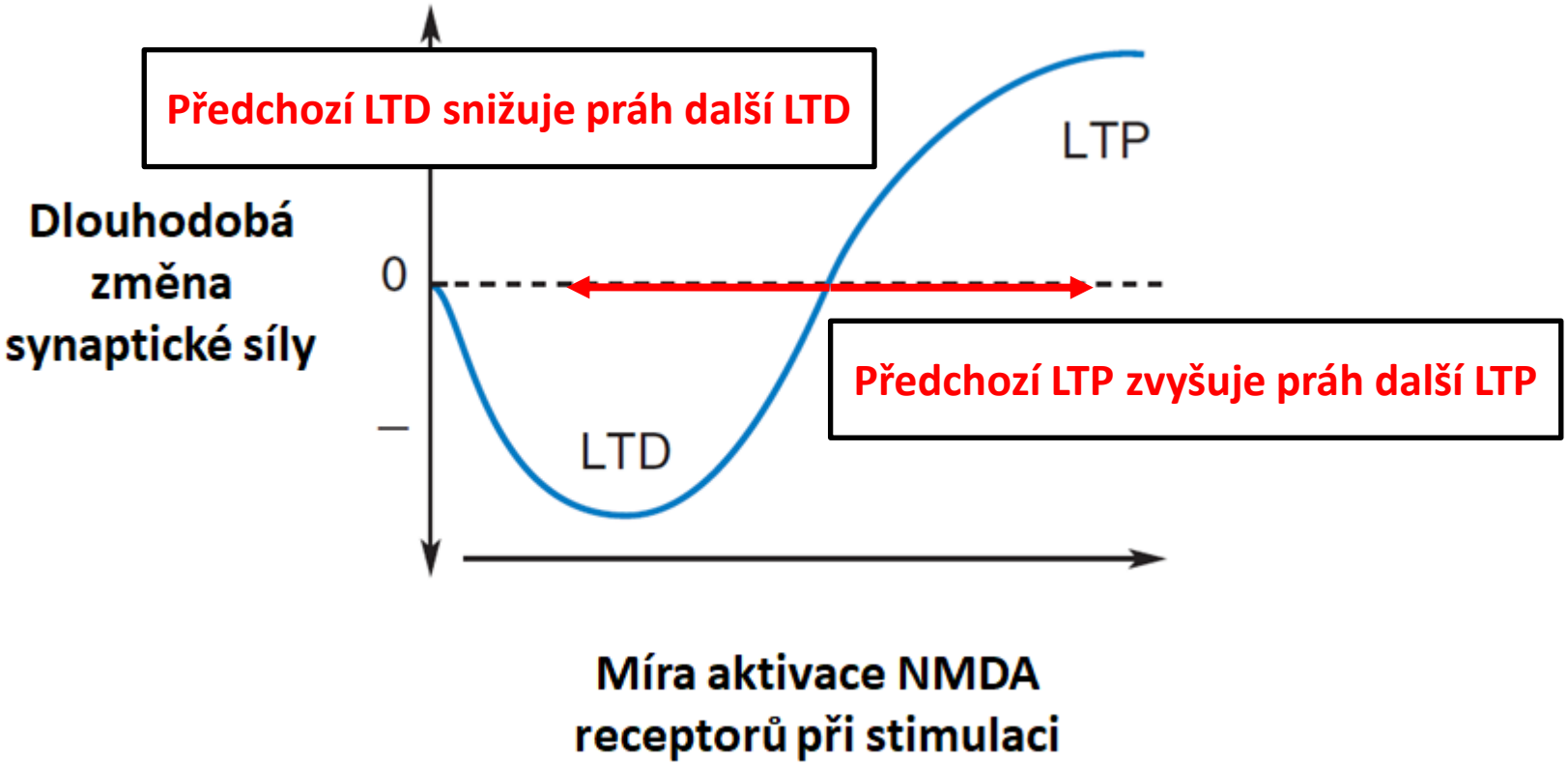
Synaptická homeostáza (anti/non-Hebbian plasticity)

- LTP jedné synapse → **LTP všech** dalších **synapsí** (na tomtéž neuronu kvůli asociativitě)
- LTD jedné synapse → **LTD všech** dalších **synapsí** (na tomtéž neuronu kvůli asociativitě)
- Výsledkem je **ztráta selektivity**

