

MAŁGORZATA GUT

*Pracownia Psychofizjologii  
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN  
Pasteura 3, 02-093 Warszawa  
e-mail: m.gut@nencki.gov.pl*

## ZMIANY PLASTYCZNE W ZDROWYM I CHORYM MÓZGU

Plastyczność neuronalna to zdolność komórek nerwowych do ulegania trwałym zmianom pod wpływem działania bodźców zewnętrznych. Wśród przejawów neuroplastyczności można wymienić: plastyczność rozwojową, pouszkodzeniową (kompensacyjną), wywołaną wzmożonym doświadczeniem czuciowym lub ruchowym oraz plastyczność związaną z pamięcią i uczeniem się. To immanentna właściwość systemu nerwowego, zachowywana przez całe życie. Właściwie niemożliwym jest zrozumienie normalnych funkcji psychicznych oraz objawów, konsekwencji uszkodzeń mózgu bez zrozumienia i odwoływania się do mechanizmów neuroplastyczności. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) nie jest tak niezmienną w swym funkcjonowaniu strukturą, jak niegdyś sądzono. Do lat 80. ubiegłego stulecia dominował pogląd o braku zdolności dojrzałego OUN do reorganizacji funkcjonalnej wskutek uszkodzenia czy stymulacji ruchowo-czuciowej. Przez długi czas badania sugerowały wnioski idące w kierunku ścisłego wiązania określo-

nego obszaru w mózgu z przypisaną mu „na stałe” funkcją, a więc traktowania mózgowia jako tworu mało dynamicznego. Największy przełom nastąpił w dużej mierze dzięki wynalezieniu, a następnie upowszechnieniu współczesnych metod neurofizjologicznych. Wdrożenie ich do badań mózgu pozwoliło między innymi odejść od bazowania jedynie na obserwacjach klinicznych i sekcjach *post mortem*, na rzecz obserwacji mózgowia żywego człowieka. Ponadto możliwe stało się również badanie mózgu zdrowych osób oraz śledzenie zmian zachodzących w OUN u pacjentów poddawanych różnym formom leczenia czy rehabilitacji. Stworzyło to szansę przyjrzenia się na bieżąco pracy mózgu zarówno zdrowego, jak i uszkodzonego oraz wnioskowania o roli, jaką odgrywają zmiany zachodzące w określonym czasie.

Wpływy, jakim podlega mózg, prowadzą do reorganizacji, które mogą się przejawiać na poziomie zachowania, anatomii oraz fizjologii, jak również można je rejestrować na poziomie komórkowym i molekularnym.

## NEUROPLASTYCZNOŚĆ ROZWOJOWA

Rozwijający się mózg wykazuje największy potencjał do ulegania zmianom plastycznym. W okresie rozwoju nawet znaczne uszkodzenia mózgu mogą ulec naprawie, a wyspecjalizowane obszary korowe

czy podkorowe mogą zmienić swoją normalną funkcję. Dwa najważniejsze modele eksperymentalne tej formy plastyczności to plastyczność kolumn dominacji ocznej<sup>1</sup> u kotów i małp oraz plastyczność pola barył-

<sup>1</sup>Kolumny dominacji ocznej – segmenty kory mózgowej rozciągające się przez całą grubość kory wzrokowej. Kolumny zdominowane przez jedno lub drugie oko (odpowiadające silniej na pobudzenie z jednego oka) są ustawione naprzemiennie, tak że kolumny reprezentujące tę samą okolicę pola widzenia, poprzez jedno lub drugie oko, znajdują się obok siebie.

kowego<sup>2</sup> w korze somatosensorycznej gryzoni.

Eksperymenty na gryzoniach zademonstrowały efekty różnego rodzaju uszkodzeń czy innych obwodowych manipulacji na organizację kory baryłkowej oraz wzgórzowo-korowych zakończeń w reprezentacjach wibrysów w korze somatosensorycznej (SI) (KAAS i współaut. 1983). U młodych szczurów, po usunięciu jednego lub dwóch, nie sąsiadujących ze sobą, rzędów wibrysów, obszary kory związane funkcjonalnie z uszkodzonymi rzędami, są aktywowane poprzez stymulację z nienaruszonych rzędów oraz z sierści otaczającej usunięte wibrisy. Badania nad skutkami uszkodzenia wszystkich pęczeryzków włosowych wibrysów u szczurów i myszy w okresie neonatalnym pokazały wręcz, że neurony w regionie kory normalnie odbierającym stymulację z wibrysów, po operacji mogą być pobudzone przez bodźce dotykowe w obrębie takich obszarów skóry jak nos czy górna warga. Potwierdziły to także badania anatomiczne. Wiadomo, że takie zmiany morfologiczne mogą następować bardzo szybko oraz, że są one obserwowane już kilka dni po uszkodzeniu. Dowiedziano jednak również, że główne zmiany anatomiczne można wywołać tylko podczas okresu największej podatności na zmiany, który to okres kończy się przed upływem pierwszego tygodnia po urodzeniu. Na przykład jeśli 1-4 dni po urodzeniu usunie się myszy wszystkie wibrisy wraz z unerwiającymi je zakończeniami nerwowymi, to nie wykształci się normalna reprezentacja tych wibrys w korze mózgowej (czyli pole baryłkowe). Natomiast po upływie 4 dni, czyli okresu krytycznego dla tej formy plastyczności, reprezentacje w korze baryłkowej powstają normalnie.

Z kolei badania nad plastycznością kolumn dominacji ocznej pokazały, że zamknięcie jednego oka nawet na kilka godzin powoduje, że oko otwarte pobudza więcej komórek niż w sytuacji normalnej stymulacji wzrokowej z obu gałek ocznych. W wyniku rywalizacji pomiędzy aksonami ze wzgórz o możliwość utworzenia sprawnych synaps na komórkach kory wzrokowej, rozgałęzienia końcowe aksonów komórek ciała kolankowatego bocznego<sup>3</sup> z informacją z zamkniętego

oka obkurczają się, a na ich miejsce wrastają aksony z otwartego oka. Po miesiącu deprywacji, komórki kory wzrokowej, mimo odsłonięcia oka, nie reagują na bodźce prezentowane do zasłoniętej dotychczas gałki ocznej. Co ważne, efekt taki można łatwo wywołać u kotów w wieku od 4 do 12 tygodni, lecz nie u zwierząt dorosłych (PERKEL i LEVAY 1984). Są również prace pokazujące, że u kotów i myszy deprywowanych wzrokowo od urodzenia dochodzi do rozrostu zarówno wibrysów, jak i ich reprezentacji w somatosensorycznym polu baryłkowym (RAUSCHECKER i współaut. 1992). Wiadomo też, że u kotów oślepionych zaraz po urodzeniu, stymulacja słuchowa wywołuje odpowiedź neuronalną w obszarach normalnie odpowiedzialnych za obróbkę bodźców wzrokowych (KORTE i RAUSCHECKER 1993, RAUSCHECKER i KORTE 1993).

Różnice między plastycznością młodocianego i dojrzałego OUN uwidoczniły także badania nad wpływem uszkodzeń nerwów obwodowych i amputacji palców na organizację mózgu u młodych *vs.* dorosłych zwierząt (KAAS i współaut. 1983).

