Uloga neuroplasticiteta i motoričkog učenja u rehabilitaciji osoba s motoričkim poremećajima

Armanda, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences / Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:158:398937

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Faculty of Education and Rehabilitation Sciences - Digital Repository







Sveučilište u Zagrebu

Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad

Uloga neuroplasticiteta i motoričkog učenja u rehabilitaciji osoba s motoričkim poremećajima

Ivana Armanda

Zagreb, lipanj, 2016.

Sveučilište u Zagrebu

Edukacijsko-rehabilitaciji fakultet

Diplomski rad

Uloga neuroplasticiteta i motoričkog učenja u rehabilitaciji osoba s motoričkim poremećajima

Studentica: Ivana Armanda Mentorica: Doc.dr.sc. Renata Pinjatela

Zagreb, lipanj, 2016.

Izjava o autorstvu rada

Potvrđujem da sam osobno napisao/napisala rad „Uloga neuroplasticiteta i motoričkog učenja u rehabilitaciji osoba s motoričkim poremećajima“ i da sam njegov autor/autorica.

Svi dijelovi rada, nalazi ili ideje koje su u radu citirane ili se temelje na drugim izvorima jasno su označeni kao takvi te su adekvatno navedeni u popisu literature.

Ime i prezime: Ivana Armanda

Mjesto i datum: lipanj, 2016.

SAŽETAK

Plasticitet mozga predstavlja sposobnost mozga da se tijekom čitavog života ponovno obnavlja, povezuje te stvara sinaptičke mreže. Jedan od načina reorganizacije neuroloških krugova unutar mozga jest motoričko učenje. Motoričkim učenjem obuhvaća se većina motoričkih zadataka i radnji koje ćemo izvršiti tijekom života, od hodanja do preciznih pokreta segmentima ekstremiteta. S obzirom da osobe s motoričkim poremećajima imaju poteškoće unutar motoričkog funkcioniranja, pa stoga i unutar motoričkog učenja, ovaj rad pokušava rasvijetliti načine korištenja motoričkog učenja i neuroplasticiteta u rehabilitacijskim metodama za osobe s motoričkim poremećajima.

Ključne riječi: neuroplasticitet, motoričko učenje, neurorehabilitacija, motorički poremećaji

ABSTRACT

Brain plasticity is the ability of the brain to take throughout their lives once again renewed, connects and creates a synaptic network. One of the ways of reorganization neurological circuits within the brain is motor learning. Motor learning involves the majority of physical tasks and actions that people will perform throughout life, from walking to precise motion of the segments of our extremities. With regard to persons with physical disabilities have difficulties in the motor functioning, and hence within the motor learning, this paper attempts to shed the light on the ways of using motor learning and neuroplasticity in rehabilitation methods for people with physical handicaps.

Key words: neuroplasticity, motor learning, neurorehabilitation, motor disabilities

SADRŽAJ

1. UVOD 6
1.1. PLASTICITET MOZGA 7
1.1.1. PODJELA PLASTICITETA 8
1.1.1.1. Prirodni plasticitet i njegovi mehanizmi 9
1.1.1.2. Postlezijski plasticitet i njegovi mehanizmi 14
1.2. MOTORIČKO UČENJE 24
2. PROBLEMSKO PODRUČJE 28
3. NEUROPLASTICITET I MOTORIČKO UČENJE U PROCESU REHABILITACIJE 29
3.1. Neuroplasticitet i motoričko učenje u procesu rehabilitacije – prikaz istraživanja na životinjama 29
3.2. Neuroplasticitet i motoričko učenje u procesu rehabilitacije osoba s motoričkim poremećajima 31
3.2.1. Mozak u razvoju 32
3.2.2. Cerebralna paraliza 34
3.2.3. Multipla skleroza 36
3.2.4. Muskuloskeletalni poremećaj 37
3.2.5. Ozljede središnjeg živčanog sustava – moždani udar 38
3.2.6. Neurorehabilitacija i starenje 48
3.2.7. Afazija 48
3.2.8. Utjecaj poticajne okoline na mehanizme plasticiteta 49
4. ZAKLJUČAK 51
5. LITERATURA 53

1. UVOD

Plasticitet mozga u literaturi se naziva i cerebralnim plasticitetom te se često spominje u kontekstu područja mozga u kojima je primijećen pa se stoga često koriste termini poput kortikalnog plasticiteta, cerebelarnog plasticiteta te, u kontekstu struktura koje oblikuje, sinaptički plasticitet (Duffau, 2006). Govoreći o plasticitetu mozga, u mnogim istraživanjima je dokazivano da je plasticitet prisutan do 2. godine života te da u tome periodu dijete uči, istražuje te ostvaruje iskustvene obrasce koji će mu pomoći u adekvatnoj adaptaciji na novonastale situacije u budućnosti. Suvremena istraživanja, međutim, pokazuju da plasticitet mozga nikada ne prestaje, što je od iznimne važnosti u području edukacijske rehabilitacije. Različita oštećenja mozga mogu izazvati različite obrasce u moždanoj strukturi. Ako vjerujemo da plasticitet prestaje postojati, onda djelujemo samo na adaptaciju kompenzacijskih metoda kako bi osoba s motoričkim oštećenjem mogla funkcionirati u svakodnevnim aktivnostima. No, to ne bi trebala biti naša primarna zadaća. Plasticitet je nasljedna karakteristika koja je postojana tijekom čitavog života individue (Cai i sur., 2014). Plasticitet mozga se potiče uz vježbu i učenje te se zahvaljujući njemu stvaraju nove neuronske mreže u strukturama mozga koje možda nisu primarno zadužene za određenu funkciju. Oporavak funkcije osobe s motoričkim oštećenjem glavna je zadaća edukacijskog rehabilitatora, a pravi oporavak označava povratak funkcija koje su postojale prije same ozljede. Na primjer, reprezentacija amputirane ruke može se mehanizmima plasticiteta očuvati dok osoba ne dobije protezu ili robotsku ruku.

Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet upisala sam sa ciljem stjecanja znanja i sposobnosti za što bolju re/habilitaciju i postizanje optimalnog svakodnevnog funkcioniranja osoba s motoričkim poremećajima. Zanimanje za neurološke procese unutar ljudskog mozga te promjene nastale djelovanjem neuroloških segmenata, koje su vidljive unutar poboljšanja motoričkog funkcioniranja, zaintrigirale su akademski dio moje svijesti te sam odlučila dublje istražiti mehanizme neurološkog plasticiteta te dobrobiti koje od njih imaju osobe s motoričkim poremećajima. Revolucionarna ideja da plasticitet postoji i nakon djetinjstva te da se potiče uz pomoć motoričkog učenja i iskustva, ostavlja prostor svim edukacijskim rehabilitatorima da osobama s kojima rade pomognu vratiti sposobnost koja je izgubljena. Rehabilitacijske intervencije predstavljene u ovom radu slične su onima koje se u području edukacijske rehabilitacije koriste već

godinama, ne zahtijevaju previše financijskih sredstava već samo dozu optimizma i želju za promjenom. Pozitivni ishodi su vidljivi u svim prikazanim istraživanjima što govori o dobrobitima ovog pristupa u rehabilitaciji.

1.1. PLASTICITET MOZGA

Kako bi se bolje razumjela patofiziologija plasticiteta mozga, važno je krenuti od samog njegovog koncepta. Znanstvene korijene fascinacije osjetljivošću mozga na iskustvo možemo pronaći u pismima između dvoje znanstvenika 18. stoljeća, Michele Vincenzo Giacinto Malacarne (1744.-1816.), glavnog kirurga u Turinu i njegovog prijatelja i čestog dopisnika iz Ženeve, Charlesa Bonneta (1720.-1793.) (Lindenberger i Raz, 2013). 1779. godine, Malacarne je pisao Bonnetu o svojim promatranjima strukturalnih razlika u mozgu osoba s teškim oštećenjem intelektualnog kapaciteta i onih koji nisu imali nikakvo oštećenje. Malacarne je vjerovao da smanjen neuroanatomski razvoj može uzrokovati slabije mentalne sposobnosti, ali Bonnet, je okrenuo njegov argument naglavačke napisavši mu: "La capacité intellectuelle ne dépendroit donc pas du nombre des lamelles, mais le nombre des lamelles dépendroit de l'exercice de la capacité intellectuelle.[1]" Malacarne je na ovaj izazov odgovorio uzevši dva šteneta iz istog legla, s tim da je jednog uvježbavao, dok drugom nije pružao toliko pozornosti. Tijekom izvođenja ovog eksperimenta, Malacarne je primijetio da je pas kojeg je uvježbavao pokazivao veći broj folia u cerebelumu za razliku od drugog psa (Lindenberger i Raz, 2013). Nakon ovog eksperimenta, istraživanja o plasticitetu su utihnula. Zapravo, vjeruje se da je američki psiholog i filozof William James (1842.-1910.) prije otprilike 126 godina predstavio prvu teoriju neuroplasticiteta, u svojoj knjizi „Principi psihologije". Njegova teorija je prva koja je sugerirala sposobnost reorganizacije ljudskog mozga.[2] Osoba koja se smatra utemeljiteljem moderne neuroznanosti, Santiago Ramon Y Cajal (1852.-1934.), proučavao je promjene koje se odvijaju u perifernom živčanom sustavu, od koji je primijetio regenerativne procese korijena spinalnih živaca. Za razliku od dotadašnjih istraživanja, Cajal je odlučio proučavati izmjene i u središnjem živčanom sustavu. Opservirajući moždanu koru primijetio je kolateralne neoformacije (Stahnisch i Nitsch, 2002). Shvativši da se radi o nepatološkim promjenama u strukturama mozga odraslog čovjeka, otac neuroznanosti Cajal za te promjene koristi pojam „neurološki plasticitet" (Fuchs i Flügge, 2014). Ipak osoba kojoj se pripisuje prvi dokumentirani spomen neuroplasticiteta jest poljski neuroznanstvenik Jerzy

[1] „Intelektualni kapacitet ne mora, stoga, ovisi o broju folia, ali broj foila može ovisiti o uvježbavanju intelektualnog kapaciteta. " (Bonnet, 1779)
[2] http://www.whatisneuroplasticity.com/history.php

Konorski (1903.-1973.), koji je 1948. godine iznio teoriju da neuroni koji su aktivirani zbog blizine okidajućim neuronima mogu tijekom vremena stvoriti plastične promjene u mozgu. Važno je spomenuti i osobu po čijem se pravilu vode istraživači od 1940e godine, a to je psiholog Donald Hebb koji je rekao da neuroni koji se „pale“ istovremeno, povezuju se istovremeno (Merzenich i sur., 2014). Svi istraživači koji su počeli proučavati izmjene u strukturama mozga naišli su na poteškoće tijekom izlaganja svojih pronalazaka. Neuropatolozi su još uvijek čvrsto vjerovali u „staru dogmu“ odnosno u postojanje stalnog broja neurona u odraslom mozgu, koji ne može biti nadomješten kada stanice umru. Termin „plasticitet mozga“ promijenio je dotadašnja razmišljanja te utjecao na razvoj znanosti.

Pojam plasticitet (iz grčkog „plastos“ što znači modulirano/oblikovano) uvodi Merriam-Webster kao „kapacitet mijenjanja u različitim obrascima, u fenotipu, ili u ponašanju prema izmijenjenim okolinskim faktorima“ (Rocha-Ferreira i Hristova, 2016). Cerebralni plasticitet je stalan proces koji dopušta kratkotrajna ili dugotrajna remodeliranja neuronosinaptičkih mapa, kako bi optimizirao funkcionalnost mreža unutar mozga (Duffau, 2006).

1.1.1. PODJELA PLASTICITETA

Upravo zbog promjena na koje plasticitet utječe, postoje i različiti oblici plasticiteta, koji ovise o psihofiziološkom stanju osobe te razdoblju života u kojoj se osoba nalazi. Duffau (2006) je plasticitet mozga podijelio na *prirodni plasticitet, postlezijski plasticitet* i *homeostatski plasticitet*. Homeostatski plasticitet stabilizira dinamične fenomene unutar mozga kako bi omogućio funkcionalnost sustava.