Synaptická homeostáza

Li 2019
Bear 2016

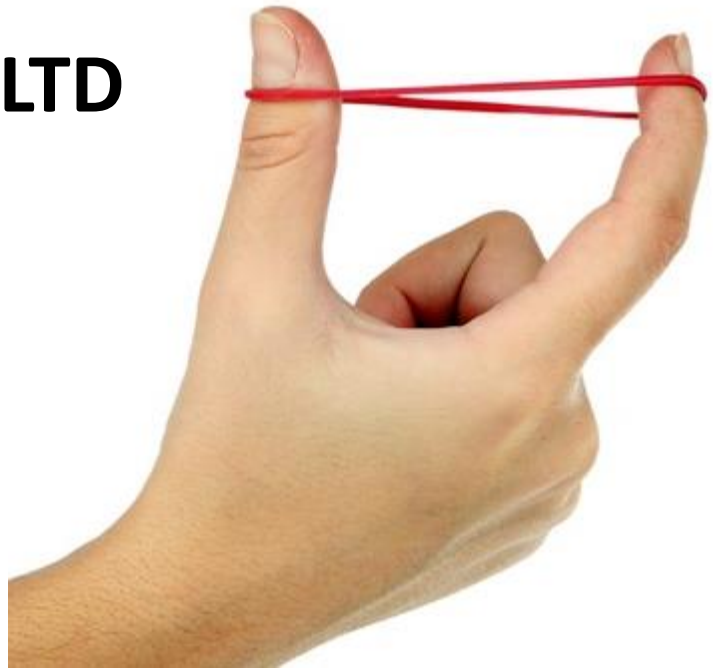
Synaptická homeostáza: metaplasticita



Bear 2016

Synaptická homeostáza: metaplasticita

LTD

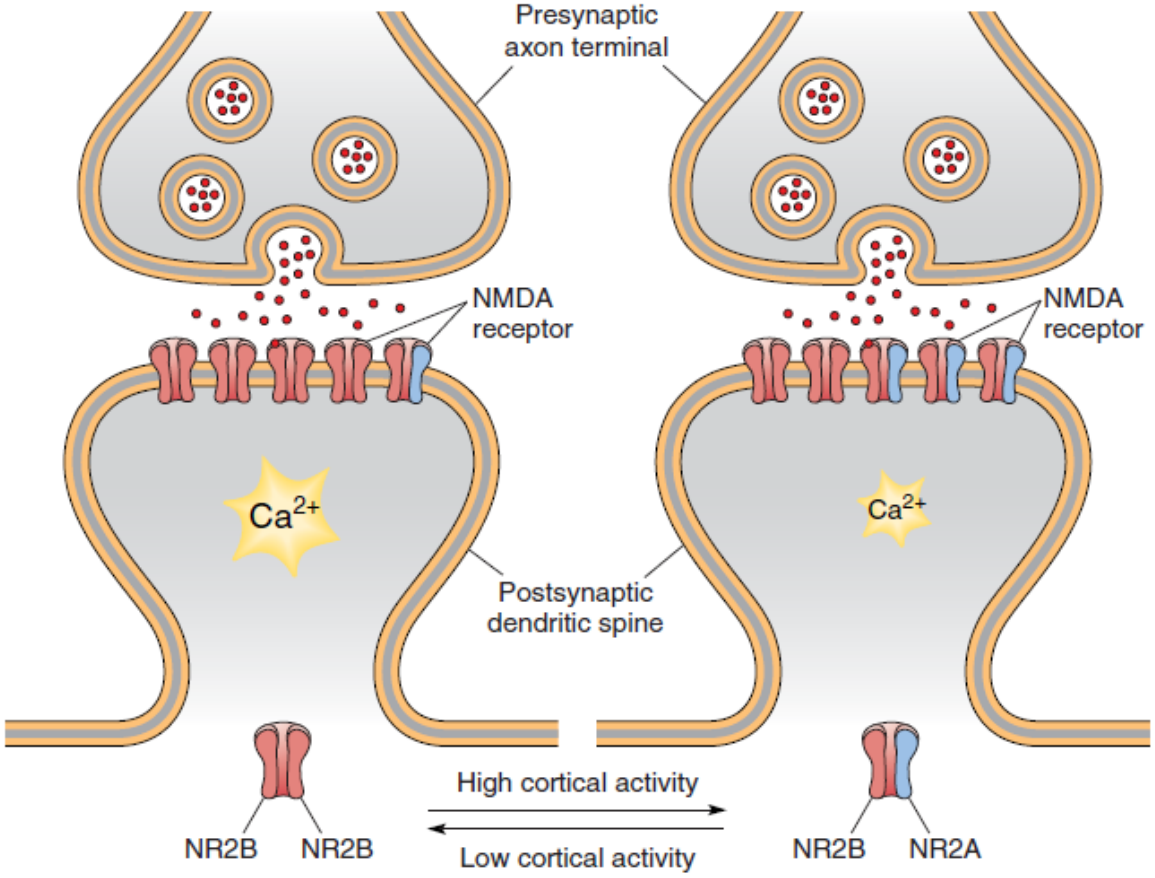


LTP

Čím více LTD, tím těžší je dosáhnout další LTD

Čím více LTP, tím těžší je dosáhnout další LTP

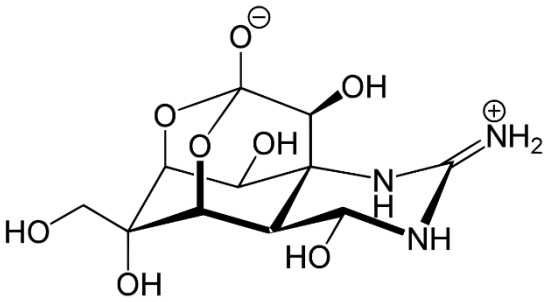
Synaptická homeostáza: metaplasticita



Synaptická homeostáza

Metaplasticita

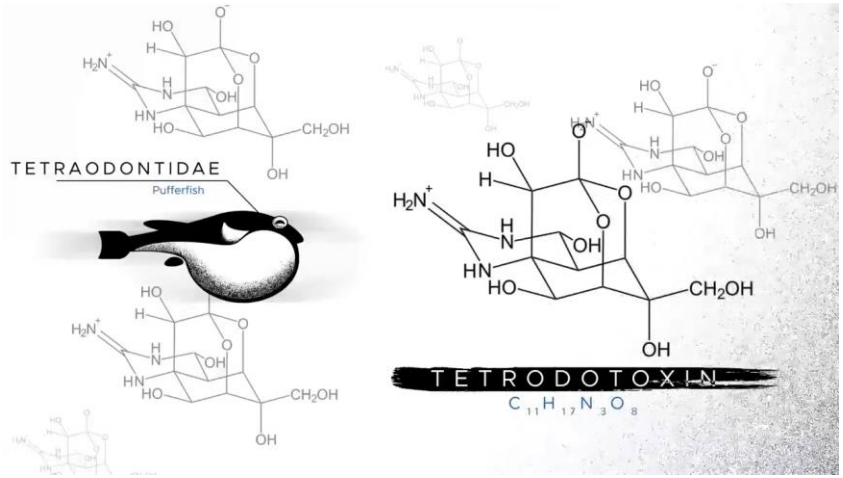
Závislá na předchozí aktivitě synapse



Tetrodotoxin

Čtverzubec

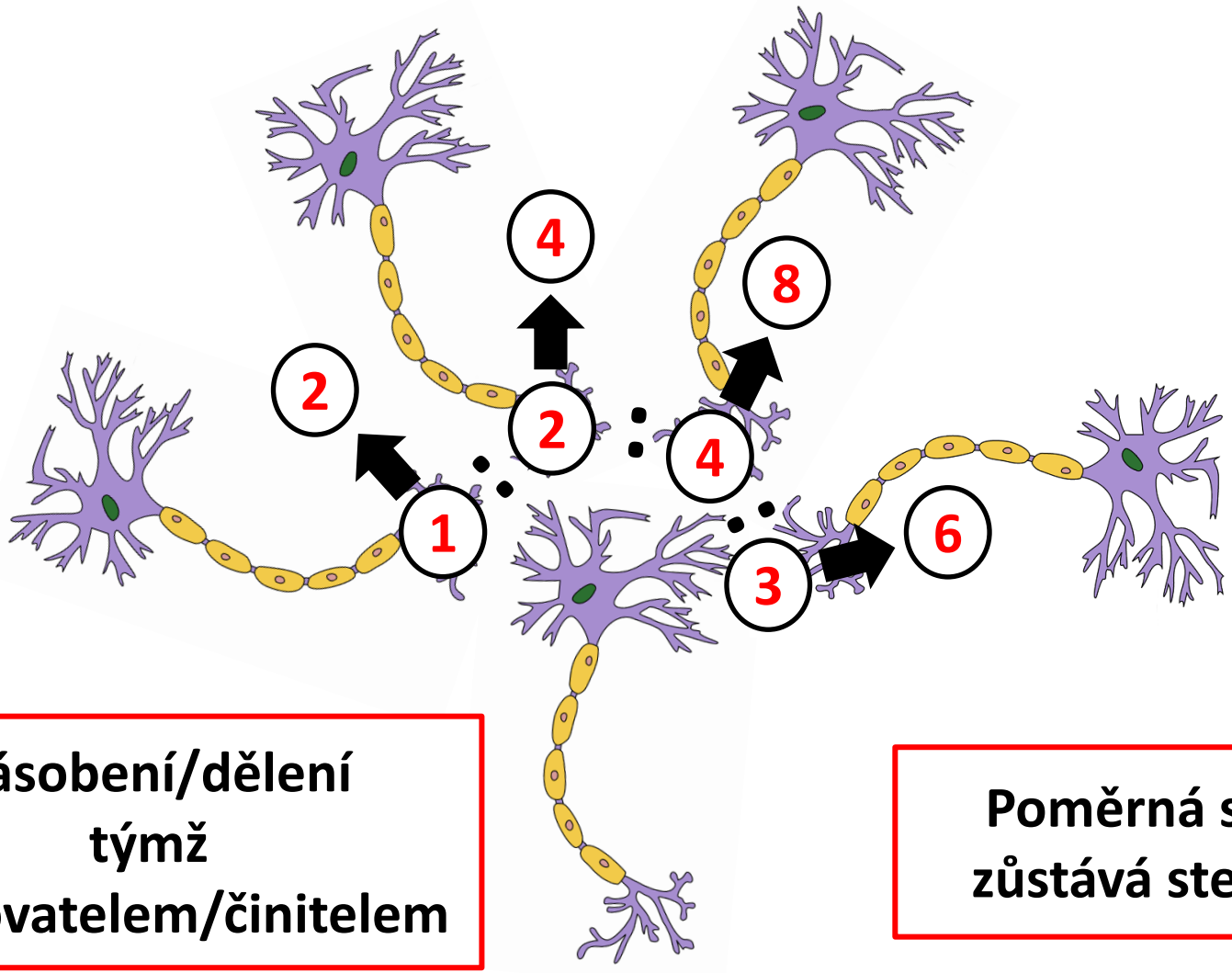
Tetrodotoxin



Inaktivita → zvýšení citlivosti

Lee 2019

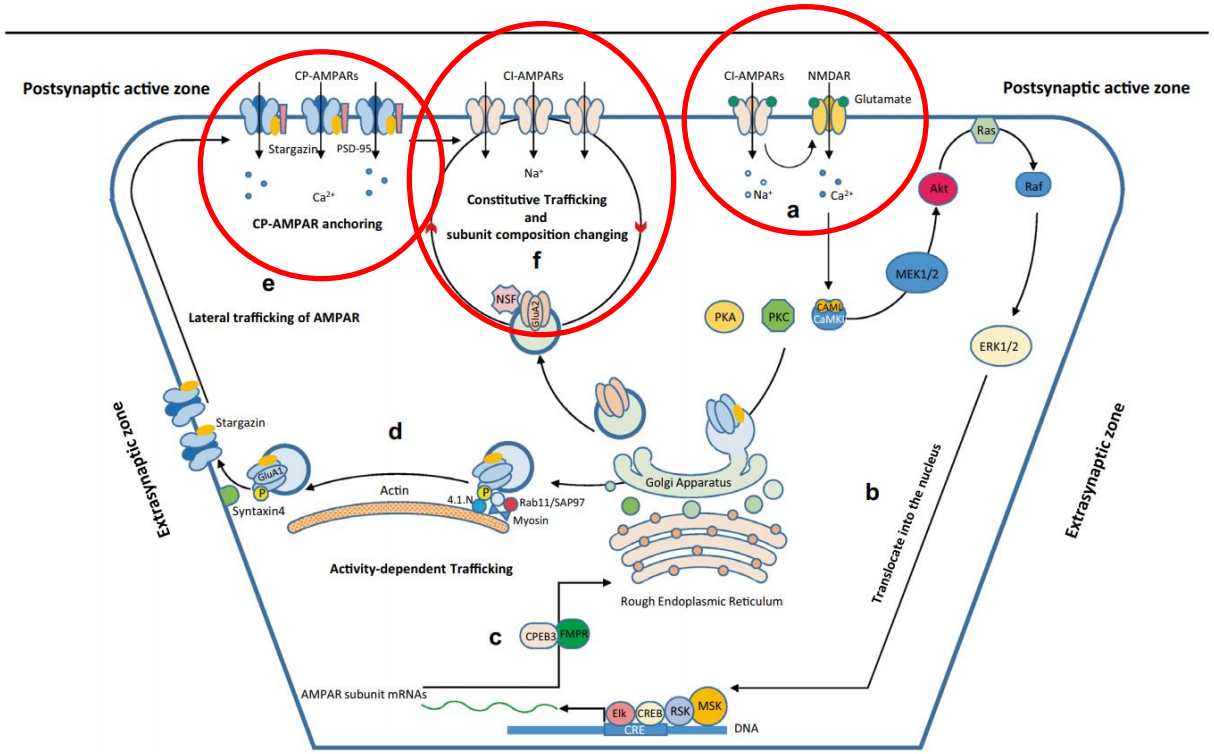
Synaptická homeostáza: synaptické škálování



Násobení/dělení týmž jmenovatelem/činitelem

Poměrná síla zůstává stejná

Synaptická homeostáza: synaptické škálování



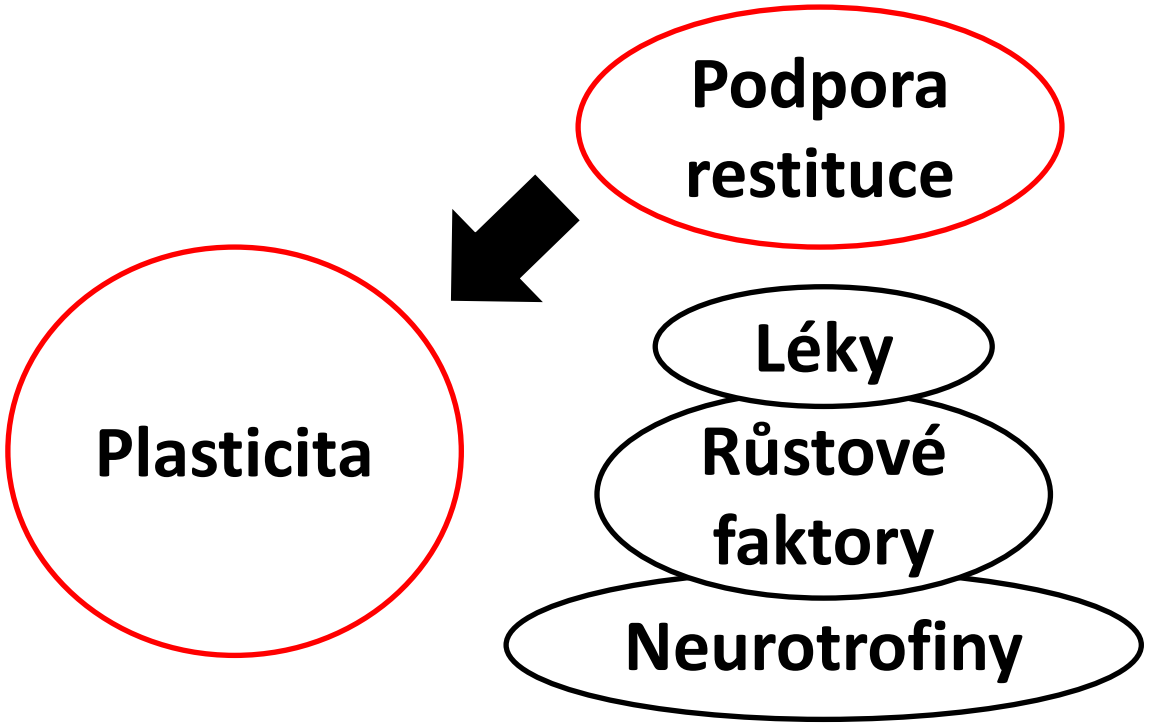
Mechanismus:

- **Hustota** AMPAr
- **Složení** AMPAr
- **Fosforylace** AMPAr

Jacobi 2020

Charsouei 2020

Umíme ovlivnit plasticitu?



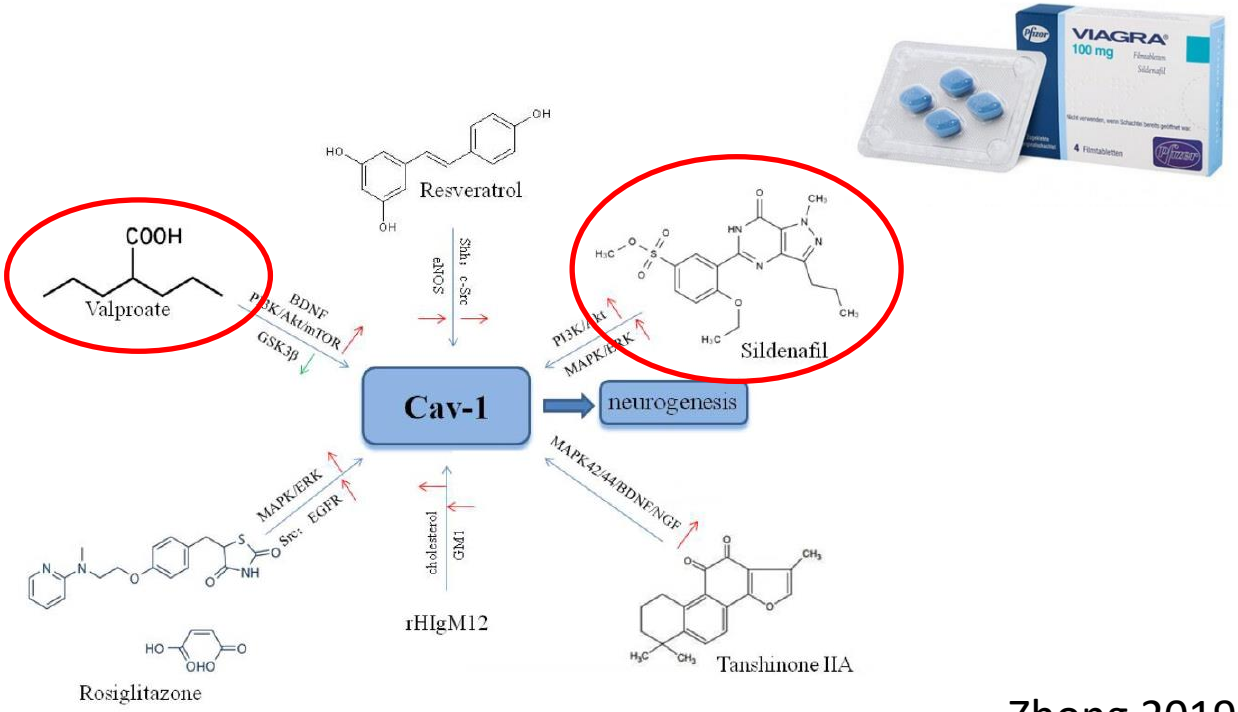
D-amfetamin
Levodopa
Fluoxetin (SSRI)
Niacin (vitamin B3)
Inosin
Citicolin
GABAergní léky
Noradrenergní léky
Glutamátergní léky
Cholinergní léky
Atipamezol
Reboxetin
Donepezil
Maraviroc

Szelenberger 2020
Kumar 2019
Carrillo-Mora 2017

Umíme ovlivnit plasticitu?

