

## TEORETICKÝ A KLINICKÝ VÝZNAM NEUROPLASTICITY

TROJAN S., POKORNÝ J.

### THEORETICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCES OF NEUROPLASTICITY

Plasticity is a specific feature of the nervous system, characterized by two basic phenomena: The first type of "functional plasticity" develops comparatively quickly, brings about mainly functional changes and is usually reversible. The second type has the features of an adaptation and affects the expression of genotype into phenotype.

Neuroplastic mechanisms are triggered by various natural or artificial stimuli which may differ quantitatively (they arise in the internal or external environment) or qualitatively.

Neuroplastic mechanisms are based on modulation of the signal transmission over synapses (e.g., the transmitter release, activity of postsynaptic receptors, efficiency changes in the transmission in the postsynaptic segment). They can be related to the interneuronal relations changes (e.g., number of certain types of synapses, significance of the wiring of different elements of the neuronal circuits). Resulting changes may occur in the communication between neurons (synaptic level), in the activity of the local neuronal circuits (level of local circuits) or in the relations between individual functional brain systems (multimodular level).

Neuroplasticity might be based on structural changes which can be revealed by morphological methods. Such forms of plasticity are more frequent during the development, or as a reaction to injury (proliferation and decease of neurons, formation of their processes and spines, remodelling, or formation of synapses). More specific methods have determined that these changes are located on the molecular level (enzyme activity, production and release of transmitters or modulators, receptor activation, modulation of ion channels). Both levels of neuroplastic mechanisms bring about changes of functional parameters of the synaptic transmission (changes in the duration or amplitude of the membrane potentials and resulting facilitation, posttetanic potentiation or changes of opposite character).

Effects of plasticity can reside either in positive or negative changes during the development (evolutional plasticity), after a short-term exposition (reactive plasticity), after long-term or permanent stimuli (adaptational plasticity), and during functional or structural recovery of the damaged neuronal circuits (reparation plasticity). Manifestations of plasticity have probably the same basis, irrespectively of the cause

Plasticita je specifická vlastnost nervového systému, charakterizovaná dvěma základními projevy: první typ "funkční" plasticity nastupuje relativně rychle, projevuje se funkčními změnami a je dobře reverzibilní; druhý typ plasticity má charakter adaptace, jejímž výsledkem je změna exprese genotypu ve fenotyp.

Neuroplastické mechanismy mohou být spouštěny různými vstupními podněty, přirozenými nebo umělými, které vykazují odlišnosti kvalitativní (pocházejí z vnitřního, případně zevního prostředí) i kvantitativní.

Neuroplastické děje mohou být založeny na modulaci přenosu signálu na synapsích (např. výdeje transmitteru, aktivity receptorů na postsynaptické membráně, změn účinnosti přenosu v postsynaptickém oddílu), nebo mohou být podmíněny změnami vztahů mezi neurony (např. změnami počtu a druhu synapsí, smyslu zapojení jednotlivých prvků neuronálních okruhů). Výsledné změny se pak mohou nacházet v komunikaci mezi jednotlivými neurony (synaptická úroveň), v činnosti místních neuronálních okruhů (úroveň lokálních okruhů), nebo ve vztazích jednotlivých funkčních mozkových celků (multimodulární úroveň).

Podstatou neuroplasticity mohou být změny stavby, prokazatelné morfologickými metodami, což se uplatňuje zejména za vývoje a v reakci na poškození (vznik a zánik neuronů, růst jejich výběžků a trnů, přebudování, případně vytváření nových synapsí). Jemnější metody však prokazují, že změny mohou být i na úrovni molekulární (aktivita enzymů, zejména aktivace proteosyntézy a změny v tvorbě a výdeji mediátorů a modulátorů, aktivace receptorů, úprava aktivity iontových kanálů). Obě úrovně neuroplastických dějů se promítají do změn funkčních parametrů synaptického přenosu (změna trvání nebo amplitudy membránových potenciálů a z toho vyplývající facilitace nebo posttetanická potenciace, či děje opačného charakteru).

Výsledným efektem plasticity mohou být příznivé, ale i nepříznivé změny za vývoje (plasticita evoluční), při krátkodobé expozici (plasticita reaktivní), při dlouhodobé nebo opakované zátěži (plasticita adaptační) nebo při funkční, případně morfologické obnově poškozených neuronálních okruhů (plasticita reparační). Projevy plasticity mají proto obdobný základ, bez ohledu na příčinu, která je vyvolala, a na oddíl CNS, ve které probíhají. (Tab. 7, lit. 45.)

**Klíčová slova:** funkční plasticita, adaptace, evoluční plasticita, reaktivní plasticita, adaptační plasticita, reparační plasticita.

Fyziologický ústav 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze  
Institute of Physiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague

Address for correspondence: S. Trojan, MD, DSc, Fyziologický ústav 1.  
LF UK, Albertov 5, 128 00 Praha 2, Česká Republika.  
Phone: +420.2.29 07 27, Fax: +420.2.29 27 66, Internet: strojan@lf1.cuni.cz

which has triggered them, or the brain region where they have been accomplished. (Tab. 7, Ref. 45.)