Duffau spominje još jednu vrstu plasticiteta, koja se naziva *metaplasticitet.* Metaplasticitet reflektira biokemijske, psihološke ili morfološke promjene neurona ili sinapsi što posljedično mijenja njihovu sposobnost izmjene. Ideja metaplasticiteta je vjerojatno povezana s konceptom kognitivnog obrata, što podrazumijeva razlike u kognitivnim kapacitetima kod starijih ljudi povezano s intelektualnim aktivnostima tijekom života (Kolb, 2014).

1.1.1.1. Prirodni plasticitet i njegovi mehanizmi

Plasticitet ima ključnu ulogu tijekom filogeneze, ontogeneze, uz razradu novih krugova stvorenih učenjem te održavanjem neuralnih mreža odraslih i starijih ljudi (*prirodni plasticitet*). Prirodni plasticitet se odvija u nekoliko faza: prva faza: citogeneza i histogeneza, uz proliferaciju i elaboraciju dendritičkih i aksonskih grana; druga faza: faza migracije, formiranja sinapsi i diferencijacija stanica; treća faza: precizna organizacija krugova, kroz apoptotički fenomen, regresija aksona i eliminacija stanica i sinapsi. Ovo posljednje remodeliranje dozvoljava uklanjanje suvišnih mreža, povećava specifičnost svakog kruga – naročito kroz učenje, bazirano na ponavljanju zadatka, prema Hebbianovom konceptu - te povećava potencijal plasticiteta sustava. Prirodni se plasticitet uočava i tijekom vježbi izvođenja motoričkog zadatka i tijekom učenja na način aktivacije određenih struktura mozga. Aktivacije su vidljive unutar primarne senzomotorne kore te unutar primarnog motoričkog korteksa. Također, plasticitet podrazumijeva promjene u aktivnosti unutar „neprimarnih" struktura senzomotorne mreže, kao što je suplementarno motoričko područje i lateralni premotorni korteks, cingulum, insula, posteriorni parijentalni korteks, cerebelum, duboki sivi nuclei i talamus. Plasticitet implicira jednake promjene u efektivnoj povezanosti unutar cijele funkcionalne mreže (Duffau, 2006).

Kao bismo razumjeli plasticitet mozga, važno je znati mehanizme koji su u podlozi plasticiteta mozga. Predloženo je nekoliko hipoteza vezano uz plasticitet, od ultrastrukturiranih do razina sinaptičkih mapa (Duffau, 2006). Važno je sagledati ove mehanizme plasticiteta mozga i na mikroskopskoj i na makroskopskoj razini. Na mikroskopskoj razini primijećene su modulacije sinaptičke snage, otkrivanje skrivenih veza, fenotipske modifikacije te neurogeneza, dok su na makroskopskoj razini otkrivene dijashiza, funkcionalna redundancija, senzorna supstitucija te morfološke promjene. Objašnjenje mehanizama u bazi plasticiteta mozga započinjemo na mikroskopskoj razini, od modulacije sinaptičke snage. Osim strukturalnih modifikacija kao što je povećanje broja i veličine sinapsi tijekom učenja, sinapsa sama se ne smije smatrati „statičkom", nego „dinamičnom" vezom, s plasticitetom u podlozi preoblikovanja funkcionalne mape na mikroskopskoj razini (Duffau, 2006). Sinaptički plasticitet je najvažniji mehanizam koji dozvoljava mozgu u razvoju prilagodbu utjecajima okoline te pohranjuje informacije tijekom cijelog života, termin označava promjene koje povećavaju ili smanjuju jačinu učinkovitosti sinapsi kao i otkidanje sinapsi. Promjene u broju sinapsi posebno su dinamične u cerebralnom korteksu mozga

tijekom ranog djetinjstva (do 2. godine života) i djetinjstva (do 6. godine života). Sinapse se ubrzano stvaraju u postnatalnom periodu te do 2. godine života dosežu gustoću dva puta veću nego kod odraslih osoba. Gustoća sinapsi se smanjuje kada osoba uđe u razdoblje rane adolescencije. Proces sinaptičke proliferacije i otkidanja sinapsi je pod utjecajem intrizičkih programa i utjecaja okoline. Ravnoteža između aktivnosti ekscitatornih sinapsi koje koriste glutamat kao vlastiti neurotransmiter i inhibitornih sinapsi koje koriste gama aminomaslačnu kiselinu kao vlastiti neurotransmiter utječe na stabilizaciju sinapsi i neuroloških krugova. Neuroni koji tvore sinapse s neuronima iste funkcije te se uključuju istovremeno (Hebbianovo pravilo), stvaraju dugotrajnije krugove od onih neurona koji su nepovezani ili se ne uključuju istovremeno. Ostali neurotransmiteri, uključujući serotonin i acetilkolin, utječu na proliferaciju i otkidanje sinapsi, kao i na sposobnost neuroloških krugova da se reorganiziraju kao odgovor na promjene u senzoričkim informacijama. Promjene u jačini ekscitatorskih sinapsi su zadužene za kodiranje memorije u mozgu kao i za druge oblike plastičnosti neuroloških krugova. Tri glavne vrste glutamatnih receptora reagiraju na neurotransmiter glutamat, uključujući AMPA (amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionat)receptore, NMDA (N-metil-D-aspartat) receptore i metabotropni receptori povezani s drugim prijenosnicima, kao što je metabotropni glutamatni receptor 5 (mGluR5). Ovi glutamatni receptori su ukorijenjeni u postsinaptičku gustoću (PSG) koja je karakteristična za ekscitatorne, ali ne i inhibitorne sinapse. Postsinaptička gustoća je struktura izgrađena od tisuća proteina uključujući elemente citoskeleta i signalnih molekula koje se mijenjaju kao odgovor na razvoj i sinaptičku aktivnost. AMPA receptori povezani s kanalima koji provode natrij i/ili kalcij su zaduženi za brzu ekscitatornu aktivnost u mozgu te je njihov broj u postsinaptičkoj membrani određen jačinom ekscitatorne sinaptičke aktivnosti. NMDA kanali, također provode natrij i kalcij stoga postaju provodni aktivacijom specifičnih receptora za glutamat i glicin. NMDA receptori su ovisni o voltaži te su provodni samo kada ima dovoljno aktivnosti AMPA receptora koja depolarizira sinaptičku membranu. Aktivacija NMDA receptora inducira *dugotrajno potenciranje* (DP) koje se povezuje s povećanjem sinaptičke snage i pretpostavlja se da je u korelaciji s formiranjem memorije u hipokampusu. Za razliku od aktivacije NMDA receptora, stimulacija mGluR5 je povezana s *dugotrajnim smanjenjem sinaptičke snage*. AMPA receptori se kreću naprijed-natrag između postsinaptičke membrane i citoplazme u procesu koji se zove transmisija koji je kontroliran aktivnostima u NMDA i mGluR5 receptorima. U dugotrajnom potenciranju, visoke razine aktivnosti NMDA receptora vode k umetanju više AMPA receptora u postsinaptičku membranu što rezultira većom sinaptičkom snagom. Aktivacija NMDA receptora povezanih s psihološkom indukcijom

dugotrajnog potenciranja poboljšava stvaranje neurotrofnog moždanog faktora (BDNF) od strane neurona. Neurotrofni moždani faktor veže se za specifične receptore na neuronima te izaziva morfološke promjene povezan se dugotrajnim potenciranjem, uključujući umetanje AMPA receptora u postsinaptičku membranu i promjene u morfologiji kralježnice. Za razliku od NMDA, aktivacija mGluR5 receptora vodi k internalizaciji AMPA receptora i dugotrajnog potenciranja te smanjenju sinaptičke snage (Johnston i sur., 2009). Drugi mehanizam na mikroskopskoj razini koji je važan u plasticitetu mozga jest otkrivanje skrivenih veza i mreža. Unutar dinamične organizacije funkcionalnih mapa, stabilizacija kortikalnih reprezentacija se održava mrežom inhibitora GABA interneurona. U tipičnim uvjetima, ovi interneuroni blokiraju horizontalne veze, posebno one između piramidnih stanica. Međutim, kada je ova inhibicija potisnuta, tijekom senzorne deprivacije ili učenja, ove intrakortikalne mreže postaju funkcionalne. Dakle, otkrivanje skrivenih veza dozvoljava transformacije sinapsi, koje su po svojoj prirodi tihe, u funkcionalne sinapse te predstavlja većinu mehanizma kratkotrajnog plasticiteta. Ovaj je proces olakšan organiziranim dijelovima povezanosti talamokortikalnih mreža te mogućnosti mehanizama da brzo izmjene razinu podražljivosti neurona i sinaptičkih transmisija preko smanjenja GABA inhibicije (Duffau, 2006). Morfološke promjene su jedan od mehanizama plasticiteta koji je najčešće promatra nakon iskustva unutar prirodnog plasticiteta. Na neurološkoj razini, dendritički trnovi i nicanje aksona odnosno neosinaptogeneza su se promatrali in vitro kod životinja (Duffau, 2006). Promjene sinaptičke snage i sinaptogeneza uključuju kompleksne fizičke promjena procesa koji rezultiraju iz promjena u ekspresiji gena nekoliko stotina molekularnih procesa. Istovremeno, procesi plasticiteta induciraju razne oblike fizičkih promjena uključujući tisuće poznatih molekularnih procesa. Fizički procesi neurona (oblikovanje neurona stvaranjem dendrita i sinaptičkih bodlji, prijenos aksona i procesi na završetku aksona, distribucija kolateralnih aksona koji povezuju neurone u kortikalnim mrežama, procesi i veze od stanice do stanice usko povezanih neneuroloških glija stanica) može se izmjenjivati plasticitetom rezultirajući promjenama debljine kore, volumena neuropila te volumenima kortikalnog područja i subkortikalnih nukleusa. Određene stanice se mogu smanjiti ili povećati te se mogu metabolički usporiti ili ubrzati što se primjećuje kontroliranim fizičkim promjenama induciranim plasticitetom. Kemijski faktori koji kontroliraju zdravlje i energijske i operacionalne karakteristike sustava mozga ili koji doprinose regulaciji plasticiteta, uključujući trofičke faktore, transportere, ekscitatorne, inhibitorne i neuromodulatorne neurotransmitere te receptore, se mijenjaju fizički, kada mozak ili napreduje ili nazaduje aktivnošću neuroplastičnih procesa u odraslom mozgu (Merzenich i sur., 2014). Posljednji spomenuti mehanizam plasticiteta mozga na