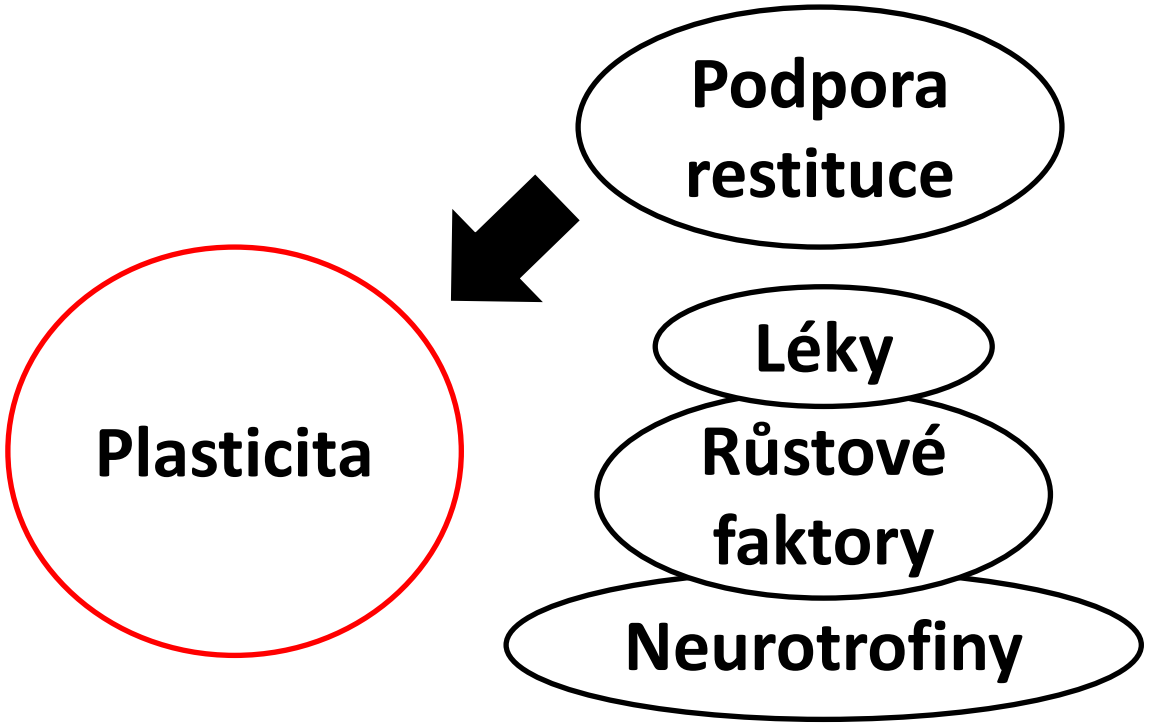
Podpora restituce

Plasticita



Zhong 2019

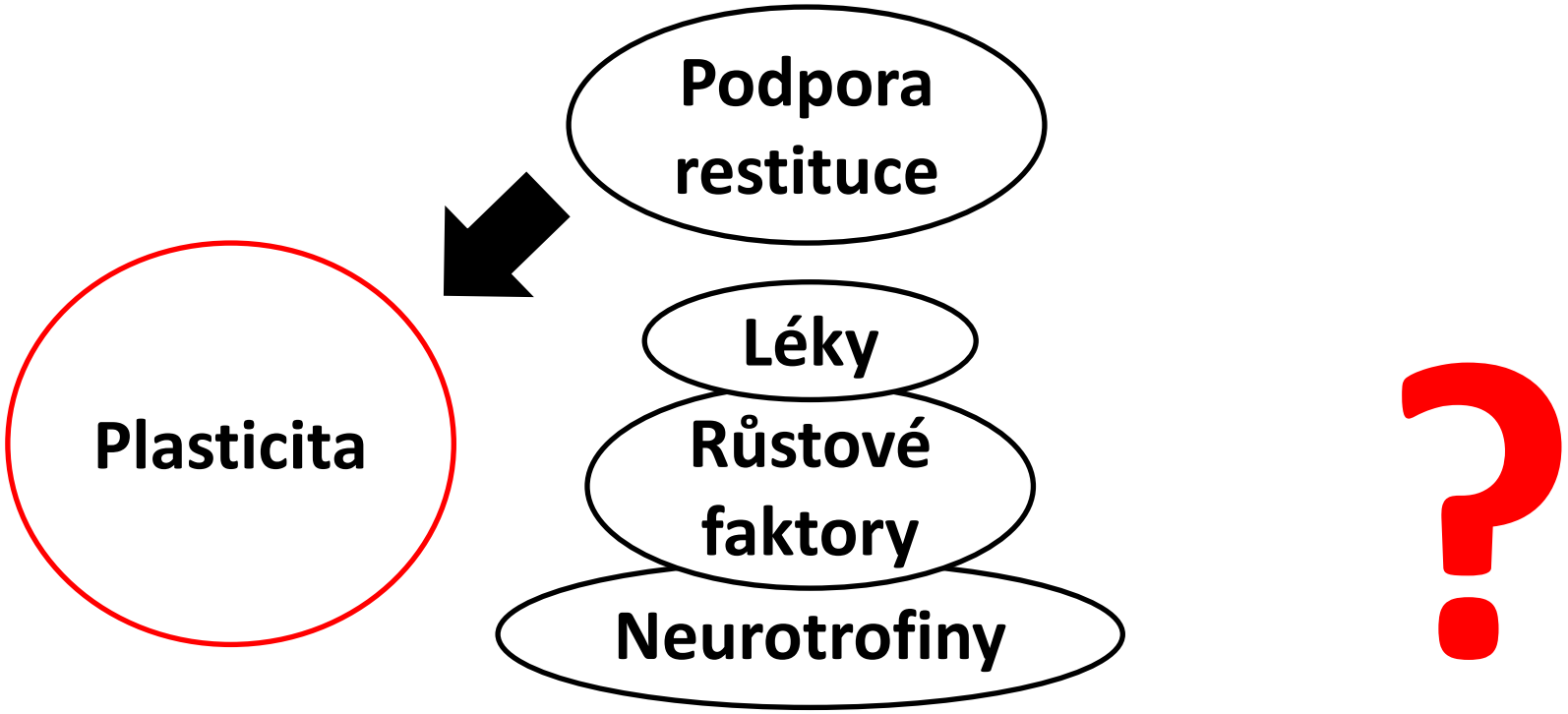
Umíme ovlivnit plasticitu?



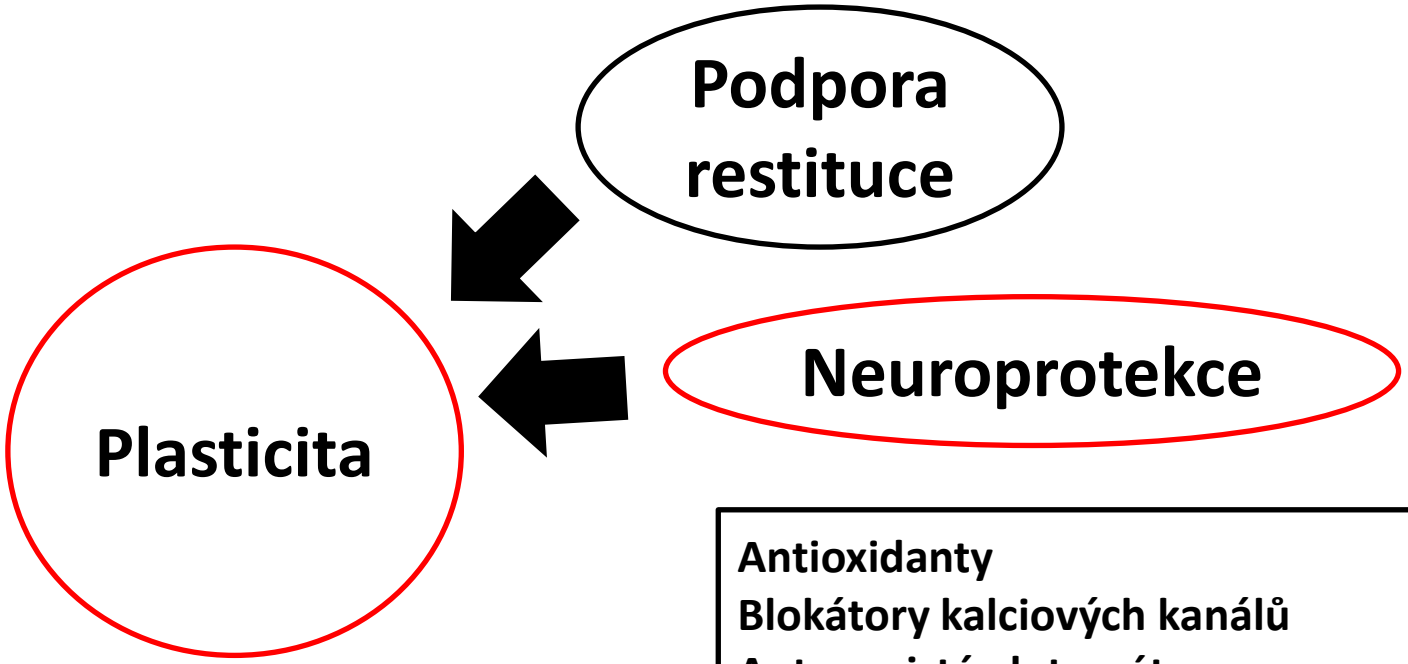
BDNF
NGF
bFGF
Růstové cytokiny
SCF
G-CSF
GDF10
Blokáda Eferinu A5

Kumar 2019

Umíme ovlivnit plasticitu?



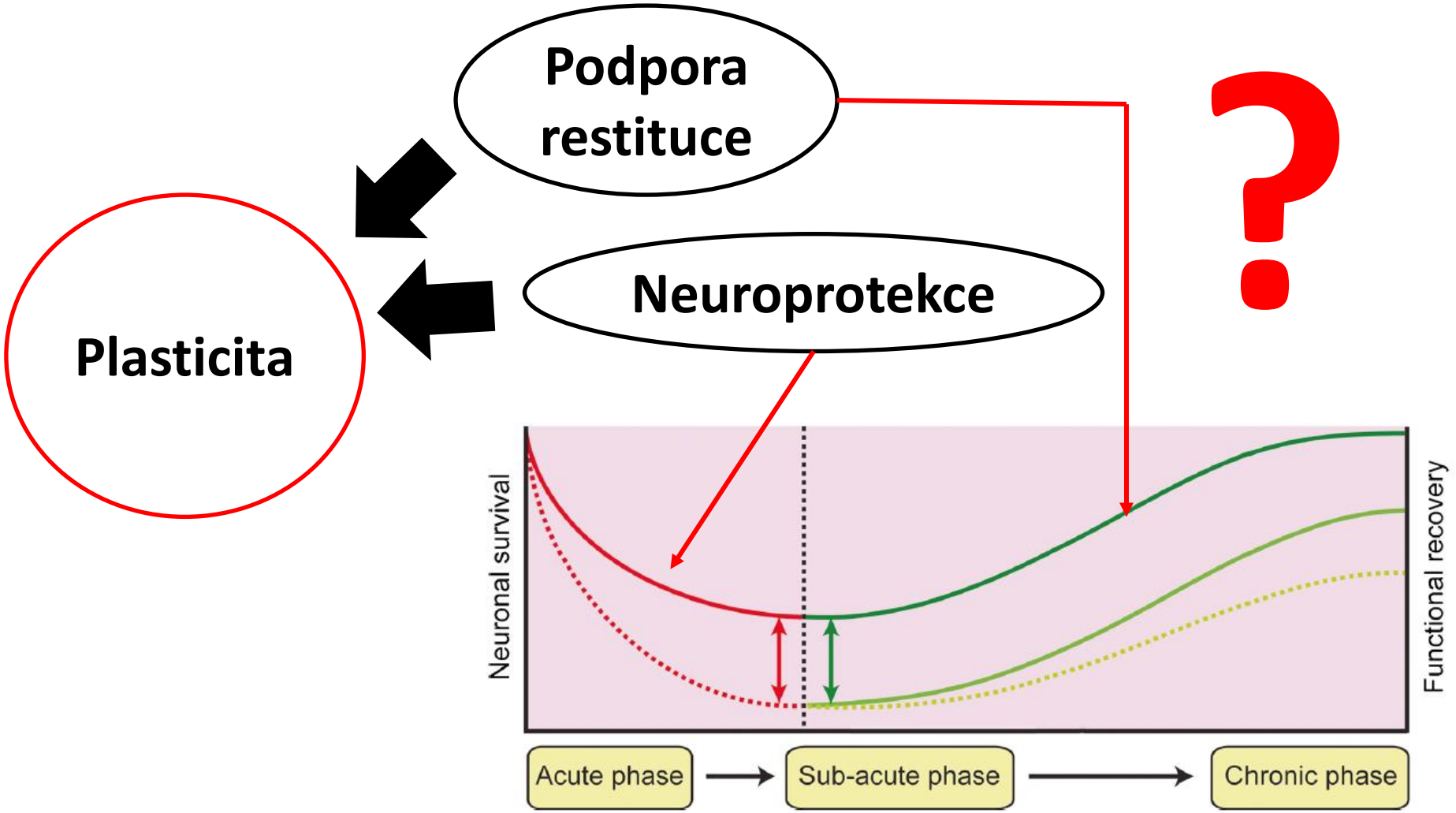
Umíme ovlivnit plasticitu?



Antioxidanty
Blokátory kalciových kanálů
Antagonisté glutamátu
Antagonisté AMPA receptorů
GABA agonisté
Inhibitory oxidu dusného
Ostatní (statiny, minocyklin, albumin)

Kumar 2019

Umíme ovlivnit plasticitu?



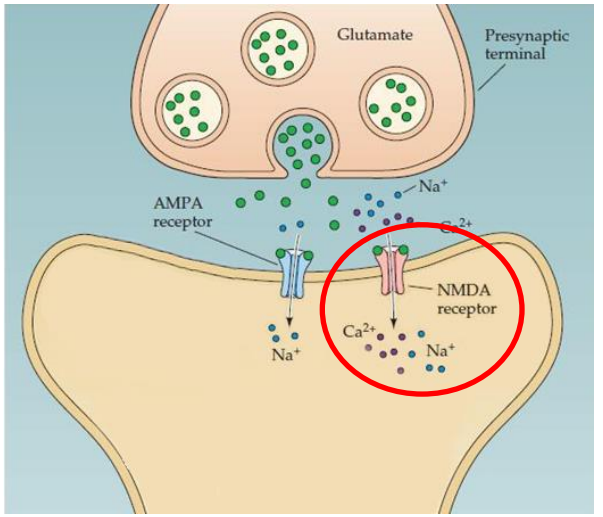
Kumar 2019

Umíme ovlivnit plasticitu?

Plasticita

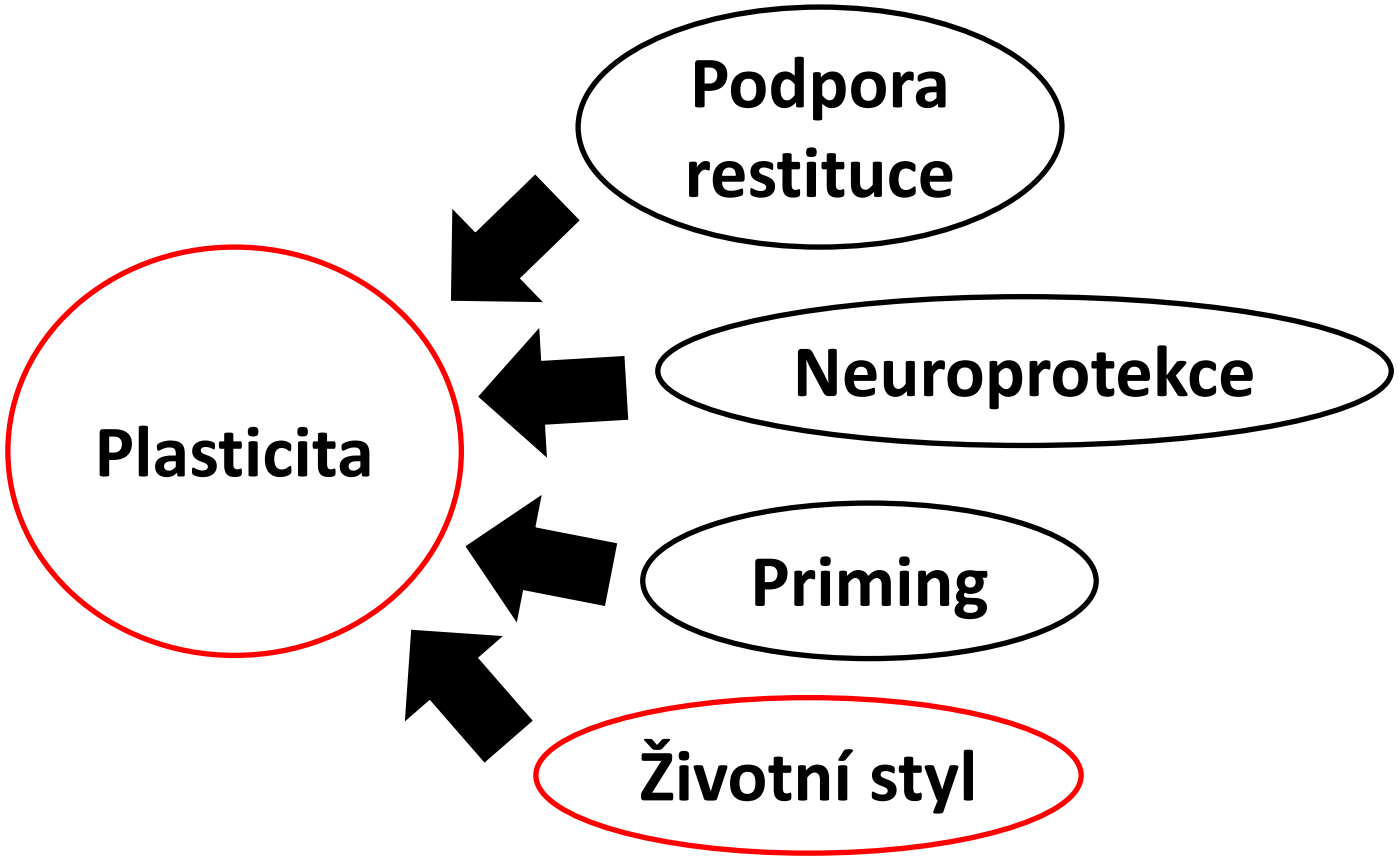
- **Podpora restituce**
- **Neuroprotekce**
- **Priming**

↑ Ca^{2+} iontů → snazší LTP



Abraham 2014

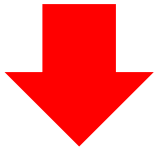
Umíme ovlivnit plasticitu?