**Key words:** functional plasticity, adaptation, evolutionary plasticity, reactive plasticity, adaptational plasticity, reparation plasticity.

*Bratisl Lek Listy 1997; 98: 667–673*

## Definice

Plasticita je specifická schopnost nervového systému se zákonitě vyvíjet, reagovat na změny vnitřního a zevního prostředí, případně se jim přizpůsobit, a to za fyziologických i patologických situací.

Experimentální nálezy a klinická pozorování přinesly důkazy o dynamičnosti nervového systému, která je charakterizována rovnováhou mezi rigiditou a plasticitou. Přitom plastické změny neuronálních systémů využívají obecných společných mechanismů a jsou charakterizovány dvěma základními projevy: první typ „funkční“ plasticity nastupuje relativně rychle a projevuje se dobře reverzibilními změnami. Druhý typ plasticity má charakter adaptace a je podmíněn změnami exprese genotypu ve fenotyp. Aktivování neuroplastických mechanismů by mohlo být nejpřirozenější cestou léčby poškozeného mozku.

**Tab. 1. Klasifikace neuroplasticity.**

Vlivy	Projevy
příznivé	plasticita evoluční
za vývoje	
nepříznivé	
krátkodobá	plasticita reaktivní
expozice	
jednorázová	
dlouhodobé	plasticita adaptační
zátěže	
opakované	
funkční	plasticita reparační
obnova poškození	
morfologická	

Výsledným efektem plasticity mohou být příznivé, ale i nepříznivé změny za vývoje (plasticita evoluční), při krátkodobé expozici (plasticita reaktivní), při dlouhodobé nebo opakované zátěži (plasticita adaptační) nebo při funkční, případně morfologické obnově poškozených neuronálních okruhů (plasticita reparační) (tab. 1).

## Evoluční neuroplasticita

Za vznik jednotlivých struktur CNS jsou odpovědné morfogenetické systémy, tj. množiny buněčných populací, které nesou, vytvářejí a uskutečňují program výstavby definovaných částí moz-

**Tab. 2. Evoluční plasticita.**

Proliferace	neurony	makroneurony	dálkové spoje
Migrace	(glie)	mikroneurony	asociační spoje
Diferenciace			modulační

ku. Organizace neuronálních struktur a zahájení jejich funkce jsou řízeny genetickými programy v součinnosti s faktory vnějšího a vnitřního prostředí.

Proces organizace neuronálních okruhů má tři fáze (tab. 2). V první fázi budoucí neurony proliferují, ve druhé migrují na místa svého zapojení, a teprve ve třetí fázi — v období diferenciaci — dosahují konečné velikosti, délky výběžků a uspořádání vstupních a výstupních obvodů. Časově se všechna tři stadia prolínají, například diferenciaci obvykle začíná již v průběhu migrace, nebo proliferace může přetrvávat i v době, kdy se část buněčné populace již diferencuje. Proliferace nebývá pro všechny typy buněk totožná. Lze rozlišit období proliferace makroneuronů, obvykle hlavních neuronů dané populace (např. pyramidových buněk hippocampu), mikroneuronů (interneuronů, neboli neuronů lokálních okruhů) a glie. Podobně se člení i třetí vývojové stadium. Podle klasického popisu se při diferenciaci makroneuronů tvoří hlavně aferentní zapojení příslušných funkčních systémů, tedy tzv. „dálkové“ spoje (coarse wiring). Ukazuje se však, že makroneurony vysílají i vlákna do lokálních okruhů příkladem mohou být kolaterály axonů pyramidových buněk oblasti CA1 hippocampu k interneuronům. Při diferenciaci mikroneuronů vznikají spoje asociační a modulační (fine wiring). Opět to však neplatí beze zbytku, protože některé malé neurony přispívají nejen do lokálních okruhů, ale vysílají i projekční vlákna do relativně vzdálených oblastí mozku. Diferenciace glie zjišťuje stálost mikroprostředí nervové tkáně, spojení s kapilárami a tvorbu myelinu (fixation).

Vnitřní vývoj se zřetelně realizuje ve skocích. Jako příklad může sloužit vývoj zrakové kůry a vznik oční dominance. Visuální deprivace nebo restrikce zrakových podnětů (např. sešitím víček jednoho oka novorozenců kotat) vedla k poklesu účinnosti přenosu signálů na deprivované straně. Aktivační účinek signálů z deprivovaného oka na neurony zrakové kůry byl mnohem menší než oka stimulovaného (Hubel a Weisel 1962). Většina neuronů zrakové kůry tak preferovala signály z otevřeného oka (dominantní postavení tohoto oka). Mechanismus vzniku oční dominance je podle obecných předpokladů založen na změnách intracelulárního  $Ca^{2+}$  (zvýšení u stimulovaných neuronů), ke kterému dochází prostřednictvím aktivace NMDA receptorů. Kromě glutamátu mohou při organizaci neuronálních systémů hrát významnou úlohu také další neurotransmitery, jako je noradrenalin, acetylcholin a GABA (Ben Ari a spol., 1990).