mikroskopskoj razini je neurogeneza. Kao što je naglašeno na početku ovog poglavlja, neuropatolozi su imali poteškoće u prihvaćanju teorija vezanih uz nastanak i otkrivanje novih neurona u mozgu. Njihovo je vjerovanje da živčane stanice koje umru ne mogu biti ponovno stvorene. Proces neurogeneze kosi se s ovim vjerovanjem. Neurogeneza ili stvaranje i maturacija neurona, jedinstvene funkcionalne jedinice mozga, jest naslijeđena karakteristika razvoja embriotičkog i perinatalnog središnjeg živčanog sustava u sisavaca. Međutim, u mozgu odraslog sisavca, uključujući i ljude, neurogeneza opstaje unutar dvije specifične regije: subgranularnoj zoni i granularnom sloju stanica dentatnog girusa u hipokampusu te u subventrikularnoj zoni prednjeg mozga odakle nezreli, novorođeni neuroni preko rostralnog migracijskog toka migriraju do olfaktornog živca. Stalne multipotentne živčane stanice, koje se nazivaju živčane matične/ishodišne stanice, konstantno se dijele u spomenute tri regije tijekom života individue te daju odskočnu dasku primarnim neuronima koji sazrijevaju i funkcionalno se integriraju u neuronske krugove (Komitova i sur., 2006.). Plasticitet je pojačan u mogu u razvoju te njegovi bazični mehanizmi uključuju neurogenezu, apoptozu ili programiranu smrt stanica i sinaptički plasticitet ovisan o aktivnosti. Tijekom drugog trimestra fetalnog života, neurogeneza i apoptoza su pomno kontrolirani procesi koji osiguravaju ispravan broj neurona u svakom području mozga. Istraživanja na životinjama ukazuju da postoji vidljivo pretjerano stvaranje neurona u fetusu u usporedbi s konačnim brojem u zrelom mozgu. Pretjerano stvaranje neurona može biti adaptivno za mozak stvarajući rezervoar koji je sposoban popraviti ozljedu kod fetusa. Promjene u jačini sinapsi i reorganizacija neuroloških mreža imaju važnu ulogu u plasticitetu mozga. Rani postnatalni nalet sinaptogeneze, kojeg slijedi otkidanje suvišnih sinapsi ovisno o aktivnosti, su karakteristike mozga u razvoju. Ovaj fenomen može doprinijeti kortikalnom plasticitetu dajući mogućnost odabira viška sinapsi na temelju iskustava u djetinjstvu (Katušić, 2011). Ultrastrukturalne promjene koje mogu voditi funkcionalnoj reorganizaciji na makroskopskoj razini, objašnjene su kroz mehanizme morfoloških promjena unutar prirodnog plasticiteta. Makroskopske morfološke promjene najčešće su potaknute neurogenezom i ultrastrukturalnim modifikacijama. Ove su promjene najčešće uočljive unutar volumena ili gustoće određenih struktura mozga, pa se tako kod glazbenika uočava veći volumen cerebeluma i Borcinog područja. Veći volumen sive tvari u auditornom, senzomotornom i premotornom korteksu, kao i u malom mozgu kod osoba koje su glazbenici za razliku od onih koji ne prakticiraju sviranje glazbenog instrumenta. Povećanje volumena sive tvari je vidljivo i kod osoba koje se koriste specifičnim motoričkim komponentama, kao tipkanjem ili igranjem golfa, za razliku od onih koji se ne bave takvim radnjama (Dayan i Cohen, 2011).

Povećan volumen i gustoća bijele tvari u područjima mozga uključenim u kontrolu izvedbe zadatka. U sportu je povećanje volumene sive tvari u frontalnom i prefromtalnom korteksu pronađeno kod osoba koje teniraju judo, povećanje volumena sive tvari u premotornom i parijentalnom korteksu pronađeno je kod golfera (Chang, 2014).

Mehanizmi koji su u podlozi plasticiteta mozga omogućavaju nam uvid u promjene koje se događaju na straničnim i substraničnim područjima. Razumijevanjem mehanizama plasticiteta mozga korak smo bliže shvaćanju utjecaja iskustva, vježbe i učenja na strukturalne i funkcionalne promjene u mozgu. Mehanizmi neuroplasticiteta su najaktivniji tijekom ranog djetinjstva (do 6. godine života), koji se još naziva i kritičnim razdobljem. U ovom periodu maturacija mozga napreduje bržim tempom. Djeca tada imaju, na primjer, povećanu sposobnost da postanu vični u usvajanju novog jezika ili sviranja glazbenog instrumenta, ako ih se adekvatno uvježbava (Fiori i Guzzetta, 2015). Kritičko razdoblje je razdoblje kada je pojedinac osjetljiviji na utjecaje iz okoline i stimulacije nego u drugim razdobljima života. Koncept kritičnog razdoblja ne implicira da neuroplasticitet završava u određenoj dobi. Kritičko razdoblje bi trebalo imati početak snažnog plasticiteta kao odgovor na senzorno iskustvo, određen vremenski period kada je uvođenje plasticiteta moguće te vrijeme smanjene osjetljivosti kada se plasticitet više ne odvija (na istoj razini intenzivnosti). Kritični period ima tri faze:

1. Prekritična faza, koja je inicijalna forma neuroloških krugova koja nije ovisna o vizualnom iskustvu.
2. Kritična faza, određen početak snažnog plasticiteta kao odgovor na vizualno iskustvo, u ovom vremenu se nastali krugovi mogu mijenjati iskustvom
3. Završetak kritične faze, za vrijeme kojeg isto vizualno iskustvo ne izaziva isti stupanj plasticiteta

Nakon završetka kritičnog perioda, isti stupanj plasticiteta nije moguć, ali varirajući stupnjevi neuroplasticiteta, pod određenim uvjetima, mogu se odvijati tijekom života individue. Svi aspekti kritičnog razdoblja moraju se dogoditi unutar točno određenog, kronološkog vremenskog okvira kako bi se zadržao maksimalan rezultat. No, istraživanja na životinjama govore da se i početak i završetak kritičnog perioda mogu odviti u različitim dobima te se mogu mijenjati ili regulirati psihologijskim i molekularnim manipulacijama, ometanjima i poboljšanjima (Maino, 2009). No, kao što je i ovdje naglašeno, kritično

razdoblje ne podrazumijeva prestanak plasticiteta već nam daje do znanja da će neke vještine ili adaptacije biti teže usvojiti nakon završetka kritičnog razdoblja.

1.1.1.2. Postlezijski plasticitet i njegovi mehanizmi

1.1.1.2.1. Mehanizmi plasticiteta mozga nakon ozljede mozga

Plasticitet nakon ozljede perifernog ili središnjeg živčanog sustava, uz funkcionalno preoblikovanje koje je u bazi parcijalnog ili kompletnog kliničkog oporavka naziva se *postlezijski plasticitet*. Istraživanja postlezijskog plasticiteta najčešće su vršena na osobama koje su pretrpjele ozljedu mozga, koja može biti ili traumatska ozljeda mozga ili moždani udar. Nakon moždanog udara ili traume, mozak se preinači i ponovno uspostavi veze između neurona te se većina pacijenata oporavi odnosno tijekom ovog procesa poboljša se neurološka funkcija u mozgu pacijenata (Chopp i Zhang, 2008). Ozljede središnjeg živčanog sustava, uključujući moždani udar, traumatsku ozljedu mozga i ozljedu kralježničke moždine, izazivaju razarajuće i nepovratne gubitke funkcije. Moždani udar izaziva emocionalna i fizička oštećenja koja utječu na osobu, ali i cijelu obitelj pa tako i na čitavo društvo. Ove ozljede, osim što izazivaju oštećenja tkiva, stvaraju smetnje i u unutrašnjim krugovima mozga te u njegovim vanjskim neurološkim vezama koje su uključene u kognitivne i druge više funkcije, uz dodatak onih koje su uključene u ključne senzomotoričke funkcije (Wieloch i Nikolich, 2006). Posljedice moždanog udara ostavljaju preživjele sa značajnim dugotrajnim deficitom motoričkih funkcija, što je primarni uzrok funkcionalne nesposobnosti te posljedičnog oslanjanja na i/ili transfer u dugotrajnu njegu. Glavna značajka akutne ozljede SŽS, naročito onih gdje je primarno oštećenje u cerebralnom korteksu, je spontani oporavak motoričkih funkcija. Motorički deficiti su najizraženiji u početnih nekoliko dana nakon kortikalne ozljede te se oporavak najbrže odvija rano nakon ozljede, danima, tjednima pa i mjesecima, ovisno o magnitudi inicijalne ozljede. Manje ozljede utječu na relativno mali dio moždanog tkiva te su popraćene brzim oporavkom funkcija unutar nekoliko dana, rezultirajući praktično punim povratom motoričkih funkcija. Međutim, kada se radi o jačim deficitima, progresija oporavka se može odvijati tijekom dužeg vremenskog perioda, koji može potrajati i godinama nakon moždanog udara (Nudo i McNeal, 2013). Gubitak funkcija tijekom moždanog udara nastaje dijelom zbog smrti neurona na mjestu oštećenog tkiva, a dijelom zbog stanične disfunkcije u dijelovima koje okružuju infarkt.

Oporavak funkcija odvija se u tri specifične faze: *prva faza*: ukidanje dijashize te aktivacija staničnog oporavka, *druga faza:* funkcionalni stanični plasticitet, odnosno, promjena postojećih neuroloških putova i *treća faza*: neuroanatomski plasticitet koji vodi k stvaranju novih veza. Druga i treća faza su uključene u uobičajeno učenje, koja je pokretačka sila tijekom funkcionalnog oporavka te se poboljšava miljeom stvorenim nakon ozljede. Kod ljudi, proces oporavka započinje u ipsalateralnim regijama mozgam iako ako je ozljeda teška, kontralateralne regije su također uključene u proces (Wieloch i Nikolich, 2006). Spontani oporavak tijekom prvih nekoliko tjedana nakon moždanog udara se povezuje s nekoliko bioloških procesa koji uključuju povratak funkcije unutar penumbre, rješenje dijashize, posebno u dijelovima udaljenim, ali povezanim s oštećenom zonom, bihevioralna kompenzacija te zamjena funkcija drugim područjima (odnosno zamjeničke funkcije) (Nudo i McNeal, 2013). Oporavak neuroloških funkcija je dinamičan i multifaktorski te ovisi o veličini ishemije odnosno o vremenu kada je ishemija nastala te o lokaciji na kojoj se nalazi infarkt. Oporavak penumbralnog tkiva, neishemično tikvo oko samog infarkta i udaljene (uključujući kontralateralne) regije mozga koje su povezane s regijom gdje je oštećeno tkivo, ovisi o opsegu staničnog stresa nametnutog od strane repetitivne deporalizacije koja se odvija nekoliko sati nakon ishemije, kao i od strane nastanka edema i upala (Wieloch i Nikolich, 2006). Dijashiza, odnosno, funkcionalne (elekrtofiziološke, metaboličke, hemodinamične) promjene u strukturama udaljenim od mjesta fokalne ozljede mozga, konceptualizira se kao temelj početnog pogoršanja nakon ozljede (Duffau, 2006). Disfunkcija u udaljenim dijelovima mozga se smatra posljedicom dijashize, dvosmislenim izrazom, koji uključuje hipometabolizam tkiva, neurovaskularno odvajanje i rasprostranjenu neuobičajenu neurotransmisiju (Wieloch i Nikolich, 2006.). Tijekom posljednjeg stoljeća rješenje dijashize sugerira se kao mogući mehanizam ranog spontanog oporavka. Hipoteza se bazira na Monakowom prijedlogu da područja koja su udaljena, ali povezana s infarktnim područjem doživljavaju smanjenje funkcije koje se razriješi tijekom vremena. Ove su promjene najčešće izražene kao smanjenje metabolizma, protoka krvi ili funkcija neurotransmitera. Iako rješenje dijashize ima značajnu ulogu u oporavku, nismo je u mogućnosti odvojiti od drugih mehanizama oporavka (Nudo, 2013). Uslijed dinamičke organizacije regija mozga koje kontroliraju određene funkcije, uz multiplu kortikalnu reprezentaciju istih funkcija unutar iste regije (funkcionalna redundancija), lezija koja uključuje diskretna područja određenih funkcija može se kompenzirati regrutacijom okolnih redundantnih područja. Ove funkcionalne redundancije, locirane unutar iste regije kao i ozlijeđeno područje, mogu se otkriti tijekom ozljede, što rezultira lokalnom hiperpodražljivosti (Duffau, 2006).

Funkcionalna redundancija podrazumijeva unutarnju reorganizaciju unutar regija mozga koje kontroliraju funkciju (eloquent areas/eloquent cortex). Senzorna supstitucija, koja je jedan od mehanizama plasticiteta mozga, podrazumijeva zamjenu jednog oblika senzornog inputa u drugi oblik senzornog inputa. Jednostavnije objašnjeno, osobe koje su slijepe ili gluhe oštećeni senzorni input će zamijeniti nekim drugim oblikom: slijepe osobe će imati poboljšanja u auditornom i spacijalnom ugađanju uslijed dodatnih regrutacija vizualnog korteksa, dok kongenitalno gluhe individue regrutiraju auditorni korteks za vrijeme vizualne stimulacije. Obje skupine imaju poboljšanu taktilnu diskriminaciju, uz aktivaciju vizualnog i auditornog korteksa tijekom somatosenzornih zadataka (Duffau, 2006).