Ovlivnění plasticity: životní styl

Kognitivně stimulující volnočasové a společenské aktivity

- cestování, divadlo, koncerty, výstavy, zájmové kroužky (literární a diskuzní), tanec, počítač, karetní a deskové hry, luštění, hra na hudební nástroj, studium cizích jazyků
- ideálně skupinově s rodinou/přáteli/členy zájmových kroužků



↑ mozkovou a kognitivní rezervu

Phillips 2017

Ovlivnění plasticity: životní styl

Obohacené prostředí (Phillips 2017)

↑ neurogeneze, BDNF

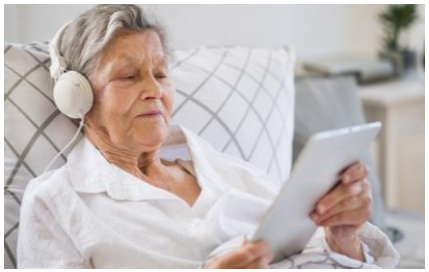
mírný stres → ↑ noradrenalin → ↑ konsolidace

Kahn 2016
Jansen 2014

McDonald 2018
Rosbergen 2017

Ovlivnění plasticity: životní styl

Obohacené prostředí (Phillips 2017): **AKUTNÍ IKTOVÁ JEDNOTKA**



Kahn 2016
Jansen 2014

McDonald 2018
Rosbergen 2017

Ovlivnění plasticity: životní styl

Obohacené prostředí (Phillips 2017): **AMBULANTNÍ PROVOZ**

…to samé a navíc:

Kahn 2016
Jansen 2014

McDonald 2018
Rosbergen 2017

Ovlivnění plasticity: životní styl

Pozitivní ladění a optimismus

Smysl života a self-efficacy

Mindfulness meditace (↓ kortizolu)

Ovlivnění plasticity: životní styl

Pozitivní ladění a optimismus

Smysl života a self-efficacy

Mindfulness meditace (↓ kortizolu)

Strava: polyfenoly

kurkumin

katechin, epigallokatechin gallát

resveratrol

omega-3 mastné kyseliny

Phillips 2017

Ovlivnění plasticity: životní styl

Pozitivní ladění a optimismus

Smysl života a self-efficacy

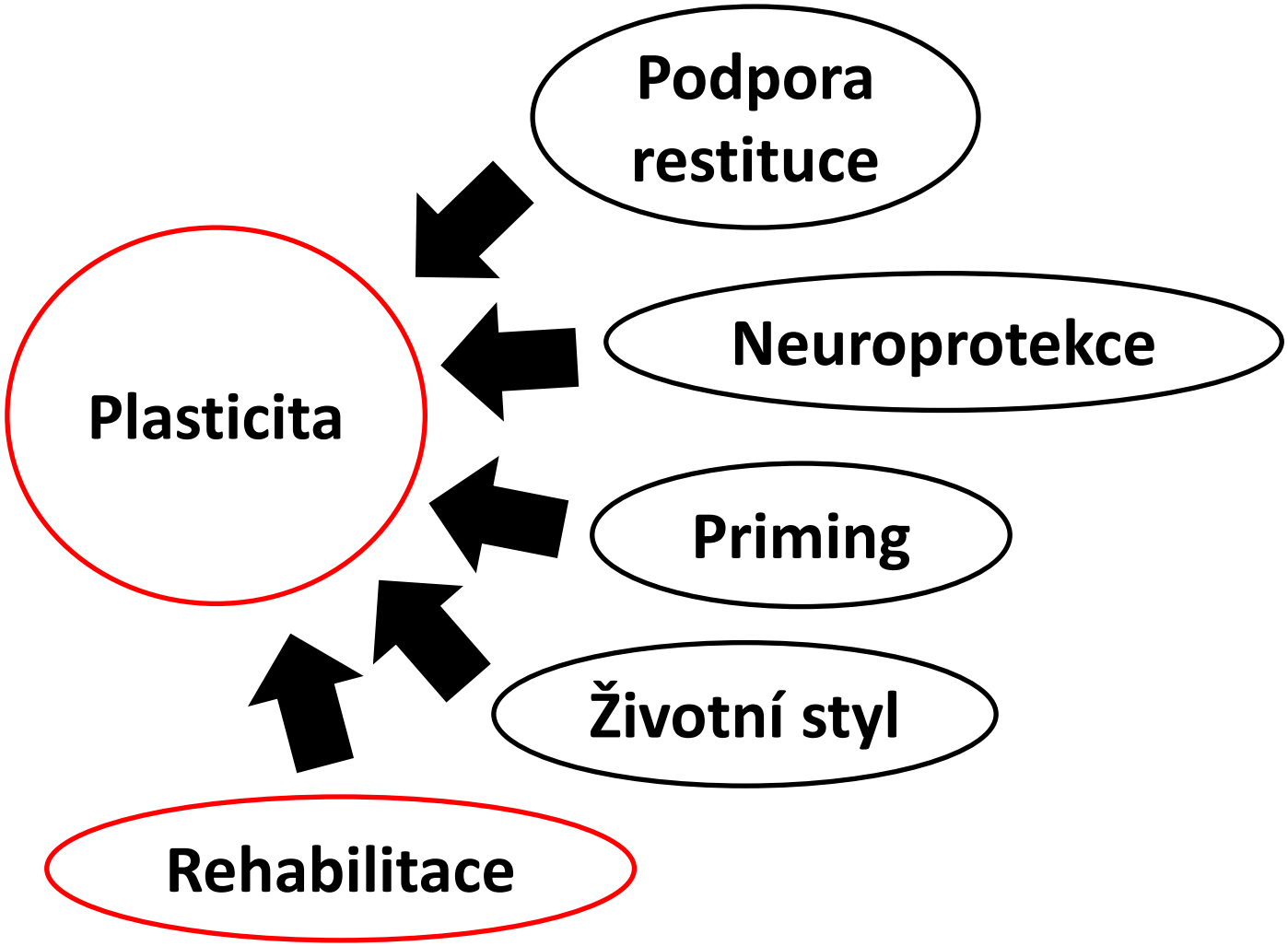
Mindfulness meditace (↓ kortizolu)

Strava:

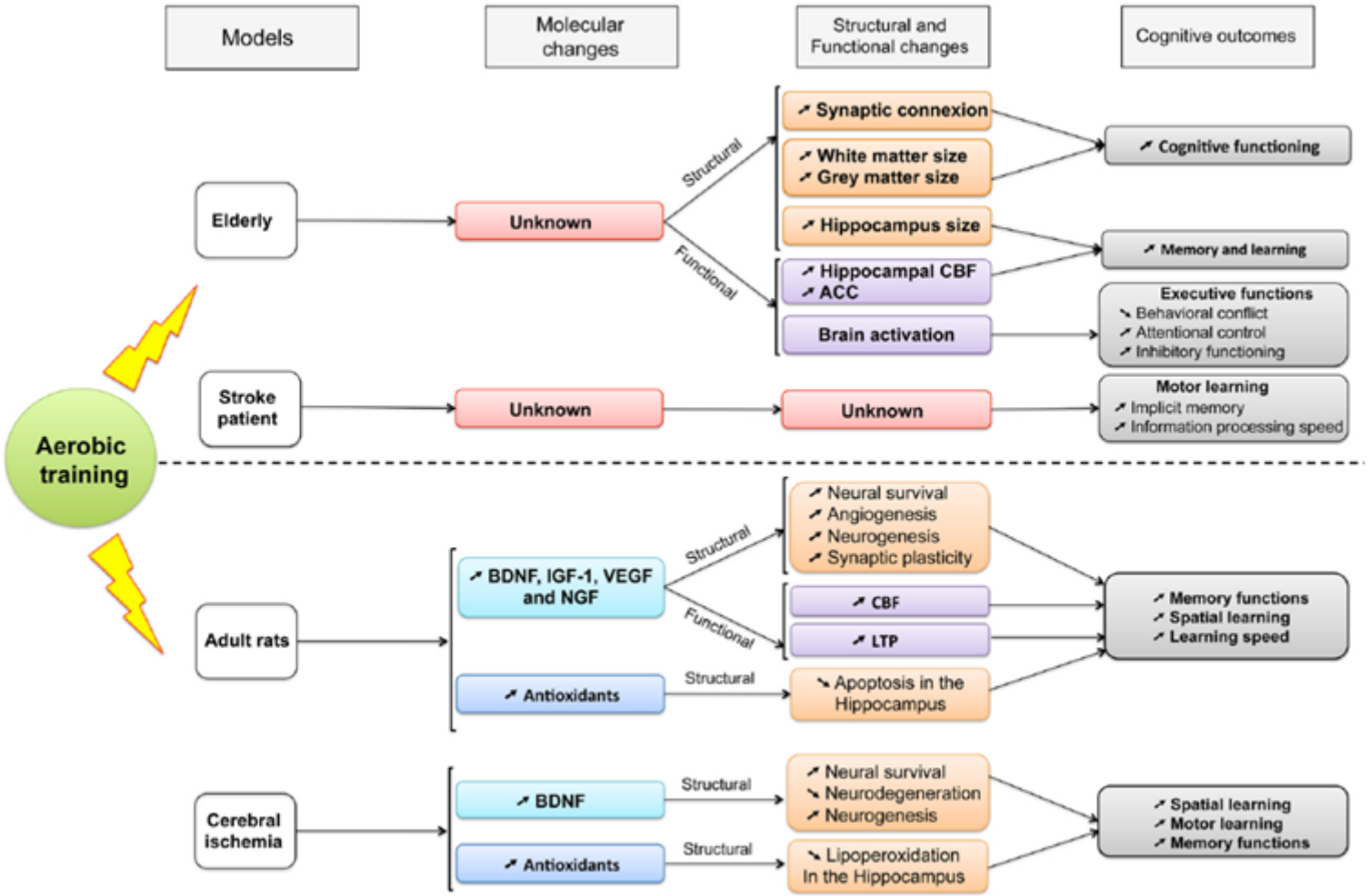
↓ kalorického příjmu o 20-40%

Phillips 2017

Umíme ovlivnit plasticitu?