Relativně krátké období, charakterizované vývojovým skokem, bývá označováno jako kritická perioda a je zpravidla velmi citlivé na působení negativních faktorů. Za zvláště citlivé bývá považováno období maximálního růstu (Dobbing, 1968; Rodier, 1994). Zranitelnost však pravděpodobně není v příčinné souvislosti s rych-

lostí růstu, spíše má vztah k rozvoji (plasticitě) citlivých míst a procesu v rostoucím a tedy organizujícím se systému (Denenberg, 1962). V období označovaném jako kritická perioda, nabývá organizační proces (morfogenetické funkce) (Stockard, 1921) prahového charakteru a specifický podnět zevního nebo vnitřního prostředí může realizaci genetického programu spouštět nebo blokovat (Scott, 1962; Křeček, 1971; Nováková, 1976). Takto vytvořená struktura je většinou stabilní a již necitlivá na dříve účinné specifické podněty (kvalitativní změna neuroplastického potenciálu). Změny navozené v etapě organizace jsou proto dlouhodobé nebo trvalé. Změna funkce se nemusí projevit bezprostředně, ale až jako důsledek dalšího vývojového procesu. Tak byl např. popsán zvýšený příjem soli po předčasném odstavu, který se však objevil až v období sexuální maturace (Šterc a spol., 1973). Zásah do procesu organizace struktury může mít široké spektrum funkčních důsledků: od změn ve smyslu alterace (např. změny po malnutrici nebo hypotyreóze), až po důsledky převážně pozitivní (důsledky stimulace nebo komplexního sociálního prostředí ve vývoji). Kombinací několika faktorů lze rozsah negativně působících vlivů omezit. Na příklad vliv malnutrice může být do značné míry kompenzován působením senzorycké stimulace (Fraňková, 1977), případně adekvátním sociálním prostředím (Nováková, 1966).

### Reaktivní neuroplasticita

Jednou z možností odpovědi nervové tkáně na změny prostředí je bezprostřední reakce, kde změny jsou omezeny prakticky pouze na období působení podnětu nebo na období časově velmi blízké. Zjistili jsme, že různé vlivy, jako krátkodobé hladovění a žíznění, poškození některých částí CNS, nocicepční podněty, ale i parenterální podání destilované vody, zvyšují jednorázově odolnost mozku potkanů proti nedostatku kyslíku, a to především u vývojově nezralých jedinců. Vývojově nezralá nervová tkáň je totiž schopná reagovat na změnu vnitřního prostředí přizpůsobením svého metabo-

Tab. 3. Reaktivní a adaptační plasticita.

Věk	Reakce reakce	Adaptivní	Adaptace
Stupeň vývoje mozku	Především nezralá tkáň	Nezralá tkáň	Zralá i nezralá tkáň
Vliv (zátěž)	působení	jednorázové	dlouhodobé nebo opakované
	trvání	krátkodobé	dlouhodobé vždy
	intenzita	nízká střední vysoká	relativně krátkodobé nízká střední vysoká
Odpověď	místní bezprostřední	místní bezprostřední	systémová po latenci, dlouhodobá funkční i strukturní
	především funkční	především metabolická	

lismu na buněčné úrovni. Tento proces jsme nazvali adaptivní metabolickou reakcí, protože má současně ráz reakce i adaptace (tab. 3). Jev je provázen vyšší spotřebou O<sub>2</sub> alterovanou nezralou nervovou tkání (Trojan, 1978). Podkladem vyšší efektivity oxidačních pochodů je pravděpodobně zvýšení účinnosti oxidačních enzymů, přičemž klíčovým prvkem přestavby se zdá především uchování proteosyntézy umožňující vybavení buněk enzymatickou aktivitou, která má zřetelně kompenzatorní charakter.

Možnost aktivace neuroplastických mechanismů ovlivněním organizace nervových struktur závisí na typu zásahu a na možnostech organismu reagovat. Jiným způsobem se proto uplatní určitý faktor v období intrauterinního života, po narození, v údobí odstavu nebo v dospělosti. V neposlední řadě má svoji úlohu také citlivost jednotlivých struktur (Dobbing, 1968; Rodier, 1994). Mohutný efekt má krátkodobá zástava proteosyntézy (např. podání cykloheximidu) (Pavlik a Jelínek, 1979). Zvýšená stimulace v časném období vývoje přináší naproti tomu důsledky často opačné, než jsou změny navozené některou formou deprivace. Podobně působí i úprava sociálního prostředí (Connor a spol., 1981).