Przyczyn dużej zdolności do zmiany normalnego schematu połączeń w młodym mózgu upatruje się między innymi w wielkiej labilności cytoszkieletu występującej w tym okresie, połączonej ze zdolnością do wzrostu i rozgałęziania się aksonów i dendrytów. Te nowe połączenia są łatwo modyfikowalne, co jest zależne od aktywacji dróg nerwowych przez napływające z otoczenia bodźce. W układzie nerwowym własności neuronu determinowane są nie tylko przez syntetyzowane przez niego białka i wydzielane neuroprzekazniki, ale też przez jego położenie i efektywne połączenia, jakie tworzy z innymi neuronami. Zatem dużą rolę w plastyczności OUN przypisuje się aktywności funkcjonalnej w czasie rozwoju. Aby utworzyć odpowiednie połączenia, neurony muszą wysyłać swe aksony we właściwym kierunku. Może to być zaprogramowane genetycznie lub też pewne substancje chemotropowe mogą przyciągać rosnące aksony. Ich wydzielanie i synteza mogą jednak w pewnych okresach rozwoju być regulowane przez aktywność elektryczną neuronów. Aby nowopowstające połączenie

<sup>2</sup>Kora baryłkowa (= pole baryłkowe) to obszar kory mózgowej obejmujący czuciowe reprezentacje poszczególnych wibrysów myszy lub szczura, podzielony na tzw. baryłki odpowiadające poszczególnym wibrysom (każda baryłka odbiera informacje czuciowe z określonej wibrisy).

<sup>3</sup>Struktura wzgórz, będąca istotnym elementem drogi wzrokowej, do której dociera większość włókien nerwowych komórek zwojowych siatkówki oraz wysyłająca dalej projekcje do kory wzrokowej

między neuronami przetrwało, konieczne jest więc, aby było aktywne funkcjonalnie. W początkowej fazie rozwoju układu nerwowego występuje nadmiar neuronów, aksonów, synaps i receptorów neurotransmiterów. Ostateczna struktura połączeń neuronalnych jest efektem eliminacji nieaktywnych lub mało

aktywnych połączeń z tego nadmiaru. Zatem oprócz czynników genetycznych, również elektryczna aktywność czynnościowa neuronów i poszukiwanie w ich otoczeniu innych włókien o podobnych wzorcach wyładowań jest sprawą kluczową w tworzeniu połączeń neuronalnych.

#### ZMIANY KOMPENSACYJNE PO USZKODZENIACH OUN

Jeszcze na początku lat 80. XX w. większość badaczy układu nerwowego uważała, że po zakończeniu okresu krytycznego, odpowiedzialnego za zachodzenie zmian rozwojowych, własności połączeń nerwowych są ustalone, niezmiennie. Już wtedy jednak coraz większa liczba prac eksperymentalnych dowodziła, że np. eliminacja wejścia zmysłowego może powodować zmiany neuroplastyczne w dorosłej korze mózgowej. Utrwalony pogląd o stałości struktury i funkcji dojrzałego układu nerwowego utrudniał akceptację danych przeczących tej stałości, pochodzących z eksperymentów na zwierzętach oraz obserwacji dotyczących spontanicznych zmian plastycznych u pacjentów z urazami mózgu. Niektórzy badacze do dziś obstają przy poglądzie o niezmienności dorosłego OUN. Mimo to, przekonanie o zadziwiających zdolnościach dojrzałego układu nerwowego do ulegania funkcjonalnej reorganizacji zdobyło wielu zwolenników. Przekonują o tym wyniki licznych badań nad skutkami amputacji kończyn, badań z udziałem ludzi niewidomych, jak również eksperymenty nad wpływem przecięcia nerwów obwodowych i lezji ośrodkowych na zmiany w topografii mózgu.

Podobnie jak w przypadku plastyczności rozwojowej, również w tym nurcie badań

podkreśla się znaczenie funkcjonalności określonych połączeń neuronalnych oraz wpływu specyficznej stymulacji (lub jej braku) na przebieg procesów neuroplastycznych. W literaturze przedmiotu można się spotkać z określającym tę zależność angielskim terminem „use-dependent plasticity”. Taka plastyczność „zależna od używania” obserwowana jest zarówno w badaniach klinicznych, jak i w eksperymentach nad wpływem treningu czuciowo-ruchowego na funkcjonowanie mózgu zdrowych ludzi.

To, co bardzo długo pozostawało zagadką z powodu braku odpowiednich metod, sprowadzało się do pytania, co dzieje się z obszarem mózgu, który z jakichś przyczyn nagle staje się niereaktywny? Z sytuacją taką mamy do czynienia wtedy, gdy rejon kory mózgowej kontrolujący określoną funkcję, przestaje odbierać normalną stymulację i traci swoją pierwotną rolę. Zadawano sobie pytanie, czy taki obszar kory już na zawsze pozostaje „nieczynny” i bezużyteczny, czy też zaczyna pełnić funkcję odmienną od tej, którą wypełnia u człowieka zdrowego. Badano też problem niejako odwrotny: jak zmienia się organizacja mózgu pod wpływem zwiększonej stymulacji, np. doświadczenia ruchowego lub czuciowego?

#### PRZEMAPOWANIE MÓZGU PO AMPUTACJI

Już w latach 70. obserwowano u dorosłych zwierząt zmiany plastyczne w topografii kory czuciowej zarówno w wyniku przecięcia nerwów przesyłających impulsy z określonych pól recepcyjnych skóry, jak również w rezultacie czasowego i odwracalnego znieczulenia nerwów czy też amputacji kończyny. Wszystkie prace prowadzone w tym nurcie pokazały, że po uszkodzeniu deprywowane obszary korowych map somatotopowych nie pozostają całkowicie „milczące”, lecz mogą być aktywowane przez bodźce so-

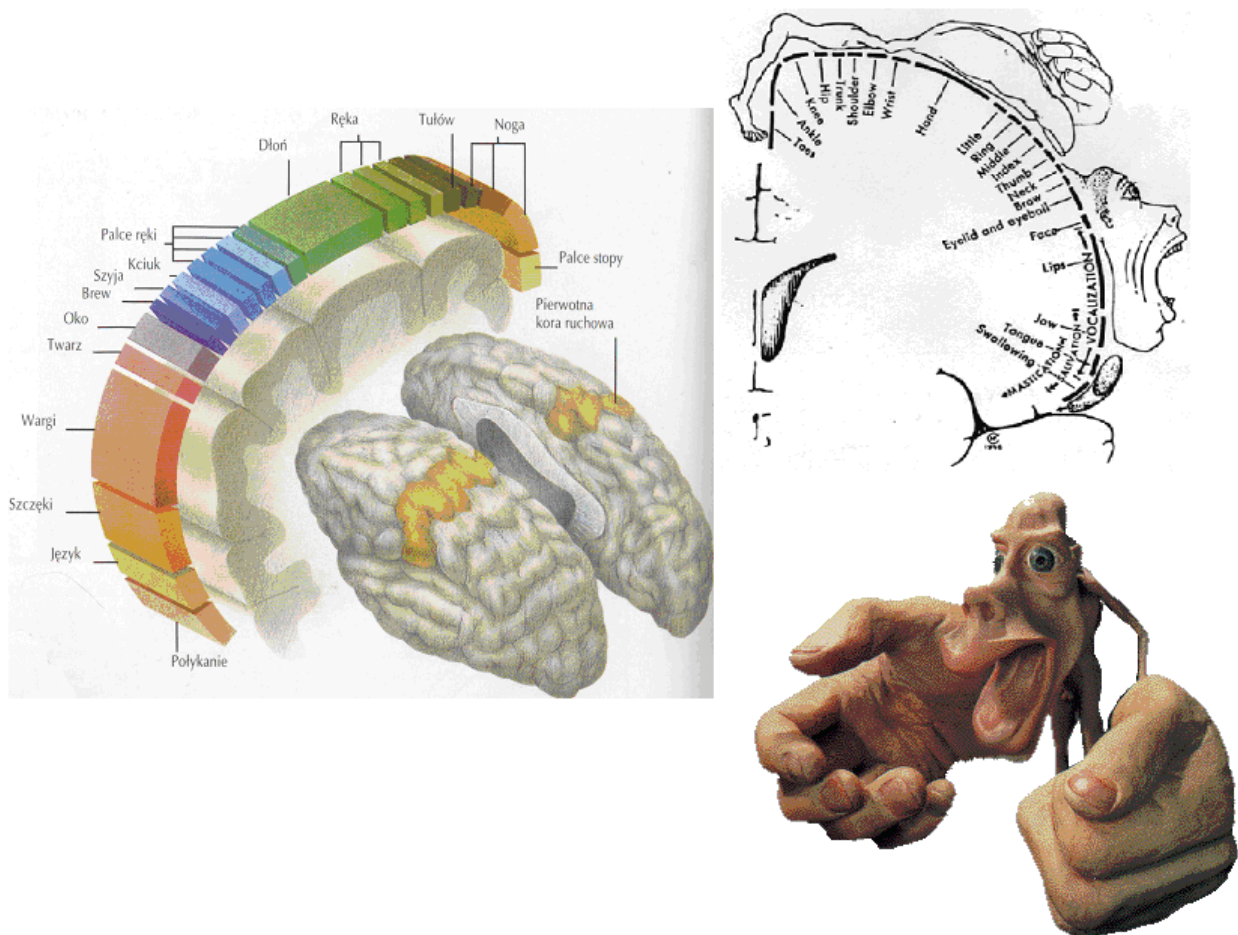
matosensoryczne pochodzące spoza miejsca uszkodzenia (KAAS 1991).

