

## **PLASTICITA A REGENERAČNÍ KAPACITA NERVOVÉ SOUSTAVY**

Nervová soustava zprostředkovává reakci celého organismu na změny vnějšího prostředí a koordinuje ostatní systémy pro zachování stálosti vnitřního prostředí (homeostáza). Z tohoto hlediska je adaptace nervové soustavy na změněné podmínky prioritní pro zachování celého organismu. V nervové soustavě probíhá nutný kompromis mezi stabilitou vytvořených spojů, které jsou nutné pro uchování informací a zabezpečení identity jedince, a schopností reagovat na změny, eventuálně na možné poškození tak, aby byly zachovány základní funkce nervové soustavy.

Termín "plasticita nervové soustavy" se používá ve velmi širokém pojetí. Ústřední postavení nervové soustavy při regulaci a koordinaci ostatních systémů v organismu vyžaduje, aby byla sama schopna do určité míry opravit nebo nahradit výpadek ve své funkci. Pod pojmem "plasticita nervové soustavy" si lze představit veškeré mechanismy, které v nervové soustavě vytvářejí strukturální a funkční předpoklady pro její adaptaci na okolní změny. Navíc tyto mechanismy korigují určité chyby, které vznikají při činnosti nervové soustavy, nebo mohou vést k obnově či ke kompenzaci funkce po poškození určitých nervových struktur.

Reakce nervové soustavy na změny vnějších faktorů (**adaptační plasticita nervové soustavy**) má svůj význam během ontogenetického vývoje, ale také při učení a uchování informací u dospělého jedince. Při adaptačních změnách dochází v nervové soustavě většinou k přestavbě synaptických spojů mezi neurony. V některých případech dosahuje tato přestavba značného rozsahu, který vede k zásadním změnám ve zpracovávacích okruzích. Tyto změny nemusí vždy vést ke zlepšení dané funkce.

Určitá "plasticita" se samozřejmě projevuje i během obnovy funkce po poškození nervové soustavy. Jinými slovy, plasticita nervové soustavy je zahrnuta v procesech její regenerace, v takovém případě hovoříme o **reparační plasticitě nervové soustavy**.

### ***PŘESTAVBA SYNAPSÍ PŘI ADAPTAČNÍCH ZMĚNÁCH V NERVOVÉ SOUSTAVĚ***

Při přestavbě synaptických spojů mezi neurony dochází rovněž k eliminaci stávajících a tvorbě nových synapsí. V obou uvedených procesech významně asistují astrocyty. Při adaptačních změnách může docházet k přestavbě synapsí na základě různých stimulů<sup>1</sup>. Jedním

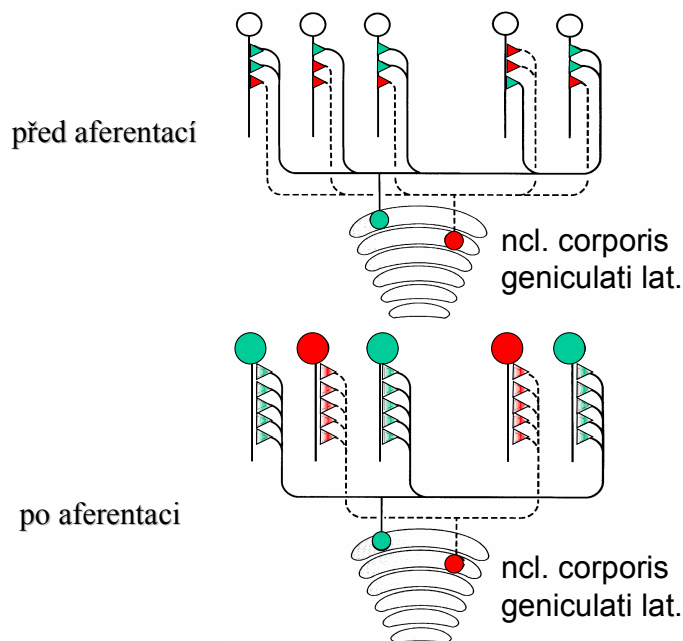
---

<sup>1</sup> Rovněž cílová tkáň může mít vliv na fenotypové změny neuronů. Například postgangliové adrenergní neurony

z významných stimulů je **celkové zvýšení synaptického přenosu (zvýšený přenos informací)**.