Bihevioralna kompenzacija odvija se na mnogo načina nakon moždanog udara. Neoštećena ili manje oštećena muskulatura, na istoj ili suprotnoj strani tijela, može pomoći ili zamijeniti izgubljenu funkciju. Iako ovaj mehanizam oporavka ne predstavlja stvarni oporavak, dozvoljava osobi da održi neku razinu funkcije. Ovisno o mjerama ishoda, često je teško diferencirati bihevioralnu kompenzaciju od pravog oporavka samo na temelju rezultata izvedbe (Nudo i McNeal, 2013). Strategije kompenzacije podrazumijevaju situaciju kada su unimodalna asocijacijska područja koja su u mogućnosti sudjelovati u funkcionalnoj obnovi također oštećena. Tada heteromodalna asocijacijska područja kao što su dorzo-lateralna prefrontalna i intraparijentalna kora, mogu biti regrutirana. Ovo nisu prave obnove funkcija, već predstavljaju kompenzacijske kognitivne strategije (Duffau, 2006). Nekoliko čimbenika utječe na efikasnost kompenzacijskih mehanizama funkcija mozga, a naročito su važni vremenski okvir te distribucija oštećenja (Fiori i Guzzetta, 2015). Kompenzacija, za razliku od pravog oporavka, označava korištenje alternativnih mišića kako bi se postigao željeni cilj. Ako pacijent ima plegiju desne ruke može kompenzirati korištenje desne ruke korištenjem lijeve ruke.

Morfološke promjene su jedan od mehanizama plasticiteta koji je najčešće promatra tijekom i nakon ozljede mozga. Na neurološkoj razini, dendritički trnovi i nicanje aksona odnosno neosinaptogeneza su promatrani in vitro kod životinja. (Duffau, 2006) Kao primjer se navode manje ishemične lezije koje induciraju horizontalno grananje aksona između regija koje nisu inače povezane, dok veće lezije uzrokuju kortiko-spinalno grananje aksona. Unutar stanice, adaptacijske promjene su vidljive u neurološkoj morfologiji (grananje aksona, dendritičke arborizacije i remodeliranja kralježnice) naročito u kontralateralnom korteksu (Wieloch i Nikolich, 2006). Neurogeneza može biti uključena u postlezijski plasticitet. Nakon kortikalne ozljede kod odraslih miševa, endogeni neurološki prekursori mogu se generirati in

situ, kako bi se definirali u zrele neurone, u neokortikalnim područjima koji u tipičnim uvjetima nisu pod utjecajem neurogeneze. Stoga, možda se može manipulirati endogenim multipotetnim prekursorima in situ kako bi zamijenili oštećene neurone, dozvoljavajući tako razvoj neuroloških zamjenskih terapija za ozljede mozga kod kojih nije nužna transplantacija egzogenih stanica (Duffau, 2006). Ozljeda mozga ne smanjuje ili oštećuje endogenu neurogenezu, upravo suprotno. Neurogeneza je zapravo očuvana pa čak i povećana nakon napadaja ili moždanog udara kod glodavaca, s dokazima koji sugeriraju opsežnu staničnu proliferaciju u subventrikularnoj zoni (SVZ) nakon hipoksijsko-ishemijske ozljede mozga (HI ozljede mozga). Nekoliko istraživanja govori o tome da se 1-3 tjedna nakon hipoksijsko-ishemijske ozljede mozga subventrikularna zona širi, s povećanim brojem bromodeoksiuridin (5-Bromo-2′-deoxyuridine - BrdU) pozitivnim stanicama, što predlaže veću razinu proliferacije. BrdU pozitivne stanice su pronađene i u korteksu i striatumu, vjerojatno zahvaljujući ili migraciji proliferativnih stanica iz SVZ ili povećanom kapacitetu lokalnih ishodišta da proliferiraju kao odgovor na promjene u okolini izazvane oštećenjem (Rocha-Ferreira i Mariya Hristova, 2016).

Kongenitalne lezije mozga su zanimljiv model za proučavanje cerebralne reorganizacije zbog toga što prirodno obuhvaćaju različite kombinacije distribucije (fokalno i difuzno) i vremenskog okvira (rana gestacija, kasna gestacija, porod) samog oštećenja. Prema vremenu u kojem je nastalo oštećenje odnosno inzult, mozak može biti povrijeđen tijekom faze neuralne proliferacije, migracije ili kortikalne organizacije što rezultira malformacijama mozga u periodu prvom i drugog tromjesečja trudnoće ili može biti povrijeđen u periodu selektivne ranjivosti bijele i sive tvari te rezultirati periventrikularnim ili kortikalnim lezijama i gliotičkim ili cističnim lezijama u dubini sive tvari mozga tijekom trećeg tromjesečja trudnoće. Faza cerebralnog razvoja u trenutku nastanka oštećenja je važna za odgovarajuću vrstu reorganizacije, no, međutim, specifičnosti neuroplastičnih mehanizama mozga u razvoju izlažu sam mozak riziku od disfunkcionalnih procesa reorganizacije, takozvanom maladaptivnom plasticitetu (Fiori i Guzzetta, 2015). Razvojna faza u kojoj se dijete nalazi u trenutku ozljede se smatra neizmjerno važnim zbog potencijalnog utjecaja na funkcionalne ishode. U srži rasprava o fazi razvoja nalaze se dvije teorije, jedna o plasticitetu te druga o ranoj ranjivosti mozga, koje raspravljaju o većoj sposobnosti oporavka mozga u razvoju za razliku od zrelog mozga. Istraživanja koja su proučavala ovu temu najčešće su se bavila kognitivnim ishodima. No, Staudt i kolege su pokazali uspješniju reorganizaciju funkcije ruke kod djece koja su imala kongenitalnu leziju mozga u prvom i drugom trimestru u usporedbi s

lezijom u ranom trećem trimestru i kasnom trećem trimestru. Dok vremenski okvir rane ozljede mozga određuje prirodu oštećenja, opseg i lokacija ozljede najvjerojatnije predviđaju njenu jačinu (Katušić, 2011). Holmström i suradnici su pronašli dokaz da su opseg i lokacija lezije snažan prediktor funkcije ruke kod djece s unilateralnom cerebralnom paralizom. Djeca koja imaju velik stupanj gubitka bijele tvari ili ona djeca koja imaju negativan utjecaj iz bazalnih ganglija/talamusa, imala su veća oštećenja unutar funkcije ruke. Izgleda da je sposobnost mozga da se reorganizira nakon ozljede uništeno ako se radi o kombiniranim lezijama subkortikalnog i kortikalnog područja.

1.1.1.2.2. Mehanizmi plasticiteta mozga u bolestima motornog neurona

Osim istraživanja koja su nam dala uvid u mehanizme plasticiteta mozga nakon lezija odnosno ozljede mozga, najčešće istraživane u pogledu moždanog udara, važno je spomenuti djelovanje plasticiteta unutar određenih stanja ili bolesti. Istraživanje koje govori o mehanizmima plasticiteta mozga u bolestima motornog neurona proveo je Konrad 2006. godine te je omogućio uvid u nova saznanja reorganizacije motoričkih sustava u mozgu prilikom određenih progresivnih degeneracija motoričkog sustava. Konrad je objedinio nekoliko istraživanja čija je glavna svrha bila predstaviti način na koji se središnji živčani sustav nosi s oštećenjem motornih neurona. Plasticitet je unutarnje svojstvo središnjeg živčanog sustava koje se može očekivati u degenerativnoj bolesti motornog neurona. Nažalost, ne postoji mnogo istraživanja koje se bave ovom bolesti. Ova grupa bolesti se razlikuje od akutnih početaka motoričkih lezija u mnogim aspektima. Ozbiljnost motoričkih oštećenja u degeneraciji motornog neurona povećava se s vremenom, za razliku od lezije koja se dogodi jednom. Bolesti motornog neurona su po prirodi progresivne te se odvijaju sporije i ne zahvaćaju samo jednu hemisferu. Karakteristike lezija su homogenije u bolestima motornog neurona. Dok vaskularne lezije, traumatska ozljeda mozga ili tumori mozga izazivaju oštećenja na različitim područjima mozga i populaciji stanica, bolesti motornog nerona utječu na ograničene vrste neurona u definiranim područjima mozga. Kod amiotrofične lateralne skleroze, tipične neuropatološke promjene se događaju Bertzovim stanicama V. sloja precentralnog korteksa uključujući njihove bazalne ganglije kao i u stanicama anteriornog roga kralježničke moždine. Degeneracija gornjih i donjih motor neurona dovodi do karakteristične kombinacije progresivne bulbarne paralize i kvadripareze sa spasticitetom, hiperrefleksijom, slabošću i mišićnom atrofijom. Ovi autori su dokazali da je degeneracija gornjih i donjih motornih neurona kod amiotrofične lateralne skleroze (ALS)

popraćena funkcionalnom reorganizacijom kortikalnih i subkortikalnih motoričkih mreža koji su slični aktivacijskim obrascima u oporavku od moždanog udara i motoričkom učenju. Funkcionalna neurološka dijagnostika nam je dokazala da je degeneracija primanog i sekundarnog motornog neurona paralelna s neprekinutim oporavkom i motoričkim učenjem. Scheuer i suradnici su pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) istraživanjem SPG-4 povezanom nasljednom spastičnom paraplegijom. Nasljedna spastična paraplegija imenuje veliku skupinu nasljednih poremećaja karakteriziranih degeneracijom aksona gornjeg motor neurona. Iako se mali broj promjena može odvijati u anteriornom rogu, donji motor neuroni su većinom očuvani u nedovršenoj nasljednoj spastičnoj paraplegiji. Kliničke karakteristike ove bolesti uključuju progresivne poremećaje hoda, simetričnu slabost i spasticitet obje noge s hiperrefleksijom te ekstenzor plantarnih odgovora. Scheuer i suradnici (2006) su uspjeli dokazati povećanje aktivnosti primarnog i sekundarnog motoričkog područja kod osoba s ovom genetički definiranom degeneracijom gornjeg motornog neurona. Ove su se promjene manifestirale samo tijekom pokreta zgloba koji je pogođen, ali ne tijekom pokreta neoštećenog ramena. Ovi rezultati sugeriraju funkcionalnu reorganizaciju s nadređenim ciljem očuvanja motoričkog učinka unatoč aksonalnoj degeneraciji. Zaključno, istraživanje koje su proveli Scheure i suradnici dodaje još jedan element znanju o motoričkoj reorganizaciji kada je riječ o degeneraciji motornih neurona. Dokazali su da je degeneracije gornjeg motornog neurona dovoljna da izazove reorganizaciju motoričkih mapa.

Čitavo istraživanje Johnstona i sur. (2009) bavilo se pregledom neuroplasticiteta mozga u razvoju. Nekoliko stečenih i genetičkih oštećenja mozga mogu poremetiti moždane funkcije ciljanjem na sinaptičke mehanizme uključene u neurološki plasticitet mozga u razvoju. Zajednička osobina tih oštećenja jest ometanje specifičnih koraka u putovima koji vode k promjenama broju sinapsi ili promjena u snazi sinapse baziranoj na sinaptičkoj aktivnosti.