Z badań przeprowadzonych przy użyciu współczesnych metod badania mózgu, pochodzą wyniki świadczące o reorganizacji funkcjonalnej zachodzącej w ludzkim mózgu po utracie kończyny (RAMACHANDRAN i BLAKESLEE 1998). Pokazały one np., że reprezentacje sąsiednich (pozostawionych) części ciała powiększają swoje rozmiary kosztem obszaru uprzednio zajmowanego przez części amputowane. Można więc powiedzieć, że w takiej

sytuacji mamy do czynienia z somatotopową ekspansją obszarów zawiadujących odbiorem bodźców z pozostałych sąsiednich obszarów skóry.

Rezultaty tych badań poruszyły wiele interesujących wątków badawczych, związanych z organizacją funkcjonalną mózgu poddane go tak dramatycznej deprywacji. Jeśli chodzi o zmiany w funkcjonalnej topografii pierwszorzędowej kory ruchowej (MI), to wiadomo np., że skurcze mięśni proksymalnych do miejsca amputacji mogą być wywołane pobudzeniem znacznie większego obszaru MI niż w przypadku analogicznych mięśni w zdrowej kończynie. Również obszar SI, który

aktywuje się podczas poruszania części kończyny pozostałej ponad kikutom, jest większy od obszaru pobudzanego podczas analogicznych ruchów zdrowej części ręki. A zatem, w wyniku utraty części kończyny, reprezentacje pozostałych po amputacji mięśni rozszerzają się na obszary uprzednio zajmowane przez reprezentację utraconej części ciała. W dodatku, jak widać, takie zmiany w topografii korowej dotyczą zarówno ruchowego, jak i czuciowego tzw. *homunculusa* (Ryc. 1). Badania elektrofizjologiczne nad topografią kory somatosensorycznej pokazały, że reprezentacje poszczególnych obszarów twarzy w korze SI u osób po amputacji górnej kończy-



Ryc. 1. Kora ruchowa to obszar skąd wysyłane impulsy nerwowe decydują o skurczu poszczególnych grup mięśni, a więc o ruchu określonych części ciała.

Podzielona jest na części odpowiedzialne za ruchy konkretnych kończyn, części twarzy czy tułowia. Są to funkcjonalne reprezentacje części ciała czyli ich mózgowie odpowiedniki w mózgu. Na podstawie wielkości tych reprezentacji stworzono mózgowie odwzorowanie całego ciała nazywane homunculem (*homunculus*, z łac: człowieczek). Leży on wzdłuż kory ruchowej (w korze czuciowej mamy podobnego człowieczka) związując głową w dół, a stopy trzymając na czubku naszej głowy. Skąd jego karykaturalne kształty? Mózg potrzebuje większych obszarów do wykonywania ruchów złożonych, wymagających precyzji. Badania nad plastycznością pokazują, że w skutek intensywnego używania lub bezruchu określonych mięśni ich mózgowie reprezentacje zmieniają swoją wielkość.

ny przesuwają się o około 1,5 cm w kierunku obszaru, który w normalnych warunkach otrzymuje wejścia z nieistniejących po amputacji nerwów obsługujących rękę i palec. Wynika to z faktu, że pewne części twarzy oraz ręki *homunculusa* leżą w bliskim sąsiedztwie na powierzchni kory.

Badania z udziałem ludzi mają tę dodatkową przewagę nad eksperymentami na zwierzętach, że możliwe jest również śledzenie pooperacyjnych zmian dotyczących trafności lokalizacji stymulacji dotykowej. Fakt ten wykorzystano właśnie przy okazji badań osób po amputacjach. Kiedy wykazano, że korowe reprezentacje czuciowe i ruchowe ulegają reorganizacji w wyniku utraty kończyny, zbadano także na ile doznania badanych towarzyszące określonej stymulacji współwystępują ze zmienionym wzorcem topografii czuciowej w korze mózgowej. Badania w tym nurcie zostały sprowokowane relacjami pacjentów na temat wrażeń sensorycznych, również bólowych, w nieistniejącej kończynie. Wrażenia takie nazwano fantomowymi, podobnie jak utracone, lecz odczuwane kończyny. Problem kończyn i doznań fantomowych jest tak złożony i trudny do wyjaśnienia, że do dziś nie udało się jednoznacznie rozwikłać kwestii ich pochodzenia. U wielu pacjentów stwierdzono, że już niespełna 24 godziny po amputacji ramienia, dotykanie pewnych części twarzy po stronie ipsilateralnej (leżącej tożstronnie) do amputacji jest odbierane jako bodziec dotykowy w nieistniejącym fantomie (BORSOOK i współaut. 1998). Co więcej, są oni w stanie bardzo precyzyjnie określić miejsce stymulacji na nieistniejącej kończynie. Wszystko to jest oczywiście zgodne z powyżej opisanymi wynikami świadczącymi o aktywowaniu reprezentacji ręki przez stymulację innych części ciała (nie wyłączając twarzy). A zatem somatotopowa reprezentacja fantomowej kończyny w korze czuciowej aktywowana jest przez stymulację podbródka czy policzka, ponieważ z nieistniejącej