Vliv zvýšeného synaptického přenosu na ontogenetický vývoj nervové struktury je v anglické literatuře označováno jako „**activity-dependent plasticity**“. Přesvědčivé důkazy pro přestavbu synapsí na základě zvýšeného přenosu vnějších podnětů (aferentace) byly získány při studiu vývoje sloupcového uspořádání zrakové kůry.

Na obrázku XX je znázorněna situace synaptických spojů v časném postnatálním stádiu, kdy



**Obr. XX.** Schéma vlivu aferentace na vývoj kortikálních sloupců dominantních pro levé a pravé oko (upraveno podle Kandela et al., 1991).

neurony jednotlivých vrstev ncl. corporis geniculati lat. jsou napojeny na neurony zrakového kortexu ještě bez dominance pro signály z jednoho oka (A). V dalším období vývoje (B) dochází na základě převládajícího vlivu impulzní aktivity k výrazné segregaci jednotlivých sloupců neuronů a jejich synaptické spojení se stává dominantní pro každé oko. Zabráníme-li v době kritické periody příjmu světelných stimulů z jednoho oka, je jeho kortikální projekce potlačena, zatímco dochází k expanzi projekce z oka intaktního.

Proces přetváření synaptických spojů v rámci tzv. "activity-dependent plasticity" lze vysvětlit i na molekulární úrovni. V synapsích, ve kterých probíhá větší impulzní aktivita, dochází k většímu příjmu neurotrofických faktorů z postsynaptického elementu a tím je tento spoj

---

po kontaktu s potními žlázami se mění na cholinergní.

stabilizován.

Vzniká otázka, do jaké míry dochází k podobné synaptické přestavbě v CNS dospělého jedince. U dospělých opic bylo například zjištěno, že po zvýšené stimulaci kůže prstů dochází k rozšíření odpovídající projekční oblasti somatosenzorické kůry. Z těchto a dalších podobných experimentů lze usuzovat, že pokud je každý jedinec ovlivňován rozdílnými sensorickými stimuly (zkušenostmi), je rovněž jeho kortikální mapa odpovídajících projekcí odlišná. Tento typ přestavby synaptických spojů v CNS dospělého jedince je označován jako **"experience-dependent plasticity"**.

Přestavba synapsí jako projev plasticity nervové soustavy nemusí vždy vést jen ke zlepšení dané funkce. Při některých patologických stavech může synaptická přestavba přispívat i k poruchám funkce na základě změn ve spojení funkčních okruhů. Jako příklad lze uvést Alzheimerovu nemoc, při níž dochází k tvorbě nadbytečných kolaterál a velkého množství synapsí. V těchto případech hovoříme o **reaktivní synaptogenezi**.

## **REPARAČNÍ PLASTICITA CENTRÁLNÍ A PERIFERNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY**

Jak již bylo uvedeno, je obnovení funkce po poškození jeden z významných projevů plasticity nervové soustavy. Je nutné si uvědomit, že strukturální a molekulární změny, ke kterým dochází po traumatech v nervové soustavě jsou mnohem rozsáhlejší a dá se říct, že i lépe prostudovány, než výsledný funkční efekt. Na druhé straně v klinické praxi je mnoho projevů posttraumatické plasticity, tzn. návratu nebo alespoň určité kompenzace ztracené funkce, u kterých dosud nevíme, k jakým strukturálním a molekulárním změnám při nich dochází.

Projevy reparační plasticity lze v periferní nervové soustavě zachytit v širokém měřítku. Návrat funkce po poškození periferních nervů je znám z válečné chirurgie, hlavně z posledních dvou světových válek. Reparační procesy probíhají také v centrální nervové soustavě, poškozená oblast však musí být jen menšího rozsahu. Z klinické praxe je dobře známo obnovení funkce po poškození struktur následkem hypoxie po embolii mozkových cév.