1.1.1.2.3. Mehanizmi plasticiteta mozga kod sindroma fragilnog X

Sindrom fragilnog X-a je poznat neuropedijatrima kao najčešći nasljedni oblik intelektualnih teškoća s karakterističnim dismorfičnim obilježjima te neurobihevioralnim abnormalnostima, uključujući socijalno izbjegavanje, anksioznost i ponašanja koja se mogu pripisati poremećajima iz autističnog spektra. Neuropatološke studije ljudskog mozga, kao i studije na miševima koji imaju sindrom fragilnog X otkrivaju da je sama neurološka arhitektura abnormalna odnosno da postoje visoki, tanki i vijugavi dendritički šiljci koji se

doimaju nezrelo. Sindrom fragilnog X nastaje gubitkom funkcionalnosti mutacije u proteinu FMR (engl. fragile Xmental retardation), proteinu koji veže glasničku RNK (mRNK) i regulira translaciju (Johnston i sur., 2009). Huber i sur. su 2002. godine pronašli podatak da je dugotrajno smanjenje sinaptičke snage povećano u hipokampusu miševa koji nemaju protein FMR. Dugotrajno smanjenje sinaptičke snage je potaknuto sintezom proteina koja služi kao odgovor na aktivaciju metabotropnih glutamatnih receptora. Kao rezultat ovih procesa protein FMR antagonizira sintezu proteina induciranu tim receptorima. Dodatni eksperimenti unutar stanične kulture pokazuju da je internalizacija AMPA (amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionat) receptora pojačana kod neurona koji nemaju protein FMR, što je u skladu s pronalaskom povećanja dugotrajnog smanjenja sinaptičke snage. Eksperimenti u dijelovima vizualnog korteksa pokazuju da je dugotrajno potenciranje oštećeno, ali se može popraviti antagonistom metabotropnih glutamatnih receptora. Ovi podaci sugeriraju da je deficit u dugotrajnom potenciranju posredovan suvišnom aktivacijom metabotropnih receptora. Ovi rezultati su u skladu s rezultatima dobivenim u istraživanju s voćnim mušicama kod kojih je modificiran dio proteina FMR1 (engl. fragile Xmental retardation), te s rezultatima istraživanja u kojem su miševi uzgajani tako da imaju i modificirani FMR1 te imaju 50% reducirani metabotropni glutamatni receptor 5 (mGluR5). Redukcija mGluR5 receptora u ovom modelu ispravlja oštećenje u plasticitetu oka izazvan modificiranim FMR1. Studija o plasticitetu neokorteksa miševa s modificiranim FMR1 u ranom postnatalnom periodu pokazuje da je plasticitet koji ovisi o vremenu pojave šiljaka (spike timing-dependent plasticity - STDP), koji ovisi o NMDA receptorima, bio odsutan kada je dugotrajno smanjenje sinaptičke snage bilo na snazi. Još jedna studija pronašla je da je homologni dorzofilni protein FMR (dFMR) pozitivno reguliran senzornim inputom tijekom kasnijeg razvoja mozga te je potreban kako bi limitirao rast aksona te obrezivanje aksonskih grana koje su ovisne o aktivnosti (Johnston, 2009). Sve ove studije ukazuju na morfološke, biokemijske i elektropsihološke dokaze oštećenog plasticiteta u sindromu fragilnog X te sugeriraju na mogućnost farmakološke intervencije u budućnosti.

1.1.1.2.4. Mehanizmi plasticiteta mozga kod Rettovog sindroma

Kao sindrom fragilnog X, Rettov sindrom je X-vezani razvojni poremećaj kognicije i ponašanja koji ima veliki utjecaj na razvoj i plasticitet sinapsi. Većina muške djece koja ima Rettov sindrom ne preživi, dok djevojčice razvijaju karakteristične stereotipne pokrete

rukama, značajno kognitivno oštećenje, stečenu mirkocefaliju, napadaje i teškoće disanja te disfunkciju autonomnog živčano sustava nakon godine dana. Rani opisi kliničke slike te neuropatologija i studije koje koriste skeniranje mozga sugeriranju oštećenje u neurološkom razvoju, dok studije o receptorima neurotransmitera u mozgu nakon smrti pronalaze abnormalnosti u ekspresiji glutamata i GABA u cerebralnom korteksu. Studije mozga nakon smrti su pronašle abnormalnosti u ekspresiji gena povezanih s razvojem sinapsi. Mutacije u transkripcijskom represoru metil-CpG-vezanog proteina 2 (MeCP2) su odgovorne za većinu slučajeva Rettovog sindroma, s tim da je ovaj protein prisutan primarno u neuronima. Vrijeme njegove pojavnosti tijekom razvoja je odgođeno do vremena neposredno prije formiranja sinapsi. Biopsije nazalnog epitela djevojčica s Rettovim sindromom pokazale su da neurogeneza i rani razvoj neurona teku bez poteškoća, a stvaranje zrelih sinapsi je zaustavljeno. Miševi s nedostatkom MeCP2 imaju morfološke abnormalnosti u cerebralnom korteksu sa smanjenim brojem tankih dendritičkih bodlji i nezrelom postsinaptičkom gustoćom ekscitatornih sinapsi. Ovi miševi su imali poteškoće u učenja i kogniciji uz deficite u plasticitetu hipokampusa uključujući i dugotrajno potenciranje i dugotrajno smanjenje sinaptičke snage. Maturacija i ekspresija gena u neuronima hipokampusa se pokazala abnormalnom. Fosforilacija MeCP2 regulira transkripciju ovisnu o aktivnosti izvedenog neurotrofnog moždanog faktora, kao i to da pojačava rast dendrita i dendritičkih bodlji. Pretjerana ekspresija MeCP2 u neuronima in vitro pokazala je poboljšanje u dužini aksona i kompleksnosti dendrita. Razina ekspresije neurotrofnog moždanog faktora utječe na progresiju neuroloških oštećenja kod miševa s modificiranim MeCP2, gubitkom neurotrofnog moždanog faktora (BDNF) pogoršava se oštećenje a pretjerana ekspresija BDNF produljuje život. Rettov sindrom je važan primjer sveobuhvatnog učinka smetnji u sinaptičkom razvoju te u neurološkom plasticitetu ovisnom o aktivnosti (Johnston, 2009).

Neki mehanizmi koji su odgovorni za sinaptički plasticitet mogu jednako tako biti mehanizmi za ozljede ako je mozak u razvoju podložan stresorima, kao što je hipoksija-ishemija, infekcije ili određene metaboličke smetnje. Glutamatni receptori N-metil-D-aspartat (NDMA) ovisnog o voltaži mogu se aktivirati zbog hipoksije-ishemije uslijed kombinacije membranske depolarizacije zbog gubitka energije i akumulacije glutamata u sinaptičkoj pukotini uslijed neadekvatnog odstranjenja od strane transportera ovisnih o energiji. U ovoj situaciji, pojačana funkcija nezrelih NDMA receptora koja omogućava povišenost plasticiteta u nezrelom mozgu može postati obaveza, čineći ekscitatorne neuronske krugove u nastajanju ranjivim na ozljede. Pojačana funkcija NDMA receptora doprinosi neurološkoj ozljedi koja se

dogodi kao odgovor na asfiksiju dojenčadi rođene u terminu (Johnston, 2009). Reakcija na ozbiljniji vid asfiksije može dovesti do stvaranja ozljeda unutar korteksa i/ili bazalnih ganglija. Gotovo potpuna asfiksija nastala kompresijom pupkovine često rezultira ozljedama peri-rolandic korteksa, putamena i talamusa, koji su povezani s neurološkim krugovima koji koriste glutamat kao njihov neurotransmiter. Asfiksija koja nije toliko ozbiljna, ali je dugotrajna stvara multicističnu encefalomalaciju uključujući cerebralni korteks, ali pošteđuje bazalne ganglije. Specifični obrasci ozljeda su povezani sa selektivnom ranjivošću neuroloških krugova u nastajanju koja reflektira njihovu adaptivnu ulogu u plasticitetu mozga. Za razliku od ozljeda koje nastaju kod dojenčadi rođene u terminu, periventrkularna leukomalacija (PVL) nastaje prije trideset drugog tjedna gestacije. Obrazac selektivne ranjivosti povezan je s osjetljivosti kasnih oligodendrocitnih ishodišnih stranica na oštećenja koja proizlaze iz oksidatornog i ekscitotoksičnog stresa kojem je posrednik glutamat. Manja incidencija PVL kod dojenčadi starije od 32 tjedna gestacije je u korelaciji s masovnim propadanjem populacije prethodnika oligodendrocita i početkom mijelinizacije. Ranjivost kasnih oligodendrocitnih ishodišnih stranica na ozljedu ovisi o njihovoj ekspresiji AMPA receptora kojima nedostaje podjednica glutamatni receptor 2 (GluR2) koji im omogućava protočnost velikog broja kalcija koji je opasan za stanice. Neadekvatnost enzima koji detoksificiraju dušikov oksid i druge slobodne radikale kisika u oligodentričkim ishodišnim stanicama doprinose njihovoj ranjivosti u mozgu prijevremeno rođenog djeteta (Johnston, 2009). Studije na mozgovima djece različite gestacijske dobi nakon smrti pokazuju da se period ranjivosti bijele tvari u mozgu fetusa i mozgu prijevremeno rođenog djeteta podudara s ekspresijom AMPA receptora kojima nedostaje GluR2. Oligodendrociti kod djece rođene u terminu i neonatalni mozak sadrže AMPA receptore s GluR2 podjedinicama što ih čini manje ranjivima, dok neuroni u cerebralnom korteksu koji imaju nedostatan broj GluR2 receptora postaju ranjiviji. Ovi podaci indiciraju da je selektivna ranjivost bijele tvari i neuroloških struktura mozga u razvoju povezana s razvojnim programima ekspresija glutamatnih receptora. Iako je malo poznato o funkciji glutamatnih receptora u razvoju oligodendrocita, postoji mogućnost da su medijatori komunikacije između aktivnosti u aksonima i oligodendrocitima. Hipoksijsko-ishemijski inzult (HI) tijekom ili za vrijeme rođenja bi izazvao ozljede uslijed golemog gubitka stanica ili kao rezultat oštećenja rasta i diferencijacije faktora produkcije. Apoptoza i aktivacija kaspaze imaju važnu ulogu u mozgu u razvoju za eliminaciju redundantnih i oštećenih neurona te za oblikovanje tkiva. Hipoksijsko-ishemijska ozljeda ometa signale apoptoze zbog mitohondrijske strukture i funkcionalnog neuspjeha, rezultirajući stvaranjem apoptoza-nekroza kontinuuma. Za vrijeme rođenja koteks i bazalni

gangliji prolaze kroz dinamični razvoj, povezan s oblikovanjem središnjih motoričkih puteva, što povlači za sobom uspostavljanje novih kortkiotalamičkih veza, kako i eliminaciju starih veza. HI inzult u to vrijeme ometa proces te ovisno o svojoj jačini utječe na standardan razvoj plasticiteta tijekom oblikovanja neurotransmisije, promjene u staničnom signaliziranju, neurološkim vezama i funkcijama te krivo naciljane inervacije. Istraživanja koja se bave traumatičnim ozljedama mozga u razvoju, koji su slični HI inzultu, su istaknuli da dogma „mlađe je bolje“ može biti netočno te da „dobar“ plasticitet pod traumatičnim uvjetima može biti pretvoreno u „loš“ plasticitet. Shvaćanje mehanizama u pozadini ove transformacije daje nam mogućnost da stvorimo efektivnije tretmane nakon HI ozljede mozga u razvoju te da moguće preveniramo neurološka oštećenja (Rocha-Ferreira i Hristova, 2016).