kończyny nie jest w stanie już odbierać impulsacji. Są również doniesienia pokazujące, że rozmiar reorganizacji korowej powstałej po amputacji, jest pozytywnie skorelowany z intensywnością wrażeń fantomowych (RAMACHANDRAN i BLAKESLEE 1998). Innym ciekawym wątkiem w badaniach z udziałem osób pozbawionych kończyn, jest porównywanie funkcjonowania mózgow ludzi z wrodzonym brakiem kończyny oraz takich, którzy stracili ją już po urodzeniu. Badania te ujawniły między innymi, że magnetyczna stymulacja odpowiedniego fragmentu kory ruchowej wywołuje wrażenie ruchu nieistniejącej dłoni lub poszczególnych jej palców, jednak tylko u pacjentów doświadczonych utratą ręki już po urodzeniu, gdyż wrażeń takich nie relacjonowały osoby z wrodzonym brakiem kończyny (KEW i współaut. 1994). Inne badania pokazały, że o ile w obu grupach osób pozbawionych kończyn ruchy ramienia są związane ze wzrostem przepływu krwi w kontralateralnych (leżących przeciwległe) SI i MI, o tyle u pacjentów po amputacji wzrost ten jest obserwowany w większym obszarze i ma większe natężenie w odpowiednim rejonie kory przeciwległym do nieobecnej kończyny. Zaobserwowano jeszcze jedną różnicę między tymi dwiema grupami badanych. Nietypowa podwyższona aktywność w SI i MI kontralateralnych do brakującej kończyny charakteryzowała również ruchy zdrowej ręki, ale też tylko u osób po amputacji. Nie zaobserwowano żadnych nietypowych odpowiedzi kory, podczas ruchów zdrowej kończyny u pacjentów z wrodzonym brakiem (drugiej) ręki (KEW i współaut. 1994). To przywołuje pytanie o przyczynę tych różnic. Nie jest jasne, czy pacjent rodzi się z bezrękim *homunculesem* czy też *homunculus* „traci” tę rękę w ciągu życia pacjenta? Wyniki badań sugerują odmienne mechanizmy rządzące generowaniem zmian plastycznych u tych dwóch grup. Źródło różnic w mechanizmach czeka jednak na swego odkrywcę.

#### WIDZIEĆ DOTYKIEM

Niemożliwość używania części ciała może mieć związek również z utratą jednego ze zmysłów. Także i w tym przypadku brak impulsacji z narządu do odpowiedniego obszaru kory sensorycznej skutkuje przeorganizowaniem funkcjonalnym mózgu. Panuje powszechny pogląd, potwierdzony naukowo, że

niewidomi kosztem wzroku mają wyostrzone pozostałe zmysły. Mimo iż wcale nie otrzymują więcej informacji zmysłowej pozostałych modalności, to niezaprzeczalnie radzą sobie lepiej z jej obróbką niż każdy widzący. Pomimo dopływu normalnej ilości stymulacji słuchowej czy dotykowej, w mózgu ludzi

pozbawionych wzroku, dokonuje się reorganizacja powiązana z większą wrażliwością na bodźce tych modalności oraz większą sprawnością w ich obróbce. Faktycznie jednak nie jest jasne, co jest przyczyną a co skutkiem. Innymi słowy nie wiadomo, czy zmiany plastyczne powstają w rezultacie przykładania większej wagi do bodźców dotykowych bądź polegania na świecie złożonym z dźwięków, czy też większa wrażliwość na informację somatosensoryczną i słuchową jest wynikiem jakiejś szczególnej organizacji funkcjonalnej mózgu. Faktem niewątpliwie jest, że bazowanie na wyczulonych pozostałych zmysłach jest dla niewidomych niezbędne do ich interakcji ze środowiskiem, ponieważ są oni zmuszeni polegać na innej informacji niż wzrokowa.

Odzwierciedleniem tych zdolności są zmiany w organizacji kory mózgowej. Po pierwsze, kora słuchowa powiększa swoje rozmiary kosztem innych obszarów (ELBERT i współaut. 2002). Ponadto, neuroobrazowanie mózgu ujawniło, że kora wzrokowa niewidomych jest aktywowana przez zmiany dźwięków, jeżeli zadanie polega na detekcji tych zmian (KUJALA i współaut. 2000). Zademonstrowano w ten sposób, że modalnie specyficzne obszary kory całkowicie deprywowane od swej normalnej stymulacji zaczynają odpowiadać na wejścia innych modalności (np. słuchowej). Obrazowo mówiąc, „bezczynna” kora wzrokowa zaczyna przejmować funkcje obszarów zawiadujących odbiorem innego typu bodźców. Dla zmian plastycznych zachodzących pomiędzy różnymi modalnościami ukuto powszechny dziś termin „plastyczności międzymodalnej” (ang. cross-modal plasticity). Wiele badań prowadzonych w tym nurcie wykazało, że kora wzrokowa niewidomych jest aktywna również podczas czytania znaków Braille’a (PASCUAL-LEONE i HAMILTON 2001), wypukłych drukowanych liter czy podczas rozpoznawania nic nieznaczących (nonsensownych) układów wypukłych kropek. Eksperymenty prowadzone w ostatnich latach pokazują nawet, że u tej szczególnej populacji obszary wzrokowe aktywują się także poprzez zaangażowanie wyższych funkcji poznawczych, takich jak np. funkcje językowe (RODER i współaut. 2002; AMEDI i współaut. 2003, 2004). Plastyczność międzymodalna mózgu niewidomych idzie też w parze z wyraźną przewagą tej grupy, w porównaniu ze zdrową kontrolą, w obróbce materiału innego niż wzrokowy. Niewidomi, lepiej niż widzący, wykonują zadania polegające na

lokalizacji dźwięków w przestrzeni oraz ich rozróżnianiu (LESSARD i współaut. 1998, LIOTTI i współaut. 1998, RODER i współaut. 1999). Spektakularnym przykładem takiego uwrażliwienia są niewidomi muzycy ze słuchem absolutnym. Lepiej radzą sobie też z zadaniami angażującymi percepcję dotykową (GOLDREICH i KANICS 2003), również z czasową oceną sekwencji takich bodźców.

Podobne prawidłowości dotyczące plastyczności międzymodalnej pokazały także badania z udziałem głuchoniemych (BAVELIER i współaut. 2006). Z badań wynika, że utrata słuchu wiąże się z udziałem kory słuchowej i jej okolic w przetwarzaniu informacji wzrokowej. Głusi ponadto wykazują szybsze czasy reakcji na bodźce wzrokowe w porównaniu z osobami słyszącymi, szczególnie gdy bodziec zlokalizowany jest w peryferycznym polu widzenia. Dane te wspierają hipotezę zgodną, z którą u głuchoniemych dochodzi do rekompensaty utraty jednego zmysłu przez wykształcenie nadzwyczajnych zdolności w obrębie innego. Co ciekawe jednak, w literaturze spotkać się można również z pracami potwierdzającymi koncepcję niejako przeciwną: deprywacja w zakresie jednego zmysłu powoduje słabsze działanie pozostałych (RETTENBACH i współaut. 1999).

Wśród badaczy brak jest zgody co do okresu, w którym takie plastyczne zmiany międzymodalne mogą zachodzić. Większość twierdzi, że plastyczność międzymodalna możliwa jest tylko w młodym, rozwijającym się mózgu. Jednym ze zwolenników tego podejścia jest L. Cohen. Zademonstrował on w swoich badaniach, że czasowa przeczaszkowa stymulacja magnetyczna zastosowana w rejonie kory wzrokowej u niewidomych powoduje błędy w percepcji dotykowej (konkretnie: w rozpoznawaniu znaków Braille’a), podczas gdy analogiczna stymulacja u ludzi zdrowych nie wywołuje takich zaburzeń, lecz upośledza wykonywanie właściwych dla tego obszaru zadań wzrokowych (COHEN i współaut. 1997, 1999). Autor podkreśla jednak istotność tego, w jakim wieku pacjent utracił wzrok. Okazuje się bowiem, że wspomniane błędy w percepcji dotykowej po zastosowaniu stymulacji do kory wzrokowej obecne są jedynie u osób z wrodzoną ślepotą oraz ociemniałych przed 14 rokiem życia. Potwierdziły to zresztą badania przy użyciu neuroobrazowania. Ich wyniki dowodzą, że kora wzrokowa aktywuje się podczas czytania znaków Braille’a tylko u ludzi, którzy utracili wzrok we wczesnych latach życia.