# **CELULÁRNÍ A MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMY REGENERACE NERVOVÉ SOUSTAVY**

## **Reakce neuronů na poškození**

### ***Reakce neuronů na poškození perikarya***

Neurony jsou vysoce diferencované buňky a nebyl dosud podán jasný důkaz, že mohou po poškození proliferovat<sup>2</sup>. Po přímém poškození proto neurony zpravidla zanikají. Významné je, že stupeň poškození neuronů, např. hypoxií, je přímo úměrný době působení nedostatku kyslíku.

### ***Reakce neuronů na poškození jejich výběžků***

Na poškození svých výběžků reagují neurony PNS a CNS zcela rozdílně.

**Neurony PNS** obecně reagují na poškození svých axonů **anabolickými procesy**, které se projevují:

- chromatolýzou - rozptýlení bazofilních granulí po obarvení kationickými barvivami, v elektronovém mikroskopu je pozorována degranulace rER (Nisslovy substance)
- excentrickou pozicí jádra neuronu
- hyperplazií neurofilament
- významnými změnami v metabolismu perikarya; dochází ke zvýšení syntézy hydrolytických enzymů a ke snížení syntézy enzymů spojených s produkcí nebo degradací transmiterů; **zvýšení syntézy skeletárních a membránových struktur**, zvýšení syntézy enzymů, které jsou zapojeny v syntéze RNA (glukózo-6-fosfát a 6-fosfoglukonát dehydrogenázy)

**Reakce neuronů CNS** na poškození axonů má výrazně **regresivní charakter** a směřuje k jejich atrofii až k zániku. Po poškození axonů dochází v neuronech CNS ke značnému poklesu syntézy RNA, což je považováno za jeden z hlavních vnitřních faktorů špatné regenerace CNS.

Při hodnocení reakce neuronů na poškození jejich axonů musíme vzít v úvahu několik faktorů:

---

<sup>2</sup> Neurony čichové sliznice jsou v dospělém organismu jediné neurony, které si zachovávají proliferační aktivitu. Životnost těchto neuronů dosahuje asi 60 hodin, k celkové obměně všech neuronů čichové sliznice dochází přibližně po 30 dnech.

- **druh** - základní objem informací o procesech regenerace nervové soustavy byl získán na experimentálních zvířatech. Přestože mnoho procesů probíhá shodně u všech živočichů, je nutné při interpretaci experimentálních výsledků a jejich extrapolaci na člověka přistupovat velmi kriticky. Například u laboratorního potkana díky jeho velmi rychlému metabolismu dochází ke snadné regeneraci struktur nervové soustavy. Z těchto důvodů je nutné mnohé preklinické zkoušky provádět na experimentálních zvířatech s podobnou rychlostí metabolických procesů.
- **způsob poškození** - čím je rozsah poškození větší a více ireverzibilní, tím je regenerace delší a méně přesná; např. po poškození nervu způsobeném jeho kompresí probíhá regenerace axonů snadněji než po úplném přerušení nervu.
- **vzdálenost místa poškození od perikarya** - čím je poškození blíže k tělu neuronu, tím dochází k výraznějším změnám v neuronu a regenerace probíhá obtížněji.
- **stáří organismu** - poškození axonů u velmi mladých jedinců v kritické periodě vyvolává zánik neuronů (jsou zbaveny přísunu neurotrofických faktorů); na druhé straně v dospělosti klesá regenerační kapacita neuronů přímo úměrně se stářím jedinců.
- **lokalizace a funkční charakter neuronů** - jednotlivé typy neuronů CNS a PNS mají ve stejném prostředí různou regenerační kapacitu pro tvorbu nových axonů. Provedeme-li stejný typ poškození u stejného experimentálního zvířete dochází v neuronech n. hypoglossus k reverzibilním a anabolickým změnám, zatímco motoneurony vagu reagují nektrózou.
- **fylogenetické stáří** - některé fylogeneticky staré skupiny neuronů např. některé cholinergní nebo monoaminergní neurony, které vydávají dlouhé převážně nemyelinizované nebo jen slabě myelinizované axony, mají podstatně větší schopnost obnovit poškozené axony než fylogeneticky mladší typy CNS neuronů.

Změny, ke kterým dochází po poškození výběžků v samotných neuronech jsou z pohledu možné regenerace označovány jako **vnitřní faktory**. Naproti tomu jako **vnější faktory** možné regenerace výběžků jsou označovány reakce gliových buněk a změny v mikroprostředí, které nastávají po poškození.