### Adaptační neuroplasticita

Adaptační neuroplasticita je vyvolána dlouhodobým nebo v průběhu času opakujícím se, intermitentním vlivem. Tak např. dlouhodobá potenciace synaptického přenosu v hippocampu (long-term potentiation — LTP) má řadu funkčních projevů podmiňujících změny parametrů přenosu (tab. 3 a 4) — jako je zvýšení výdeje neurotransmiteru a zvýšení počtu postsynaptických neuromediátorových receptorů. Dlouhodobá potenciace má současně i své charakteristické strukturní projevy (Harris a spol., 1992; Lisman a Harris, 1993). Četnost synaptických vezikul se v důsledku

Tab. 4. Adaptační plasticita.

funkční	Místní	Celková
	strukturní	
výdej transmiteru	synaptické invaginace	reorganizace aferentace a eferentace
aktivita recepčních míst	trny a dendrity - tvar a délka	
intracelulární mechanismus přenosu signálů	synpatogeneze	funkční kompenzační změny

LTP sice nemění, zvyšuje se však počet presynaptických invaginací, které svědčí pro dlouhodobou změnu obratu synaptických vezikul (Schuster a spol., 1986). Tyto nálezy podporují názor, že změny přenosu jsou spojeny s aktivací syntézy bílkovin v zúčastněných neuronech. Ta umožňuje stabilizaci morfologických a biochemických změn vznikajících při postsynaptické potenciaci.

Dlouhodobé a komplexní podněty aktivují neuroplastické děje nejen na úrovni synapsí, ale i na úrovni lokální a multimodulární. Odlišný tvar a délka větví dendritů může vést až k přestavbě celé-

ho dendritického stromu, a tím i k reorganizaci aferentních vstupů.

Každá adaptace znamená ovšem pro organismus určité ztráty, ať jde o hmotu, energii nebo informace. A právě zde můžeme pozorovat velmi závažný jev: živé organismy při opakování přípustných podnětů dokáží tyto ztráty zmenšovat. Platí to i pro neuroplasticitu. Opakování je zřejmě zdrojem zkušenosti, kterou mozek zhodnocuje tak, že postupně minimalizuje ztráty vynaložené na adaptaci. Přitom je tento jev závislý na vývojovém stupni organismu a charakteru adaptivních podnětů (tab. 3). Adaptivní reakce nastávají od úrovně plazmatické membrány neuronů až po vnitřní systémy mozku. Jejich součástí jsou jak dočasné funkční kompenzační změny, tak i trvalá přizpůsobení.

### Reparační neuroplasticita

Podle jedné z přijímaných definic je projevem neuroplasticity také schopnost nervové tkáně obnovit svoji funkci porušenou zásahem do struktury nervového systému. Obdobně jako v oblastech již vymezených je základem neuroplastických dějů genetický program, který určuje činnost jednotlivých elementů nervové tkáně. Tento program je spouštěn změnami vnitřního prostředí nervového systému, navozenými daným patologickým procesem. Strukturálním podkladem reparačních dějů jsou opět změny účin-

Tab. 5. Reparační plasticita.

Genetický program	
funkční	strukturní
účinnost synapsí	počet synapsí
přestavba lokálních okruhů	nové větve výběžků
vztahy mezi funkčními celky	přestavba lokálních okruhů

ností nebo počtu synapsí, přeskupování a tvorba nových větví dendritů a axonů (Björklund a Stanevi, 1981), doprovázená přestavbou lokálních neuronálních okruhů a případně i vztahů mezi jednotlivými funkčními mozkovými celky (tab. 5). Současné výzkumné směry proto hledají způsoby, jak posílit regenerační schopnosti nervového systému. Reaktivace přirozených mechanismů nebo podání farmak aktivujících vnitřní neuroplastické děje by mohly povzbudit "spící proces regenerace a vést tak k obnově narušených neuronálních okruhů.

### Plastické změny

Plastické změny mohou v podstatě probíhat na třech úrovních synaptické, lokálních okruhů a multimodulární (přehledně tab. 6).

### Synaptická úroveň neuroplastických změn

Synaptická úroveň neuroplastických změn je např. typická pro učení. Při učení se na základě informací ze zevního, případně vnitřního prostředí organismu dlouhodobě moduluje přenos na synapsích určitých neuronálních okruhů (např. vypracování pozitivní a negativní fototaxické odpovědi vedoucí ke změnám světlem in-

Tab. 6. Přehled neuroplastických změn.

Synaptická úroveň		Úroveň lokálních okruhů	Úroveň multimodulární
funkční (učení)	strukturní		
dynamika výdeje mediátorů	objem presynaptické části	reaktivní synaptogeneze	plastické změny na úrovni synapsí a lokálních okruhů
citlivost receptorů	délka aktivní zóny	přestavba dendritického stromu	
aktivace postsynaptických dějů	počet a distribuce vezikulů	aberrantní plasticita (rekurentní inhibice)	schopnost "naladit se"

Tab. 7. Ovlivnění plasticity.

aktivní buňky (neurony+glie) za vývoje	signály	udržení funkčních vztahů v nervové tkáni
po přerušení výběžků za patologických procesů	faktory	stimulace (inhibice) růstu nervové tkáně

dukovaného toku  $K^+$  a následně  $Ca^{2+}$ -závislého  $K^+$ -toku v membráně fotoreceptorů) (Alcon, 1984).