Wnioskuje się na tej podstawie, że plastyczność międzymodalna jest możliwa tylko w pewnym okresie krytycznym, powyżej którego takie zmiany nie zachodzą. Przeciwnicy tego podejścia powołują się na wyniki badań dotyczących zmian plastycznych w obrębie kory potylicznej podczas obróbki bodźców słuchowych i dotykowych, zachodzących niezależnie od momentu utraty wzroku (KUJALA i współaut. 2000).

W dyskusji nad różnicą w sposobie reorganizacji mózgu, zależną od czasu trwania deprywacji, postuluje się istnienie odmiennych mechanizmów rządzących zmianami plastycznymi u tzw. „wczesnych” i „późnych” niewidomych. Badacze zwracają uwagę na podobieństwo w organizacji funkcjonalnej mózgu u osób, które późno straciły wzrok i u zdrowych osób eksperymentalnie deprywo-

wanych od bodźców wzrokowych (PASCUAL-LEONE i współaut. 2005). Uważa się więc, że reorganizacja mózgu, dokonująca się np. po zasłonięciu oczu, związana jest raczej, podobnie jak u „późnych” ociemniałych, jedynie ze zmianami w sile już istniejących połączeń. U ludzi zdrowych, eksperymentalnie deprywowanych wzrokowo, zmiany takie są szybko odwracalne po przywróceniu normalnej stymulacji. Dopiero długotrwała i wcześniej zapoczątkowana ślepotą może prowadzić do ustalenia określonego wzorca funkcjonalnego mózgu poprzez powstanie i utrwalenie zupełnie nowych, trwałych połączeń. Są to zatem zmiany strukturalne, co ważne jednak, będące konsekwencją początkowego wzmocnienia istniejących już wcześniej szlaków neuronalnych.

#### UDAR – NIE WYROK

Liczne już dziś badania nad neuroplastycznością kompensacyjną po uszkodzeniach OUN pokazują, że upośledzona w wyniku operacji, urazu czy wylewu funkcja może częściowo lub całkowicie powrócić. Dzieje się tak, ponieważ często inne struktury korowe lub podkorowe przejmują funkcje okolic uszkodzonych. Co więcej, wokół obszarów dotkniętych udarem oraz w odległych regionach mózgu, powstają zmiany plastyczne związane z obserwowalnym na poziomie behawioralnym przywracaniem utraconych funkcji pacjenta.

Niektórzy badacze przyjmują tezę, że symptomy patologii po uszkodzeniu mózgu nie są manifestacją jego uszkodzenia w określonym miejscu, lecz raczej wyrazem zmian plastycznych zachodzących w pozostałych jego częściach (PASCUAL-LEONE i współaut. 2005). Procesy neuroplastyczne są następstwem dwóch kroków: początkowego wzmocnienia istniejących szlaków nerwowych oraz ostatecznego ustalenia nowych połączeń.

W przypadku udaru istotną rolę w zachodzących zmianach neuroplastycznych odgrywa wpływ jednej półkuli mózgu na drugą. Uszkodzenie w obrębie określonego obszaru funkcjonalnego w jednej z półkul skutkuje wyraźnym wzrostem pobudzenia w półkuli nieuszkodzonej. Jest to pobudzenie wywołane najprawdopodobniej głównie redukcją hamowania międzypółkulowego z uszkodzonej półkuli oraz intensywnym używaniem pół-

kuli zdrowej. Badania kliniczne potwierdzają taki wzrost korowego pobudzenia i spadek wewnątrz-korowego hamowania po stronie nie dotkniętej uszkodzeniem u pacjentów po udarze. Uważa się, że taka wysoka aktywacja powoduje (poprzez włókna spoidłowe) jednocześnie silniejsze niż normalnie hamowanie w rejonie obszaru uszkodzonego, co może mieć korzystny wpływ, ograniczając toksyczną hiperpobudliwość i prowadząc do ograniczenia rozmiaru uszkodzenia (PASCUAL-LEONE i współaut. 2005). W późniejszym okresie po udarze zwiększona aktywność nieuszkodzonej półkuli na ogół słabnie i wpływy hamujące obszar wokół ogniska udaru zmniejszają się, co ułatwia zachodzenie zmian plastycznych. Część badaczy uważa tę poudarową nadaktywność za przejaw plastyczności kompensacyjnej. Inni zaś twierdzą, że po uszkodzeniu, na skutek rywalizacji międzypółkulowej, nadmierna aktywacja nieuszkodzonej półkuli ma niekorzystny wpływ na odzyskiwanie funkcji przez półkulę dotkniętą udarem. Niektóre badania kliniczne z użyciem neuroobrazowania istotnie wykazały, że długotrwała, utrzymująca się aktywacja ipsilateralna podczas wykonywania zadań ruchowych przez pacjenta, idzie w parze ze słabym wykonaniem motorycznym. Z kolei, wraz z wyraźną poprawą funkcji ruchowych u pacjenta obserwuje się spadek aktywności w zdrowej półkuli połączony ze wzrostem aktywności w półkuli dotkniętej udarem (CYBULSKA-KLOSOWICZ i KOSSUT 2006). Co więcej,

dowodzono, że wzorzec aktywności mózgu u pacjentów z dobrą restytucją funkcji ruchowych po wylewie jest podobny do tego obserwowanego u ludzi zdrowych. Z tego powodu, uzasadnione wydaje się być podejście, zgodnie z którym redukcja hamowania skierowanego do półkuli uszkodzonej może sprzyjać odzyskiwaniu funkcji ruchowych. Wyraźnym poparciem tej tezy są np. wyniki badań, w których stłumienie aktywności ipsilateralnej kory MI poprzez niskoczęstotliwościową stymulację magnetyczną redukuje hamowanie międzypółkulowe (skierowane do obszarów homotopowych w uszkodzonej półkuli), pochodzące z nadaktywnej zdrowej

półkuli, i w efekcie wzmacnia przywracanie funkcji sparaliżowanej kończyny pacjenta. Wśród klinicystów można spotkać się również z opinią, że uwolnienie uszkodzonej półkuli od wpływów półkuli zdrowej może wzmacniać procesy neuroplastyczności. Potwierdzają to także eksperymenty na zwierzętach z przeciętym (całkowicie lub częściowo) spoidłem wielkim. Wnioski płynące z tych badań stały się punktem wyjścia do opracowanych i stosowanych obecnie terapii behawioralnych i farmakologicznych skierowanych na regulację czasowego przebiegu zmian w międzypółkulowych oddziałyvaniach po udarze.