### **Vnější faktory regenerace nervové soustavy**

Na základě experimentů prof. Aguaya a jeho spolupracovníků v letech 1977-1982 bylo prokázáno, že pokud nabídneme neuronům CNS vhodné mikroprostředí, jsou schopny i tyto neurony obnovit své poškozené axony. Tento fakt dokazuje, že nesnadná obnova axonů není u neuronů CNS dána jejich vnitřními, ale spíše vnějšími faktory, tzn. z velké části vytvořením

nevhodného mikroprostředí pro tento proces (viz níže).

## **Reakce gliových buněk na poškození výběžků neuronů**

Reakce gliových buněk na poškození axonů patří k vnějším faktorům, které mohou později ovlivnit regeneraci těchto axonů. Rozdílná reakce neuronů PNS a CNS na poškození jejich axonů je dána mimo jiné i vytvořením vhodného či nevhodného mikroprostředí pro jejich regeneraci. Na tvorbě vhodného mikroprostředí se podílejí hlavně gliové buňky a některé krevní elementy, např. monocyty (produkce interleukinů).

Po poškození axonů dochází v blízkém okolí postižených neuronů CNS ke zvýšené proliferační aktivitě pouze u **mikrogliových buněk**. Oligodendrocyty společně s astrocyty vytvářejí pro regenerující axony nepermissivní (nevhodné) mikroprostředí, které nejen nestimuluje, ale přímo zastavuje růst axonů.

Výrazně jiná situace nastává po poškození axonů v PNS. Satelitní gliové buňky obklopující neurony v somatosenzorických a autonomních gangliích po poškození jejich axonů prolifерují, podobně jako Schwannovy buňky v periferním pahýlu nervu. Výsledky studia v posledních dvou desetiletích potvrzují předpoklady Cajala, že významné postavení při regeneračních procesech v PNS zaujímají **Schwannovy buňky**, které tvoří hlavní celulární komponentu periferního pahýlu poškozeného nervu.

## **Regenerace axonů v periferní nervové soustavě**

V úvodu této kapitoly je užitečné se zmínit o široké škále vzájemných vztahů mezi axonem a přiléhajícími Schwannovými buňkami.

Část těchto vztahů se projevuje obdobně za vývoje a při regeneraci, jiné jsou zvýrazněny pouze za vývoje. Například při vývoji i regeneraci **axon určuje, zda Schwannova buňka bude produkovat myelinový obal nebo ne**. V období vývoje PNS axony regulují množství Schwannových buněk, přestože ty mají zpětně vliv na růst axonů. Jinými slovy lze říci, že v období vývoje mají axony výraznější trofický vliv na přežívání Schwannových buněk.

V maturovaném periferním nervu nejsou Schwannovy buňky a odvozené pomocné struktury již výrazně troficky závislé na přítomnosti axonu. V distálním pahýlu poškozeného nervu proto Schwannovy buňky přežívají ztrátu kontaktu s axonem. Tato trofická nezávislost Schwannových buněk na axonu je vlastně důležitý předpokladem pro regeneraci spojení s

cílovou strukturou.

Distálně od místa poškození periferního nervu probíhá určitý sled celulárních a molekulárních reakcí označovaný jako **Wallerova degenerace**. Při tomto procesu zaniká oddělená část axonu, dochází k destrukci myelinu a proliferaci Schwannových buněk. Kordony dceřiných nediferencovaných Schwannových buněk vytvoří uvnitř vlastní lamina basalis tzv. Büngrerovy sloupce v rozsahu dřívějších nervových vláken. Procesy, které probíhají během Wallerovy degenerace lze stručně shrnout:

- Wallerova degenerace probíhá distálně od místa poškození periferního nervu
- zaniká oddělená část axonu včetně myelinu
- dochází k invazi krevních buněk (makrofágů)
- probíhá proliferace Schwannových buněk
- nediferencované Schwannovy buňky vytvoří uvnitř lamina basalis zaniklých částí axonů tzv. Büngrerovy sloupce
- nediferencované Schwannovy buňky Büngrerových sloupců vykazují zvýšenou nebo obnovenou syntézu neurotropických a neurotrofických faktorů

Schwannovy buňky a jejich lamina basalis zabezpečují v poškozeném nervu vhodný povrch pro růst regenerujících axonů a předurčují pro ně cestu až k cílové struktuře. V případech regenerace axonů na menší vzdálenosti je lamina basalis schopna navést nervové vlákno i bez přítomnosti Schwannových buněk. Při dlouhodobé denervaci však dochází k částečné atrofii Schwannových buněk seřazených do Büngrerových sloupců.