Dalším příkladem moduluje synaptického přenosu mohou být změny navozené dlouhodobou postsynaptickou potenciací. V hippocampu i v mozkové kůře vyvolává perioda intenzivní elektrické stimulace (tetanická stimulace) dlouhodobě zvýšenou úroveň synaptického přenosu (long-term potentiation — LTP). Také tento neuroplastický děj má vztah k některým formám učení. LTP byla prokázána u pyramidových buněk oblasti CA1 hippocampu po tetanické stimulaci Schafferových kolaterál (Bliss a Collingridge, 1993). Podobné děje byly popsány i např. po elektrické stimulaci aferentních vláken neuronů zrakové kůry a dalších oddílů mozku (Grover a Teyler, 1990).

Zvyšování dráždivosti po opakované stimulaci (fenomén kindlingu) je spojeno nejen s předpokládanými změnami dynamiky výdeje neurotransmiterů, změnami citlivosti receptorů a úrovně aktivace dějů v postsynaptickém útvaru, ale i změnami morfologickými (Mareš a spol., 1981; Langmeier a spol., 1983; Cavazos a spol., 1994; Represa a spol., 1993). Po opakované stimulaci senzomotorické kůry, která vede k prodloužení záchvatů, následná elektronmikroskopická analýza ukázala kvantitativní změny některých morfologických korových parametrů. Objem presynaptického elementu byl větší, stejně jako délka jeho aktivní zóny. Zvýšil se počet synaptických vezikulů a změnila se jejich distribuce v presynaptickém oddílu. Projevy kindlingu jsou provázeny řadou dalších synaptických změn, např. úbytkem synapsí s neperforovanou synaptickou kontaktní zónou a zvýšením podílu synapsí perforovaných (Geinisman a spol., 1988). Tyto nálezy potvrzují předpokládaný mechanismus zvýšené účinnosti synaptického přenosu, spočívající ve změně dynamiky výdeje neurotransmiteru a současné úrovně aktivace postsynaptického útvaru.

### Neuroplastické změny na úrovni lokálních okruhů

Neuroplastické změny na úrovni lokálních okruhů nastávají např. při změně aferentace. Tak např. při částečné denervaci, ty synapse, které ztrácejí své spojení, pak degenerují, zatímco zbývající nepoškozené vstupy se zmnožují a tvoří nové fungující synapse v místech synapsí ztracených (Parnavelas a spol., 1974). Reaktivní synaptogeneze, stejně jako další projevy vyvolané denervací, nejsou pouze výrazem schopnosti obnovy, ale představují obecnou vlastnost nervové tkáně — schopnost upravit svoji činnost v souladu se změněnými podmínkami. Proto i zvýšení toku signálů v určitých neuronálních okruzích zanechává příslušné paměťové stopy (např. v průběhu učení, specifického tréninku nebo u zvířat žijících v komplexním prostředí). Funkční aktivita vede v některých případech i k doprovodnému zmnožení dendritických trnů a ke změnám jejich morfologických parametrů (Greenough a Volkmar, 1978; Mainen a Sejnowski, 1996; Yuste a Tank, 1996). Přestavba neuronálních okruhů při změnách intenzity zpracovávaného signálu se netýká jen synapsí. Důsledky neuroplastických dějů lze pozorovat v celém receptivním segmentu, tedy i na dendritech. Stavba dendritického stromu bývá považována za velmi stabilní. Zdá se však, že i po ukončení vývoje může některá forma zvýšené stimulace vést v terminálních oblastech dendritů k růstu a větvení (Parnavelas a Uylings, 1980). Takto navozené změny receptivního segmentu mohou mít závažné důsledky v integračních vlastnostech neuronů, a tím i v činnosti příslušných neuronálních okruhů (Barimega, 1995; Koch, 1997).

Také u některých chorobných procesů je předpokládán patogenním mechanismem neuroplastický děj na úrovni neuronálních okruhů. Dramatickým příkladem této "aberrantní plasticity" je novotvorba větví axonů granulórních buněk vrůstajících do molekulární vrstvy dentata v důsledku opakované epileptiformní aktivity (Franck a spol., 1995). Podobný mechanismus by se mohl uplatnit i v případě rekurentní inhibice. Protože zpětné kolaterály mecho- vých vláken tvoří synapse i s dendrity inhibičních GABAergních košičkových buněk, jejich tlumivý efekt by mohl být posílen.

### Neuroplastické děje na multimodulární úrovni

Neuroplastické děje na multimodulární úrovni zabezpečují nové vztahy mezi jednotlivými funkčními oblastmi mozku. Morfogenetickou funkcí má přitom zřejmě přenos a zpracování signálů lokálních spojů. Dokazují to např. studie funkčních a strukturálních odchylek po působení deprivačních podnětů v období vývoje (Greenough a spol., 1976, 1978; Hawrylak a Greenough, 1995; Jacquin a spol., 1995). Důsledky nejsou specifické a i značně odlišné podněty vedou k velmi podobným změnám. Ze skupiny deprivačních podnětů byl nejpodrobněji studován vliv poruch výživy. Je to velmi komplexní podnět, který zpravidla zahrnuje více faktorů, než je pouze nedostatek stavebních, energetických či řídicích látek. Malnutricí navozené změny ve struktuře mozkové tkáně zahrnovaly snížení počtu a délky dendritických větví, zmenšení tloušťky dendritů, snížení počtu dendritických trnů, délky a počtu větví axonů i hustoty synapsí (Bedi a spol., 1980). Elementární funkce nervových buněk (např. práh generalizované elektrické epileptické reakce, maxima výkonů jednotlivých frekvencí EEG spektra) i komplexní integrační funkce mozku (některé parametry učení a paměti) byly rovněž u zvířat vystavených malnutrii

(Nováková, 1966; Pokorný, 1977). To tedy svědčí jak o změnách lokálních, tak celkových vztahů.