### TRENING MÓZGU

Ile czasu potrzebuje system nerwowy, aby ulec przeorganizowaniu w odpowiedzi na zmiany środowiskowe? W jednym z eksperymentów (PASCUAL-LEONE i HAMILTON 2001) rejestrowano wzorzec aktywacji mózgu osób niewidomych podczas dyskryminacji bodźców dotykowych, porównując go z wzorcem obecnym u ludzi zdrowych. Po badaniu zdrowym uczestnikom zawiązano oczy na okres 5 dni. W praktyce, sprowadzało się to do czasowego, całkowitego odizolowania ich od dopływu informacji wzrokowej. Rezultatem tak wymuszonej deprywacji było powstanie zmian plastycznych charakterystycznych dla mózgu osoby ociemniałej. Co więcej, zmiany te szybko cofnęły się po odsłonięciu oczu. Wyniki tych badań prowadzą do co najmniej kilku ważnych konkluzji. Po pierwsze, potwierdzają opinię, że dojrzały mózg może zmieniać swoją organizację funkcjonalną. Po drugie, że wystarczy kilkudniowa deprywacja, aby pozbawiona stymulacji kora wzrokowa przejęła zadania innych, intensywniej wykorzystywanych obszarów. A ponadto, ponowna modalnie specyficzna stymulacja kory przywraca wyjściową organizację funkcjonalną. Badacze ci zademonstrowali też, że takie sztuczne „oślepienie” na okres kilku dni prowadzi do wyraźnych zmian także na poziomie behawioralnym. Okazało się bowiem, że rozpoznawanie znaków Braille’a usprawnia się w wyniku takiej eksperymentalnej deprywacji wzrokowej u osób widzących. W szeregu innych badań z udziałem niewidomych zademonstrowano, że mapa somatosensoryczna mózgu osoby niewidomej zmienia się proporcjonalnie do osiągniętej z czasem biegłości

w nabywaniu danej czynności, np. w czytaniu Braillem (GOLDREICH i KANICS 2003). W innych badaniach zademonstrowano wzrost aktywności w korze potylicznej u niewidomych po 7-dniowym treningu zadania polegającego na detekcji orientacji przestrzennej wykonywanego za pomocą języka. Są dane z badań pokazujące jeszcze szybsze tempo generowania zmian plastycznych. Okazuje się, iż wystarczy 40 minut zsynchronizowanej stymulacji palców dłoni czy równie krótkotrwały trening synchronicznych ruchów kciuka i stopy, aby wywołać korową reorganizację w korze MI i SI (GODDE i współaut. 2003). Zadziwiające tempo reorganizacji potwierdziły też opisane powyżej badania na pacjentach tuż po amputacji. Również bóle i inne wrażenia fantomowe pojawiają się bardzo szybko po utracie kończyny. Wszystkie opisane powyżej odkrycia stały się przyczynkiem do intensywnego studiowania plastyczności OUN u ludzi całkowicie zdrowych. Skoro tak mało czasu potrzebuje nasz mózg na zmianę korowej topografii, prowadzi to do wniosku, że plastyczność powinna charakteryzować dowolny zdrowy mózg. Oczywiście wtedy, gdy poddamy go odpowiedniej stymulacji. Stwierdzono więc, że np. nie trzeba definitywnej utraty kończyny, aby zmienić organizację funkcjonalną SI czy MI, lecz wystarczy czasowe jej unieruchomienie. Badania pokazały, że po kilku tygodniach nie używania mięśni nogi (np. po założeniu szyny gipsowej) korowe reprezentacje tych mięśni w MI zmniejszają się (LIEPERT i współaut. 1995). Taka redukcja skorelowana jest z czasem trwania unieruchomienia i co ciekawe



efekt ten zostaje szybko odwrócony przez ponowne skurcze uwolnionych od bezczynności mięśni. Tak szybka odwracalność procesów plastycznych ponownie wskazuje na funkcjonalną, nie zaś morfologiczną naturę tych zmian. Zmiany o podobnym charakterze stwierdzono też w rezultacie czasowej anestezji wybranych mięśni. Znieczulenie dłoni, przedramienia czy wybranych palców prowadzi do plastycznej reorganizacji w korze, zaś jego ustąpienie – do odwrócenia całego procesu (BRASIL-NETO i współaut. 1992).

Równie interesujące są wyniki badań pokazujące związek występowania zmian plastycznych z nabywaniem nowych umiejętności. Trening zadania ruchowego angażuje określone grupy mięśni. Zaangażowanie mięśni jest większe, gdy czynność jest skomplikowana, nowa, wymagająca dużej precyzji ruchów, czego odzwierciedleniem są zmiany w korze. Jeżeli używamy intensywnie jakichś mięśni, to ich *homunculusowe* odpowiedniki powiększają się kosztem sąsiednich reprezentacji. Obszary zawiadujące mięśniami zaangażowanymi w wykonywanie określonego ruchu stają się coraz większe w miarę treningu (PASCUAL-LEONE i TORRES 1993). Mózg muzyka okazuje się być tego dobrym przykładem. W całej serii badań na tej szczególnej populacji wykazano, że mapa reprezentacji w mózgu może się zmieniać podczas opanowywania nowej czuciowo-ruchowej umiejętności, takiej jak choćby nauka nowego utworu muzycznego. Na przykład, u muzyków grających na instrumentach smyczkowych reprezentacje palców lewej ręki w SI (czyli ręki zaangażowanej w złożone ruchy podczas gry na takich instrumentach) istotnie powiększają się podczas systematycznych ćwiczeń (ELBERT i współaut. 1995). Zmiany w funkcjonalnej organizacji w rezultacie treningu obserwuje się też w obrębie kory ruchowej mózgu trenujących sportowców (TYC i współaut. 2005). Wyniki badań w tym nurcie są również zgodne z tym, co wiadomo o tzw. plastyczności wewnątrzmodalnej (zmianach plastycznych zachodzących w obrębie tej samej modalności) u niewidomych. U czytających alfabet Braille'a jednym palcem reprezentacja tego palca w SI jest większa w porównaniu z reprezentacjami pozostałych „nie czytających” palców (PASCUAL-LEONE i TORRES 1993, STERR i współaut. 1998). Rozmiar tej reprezentacji jest też istotnie większy od analogicznej reprezentacji w korze ludzi zdrowych. A więc obszar zawiadujący odbiorem informacji somatosensorycznej z intensywnie wykorzystywanego palca powiększa się kosztem obszarów sąsiadujących. Potwierdziły to również badania z użyciem metod elektrofizjologicznych. Amplituda somatosensorycznych potencjałów wywołanych pochodzących ze stymulacji używanych do czytania palców jest wyższa niż w przypadku palców niezaangażowanych w czytanie (PASCUAL-LEONE i TORRES 1993). Co więcej, detekcja bodźca dotykowego podanego do palca czytającego jest zakłócana przez stymulację magnetyczną zastosowaną do relatywnie większego kontralateralnego obszaru kory oraz na dłuższy czas po podaniu bodźca niż w przypadku palców „mało odczytanych”.

#### JAK TO MOŻLIWE?

Śledząc literaturę przedmiotu można się spotkać z dwoma typami wyjaśnień dla zjawiska plastyczności dojrzałego układu nerwowego. Uważa się więc, że w przypadku dorosłych osobników w wyniku uszkodzenia, eksperymentalnej deprivacji lub doświadczenia zmysłowo-ruchowego, połączenia początkowo nieefektywne zmieniają swoją aktywność w rezultacie lokalnych zmian w ilości hamowania lub wzrostu pobudliwości. Zwraca się jednak również uwagę na efekt w postaci formowania zupełnie nowych połączeń poprzez wzrost i/lub rozgałęzianie się (ang. sprouting) nowych kolaterali aksonów. W zasadzie już na początku XX w. Ramon y Cajal przewidywał, że z nabywaniem nowych umiejętności mózg może się zmieniać poprzez szybkie wzmocnie-

nie istniejących uprzednio szlaków, a potem przez późniejsze formowanie nowych połączeń. Obecnie dominuje pogląd, że pierwszy z tych procesów jest koniecznym warunkiem dla przebiegu drugiego z nich: formowanie nowych szlaków jest możliwe tylko po zainicjowanym wzmocnieniu połączeń już istniejących, zaś szereg prac z wykorzystaniem neuroobrazowania potwierdza taki dwuetapowy proces zmian plastycznych zachodzących w mózgu (PASCUAL-LEONE i współaut. 2005).