Schwannovy buňky Büngrerových sloupců produkují celou řadu molekul, jejichž syntéza byla v průběhu vývoje zastavena při zahájení tvorby myelinu. Jedná se o molekuly, u kterých byl prokázán jak trofický (neurotrofiny), tak i tropický (adhezivní molekuly) vliv na regenerující axon. Část molekul, které stimulují růst axonů je však syntetizována Schwannovými buňkami Büngrerových sloupců poprvé.

Dosud nebyla jednoznačně prokázána specifčnost Büngrerových sloupců pro jednotlivé typy axonů (somatosenzorické, motorické a pod). Může proto docházet k nesprávné navigaci regenerujících axonů k cizím cílovým strukturám. Obecně se soudí, že tento nedostatek je patrně nahrazen tvorbou četných kolaterál z jednoho regenerujícího axonu, které postupují v rozdílných tubách Schwannových buněk a zvyšují pravděpodobnost, že dorostou do adekvátní cílové struktury. Nemění to však nic na skutečnosti, že se tím snižuje úspěšnost reinervace

cílové tkáni.

Z výše uvedených informací lze shrnout, že **neurony PNS jsou schopny regenerovat své poškozené axony a obnovit tak spojení s cílovou tkání**. Principiálně přitom platí podobné zákonitosti jako v průběhu ontogenetického vývoje. Jsou to především principy **neurotropizmu, neurotrofizmu a kontaktní navigace**.

Základní myšlenka **neurotropizmu** byla vyslovena již Forssmanem (1898) na základě pozorování regenerace periferního nervu přes malou štěrbinu. Cajal (1904) rozpracoval Forssmanovy myšlenky a vyslovil teze neurotropizmu jako zákonitého procesu, při kterém jsou v periferním nervu produkovány molekuly (atraktans) mající stimulující efekt na růst axonů za vývoje a při regeneraci.

V experimentech na laboratorních potkanech i primátech bylo prokázáno, že axony proximálního pahýlu přerušeno periferního nervu jsou schopny rozlišit mezi nervem a jinou tkání, např. svalem nebo šlachou. Specificitu reinervace distálního pahýlu zabezpečují difundující molekuly, které jsou zde syntetizovány hlavně Schwannovými buňkami Büngnerových sloupců.

Dosud však nebylo jednoznačně prokázáno, zda existují molekuly syntetizované Schwannovými buňkami Büngnerových sloupců, které by specificky ovlivňovaly růst somatosenzorických nebo motorických axonů. Regenerující axony patrně náhodně vrůstají do distálního pahýlu. Jejich další diferenciaci (maturace) je ovlivněna tím, zda se dostaly do správné endoneurální tuby, která je navede k odpovídající cílové struktuře (motorický axon zpět ke svalové ploténce nebo somatosenzorický axon k somatosenzorické formaci). Pod vlivem **neurotrofických faktorů**, které jsou syntetizovány cílovými strukturami, dochází k další diferenciaci jen těch regenerovaných axonů, které obnovily kontakt se správnou cílovou strukturou. Ostatní axony, které nepronikly do správných endoneurálních drah a tím neobnovily kontakt s odpovídající cílovou strukturou, postupně zanikají.

Koncepce **kontaktní navigace** byla vytvořena Weissem a Taylorem ve 40. letech minulého století. Jejich teorie je založena na tom, že buňky distálního pahýlu (převážně Schwannovy buňky) vytvářejí vhodný adhezivní povrch pro regenerující axon. Ve prospěch této koncepce hovoří nedávné zjištění některých typů adhezivních molekul (L2) pouze na povrchu Schwannových buněk obklopujících motorické axony.