Kada je autor Flanagan bio student medicine, uvjerili su ga da je središnji živčani sustav (SŽS) kod odraslog čovjeka statičan te u nemogućnosti značajnije se reorganizirati nakon bolesti ili traume (Flanagan, 2010). Autor je naučen da pacijent, koji prolazi kroz bilo kakav oblik oporavka nakon moždanog udara ili ozljede kralježničke moždine, prolazi kroz fazu u kojoj mozak rješava probleme hemoragije i edema, a ne kroz fazu reorganizacije neuralnog tkiva. Vjerovalo se da je naš mozak statičan, a ne dinamičan te da je jednostavno mekana masa tkiva okupana tekućinom te omotana tvrdom korom. Njegov razvoj se ne zaustavlja u određenoj dobi, mozak nastavlja rasti, mozak se nastavlja mijenjati – te unutar tih promjena reprezentacija različitih organa kojima mozak upravlja može biti izmijenjena, pokazivati poboljšanje nakon ozljede ili inzulta te može biti povećana (Maino, 2009). Stoga se neurološki plasticitet, ili neuroplasticitet, može definirati kao sposobnost adaptacije središnjeg živčanog sustava (SŽS) kao odgovor na promjene u okolini ili na lezije. Ovo svojstvo SŽS može uključivati modifikaciju sveukupnih kognitivnih strategija za suočavanje s novim izazovima (pažnja, kompenzacije ponašanja), regrutaciju novih/različitih neuroloških mreža ili promjene snage određenih veza ili specifičnih područja mozga koji su zaduženi za izvođenje određenog zadatka (pokret, govore, vid, sluh) (Sharma i sur., 2013). Promjene u strukturama i funkcijama mozga, kojima prethodi i koje podupire neuroplasticitet, događaju se, kako je navedeno, u situacijama učenja, gdje se osoba mora adaptirati na nove situacije, ili nakon ozljede određenog područja mozga.

1.2. MOTORIČKO UČENJE

Motoričko učenje generički pojam koji obuhvaća nekoliko nižih i viših razina procesuiranja koje koegzistiraju te tvore kontinuum. Ovi procesi motoričkog učenja su aktivni tijekom čitavog života, od učenja kako hodati do učenja korištenja kompjutora ili igranja tenisa. Glavna svrha motoričkog učenja može biti omogućavanje fleksibilnih ponašajnih prilagodbi unutar okoline koja se konstantno mijenja (Dricot i sur., 2012). Novija istraživanja govore o tome da se motoričko učenje može ovijati online i offline. Online učenjem se smatra ono učenje koje se odvija u trenutku učenja određene vještine ili seta vještina. Nakon završetka vježbe određenog zadatka, osoba i dalje nastavlja sa stjecanjem i stabilizacijom te vještine ili seta vještina. Motoričko učenje bilo bi izraženije nakon perioda spavanja ili odmaranja. Ovaj model učenja se zove offline učenje odnosno učenje u kojem osoba ne sudjeluje fizički niti stiče vještine unutar određenih uvjeta. Vježba i odmor olakšavaju motoričko učenje (Cai i sur, 2014).

Motoričko učenje je bolje promatrati kao spoj određenih komponenti unutar izvođenja i učenja izvođenja pokreta, nego izrazito rigidnu definiciju koja ne ostavlja prostora za dodatak komponenti. Kompleksne motoričke vještine se najčešće sastoje od redoslijeda pokreta. Važnu ulogu u redoslijedu pokreta ima suplementarno motoričko područje (SMP) (Hikosaka i sur., 2002). Motoričko učenje je najbolje sagledati kao spoj *motoričke adaptacije, stjecanja vještine te donošenje odluka,* odnosno, mogućnosti izbora prikladnog pokreta unutar konteksta (Krakauer, 2006). Motorička adaptacija nastaje kao odgovor na vanjske smetnje i promjene u tijelu koje izazivaju pogreške u pokretima (Kitago i Krakauer, 2013). Najčešće se motorička adaptacija ispituje u laboratoriju unutar opservacije eksperimenta rotacijskog polja. Kitago i Krakauer su ispitivali motoričku adaptaciju zdravih osoba na korištenje vizuomotornih rotacija ili polja sile koje stvara diskrepanciju između predviđene putanje ruke i izvedene putanje u vizualnom prostoru te neslaganje između proprioceptivnog i vizualnog feedbacka u slučaju vizuomotorne rotacije. Zdravi ispitanici uče mijenjati svoje pokrete iz pokušaja u pokušaj prema povratnoj informaciji dobivenoj iz pogreške, dostizanjem gotovo savršene izvedbe unutar prve seanse. Za predviđenu pogrešku, razliku između predviđenog ishoda pokreta u mozgu i promatranog ishoda pokreta, vjeruje se da je pokretalačka sila iza adaptacije. Istraživanja sugeriraju da se adaptacija uči implicitno, da ispitivač nije svjestan što se uči. Zapravo, kada je osobi dana eksplicitna strategija za korištenje u vizuomotornom zadatku rotacije (ciljanje na različite lokacije mete), njihova je izvedba bila znatno lošija. U

ovom istraživanju, motorički sustav se adaptirao na rotaciju na račun nagrade dobivene za izvršenje zadatka odnosno dostizanje cilja. Važno svojstvo učenja je da rezultira promjenama koje traju i nakon što je razdoblje uvježbavanja završeno. Stjecanje ili učenje vještina podrazumijeva „sposobnost postizanja cilja okoline s maksimalnom sigurnošću i minimalnim trošenjem energije i vremena“ (Kitago i Krakauer, 2013). Ova definicija nije netočna, ali je nejasna. Stjecanje motoričkih vještina označava proces unutar kojeg se pokreti, koji se izvode samostalno ili u nizu, usavršavaju kroz ponavljajući trening i interakciju s okolinom (Doyon i Benali, 2005). Zapravo, stjecanje motoričke vještine znači sposobnost osobe da izvede određenu motoričku radnju brzo i precizno. Obično ako se radnja izvodi brzo, osoba napravi više pogrešaka, dok se broj pogrešaka i brzina smanjuju kada osoba pokušava radnju izvesti precizno. Stečenom motoričkom vještinom se smatra ona vještina u kojoj postoji izmjena brzine i preciznosti, koja ne utječe na izvedbu. Za razliku od adaptacije, koja se može postići unutar jedne seanse vježbanja, stjecanje motoričke vještine se postiže opsežnom vježbom i traje nekoliko dana, tjedana ili čak i godina, ovisno o kompleksnosti zadatka. Poboljšanja izvedbe vidljiva su unutar seanse (online učinci) te između seansi treninga (pozitivni offline učinci) (Kitago i Krakauer, 2013). U stjecanju novih motoričkih vještina, kortikalne neuroplastične promjene su često popraćene ponašanjima koja se smatraju povoljnima, kao što je poboljšanje motoričke izvedbe (Boudreau, 2010). Proces učenja ovih osobitih sposobnosti (motoričko učenje i motorička adaptacija) prema Doyon i Benali (2005), prati specifične faze. Prva faza je *faza brzog (ranijeg) učenja* u kojoj se značajno poboljšanje u izvedbi događa unutar jednog treninga *(kognitivna faza učenja)*; druga faza: *faza sporog (kasnijeg) učenja* u kojoj se daljnji uspjesi primjećuju na nekoliko treninga; treća faza: *faza konsolidacije* odnosno učvršćenja, faza u kojoj se spontano poboljšava izvođenje radnji koje se može iskusiti nakon latentnog perioda više od 6 sati nakon treninga bez dodatnih vježbi ili u kojem nema interferencija iz zadatka što možemo promatrati pod uvjetom da se primjenjuje nakon kritičnog vremenskog okvira od oko 4-6 sati *(asocijativna faza)*; četvrta faza: *automatska faza* unutar koje vješto odnosno naučeno ponašanje iziskuje minimalna kognitivna sredstva te je otporno na smetnje i utjecaj vremena; peta faza: *faza zadržavanja* u kojoj motorička vještina može biti izvršena i nakon duge odgode bez ponavljanja i vježbanja tog zadatka.

Prema Fitts i Posner (1967) postoje tri teorije motoričkog učenja koje se najčešće spominju: *teorija zatvorenog kruga, teorija sheme te teorija dinamičkog sustava*. Adams je prvi istraživač koji je opisao teoriju motoričkog učenja (1971). Primarni aspekt njegove

teorije je koncept procesa zatvorenog kruga prilikom stjecanja vještine. Adams je rekao da je senzorni feedback potreban za učenje motoričke vještine. Sugerirao je da su pokreti izabrani i inicirani od traga pamćenja, koji je modificiran perceptivnim tragom uz ponavljajuću vježbu. Perceptivni trag je unutarnje svojstvo koje uspoređuje pokrete te detektira pogreške. Adamsova teorija pretpostavlja da je motoričko učenje potaknuto ponavljajućim vježbama istog pokreta, uz smjernice ako je potrebno, kako bi se pogreške minimalizirale. Adamsova teorije je opovrgnuta dvama istraživanjima. Prvo, istraživanja na životinjama i ljudima pokazala su da je motoričko učenje moguće bez senzornog feedbacka. Drugo, Adamsova tvrdnja da vježba mora biti bez grešaka nije potvrđena istraživanjima; istraživanja indiciraju da varijabilnost u vježbama može biti superiorna u poticanju motoričkog učenja. Schmidt (1975), potaknut pogreškama koje je Adams napravio u svojoj teoriji, predlaže proces otvorenog kruga motoričkog učenja poznat kao teorija sheme. Schmidt predlaže da se generalizirani motorički programi (GMP) stvaraju iz prošlih obrazaca pokreta; ovi GMP se prizivaju iz pamćenja te utječu na izvedbu novih zadataka. Shema prizivanja/prisjećanja inicira GMP koji su slični željenom pokretu,a shema identifikacije procjenjuje pokret u trajanju. Shema prisjećanja je tada modificirana iskustvom pokreta. Glavno ograničenje teorije sheme je ta što ne objašnjava kako su GMP formirani. Schmidtova teorija je evoluirala tijekom vremena te je pružila važne koncepte motoričkog učenja o važnosti znanja rezultata i varijabilnosti vježbe. Teorija dinamičkih sistema se smatra suvremenom teorijom motoričkog učenja unatoč pojavi prije druge dvije teorije motoričkog učenja. Bernsteinov rad iznjedrio je 1980ih s odbijanjem hijerarhijskog pogleda na SŽS. Teorija dinamičkih sistema ne naglašava u tolikoj mjeri ulogu živčanog sustava već joj je pogled usmjeren na tri glavna sustava: osobu, zadatak i okolinu. Svaki od ovih sustava ima svoje podsustave koji su u međusobnoj interakciji podupiranja ili inhibiranja pokreta. Podsustavi koji imaju potencijal izmjene se nazivaju parametri kontrole te mogu biti cilj terapeutskih intervencija za poboljšanje motoričkog učenja. Vježba i iskustvo mijenjaju formiranje obrazaca pokreta kroz interakciju s okolinom te zahtjevima zadatka (Zwicker i Harris, 2009).

Teorija dinamičkih sistema je teorija motoričkog učenja koja se sada najčešće koristi pogotovo u radu s osobama s oštećenjem zbog toga što je fokus na samoj osobi i njenoj sposobnosti pretvaranja motoričke kontrole i naredbe u senzorne posljedice, koja je određena fizikom okoline, mišićnokoštanim sustavom i senzornim receptorima. Transformacija senzornog signala u motoričke naredbe je određena procesima unutar središnjeg živčanog sustava (SŽS). Mnoga naša ponašanja izviru upravo iz spoja ovih dviju transformacija.