Wzmocnienie istniejących połączeń jest natomiast konsekwencją wpływu środowiska. Jednocześnie jednak podkreśla się, że wczesne zmiany plastyczne są zjawiskiem przejściowym, obserwowanym np. bezpośrednio po treningu, lecz powracającym do stanu wyjściowego

po kilku dniach spoczynku (PASCUAL-LEONE i współaut. 1995, PASCUAL-LEONE 1996). Natomiast formowanie nowych synaps, jak się powszechnie uważa, musi trwać znacznie dłużej, a zatem następować później. Co ważne jednak, te zmiany morfologiczne nie mają charakteru odwracalnego, lecz wiążą się z trwałością zmian plastycznych OUN. Uważa się więc, że kiedy np. trenowane zadanie staje się „przeuczone” lub zautomatyzowane, utrwalają się nowe połączenia odpowiadające za jego wykonanie. Zatem zmienne i krótkotrwałe modulacje istniejących połączeń to pierwszy i zarazem niezbędny krok prowadzący następnie do trwałych zmian strukturalnych w sieciach korowych i podkorowych. Nowe połączenia strukturalne ustalając się dają podstawę nowym możliwościom, np. ponadprzeciętnej zdolności lokalizacji słuchowej u niewidomych. Na podstawie doniesień z badań, zarówno na zwierzętach, jak i z udziałem ludzi, zaproponowano mechanizm powstawania wczesnych zmian w odpowiedzi na deaferentację lub inną środowiskową manipulację. Wychodząc z założenia, że tak krótki czas, jaki wystarcza na zachodzenie zmian plastycznych w wyniku stosunkowo krótkotrwałego treningu nie pozwala na wytworzenie zupełnie nowych połączeń synaptycznych, sugeruje się aktywowanie uspionych, nieaktywnych synaps w odpowiedzi na nietypową stymulację środowiskową, jaką jest np. utrata wzroku czy eksperymentalna deprywacja<sup>4</sup>. Sprowadza się to do następującej logiki: w naszych mózgach istnieje szereg potencjalnych połączeń, które w normalnej sytuacji (przed operacją, treningiem, itp.) nie odgrywają żadnej znaczącej roli, nie funkcjonują, są „zamaskowane”. Są to np. nieaktywne wejścia do obszarów sensorycznych z rejonów zawiadujących inną modalnością. Określony bodziec środowiskowy może jednak ujawnić ich przeznaczenie i np. wywołać przejście przez korę wzrokową funkcji obróbki sygnałów innych modalności. Dla opisanego tego mechanizmu sformułowano koncepcję tzw. „un-masking effect”, zgodnie z którą „zamaskowane” połączenia w odpowie-

dzi na wpływy środowiskowe uaktywniają się i funkcjonują tak długo, jak długo mogą spełniać swoje zadanie (BOROOJERDI i współaut. 2001, PASCUAL-LEONE i HAMILTON 2001, PASCUAL-LEONE i współaut. 2005). Zgodnie z tą tezą np. połączenia somatosensoryczne czy słuchowe z korą wzrokową są obecne u wszystkich ludzi, lecz „odmaskowują” się dopiero w określonej sytuacji bodźcowej, np. po utracie wzroku. Mogą to być korowo-korowe połączenia bezpośrednie lub pośrednie – poprzez korowe obszary multisensoryczne, jądra wzgórza czy inne struktury podkorowe. W publikacjach można spotkać się z twierdzeniem, że pewne obszary mają mapy wejść, które normalnie są podprogowe i nie ujawniają swojej roli lecz posiadają potencjał, który się ujawnia, gdy typowy sygnał wejścia dominującej mapy z jakiegoś powodu zostaje usunięty. A zatem, jeżeli uszkodzi się główne wejście do określonego obszaru kory, w konsekwencji czego dominujące aferenty milkną, słabsze wejścia mogą się ujawnić. Normalnie takie słabsze połączenia są aktywnie hamowane przez wejścia silniejsze, zaś po ich eliminacji to hamowanie ustaje.

Nie wyklucza to oczywiście możliwości tworzenia nowych odgałęzień aksonów, szczególnie w przypadkach długotrwałego odnerwienia. Zmiany o takim charakterze są obserwowane w sytuacji, gdy nienaruszony akson sąsiaduje z obszarami, do których dopływ informacji został ograniczony. Aktywne neurony wypuszczają wtedy kolaterale aksonów w stronę tych mniej pobudzonych rejonów. Trwałe zmiany w organizacji funkcjonalnej OUN i długofalową reorganizację przypisuje się natomiast raczej zmianom anatomicznym, co jednak nie wyklucza znaczenia efektywności synaps odpowiedzialnej za tego typu plastyczność. Badania morfologiczne dowiodły zjawiska rozrastania, rozgałęziania się i wzrostu aksonów oraz dendrytów w obrębie częściowo odnerwionych czy deaktywowanych obszarów systemu somatosensorycznego (KAAS i współaut. 1983, KAAS 1991).

#### PODSUMOWANIE

Ostatnie dekady badań nad funkcjonowaniem ludzkiego mózgu zmuszają nas do zrewidowania wielu ukształtowanych na dobre

poglądów. Uświadomiły nam przede wszystkim, że plastyczność funkcjonalna nie jest cechą właściwą wyłącznie dla rozwijających

<sup>4</sup>Podobnie większość zmian kompensacyjnych zachodzi w mózgu w bardzo krótkim czasie (np. godziny lub dni po uszkodzeniu) i dlatego większość badaczy przychyła się do interpretacji, zgodnie z którą przynajmniej te wczesne zmiany plastyczne muszą być wynikiem już istniejącego „potencjału” mózgu, czyli pobudzenia istniejących, lecz nieużywanych połączeń neuronalnych.

się osobników. Badania wszak dowodzą, że także w mózgu dorosłym można z powodzeniem wywołać reorganizację topografii kory. Po drugie, wiadomo, że odkształcenia czuciowego bądź ruchowego *homunculusa* nie muszą się wiązać z trwałym kalectwem, ale że tego typu zmiany w reprezentacjach korowych można prowokować u absolutnie zdrowych ludzi. Ingerencją środowiska w topografię mózgu jest w tym przypadku trening czuciowo-ruchowy. Kolejną rzeczą to stwierdzenie, że plastyczność mózgu jest zależna od używania lub nieużywania określonej części ciała (w tym także narządu zmysłu). Z tego powodu powszechnie dziś funkcjonującym terminem w literaturze przedmiotu jest tzw. „use-dependent plasticity”. Odkrycie i zastosowanie nowoczesnych metod badania mózgu pozwoliło znaleźć odpowiedź na wiele pytań związanych z

reorganizacją kory reagującej na środowisko. Aczkolwiek, mimo rozwoju technologii, wiele kwestii pozostaje nadal bez klarownego wyjaśnienia, zaś kolejne odkrycia mnożą tylko nowe pytania. Mimo wszystko, neuroobrazowanie przyczyniło się do poznania funkcji poszczególnych obszarów mózgu pracującego w różnych warunkach. Umożliwiło też powiązanie reorganizacji map korowych z obserwowanym behawioralnym usprawnieniem pewnych funkcji. Możemy więc do pewnego stopnia manipulować środowiskową stymulacją, wywołując w korze reorganizację będącą odpowiedzią na zmianę warunków otoczenia. Nie chodzi rzecz jasna o samo poznanie, a raczej o pomysł, jak takie manipulacje wykorzystać dla poprawy funkcjonowania zdrowego i zaburzonego mózgu.