Ovlivnění plasticity: rehabilitace



Constans 2016

Ovlivnění plasticity: rehabilitace

Fyzická aktivita (posilovací a aerobní aktivity)

- ↑ prokrvení mozku díky adaptivní angiogenezi
- ↑ doprava kyslíku a neurotrofních faktorů
- ↑ plazmatické/sérové hladiny trof. a růst. faktorů (BDNF, VEGF, IGF-1, FGF)
- ↓ plazmatické/sérové hladiny zánětlivých markerů (CRP, IL-6, IL-8, TNF)
- ↑ neurogeneze v hippokampu (nové neurony mají ↓ práh LTP)
- ↓ prahu LTP u existujících neuronů
- ↓ stresové odpovědi (↓ kortizolu)
- ↑ aktivity antioxidantů

podpora synaptogeneze a neurogeneze, neuroprotektivní a proplastický efekt

Kognitivní RHB

Kandola 2019
Phillips 2017
Pin-Barre 2015

Ovlivnění plasticity: rehabilitace

Aerobní a posilovací cvičení

střední až vysoké intenzity (Borg 6-20: 11-16)

3-5 dní/týden

20-60 min/lekce

UDRŽENÍ

ZLEPŠENÍ

Szelenberger 2020
Mackay 2017
Kandola 2016
Ploughman 2015

Shrnutí

Hebbovská plasticita ✖ **Non-hebbovská plasticita**

- základem LTP a LTD
- závisí na frekvenci a časování

- metaplasticita ($\pm \Theta_{LTP/LTD}$)
- synaptické škálování ($\cdot/:$ x)

vzájemně se vyvažují

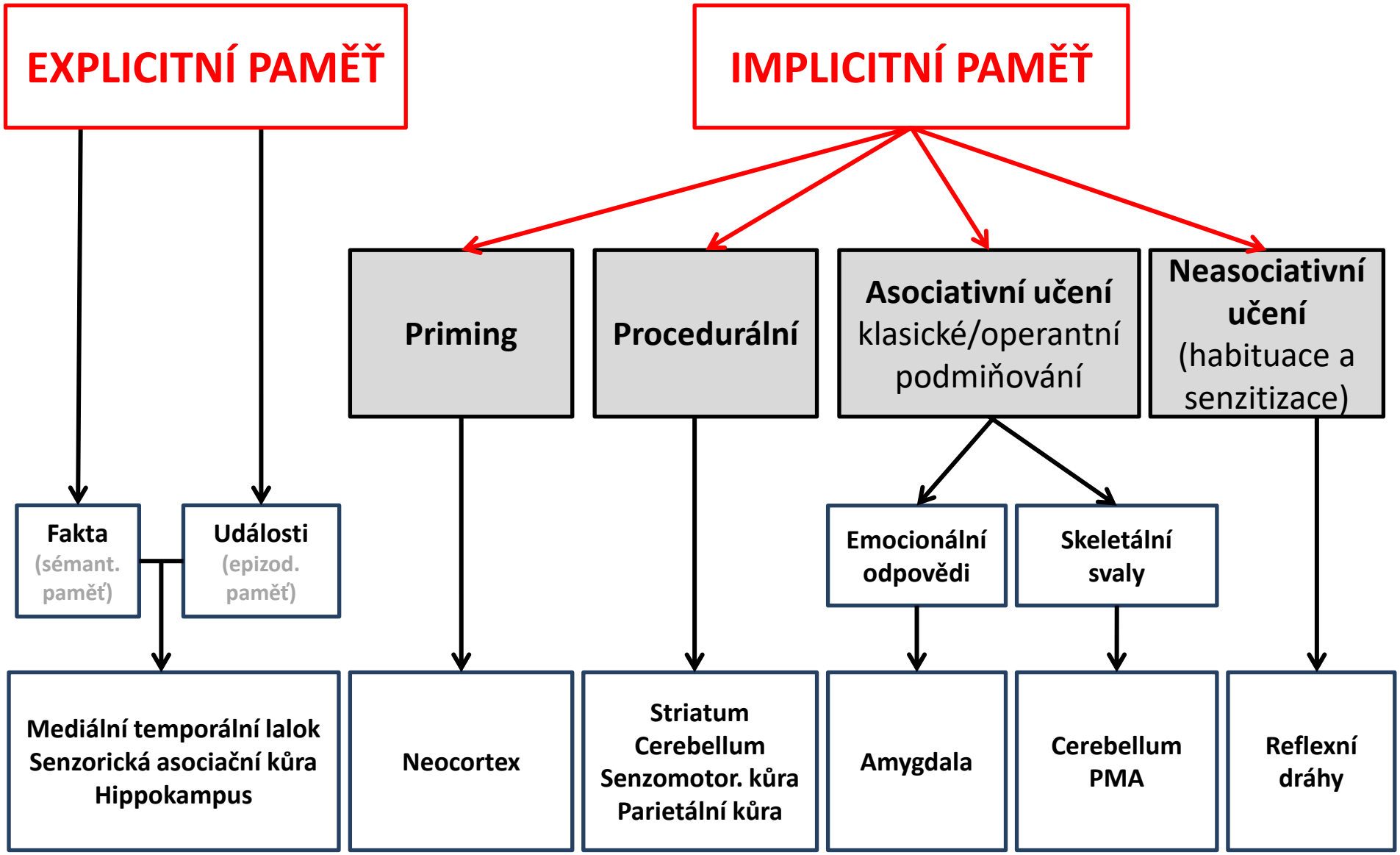
Je tedy možné dosáhnout „trvalé“ LTP/LTD?

Plasticita

Motorické učení

Restituce motorických funkcí

LTP a LTD ve vztahu k motorickému učení



LTP/LTD-like procesy makroskopicky

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 vermian 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

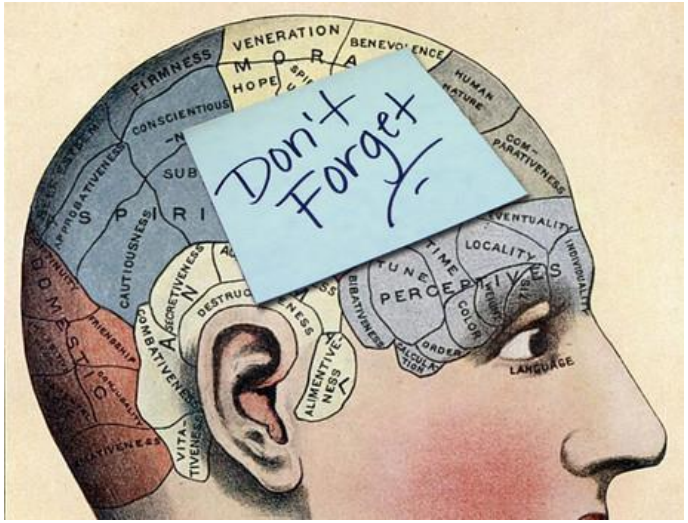
Draganski 2014

Dayan 2011

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

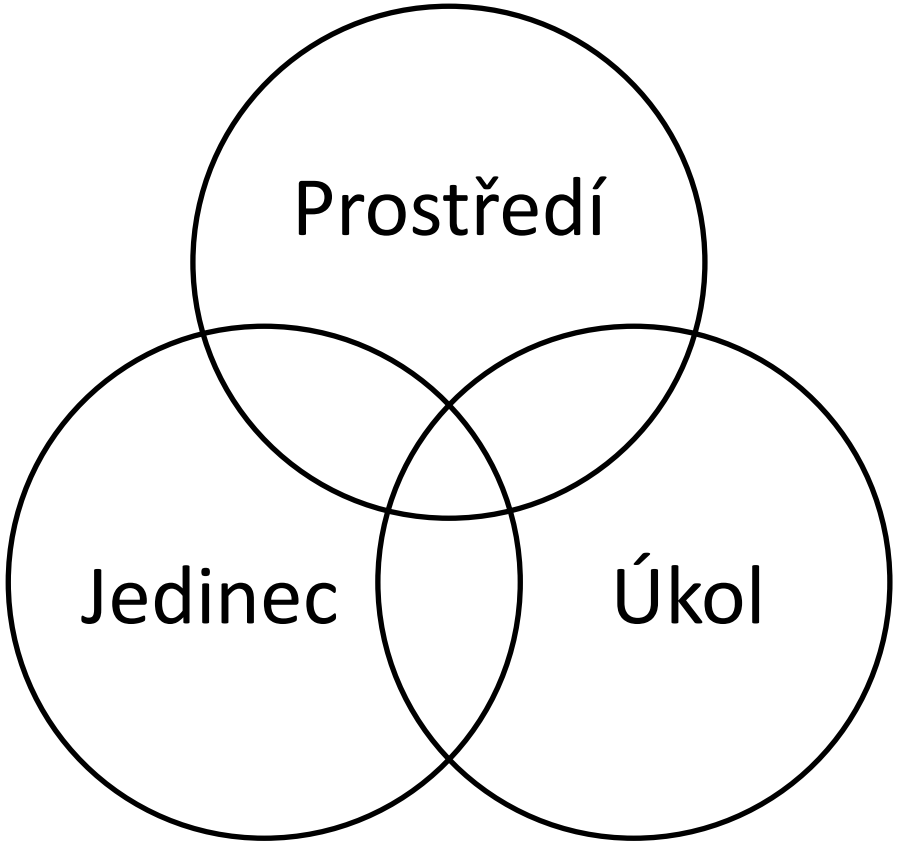
(krátkodobé změny nejsou motor. učením!)



Shumway-Cook, Woollacott 2012

Systémový pohled na MU

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



Shumway-Cook, Woollacott 2012

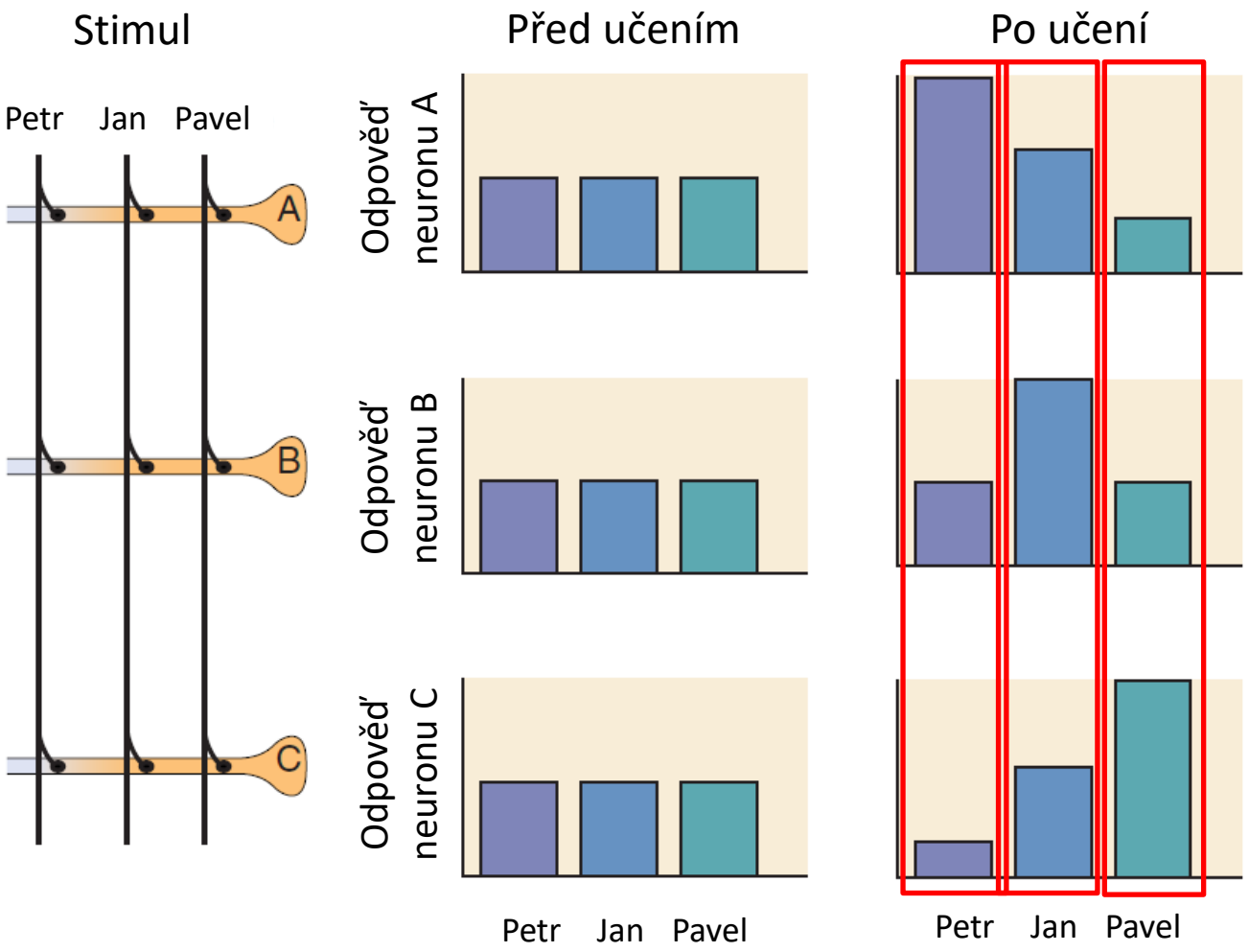
Paměť

- schopnost **ukládat**, **uchovávat** a **vybavovat** informace
- paměť podmíněna silou a způsobem **spojení**
- principem změna **synaptické síly**

  (jak snadno AP excituje/inhibuje cílovou buňku)
- relační charakter → **vícečetná reprezentace**

Kandel 2000, Hynie 2010, Stuchlík, Kubík

Paměť



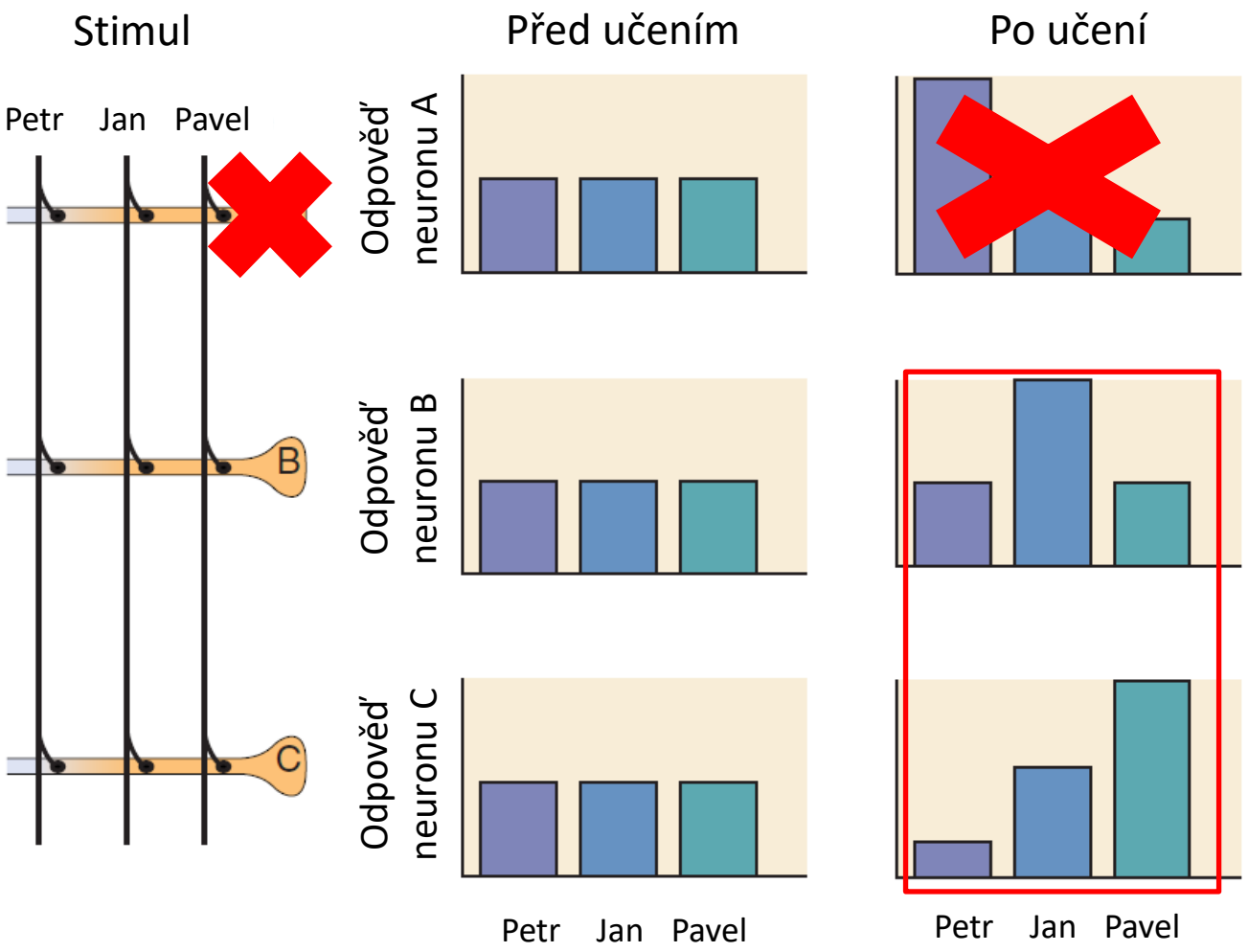
Petra kóduje tato kombinace aktivity A, B a C