Sustavi koji modeliraju ovu transformaciju nazivaju se „interni modeli prema naprijed“ (engl. forward internal models) zbog toga što modeliraju vezu između djelovanja i posljedica toga djelovanja. Primarna uloga ovih modela jest predvidjeti ponašanje tijela i svijeta, stoga se termini „prediktori“ i „model prema naprijed“ koriste kao sinonimi. Sustavi koji implementiraju suprotne transformacije, od željenih posljedica/ishoda do akcije, nazivaju se „inverzni interni modeli“ (Wolpert i Ghahramani, 2000). Kada je lopta bačena, poznavanje trenutne pozicije, brzine i okretaja te lopte odnosno stanje lopte, omogućava predviđanje buduće putanje lopte, te nam na taj način omogućava djelovanje odnosno model prema naprijed, previđanje našeg pokreta, ili u fazi motoričkog učenja kognitivna faza. Pozicija i brzina ruke se brzo mijenja unutar samo jednog pokreta zahvaljujući aktivaciji grupe mišića (sinergiji). No, drugi se parametri ne mijenjaju tako direktno, kao što je težina ekstremiteta ili identitet manipuliranog objekta. Ovi parametri se nazivaju kontekstom pokreta, a naša sposobnost stvaranja preciznih i prikladnih motoričkih ponašanja oslanja se na prilagođavanje naših motoričkih naredbi motoričkom kontekstu odnosno motoričku adaptaciju. Senzomotorna petlja se može podijeliti u tri faze, koje pokreću cjelokupni senzomotorni sustav. U prvoj fazi SŽS određuje motoričku naredbu s obzirom na stanje određenog zadatka. Druga faza utvrđuje kako se stanje mijenja pod utjecajem motoričke naredbe. Treća faza zatvara petlju navodeći senzorni feedback unutar novog stanja. Ove tri faze su u SŽS predstavljene kao interni modeli, bilo da su inverzni modeli, dinamični model unaprijed ili senzorni model unaprijed (Wolpert i Ghahramani, 2000).

2. PROBLEMSKO PODRUČJE

Plasticitet mozga jest sposobnost mozga da reorganizira svoje strukture i funkcije. Važno je razlikovati neuroplasticitet koji je prirodan te se odvija unutar mozga koji se razvija te neuroplasticitet koji u podlozi određenih ozljeda, trauma ili oštećenja mozga. Kako bi se bolje razumio sam plasticitet, važno je predstaviti mehanizme koji su u njegovoj podlozi, koji djeluju na anatomiju mozga. Shvaćanje neuroplasticiteta omogućava razumijevanje promjena koje se događaju u mozgu tijekom učenja. Motoričko učenja je jedan od oblika učenja koji je osobama s motoričkim oštećenjima primaran u svrhu potpunog oporavka funkcija. Za implementaciju neuroplasticiteta i motoričkog učenja u rehabilitaciju osoba s motoričkim poremećajima, važno je razumjeti koncept motoričkog učenja. Motoričko učenje je kompleksan pojam koji se sastoji od nekoliko dijelova: stjecanje vještina, motorička adaptacije te donošenje odluka. Način na koji plasticitet mozga sudjeluje u motoričkom učenju bit će objašnjen kroz istraživanja. Razumijevanje mehanizama plasticiteta netaknutog mozga i mozga s oštećenjem ključno je u procesu odlučivanja vrste terapije i pristupa. Motoričko učenje potiče neuroplasticitet, ali važan je način na koji se koristi te koliko se često koristi, ovisan je o vrsti zadatka te osobi koja taj zadatak izvodi. Intervencije edukacijske rehabilitacije vape za izmjenama i poboljšanjima te je svrha ovog rada dati im prostor da to i ostvare.

Cilj ovoga diplomskog rada je prikaz suvremenih spoznaja o utjecaju neuroplasticiteta i motoričkog učenja na proces rehabilitacije osoba s motoričkim poremećajima.

3. NEUROPLASTICITET I MOTORIČKO UČENJE U PROCESU REHABILITACIJE

3.1. Neuroplasticitet i motoričko učenje u procesu rehabilitacije – prikaz istraživanja na životinjama

Istraživanja koja proučavaju nova teorijska polazišta te imaju za cilj stvaranje novih teorija i dogmi, provode se na životinjskim modelima. Dokaz da su neuroplastične promjene u bazi funkcionalnog oporavka najbolje su prikazani kod rehabilitacije moždanog udara. Ove su promjene u funkcionalnom oporavku naglašene u istraživanjima fokalne ozljede mozga kod štakora, gdje je prikazano da je razina funkcionalnog oporavka, posredovana rehabilitacijom, povezana sa sposobnosti primarne motoričke regije (M1) da ponovno izrazi kompleksne motoričke redoslijede koje su inicijalno uništene ozljedom. Ovi rezultati sugeriraju da sposobnost poticanja kortikalnih neuroplastičnih promjena nije samo esencijalna, već služi kao indikator za razinu funkcionalnog oporavka (Boudreau, 2010). Novija istraživanja na životinjama govore o uspješnosti bihevioralnog treninga nakon fokalne ozljede te da trening najviše utječe na obnavljanje osnovice bihevioralne izvedbe, neuropsiholoških mapa područja oko ozljede te na povećanje neuroanatomskih promjena u kontralezijskoj hemisferi ako se uvede u prvom tjednu nakon ozljede. Kod štakora je primijećeno da funkcionalni ishod i dendritičko grananje slabi ako se rehabilitacijski postupak uvede 14 do 30 dana nakon ozljede. U drugom istraživanju, autori su otkrili da je izvedba bila lošija kod onih štakora kod kojih je rehabilitacija započela 25 dana nakon ozljede za razliku od bolje izvedbe onih štakora koji su uključeni u rehabilitacijski postupak 4 dana nakon ozljede. (Nudo, 2006). Novija istraživanja na štakorima koji imaju moždani udar pokazala nam je kritičnu interakciju između rehabilitacije i spontanog procesa oporavka rano nakon moždanog udara. Rehabilitacija koja je započeta 5 dana nakon lokalne ishemije imala je veću efikasnost od one intervencije započete nakon mjesec dana. Ova razlika korelira s stupnjem povećanja dendritičke kompleksnosti i arborizacije u neoštećenom motoričkom korteksu (Krakauer, 2006). . U istraživanjima na životinjama, rehabilitacija koja je započela 5 dana nakon moždanog udara je efikasnija od one rehabilitacije koja je započela tjedan dana nakon moždanog udara te je period pojačanog motoričkog učenja viđen rano nakon moždanog udara u neoštećenom ekstremitetu. Kasniji pronalasci mogu olakšati učenje kompenzacijskih strategija s neoštećenom stranom, što može utjecati na učenje normalnih obrazaca pokreta s oštećene strane (Krakauer i Kitago, 2013).

Eksperimenti na majmunima pokazuju nam važnosti učenja za oporavak funkcija. Subtotalna lezija u malom dijelu reprezentacije jedne ruke rezultirala je gubitkom teritorija ruke u udaljenim, neoštećenim dijelovima korteksa odraslih vjeveričastih majmuna ako se ruka nije koristila. Redoslijed dosezanja se oslanjao na kompenzacijske proksimalne pokrete lakta i ramena. Prisilni trening korištenja uvježbane ruke spriječio je gubitak teritorija ruke u udaljenim dijelovima korteksa. U nekim slučajevima, reprezentacija ruke se proširila na dijelove gdje je prije bila reprezentacija lakta i ramena. Ova funkcionalna reorganizacija korteksa popraćena je bihevioralnim oporavkom funkcije uvježbane ruke. Ovi rezultati sugeriraju da, nakon lokalne ozljede motoričkog korteksa, rehabilitacijski tretman može oblikovati reorganizaciju povezanu s oporavkom u udaljenim dijelovima netaknutog korteksa (Krakauer, 2006). Istraživanja o lezijama kod majmuna pokazale su da prisilno korištenje ruke sprječava gubitak teritorija ruke oko ozlijeđenog područja te je popraćeno oporavkom vještog korištenja ruke, dok bez vježbanja postoji daljnji gubitak funkcija. Kod se određeni stupanj kompenzacije može pojaviti neposredno nakon ozljede (šepanje nakon razvoja slabosti u nozi), sposobnost kompenzacije uključuju otkivanje i vježbu alternativnih strategija koje se mogu koristiti kako bi se obavio zadatak. Zapravo, kod štakora s moždanim udarom, kompenzacijska strategija dohvaćanja dovela je do veće razine uspjeha (Krakauer i Kitago, 2013). Novija istraživanja o fokalnoj kortikalnoj ishemiji kod odraslih štakora sugeriraju da je motorički oporavak posredovan kompenzacijskih mehanizmima, a ne pravim oporavkom. Neke životinje su razvile kompenzacije pokrete koji su uspješniji od onih koje su koristile prije lezije. Stopa poboljšanja s vježbanjem je bila slična prije i poslije lezije, sugerirajući da je sličan mehanizam učenja bio prisutan s i bez ozljede. Još jedno istraživanje fokalne ishemijske ozljede kod štakora nam govori o tome da neoštećena (ipslilateralna) hemisfera može biti anatomska podloga za kompenzacijski napredak. Ova istraživanja naglašavaju važnost detalne bihevioralne analize, no, nažalost skale ishoda ne koriste se u rehabilitaciji te se ne može razjasniti pravi oporavak od kompenzacijskih metoda. Ovo je doista veliko ograničenje zbog više razloga jedan od kojih je nemogućnost shvaćanja da promjene u mozgu, koje se odvijaju tijekom kompenzacije, ne smiju biti interpretirane kao dokazi o reorganizaciji mozga te da neprikladne kompenzacijske strategije mogu ograničiti oporavak nakon moždanog udara (Krakauer i Kitago, 2013). Studije koje koriste rehabilitacijski trening za pogođeni ekstremitet kod životinja koje se nalaze u poticajnoj okolini pokazuju djelotvoran učinak na poboljšanje neurološke funkcije nakon moždanog udara, pogotovo ako je trening započeo nedugo nakon infarkta iako aktivnost nedugo nakon ishemijske lezije može uzrokovati gubitak tkiva (Komitova, 2006). Eksperimenti na životinjskim modelima

sugeriraju da su odgovori mozga na vježbu u osjetljivom razdoblju jedinstveno povećani te da se upravo ti odgovori umanjuju kako se interval između moždanog udara i vježbe povećava. U jednom istraživanju provedenom na štakorima pokazalo se da trening ima veći učinak ako je započet 5 dana nakon moždanog udara, a manji ako se čekalo dva tjedna da bi se započelo s vježbama. Ovi rezultati, i mnogi drugi, sugeriraju nam da je motoričko učenje u osjetljivom razdoblju kvalitativno različito od motoričkog učenja u kroničkoj fazi ili kod zdravih pojedinaca, te ima sličnosti s uvjetima ranog razvoja. Kod primata, parcijalna ishemijska lezija u motoričkom korteksu rezultira gubitkom spretnosti ruke koja se oporavlja ako je vježba započeta rano nakon lezije, a potpuno se gubi ako je vježba odgođena (Krakauer, 2015).

Korištenjem intrekortikalne mikrostimulacije, pronađeni su ponešto drugačiji rezultati u motoričkom korteksu u istraživanju Nudo i sur. (1996). Male lezije su stvorene u dijelu M1 koji reprezentira distalni anteriorni ekstremitet vjeveričastog majmuna, te su se same životinje oporavljale bez rehabilitacijske intervencije na nekoliko tjedana. Za razliku od prijašnjih pronalazaka, ostaci reprezentativnog dijela za distalni anteriorni ekstremitet se smanjio. Kod životinja koje su bile uključene u rehabilitacijsku intervenciju, reprezentativni dio ozlijeđenog ekstremiteta je očuvan. Ovi rezultati, sugeriraju nam da bihevioralna iskustva mogu biti moćan modulator kortikalnog plasticiteta nakon ozljede. Kolb i Gibb su naglasili da kompleksno stanovanja i taktilne stimulacija nakon rane ozljede mozga kod štakora vode poboljšanju bihevioralnih ishoda. Postoji općenita korelacija između bihevioralnog razvoja i vremenskih razdoblja dinamičke promjene u broju sinapsi u specifičnim kortikalnim područjima. Stjecanje određenih vještina se odvija unutar određenog vremenskog perioda te postoji prilika za terapeutske intervencije unutar zadanog vremenskog okvira koji će utjecati na postizanje funkcionalnog oporavka (Katušić, 2011).