Neuronální okruhy jsou snáze upravovány během vývoje a mohou tak reagovat např. na různé modalities sensorických vstupů. Některé oblasti mozkové kůry se tak mohou více méně trvale "nadalit" na přenos a analýzu určitého typu sensorického signálu. Velmi charakteristicky nastává tato situace v období vývoje zrakové kůry. Experimentální studie vývoje oční dominance tak jen potvrzují klinická pozorování mechanismu vzniku dominance. Vizualní deprivace nebo restrikce zrakových podnětů (např. sešitím víček jednoho oka novorozenců koťat (Hubel a Wiesel, 1976) vedla k poklesu účinnosti přenosu signálů na deprivované straně. Aktivační účinek signálů z deprivovaného oka na neurony zrakové kůry byl mnohem menší než z oka stimulovaného. Většina neuronů zrakové tak preferovala signály z otevřeného oka (dominantní postavení tohoto oka). Mechanismus vzniku oční dominance je podle obecných předpokladů založen na změnách intracelulárního  $Ca^{2+}$  (zvýšení koncentrace  $Ca^{2+}$  u stimulovaných neuronů), ke kterému dochází prostřednictvím aktivace NMDA receptorů. Obdobné funkční důsledky sensorické deprivace byly prokázány i ve sluchovém analyzátoru (Shirane a Harrison, 1991).

### Ovlivnění neuroplasticity

Zřetelný regenerační potenciál neuronů CNS — zejména kmenové nervové buňky (Price, 1995) — je výrazně ovlivňován vlastnostmi vnitřního prostředí mozkové tkáně. Plasticita neuronů je přitom zřejmě ovlivňována dvěma způsoby (tab. 7): aktivní nervové buňky, neurony i glie, produkují signály, které udržují funkční vztahy k nervové tkáni a pravděpodobně podporují její diferenciaci. Existují však zřejmě i látky s inhibičním účinkem, které neuroplastické děje blokují. Tyto signály mají zřejmě jak charakter impulzů, tak i humorálních látek. V druhém případě mohou být látky uvolňovány do extracelulární matrix, mohou ovlivnit povrchy neuronů, případně vstupovat do jejich mikroprostředí.

Za vývoje, při přerušení neuronových výběžků, případně při dalších patologických procesech se mohou příznivě uplatňovat různé faktory. Látkou, která má jak trofické účinky na nervové spoje, tak stimuluje růst axonů a uplatňuje se při růstu a diferenciaci nervové tkáně za vývoje i poškození je *Nerve Growth Factor* (NGF) (Levi-Montalcini, 1951) a další analogické působky. Tyto látky mají jak trofické účinky, tj. ovlivňují "údržbu" nervových spojů, tak stimuluje růst axonů a uplatňují se při růstu a diferenciaci nervové tkáně, nebo při pokusech o její reparaci po poškození. Řídí aktivitu  $Na^+-K^+-ATP$ ázové membránové pumpy a tím všechny buněčné děje, které závisí na intracelulární hladině  $Na^+$  a  $K^+$ , nebo na jejich transmembránovém gradientu, včetně řízení buněčného růstu a procesy obnovy. Patří sem např. *Ciliary Neurotrophic Factor* (CNTF) působící hlavně na cholinergní neurony ciliárního ganglia, *Ganglionic Neurotrophic Factor* (GNTF) působící na neurony sympatických ganglií, *Polyornithine-binding Neurite Promoting Factor* (PNPF) působící na míšní neurony *Spinal Neurotrophic Factor* (SNTF) mající za cílovou tkáň jak kosterní sval, tak gliové buňky, periferního i centrálního nervstva (Varon a Adler, 1981).

Neuroplastické procesy, spočívající na tvorbě a obnově jemné struktury nervové tkáně, závisí na přiměřeném přísunu stavebního materiálu, tvořeného v těle nervové buňky a přenášeného axonálním prouděním k místům novotvorby — k růstovým vrcholům.

Kterákoliv látka, která aktivuje anabolické děje v somatu neuronu, nebo která udržuje, případně zvyšuje růst axonů, může být proto označena jako *Neurite-Promoting Factor* (NPF) (Varon a Adler, 1981).

Jedním z hlavních činitelů, které určují využití neuroplasticity, je tedy zřejmě aktuální stav vnitřního prostředí CNS, sloužící k zachování nebo obnově funkční a strukturní integrity.