Pavla kóduje tato kombinace aktivity A, B a C

Jana kóduje tato kombinace aktivity A, B a C

Bear 2016

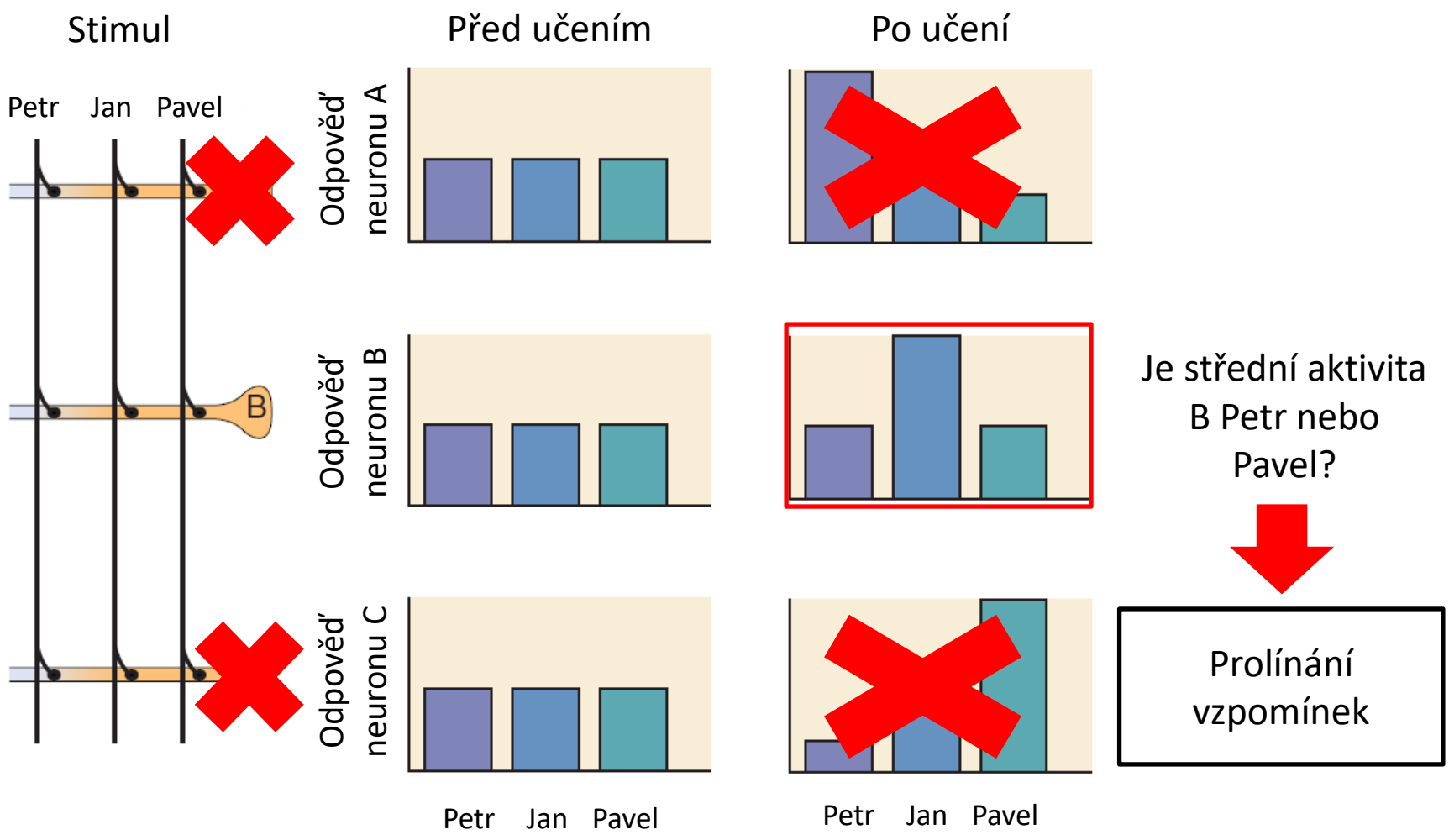
Paměť



Stále si pamatuji Petra, Jana i Pavla, protože kombinace aktivity B a C je stále unikátní

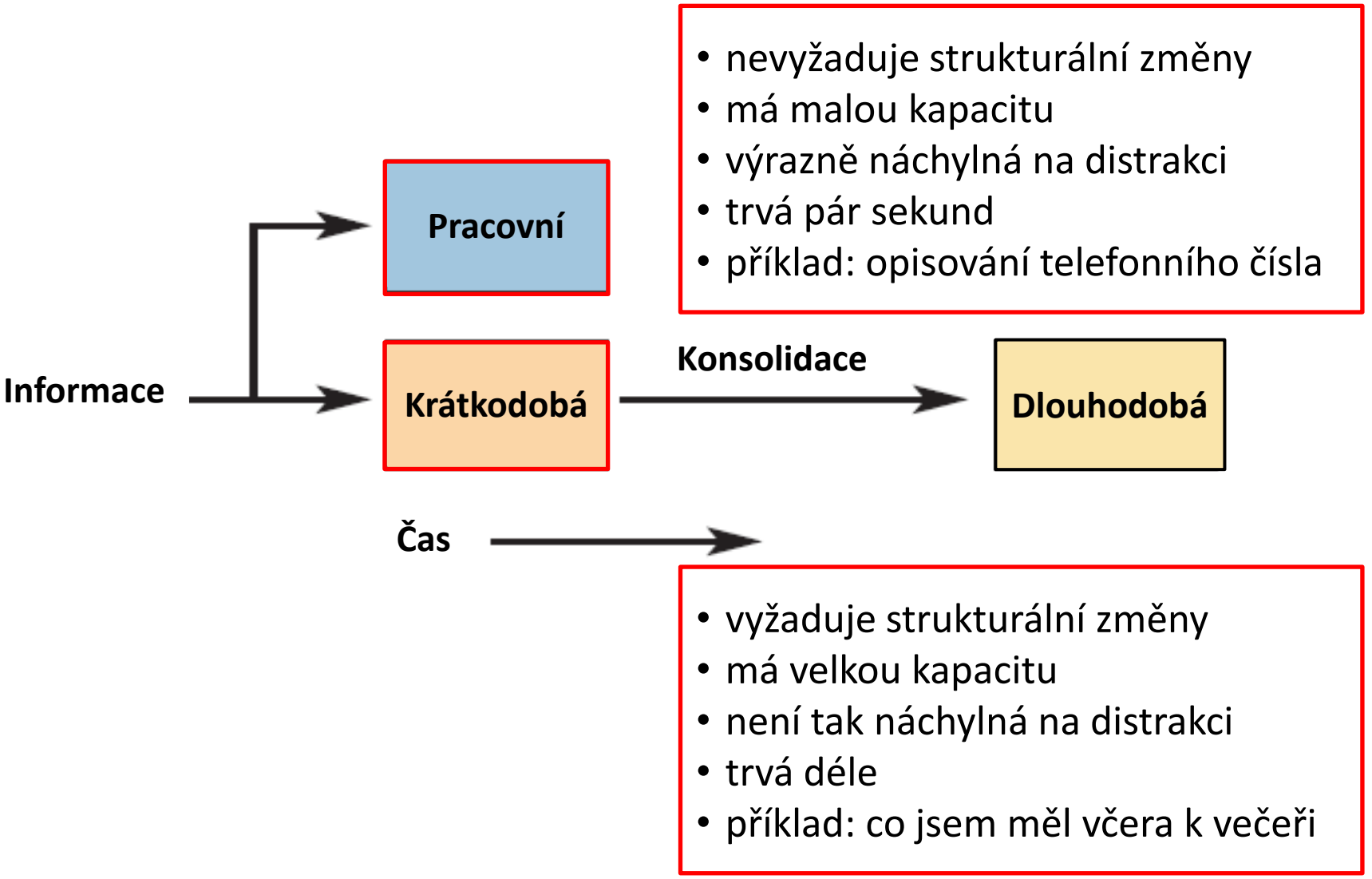
Bear 2016

Paměť



Bear 2016

Paměť

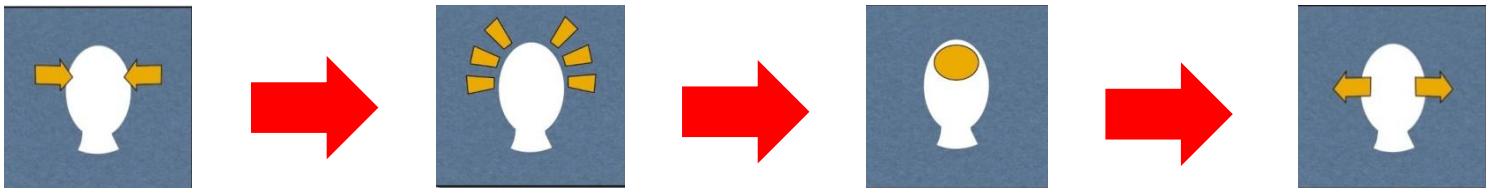


Bear 2016

Proces MU ve vztahu k paměti

Čtyři propojené, ale odlišitelné procesy

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



Kandel 2000

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

Kandel 2000

Konsolidace

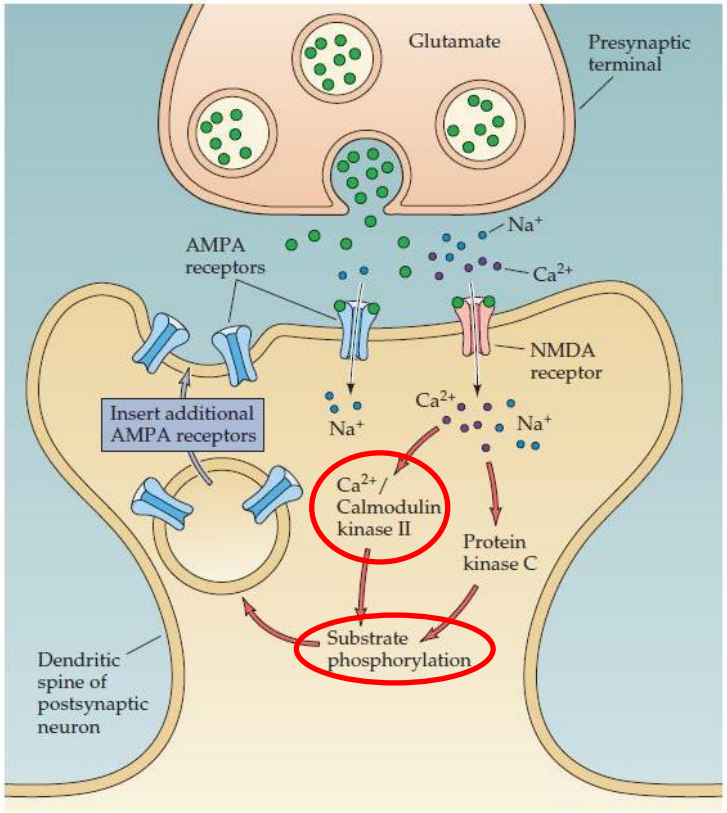
- **modifikace** nestabilních info → dlouhodobá paměť

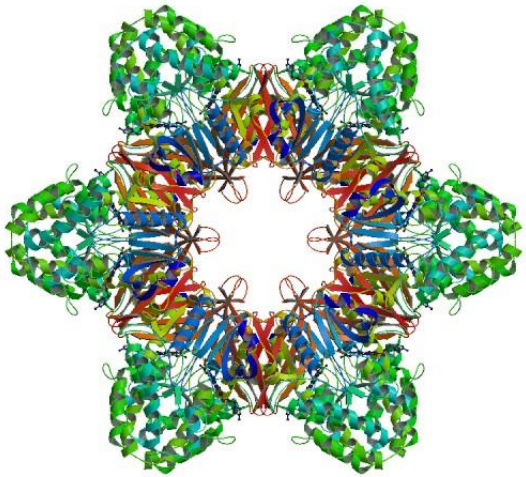
Ale jak?