## PLASTIC CHANGES IN HEALTHY AND DAMAGED BRAIN

### Summary

During the last several years there has been an increased interest in the ability of the adult central nervous system to reorganize itself in response to injury and to environmental input. Although evidence for plastic changes in animals is considerable, until quite recently there have been few attempts to look for brain reorganization in human subjects and to demonstrate the behavioral consequences of those effects. Here is presented a review of the experiments showing that in humans the brain is also

capable of substantial reorganization throughout life in response to environmental changes. One of the findings is that cortex deprived of sensory input in one modality can be recruited by other modalities to process information in a functionally relevant manner. Because behaviorally manipulated use-dependent plasticity could be of value in solving clinical problems, new therapies for patients with various deficits have recently been developed on the base of the research data.

## LITERATURA

- AMEDI A., RAZ N., PIANKA P., MALACH R., ZOHARY E., 2003. *Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind*. Nat. Neurosci. 6, 758-766.
- AMEDI A., FLOEL A., KNECHT S., ZOHARY E., COHEN L. G., 2004. *Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects*. Nat. Neurosci. 7, 1266-1270.
- BAVELIER D., DYE M. W., HAUSER P.C., 2006. *Do deaf individuals see better?* Trends Cogn. Sci. 10, 512-518.
- BOROJERDI B., BATTAGLIA F., MUELLBACHER W., COHEN L. G., 2001. *Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system*. Clin. Neurophysiol. 112, 931-937.
- BORSOOK D., BECERRA L., FISHMAN S., EDWARDS A., JENNINGS C. L., STOJANOVIC M., PAPINICOLAS L., RAMACHANDRAN V. S., GONZALEZ R. G., BREITER H., 1998. *Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation*. Neuroreport 9, 1013-1017.
- BRASIL-NETO J. P., COHEN L. G., PASCUAL-LEONE A., JABIR F. K., WALL R. T., HALLETT M., 1992. *Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation*. Neurology 42, 1302-1306.
- COHEN L. G., CELNIK P., PASCUAL-LEONE A., CORWELL B., FALZ L., DAMBROSIA J., HONDA M., SADATO N., GERLOFF C., CATALA M. D., HALLETT M., 1997. *Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans*. Nature 389, 180-183.
- COHEN L. G., WEEKS R. A., SADATO N., CELNIK P., ISHII K., HALLETT M., 1999. *Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind*. Ann. Neurol. 45, 451-460.
- CYBULSKA-KLOSOWICZ A., KOSSUT M., 2006. *Oddziaływania międzypółkulowe w procesach neuroplastycznych*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 1, 15-23.
- ELBERT T., PANTEV C., WIENBRUCH C., ROCKSTROH B., TAUB E., 1995. *Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players*. Science 270, 305-307.
- ELBERT T., STERR A., ROCKSTROH B., PANTEV C., MULLER M. M., TAUB E., 2002. *Expansion of the tonotopic*

- area in the auditory cortex of the blind. *J. Neurosci.* 22, 9941-9944.
- GODDE B., EHRHARDT J., BRAUN C., 2003. *Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex.* *Neuroreport* 14, 543-546.
- GOLDREICH D., KANICS I. M., 2003. *Tactile acuity is enhanced in blindness.* *J. Neurosci.* 23, 3439-3445.
- KAAS J. H., 1991. *Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals.* *Annu. Rev. Neurosci.* 14, 137-167.
- KAAS J. H., MERZENICH M. M., KILLACKY H. P., 1983. *The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals.* *Annu. Rev. Neurosci.* 6, 325-356.
- KEW J. J., RIDDING M. C., ROTHWELL J. C., PASSINGHAM R. E., LEIGH P. N., SOORIAKUMARAN S., FRACKOWIAK R. S., BROOKS D. J., 1994. *Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation.* *J. Neurophysiol.* 72, 2517-2524.
- KORTE M., RAUSCHECKER J.P., 1993. *Auditory spatial tuning of cortical neurons is sharpened in cats with early blindness.* *J. Neurophysiol.* 70, 1717-1721.
- KUJALA T., ALHO K., NAATANEN R., 2000. *Cross-modal reorganization of human cortical functions.* *Trends Neurosci.* 23, 115-120.
- LESSARD N., PARE M., LÉPORE F., LASSONDE M., 1998. *Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects.* *Nature* 395, 278-280.
- LIEPERT J., TEGENTHOFF M., MALIN J. P., 1995. *Changes of cortical motor area size during immobilization.* *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 97, 382-386.
- LIOTTI M., RYDER K., WOLDORFF M. G., 1998. *Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized?* *Neuroreport* 9, 1007-1012.
- PASCUAL-LEONE A., 1996. *Reorganization of cortical motor outputs in the acquisition of new motor skills.* [W:] *Recent Advances in Clinical Neurophysiology.* KINURA J., SHIBASAKI H. (red.). Amsterdam: Elsevier, 304-308.
- PASCUAL-LEONE A., TORRES F., 1993. *Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers.* *Brain* 116, 39-52.
- PASCUAL-LEONE A., HAMILTON R., 2001. *The metamodal organization of the brain.* *Prog. Brain Res.* 134, 427-445.
- PASCUAL-LEONE A., NGUYET D., COHEN L. G., BRASILNETO J. P., CAMMAROTA A., HALLETT M., 1995. *Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills.* *J. Neurophysiol.* 74, 1037-1045.
- PASCUAL-LEONE A., AMEDI A., FREGNI F., MERABET L. B., 2005. *The plastic human brain cortex.* *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 377-401.
- PERKEL D. J., LEVAY S., 1984. *Effects of strabismus and monocular deprivation on the eye preference of neurons in the visual claustrum of the cat.* *J. Comp. Neurol.* 230, 269-277.
- RAMACHANDRAN V. S., BLAKESLEE S., 1998. *Phantoms in the brain.* New York: HarperCollins Publishers Inc.
- RAUSCHECKER J. P., KORTE M., 1993. *Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex.* *J. Neurosci.* 13, 4538-4548.
- RAUSCHECKER J. P., TIAN B., KORTE M., EGERT U., 1992. *Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 5063-5067.
- RETTENBACH R., DILLER G., SIRETEANU R., 1999. *Do deaf people see better? Texture segmentation and visual search compensate in adult but not in juvenile subjects.* *J. Cogn. Neurosci.* 11, 560-583.
- RODER B., TEDER-SALEJARVI W., STERR A., ROSLER F., HILLYARD S. A., NEVILLE H. J., 1999. *Improved auditory spatial tuning in blind humans.* *Nature* 400, 162-166.
- RODER B., STOCK O., BIEN S., NEVILLE H., ROSLER F., 2002. *Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans.* *Eur. J. Neurosci.* 16, 930-936.
- STERR A., MULLER M.M., ELBERT T., ROCKSTROH B., PANTEV C., TAUB E., 1998. *Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers.* *J. Neurosci.* 18, 4417-4423.
- TYC F., BOYADJIAN A., DEVANNE H., 2005. *Motor cortex plasticity induced by extensive training revealed by transcranial magnetic stimulation in human.* *Eur. J. Neurosci.* 21, 259-266.