Přitom se zdá, že růst, reakce, adaptace i reparace jsou součástí jediného společného mechanismu, který se řídí jednotnými principy a využívá i stejné signály a faktory.\*

## Literatura

**Alcon D.L.:** Calcium-mediated reduction of ionic currents: a biophysical memory trace. *Science*, 226, 1984, s. 1037–1045.

**Barimega M.:** Dendrites shed their dull image. *Science*, 287, 1995, s. 200–201.

**Bedi K.S., Thomas Y.M., Davies C.A., Dobbing, J.:** Synapse-to-neuron ratios of the frontal and cerebellar cortex of 30-day-old and adult rats undernourished during early postnatal life. *J. Comp. Neurol.*, 193, 1980, s. 49–62.

**Ben Ari Y., Rovira C., Gaiarsa J.L., Corradetti R., Robain O., Cherubini E.:** GABAergic mechanisms in the CA3 hippocampal region during early postnatal life. *Prog. Brain Res.*, 83, 1990, s. 313–321.

**Björklund A., Stenevi U.:** Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system. *Physiol. Rev.*, 59, 1981, s. 62–100.

**Bliss T.V.P., Collingridge G.L.:** A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 1993, s. 31–39.

**Cavazos J.E., Das I., Sutula T.P.:** Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J. Neurosci.*, 14, 1994, č. 5, s. 3106–3121.

**Connor J.R., Diamond M.C., Connor J.A., Johnson R.E.:** A Golgi study of dendritic morphology of the occipital cortex of socially reared aged rats. *Exp. Neurol.*, 73, 1981, s. 525–538.

**Denenberg V.H.:** An attempt to isolate critical periods of development in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 55, 1962, s. 813–815.

**Dobbing J.:** Vulnerable periods in developing brain. S. 287–316. In: Davison A.N., Dobbing J. (Eds.): *Applied Neurochemistry*. Oxford, Blackwell 1968.

**Franck J.A., Pokorný J., Kunkel D.D., Schwartzkroin P.A.:** Physiological and morphologic characteristics of granule cell circuitry in human epileptic hippocampus. *Epilepsia*, 36, 1995, č. 6, s. 543–558.

**Fraňková S.:** External environment factor modifying effect of early protein-calorie malnutrition. *Act. Nerv. Super.*, 19, 1977, s. 133.

**Geinisman Y., Morrell F., deToledo-Morrell L.:** Remodeling of synaptic architecture during hippocampal “kindling”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 1988, s. 3260–3264.

**Greenough W.T., Volkmar F.R.:** Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. *Exp. Neurol.*, 40, 1978, s. 491–504.

**Greenough W.T., Fass B., DeVoogd T.J.:** The influence of experience on recovery following brain damage in rodents: Hypotheses based on deve-

lopment research. S. 10–50. In: Walsh R.N., Greenough W.T. (Eds.): *Environments as Therapy for Brain Dysfunction*. New York, Plenum Press 1976.

**Grover L.M., Teyler T.J.:** Two components of long-term potentiation induced by different patterns of afferent activation. *Nature*, 347, 1990, s. 477–479.

**Harris K.M., Jensen F.E., Tsao B.:** Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J. Neurosci.*, 12, 1992, č. 7, s. 2685–2705.

**Hawrylak N., Greenough W.T.:** Monocular deprivation alters the morphology of glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytes in the rat visual cortex. *Brain Res.*, 683, 1995, č. 2, s. 187–199.

**Hubel D.H., Wiesel T.N.:** The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.*, 206, 1976, s. 419–436.

**Jacquin M.F., Rhoades R.W., Klein B.G.:** Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpositus. XI. Effects of chronic whisker trimming from birth. *J. Comp. Neurol.*, 356, 1995, č. 2, s. 200–224.

**Koch Ch.:** Computation and the single neuron. *Nature*, 385, 1997, s. 207–210.

**Křeček J.:** The theory of critical developmental periods and postnatal development of endocrine functions. S. 233–248. In: Tobach E., Aronson L.R., Shaw E. (Eds.): *The Biology of Development*. New York, Academic Press 1971.

**Langmeier M., Mareš J., Fischer J.:** Number of synaptic vesicles in rat cortex immediately after cessation of the self-sustained after-discharge during kindling. *Epilepsia*, 24, 1983, s. 616.

**Levi-Montalcini R., Hamburger V.:** Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J. exp. Zool.*, 116, 1951, s. 321–361.

**Lisman J.E., Harris K.M.:** Quantal analysis and synaptic anatomy-integrating two views of hippocampal plasticity. *Trends Neurosci.*, 16, 1993, č. 4, s. 141–147.

**Mainen Z.F., Sejnowski T.J.:** Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature*, 382, 1996, s. 363–366.

**Mareš J., Mareš P., Trojan S., Langmeier M.:** Cortical self-sustained afterdischarges in the rat. *Monographia 104. Praha, Acta Univ. Carol. Med.* 1981.

**Nováková V.:** The effect of starvation and thirst in early ontogeny in higher nervous activity in adult rats. *Activ. Nerv. Super.*, 8, 1966, s. 36–38.