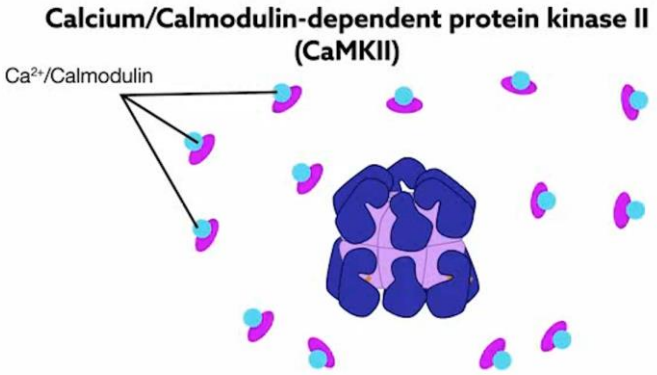
(Změny na synapsi reverzibilní a krátkodobé, protože závislé na Ca2+ hladině)

Kandel 2000, Dayan 2011

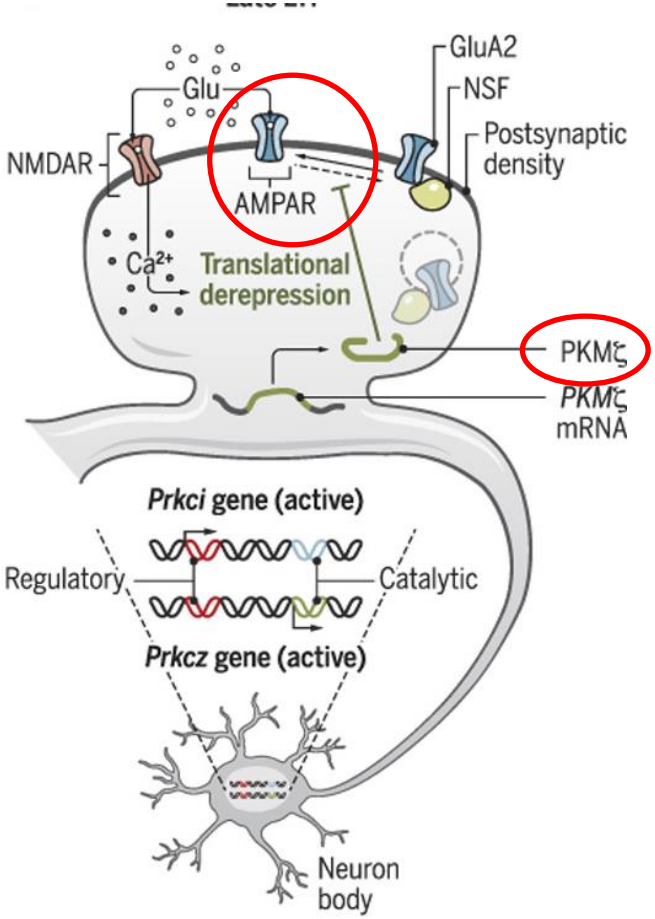
Konsolidace: CaMKII

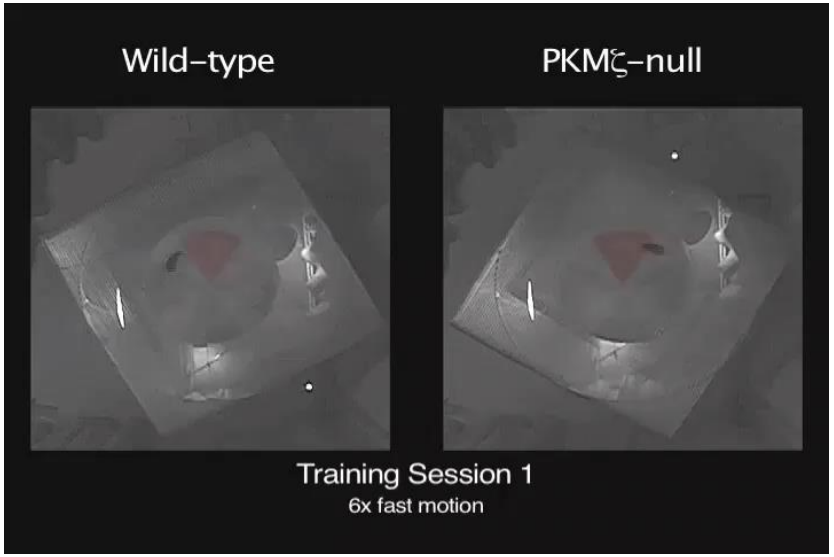






Konsolidace: PKMζ





Tsokas 2016

Proč si pamatujeme nepodstatné věci?

Sex ve městě, S06E01

- Synaptické **značení** (tagging) pro CaMKII a PKMζ
- Tagging je mechanismem **asociativity** LTP

  (↑ stimulace ⟶ LTP i na synapsích se ↓ stimulací)

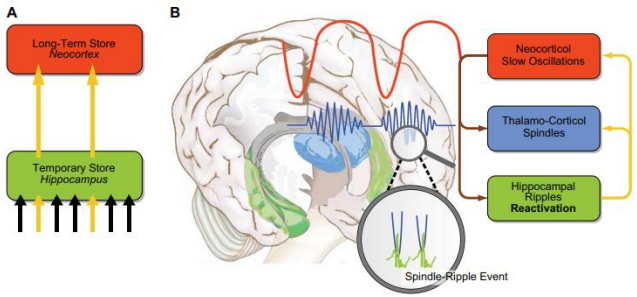
Konsolidace

- **modifikace** nestabilních info → dlouhodobá paměť
- probíhá z části **online** – stabilizace získávané stopy
- probíhá z části **offline** – po skončení činnosti, někdy i ve spánku (explicitní učení)

Kandel 2000, Dayan 2011

Spánek u seniorů a CMP

	Zdravá populace	Senioři	CMP
Celkový čas		↓	↓
REM	17-23 %	13-20 % ↓	17 %
Non-REM (N1)	3-7 %	7-12 %	13 %
Non-REM (N2)	45-55 %	39-55 %	61 % ↑
Non-REM (N3=SWS)	19-25 %	5-16 % ↓	5 % ↓

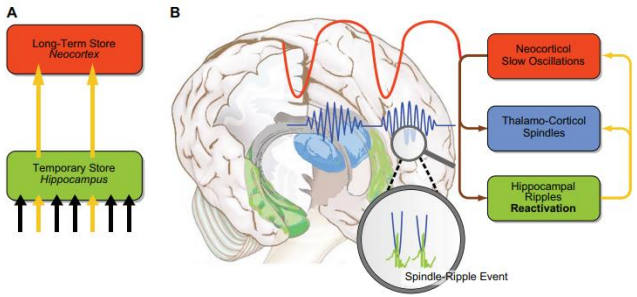


Prodloužení spánku **nepřináší** benefit pro konsolidaci
Nutná **změna architektury** (Donepezil a jiné ACHEI)

Rasch 2013
Palagini 2013
Backhaus 2016
Siengsukon 2009

Spánek u seniorů a CMP

	Zdravá populace	Senioři	CMP
Celkový čas		↓	↓
REM	17-23 %	13-20 % ↓	17 %
Non-REM (N1)	3-7 %	7-12 %	13 %
Non-REM (N2)	45-55 %	39-55 %	61 % ↑
Non-REM (N3=SWS)	19-25 %	5-16 % ↓	5 % ↓



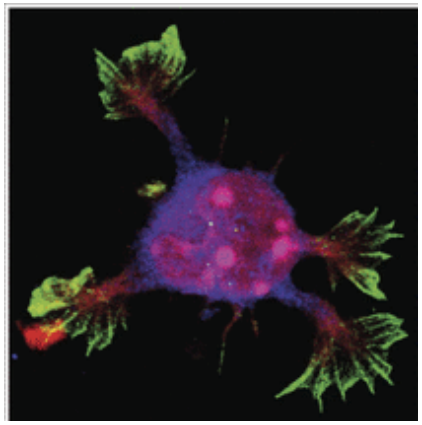
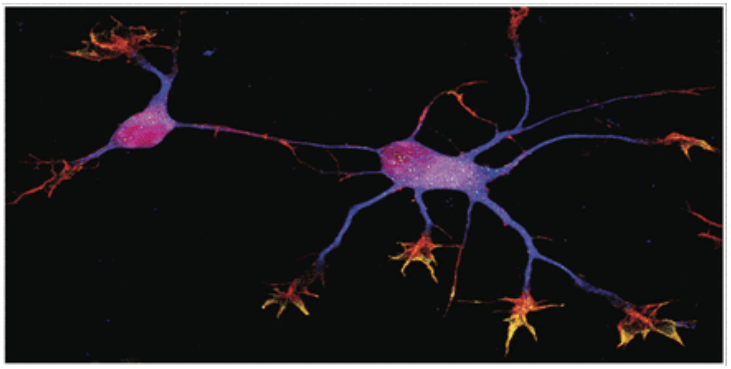
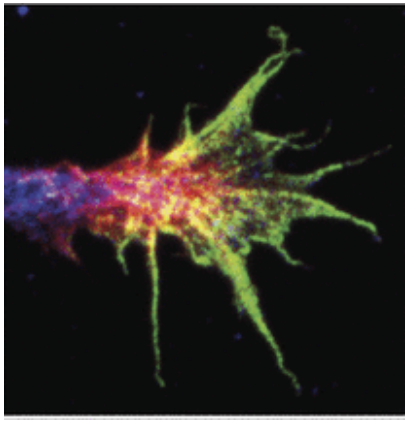
Stačí **prodloužení spánku**, zejm. pro implicitní učení
(nebudit brzy, spánek po terapii, ticho)
Léčba spánkové **apnoe** a **deprese**!
(ideálně Mirtazapin, v zahraničí Trimipramin)

Při **parietální** lézi ale výrazně
narušena konsolidace ve spánku

Rasch 2013
Palagini 2013
Backhaus 2016
Siengsukon 2009

Uchování

- procesy umožňující **podržení** vzpomínky po určitou dobu závislé na:
  - **odměně** (anticipaci odměny)
  - **komplexitě** úkolu (variabilita praxe)

Vybavování

- procesy umožňující **použití** zapamatované informace
- aktivně **konstruktivní** proces
  (propojení informací uložených zvlášť)

Kandel 2000

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 obou dohromady

- Při 70 různých úkolech motorického učení se aktivuje:

→ **dorzální PMA**

→ **SMA**

→ **M1**

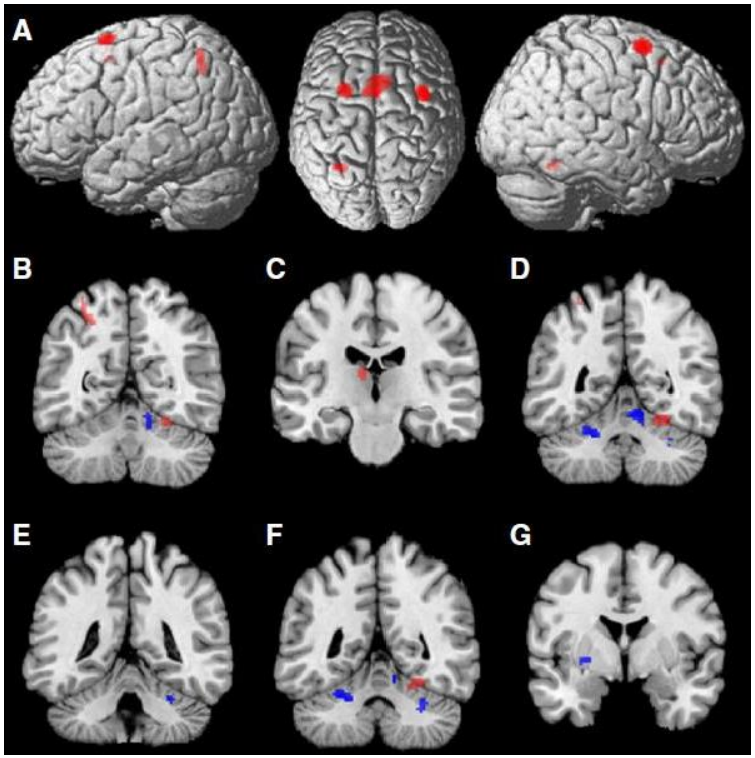
→ **Primární somatosenzorická area**

→ **lobulus parietalis superior**

→ **thalamus**

→ **putamen**

→ **cerebellum**



Sensorimotor Tasks Serial Reaction Time Tasks vždy

Hardwick 2013

Kde tedy probíhá MU?