**Nováková V.:** Time of weaning: its effect on the rat brain. *Praha, Academia* 1976, s. 7–11.

**Parnavelas J.G., Lynch G., Brecha N., Cotman C.W., Globus A.:** Spine loss and regrowth in hippocampus following deafferentation. *Nature (London)*, 248, 1974, s. 71–73.

**Parnavelas J.G., Uylings H.B.M.:** The growth of nonpyramidal neurons in the visual cortex of the rat: A morphometric study. *Brain Res.*, 193, 1980, s. 337–382.

**Patel S.N., Rose S.P.R., Stewart M.G.:** Training induced dendritic spine density changes are specifically related to memory formation processes in the chick *Gallus domesticus*. *Brain Res.*, 463, 1988, s. 168–173.

\*Podporováno granty IGA MZ 3754-3, IGA UK 207/95.

**Pavlík A., Jelínek R.:** Effects of cycloheximide administered to rats in early postnatal life: Correlation of brain changes with behavior in adulthood. *Brain Res.*, 167, 1979, s. 200—205.

**Pokorný J.:** Důsledky potravní deprivace během postnatálního vývoje v bioelektrické aktivitě mozku krysy. *Čas. Lék. čes.*, 116, 1977, s. 757—761.

**Price J.:** Neural development. *Brain stems. Curr Biol.*, 5, 1995, č. 3, s. 232-234.

**Represa A., Jorquera I., Le Gal La Salle G., Ben Ari Y.:** Epilepsy induced collateral sprouting of hippocampal mossy fibers: does it induce the development of ectopic synapses with granule cell dendrites? *Hippocampus*, 3, 1993, č. 3, s. 257—268.

**Rodier P.M.:** Vulnerable periods and processes during central nervous system development. *Environ. Health Perspect.*, 102, 1994, Suppl. 2, s. 121

**Scott J.P.:** Critical periods in behavioral development. *Science*, 138, 1962, s. 949—951.

**Shirane M., Harrison R.V.:** The effects of long and short term profound deafness on the responses of inferior colliculus to electrical stimulation of the cochlea. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1991, Suppl. 489, s. 32.

**Schuster T., Krug M., Plaschke M., Schulz E., Wenzel J.:** Ultrastructural changes in neurons and synapses of the dentate area following long-term potentiation — a morphometric study. S. 115—118. In: Matthies H. (Ed.): *Learning and Memory*. Oxford, Pergamon Press 1986.

**Stockard C.R.:** Developmental rate and structural expression: An experimental study of twins, “double monsters” and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Amer. Anat.*, 28, 1921, s. 115—263.

**Šterc J., Křeček J., Pokorný J.:** The effect of premature weaning and lesions of the lateral hypothalamus on salt intake in male rats. *Physiol. bohemoslov.*, 22, 1973, s. 439—440.

**Trojan S.:** Adaptation of the central nervous system to oxygen deficiency during ontogenesis. *Monographia 85. Praha, Acta Univ. Carol. Med.* 1978.

**Varon S., Adler R.:** Trophic and specifying factors directed to neuronal cells. *Adv. Cell. Neurobiol.*, 2, 1981, s. 115—163.

**Yuste R., Tank D.W.:** Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal. *Neuron*, 16, 1996, č. 4, s. 701—716.

Do redakcie došlo 2.7.1997.

---

## PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

---

Rudolf Slunský: **Tromboembolie v operačních oborech.** Grada Avicenum 1997, 282 s., 39 obr., 21 tab, cena 416 Sk.

Slovenskej lekárskej obci je známy prof. Slunský najmä svojimi vedeckými prácami o tromboplastickej aktivite plodovej vody a placentárnych extraktov, experimentálnej embólii plodovou vodou, vnútrocievných trombotických zmenách pri hysterektómii a prevencii tromboembolickej choroby. Každoročne sa tiež vypisuje „Slunského cena“ pre mladých gynekológov z ČR a SR.

Knižka, ktorá sa nám v týchto dňoch dostala do rúk, je odpovedou na skutočnosť, že pooperačné tromboembolické komplikácie aj u nás stále patria medzi časté príčiny úmrtia pacientov. Ide o komplexný problém. Autor zvolil prístup k jeho riešeniu cez priezor operujúceho gynekológa a pôrodnika. Práve z tohto po-

hľadu dokázal využiť svoje bohaté praktické, teoretické a experimentálne skúsenosti na to, aby predložil zovšeobecňujúci koncept riešenia obávaných hemokoagulačných komplikácií nielen vo svojom odbore, ale vo všeobecnosti. Treba poznamenať, že práve tu vidíme prínos autora, ktorý nezostal v rovine literárneho prehľadu. Využil svoje skúsenosti z experimentálnej práce, aby hľadal podklady pre praktické riešenia otázok liečby a prevencie tromboembolickej choroby. Kniha je napísaná na vysokej odbornej úrovni, je napísaná jasne a koncízne. Sme presvedčení, že lekári všetkých odborov - osobitne gynekológovia a pôrodníci - ocenia snahu Vydavateľstva Grada, ktoré túto cennú publikáciu zaradilo do svojho edičného plánu a v krátkom čase pripravilo knihu aj pre našich lekárov.

*M. Bernadič*