- Při učení **nových** pohybů: **M1**, **SMA**, **SPL** a **TH**

  (odpovídá roli těchto struktur při visuomotorické integraci a výběru odpovědi)
- Při **adaptaci** na zevní faktory: **BG** a **CRBL**

  (odpovídá roli BG a CRBL při výběru motorických programů a predikci/kontrole provádění pohybu)
- Společné pro oba typy: **dPMA**

Explicitní učení

(deklarativní)

- **aktivní**, **cílená** a na porozumění a zapamatování **zaměřená** akvizice
- zatěžuje **pracovní paměť** (nelze v DT)
- produktem **explicitní paměť**: série vyplývajících verbálních kroků
- **příklad**: jízda autem, hra na hudební nástroj
- ↓ robustnost → ↓ **retence**
- ↑ obecnost → ↑ **transfer**
- neurofyziologicky klíčová role **hippokampu** a celého mediálního temporálního laloku (**MTL**)

Steenbergen 2010
Francesconi, 2011

Implicitní učení

(nedeklarativní)

- **Pasivní** a **mimochodná** akvizice **bez snahy a vědomí** o procesu učení
- nezatěžuje **pracovní paměť** (lze v DT)
- produktem **implicitní paměť**: abstraktní (neverbální) reprezentace
- **příklad**: jízda na kole, plavání, udržování stability, operování
- ↑ robustnost → ↑ **retence**
- ↓ obecnost → ↓ **transfer**
- neurofyziologicky snad **difúzní** plastické změny napříč různými systémy, ale důležité **striatum**

Hodges 2012
Reber, 2013

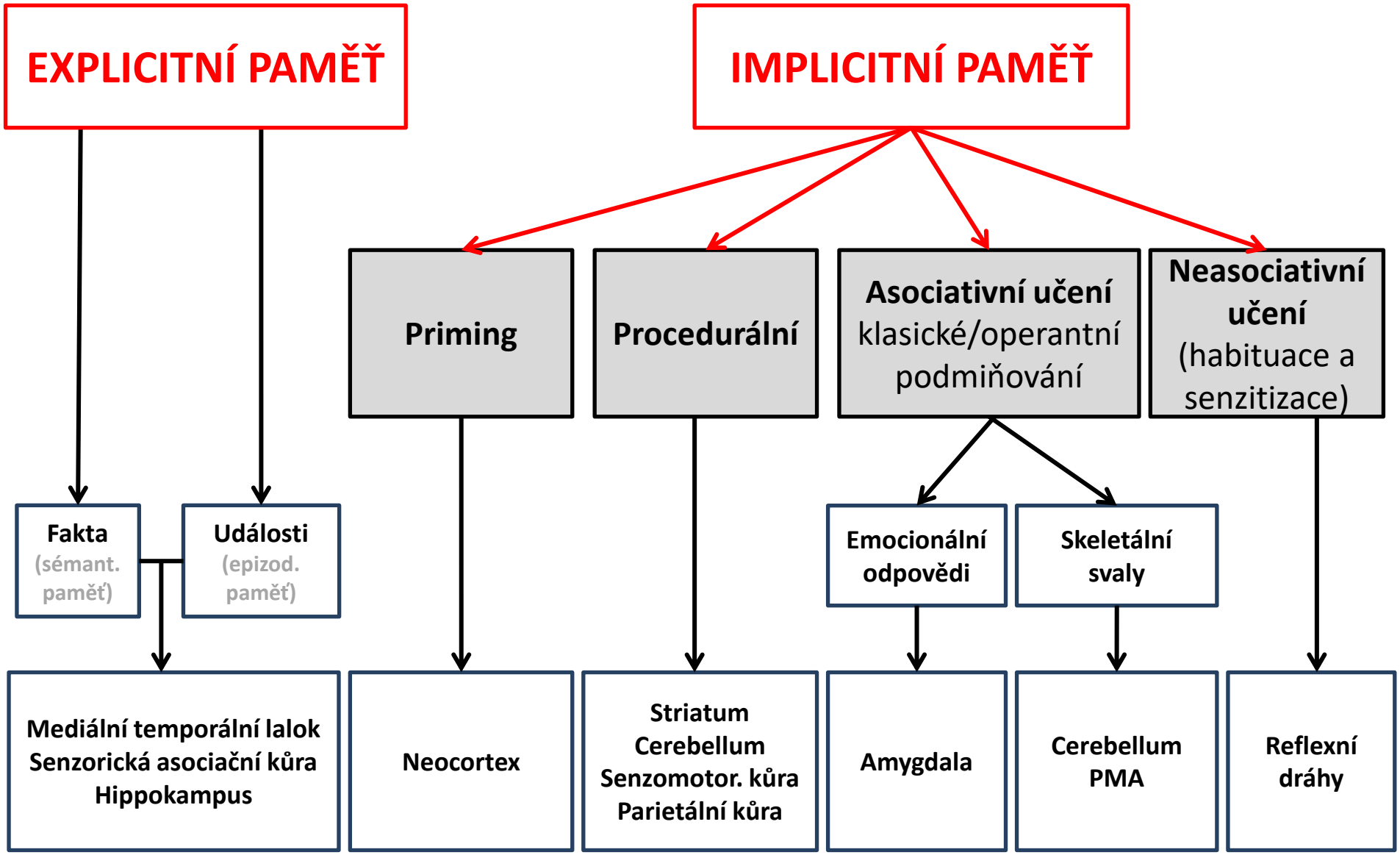
Kleynen 2015
Jie 2018

Dva druhy učení: příklad chůze

	Implicitní učení	Explicitní učení
Obecná pravidla	• Minimální množství verbálních instrukcí. • Pacient neví o tom, které parametry chůze chce terapeut zlepšit.	• Maximální množství verbálních instrukcí. • Pacient ví o tom, které parametry chůze chce terapeut zlepšit.

Jie 2018

LTP a LTD ve vztahu k motorickému učení



Implicitní učení

HABITUACE

- snížení odpovědi v důsledku vystavení **opakovanému nebolestivému** stimulu

SENZITIZACE

- zvýšení odpovědi v důsledku vystavení **ohrožujícímu nebo bolestivému** stimulu

Shumway-Cook, Woollacott 2012
Kandel 2000

Implicitní učení

PROCEDURÁLNÍ UČENÍ

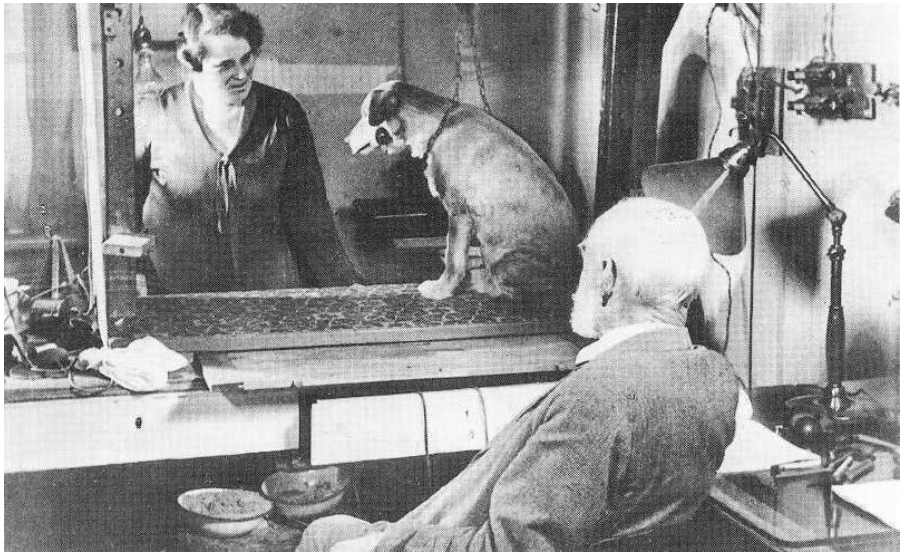
- získání automatické dovednosti
- znalost **jak?** (x co?)
- znalost souvislosti **když → tak** (x vztahů)
- vyžaduje **opakování za variabilních podmínek**

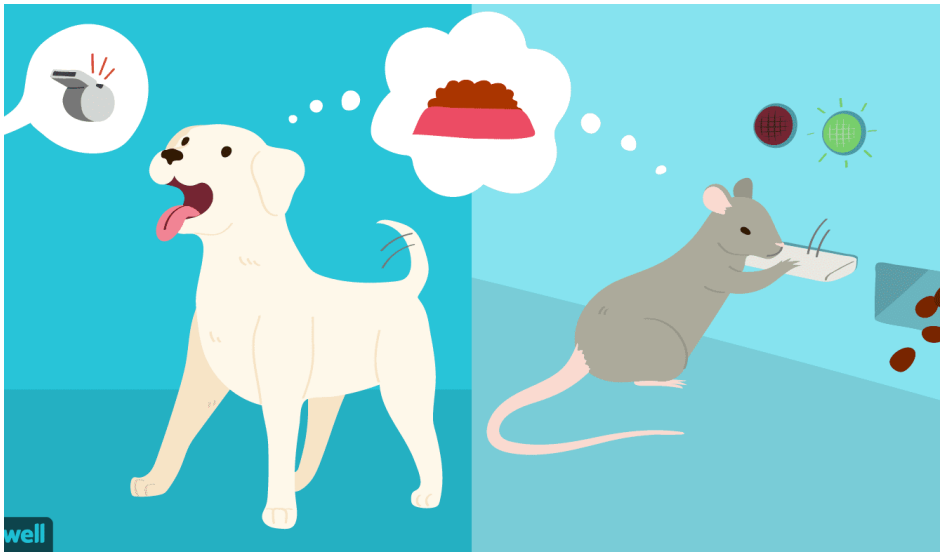
Knowlton 2017
Shumway-Cook, Woollacott 2012
Kandel 2000

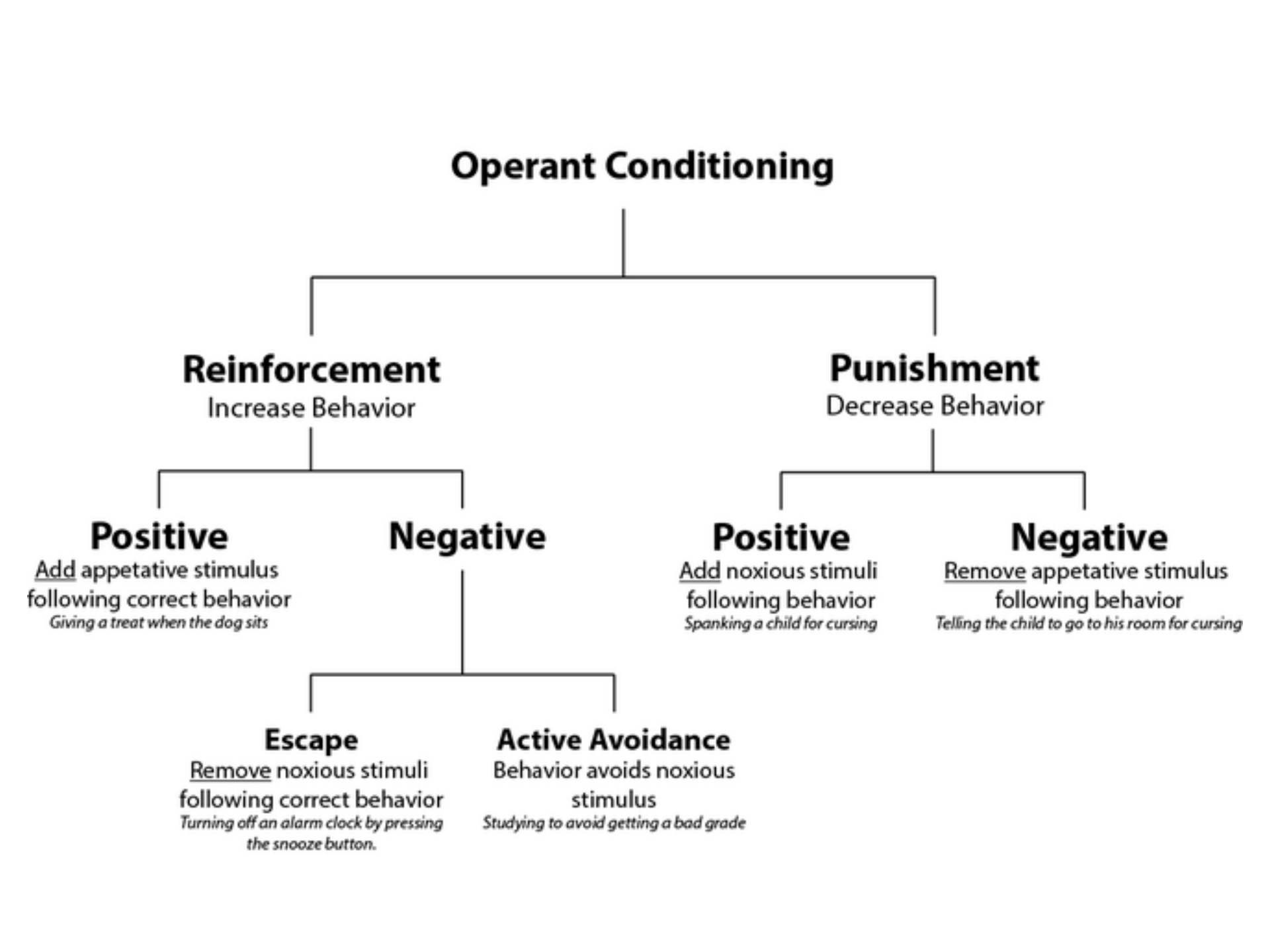
Implicitní učení

ASOCIATIVNÍ UČENÍ

- schopnost **predikce souvislosti** více stimulů
- klasické podmiňování (stimul-stimul)
- operantní podmiňování (stimul-jednání)






Operant Conditioning
Reinforcement
Increase Behavior
Punishment
Decrease Behavior
Positive
Add appetative stimulus following correct behavior
Giving a treat when the dog sits
Negative
Positive
Add noxious stimuli following behavior
Spanking a child for cursing
Negative
Remove appetative stimulus following behavior
Telling the child to go to his room for cursing
Escape
Remove noxious stimuli following correct behavior
Turning off an alarm clock by pressing the snooze button.
Active Avoidance
Behavior avoids noxious stimulus
Studying to avoid getting a bad grade

Implicitní učení

PRIMING

- **vliv** expozice jednomu stimulu **na zpracování** dalších stimulů/výkon

Proces naučení: automatizace

- neautomatizovaná úloha řízena **kortexem**:
  dorzolaterální prefrontální, senzomotorický a parietální
- automatizovaná úloha řízena **subkortikálně**:
  CRBL (n. dentatus), TH a BG (putamen)
- při pomalém učení :
  ↑ M1, S1, SMA
  ↑ dorzolat. striatum
  ↓ CRBL

Dayan et al. 2011 Shumway-Cook, Woollacott 2012 Purves 2004

MU: klinický význam

Pozornost a motivace

Opakování a intenzita

Spánek (zejm. pro explicitní učení)

Aktivní pohyb

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

Shumway-Cook, Woollacott 2012

O`Sullivan, Schmitz, 2007

Garrison et al. 2013
Nedelko et al. 2012

MU: klinický význam

Analytické pohyby

- ↑ pochopení, ale ↓ transfer
- trénink ve funkčním kontextu

Variabilita (důležitá pro implicitní učení!)

- 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

Shumway-Cook, Woollacott 2012 O`Sullivan, Schmitz, 2007 Kitago, Krakauer 2013

Děkuji

ota.gal@vfn.cz

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