3.2. Neuroplasticitet i motoričko učenje u procesu rehabilitacije osoba s motoričkim poremećajima

Poznavanje mehanizma koji su u podlozi prirodnog i postlezijskog plasticiteta i poznavanje koncepta i podjele motoričkog učenja, omogućava njihovu primjenu u procesu rehabilitacije osoba s motoričkim poremećajima. Rehabilitacija je ponovno učenje bazirano na ponavljanju zadatka, kako bi se osnažio fenomen plasticiteta koji vodi pozitivnom pojačanju jednog inhibicijom drugog zadatka (Duffau, 2006). Neurorehabilitacija je opsežan proces koji

uključuje multidisciplinarne timove čiji je cilj podučavanje, uvježbavanje i poticanje plasticiteta mozga, na taj način smanjuje rizik funkcionalnih i kognitivnih promjena. Neurorehabilitacija se ostvaruje u okviru postupaka u okviru Međunarodne klasifikacije funkcija, zdravlja i bolesti te je njen osnovni cilj poboljšati kvalitetu života, omogućiti što je moguće neovisniji život i sudjelovanje u socijalnom životu (Carmeli, 2014).

Upravljanje motoričkim i kognitivnim poremećajima se i dalje najviše oslanja na rehabilitacijske strategije, koje su se pokazale efektivnima u poboljšanju ovih funkcionalnih domena, sugerirajući da sanacija/kompenzacija može postojati i u ozlijeđenim strukturama mozga. Ova ideja može implicirati da rehabilitacija može utjecati na povećanje neuroplasticiteta, odnosno na strukturalnu i funkcionalnu adaptaciju unutrašnjih značajki SŽS na vanjske stimulanse, promjene u okolini ili ozljede (Prosperini, 2015). Neurorehabilitacija, kao grana rehabilitacije, podrazumijeva da osoba koja će ju provoditi ima opsežno znanje o plasticitetu mozga, kao i postupcima koji taj plasticitet potiču.

3.2.1. Mozak u razvoju

Vježba kod djece s određenim razvojnim poremećajima unutar kritičnog perioda razvoja može nam poslužiti kako bismo maksimalizirali dobrobiti neurološkog plasticiteta i učenja vještina, koji su važni za njihovu rehabilitaciju. Nakon određenog perioda kortikalnog plasticiteta može biti nemoguće promijeniti senzorna područja u mozgu. No ipak, iskustva i dalje poboljšavaju kognitivne i motoričke funkcije sinaptogenezom i neurogenezom u određenim dijelovima mozga, kao što su hipokampus i cerebelum. Neuroplasticitet nije jednolični porces, on je dinamičan proces koji mijenja funkcije kortikalnih područja tijekom senzornog i motoričkog učenja. Shvaćanje neuroplasticiteta povezanog s iskustvom unutar razvojnog miljea te unutar vremenskog okvira rehabilitacije ili vježbe vještine za pojedince različitih dobi ima svoju kliničku i edukacijsku značajnost (Cai i sur., 2014). Poznavanje tih činjenica omogućava poučavanje djece s različitim razvojnim oštećenjima onim vještinama koje su im potrebne u onom vremenskom periodu u kojem je optimalno učenje upravo tih vještina. Ono što je zanimljivo jest samo trajanje učenja koje može izazvati plasticitet ovisan o aktivnosti u mirkostrukturama i makrostrukturama. Mozak u razvoju može sam sebe rekonstruirati zahvaljujući rigoroznom učenju vještina koje može trajati mjesecima ili kraće. Otkriveno je golemo povećanje sive tvari unutar prefrontalne, frontalne i parijentalne regije kod osoba koje su stjecale vještinu kontrole ravnoteže (Cai i sur., 2014). Promjene u frakcijskoj anizotropiji povezane bijele tvari su se potvrdile tijekom stjecanja vještine. Čak su

i minijaturne promjene utjecale na strukturalne modifikacije i funkcionalni kapacitet. Ove promjene mogu izazvati adaptivno ponovno mapiranje neuroloških putova. Ako se stimulans daje ponavljanjem i povezuje se s aktivacijskim obrascima, onda se neurološke reprezentacije tog stimulansa mogu ponovno pojačati. Dakle, neuroplasticitet ovisan o aktivnosti može se izazvati i dugotrajnim i kratkotrajnim vježbama. Promjene koje stvara neurološki plasticitet su vidljive na strukturalnoj i na funkcionalnoj razini. Glavni pronalazak koji se tiče strukturalnog plasticiteta jest povećan volumen i gustoća bijele tvari u područjima mozga uključenim u kontrolu izvedbe zadatka. U sportu je povećanje volumene sive tvari u frontalnom i prefromtalnom korteksu pronađeno kod osoba koje teniraju judo, povećanje volumena sive tvari u premotornom i parijentalnom korteksu pronađeno je kod golfera. U glazbi, glazbenici imaju povećan volumen sive tvari u senzomotornom korteksu i cerebelumu, dok petnaestomjesečno vježbanje sviranje instrumenta u ranom djetinjstvu stvara strukturalne promjene u području mozga koji je zadužen za kontrolu sviranja glazbenog instrumenta. Još jedan važan pronalazak za strukturalni plasticitet govori o tome da strukturalne promjene nastale pod utjecajem iskustva mogu nestali kada uvježbavanje prestane, što indicira da je strukturalni plasticitet moguć u svim smjerovima kako naprednim tako i nazadnim putanjama. Važno je spomenuti da je nekoliko studija istraživalo promjene unutar bijele tvari u mozgu, no, pronađeni rezultati nisu dosljedni. Dok jedni govore o smanjenu bijele tvari, drugi govore o njenom povećanju, stoga, ovo područje ostaje neistraženo. Unutar funkcionalne reorganizacije uobičajeni pronalazak je funkcionalno povećanje ili fokusirana aktivacija motoričkog područja zaduženog za kontrolu određene vještine (Chang, 2014).

Znanstveni dokazi iz istraživanja na životinjama govore o tome da je reprezentacija unutar somatosenzornog korteksa ovisna o korištenju. Imajući to na umu, djeca s ozljedom mozga bi trebala moći poboljšati svoje somatosenzorne odgovore i organizaciju preko prikladno implementiranih intervencija. Ove neuropsihološke promjene mogu dovesti do poboljšanja motoričke kontrole te sposobnosti učenja novih motoričkih vještina. Ove intervencije mogu poboljšati oporavak ako su dizajnirane tako da iskoriste intrinzične mehanizme plasticiteta mozga. Uspjeh intervencije ovisi o različitim faktorima, uključujući vremenski okvir u kojem je lezija nastala, veličina i topografija lezije mozga, stadij zrelosti mozga, integritet područja mozga oko ozljede te prisutnost i trajanje drugih medicinskih problema (Katušić, 2011). Kada razmišljamo o trajanju i vrsti intervencije važno je uzeti u obzir ontogenetski neurološki raspored i razvojni okvir za određene neurološke sustave. Važno je naglasiti da implementacija intervencije kod djece s neurorazvojnim rizikom treba

biti prilagođena dobi djeteta. Blau-Hospers i Hadders-Algra su u svom istraživanju pokazali da se vrsta intervencije koja je najkorisnija za dojenče rođeno prijevremeno razlikuje od vrste intervencije koja je najkorisnija za dojenčad koja su rođena u terminu. Implementacija aktivnih oblika intervencije prije poroda je izvor stresa. Istraživanje provedeno na štakorima pokazalo je da stres tijekom ranog razvoja (jednako drugoj polovini gestacije kod ljudi) može rezultirati nepovoljnim promjenama u katekolaminergičkim svojstvima kortikalnim i subkortikalnih područja, stoga bi intervencije prije 40-44 tjedna trebale oponašati intrauternu okolinu (Katušić, 2011). Celnik i suradnici (2008) su koristili transkranijsku magnetsku stimulaciju kako bi procijenili učinak terapije opserviranja akcije na formiranje motoričkog pamćenja kod osoba s kroničnim moždanim udarom, prikazujući različite i specifične modifikacije kortikomotorne podražljivosti unutar motoričke reprezentacije šake primarnog motoričkog korteksa. Ovi rezultati podupiru potencijalno korištenje opservacije akcije kao strategije za poboljšavanje motoričke rehabilitacije kod odraslih osoba s moždanim udarom. Terapija opserviranja akcije je istraživana i u djetinjstvu.

3.2.2. Cerebralna paraliza

Cerebralna paraliza uključuje heterogenu grupu neurorazvojnih stanja koji primarno predstavljaju poremećaje prostora i pokreta, često povezanih s epilepsijom, sekundarnim muskuloskeletalnim problemima te oštećenom senzorikom i kognicijom. Početak simptoma vidljiv je tijekom ranog djetinjstva, najčešće prije 18 mjeseci te se dijagnoza postavlja između 13-19 mjeseca. Najčešći oblik ovog stanja je unilateralna cerebralna paraliza (UCP), koja oštećuje korištenje jedne ruke te posljedično ometa bimanulanu koordinaciju. Cerebralna paraliza, po definiciji, nastaje abnormalnim razvojem mozga i/ili neprogresivnom ozljedom mozga koja nastaje u ranom razvoju (Reid, 2015).

Istraživanja, provedena na djeci i adolescentima s unilateralnom cerebralnom paralizom, nastavljaju podupirati hipotezu o tome da se reorganizacija motoričkih funkcija ne odvija samo u senzomotoričkom korteksu, već i u subkortikalnim zonama kao što su talamus, moždano deblo, kralježnička moždina i mali mozak (Fiori i Guzzetta, 2015). Važno je za naglasiti da se nakon nekoliko desetljeća korištenja isključivo senzorne integracije (SI) i neurorazvojnog tretmana (NDT) u radu s djecom i mladima sa cerebralnom paralizom i drugim motoričkim poremećajima, počinje koristiti terapija motoričkim učenjem. Većina istraživanja motoričkog učenja odnosi se na djecu s razvojnim poremećajem koordinacije, a uključuju aktivnosti svakodnevnog života, vježbe neuromotoričkih zadataka, uvježbavanje

određenog zadatka te ekološke intervencije. Djeca sa cerebralnom paralizom su također profitirala od korištenja terapije bazirane na motoričkom učenju. Principi motoričkog učenja mogu biti primijenjena na širem spektru djece s motoričkim poremećajima, no, još uvijek je njihova dobrobit neistražena. Tretmani bazirani na teoriji motoričkog učenja pokazali su obećavajuće rezultate za djecu s razvojnim poremećajem koordinacije, u usporedbi s tretmanom SI te su dali pozitivne rezultate kod djece sa cerebralnom paralizom, u usporedbi s NDT (Zwicker, 2009).

Holmström i suradnici (2010) su pronašli dokaz da su opseg i lokacija lezije snažan prediktor funkcije ruke kod djece s unilateralnom cerebralnom paralizom. Djeca koja imaju velik stupanj gubitka bijele tvari ili ona djeca koja imaju negativan utjecaj iz bazalnih ganglija/talamusa, imala su veća oštećenja unutar funkcije ruke. Sgandurra i suradnici (2013) su opisali 24 djece s unilateralnom cerebralnom paralizom i blagim do umjerenim oštećenjima šake u dvije nasumične skupine. Eksperimentalna skupina je tri tjedna svaki dan sat vremena gledala redoslijed unimanualnih i bimanualnih akcija usmjerenih cilju na videu, a nakon toga izvodila promatrane akcije s hemiparetičkim ekstremitetom ili oba gornja ekstremiteta. Kontrolna skupina je izvodila iste akcije istim redoslijedom kao i eksperimentalna skupina, ali su izvodili radnje nakon opservacije kompjuterskih igrica bez biološkog pokreta. Nakon treninga, eksperimentalna skupina imala je veće poboljšanje na skali za bimanualnu procjenu koja se koristi kao primarna mjera ishoda - Assisting Hand Assessment (procjeni pomoćne ruke) od kontrolne skupine. Buccion i suradnici (2012) su ovo istraživanje proširili na djecu s različitim oblicima cerebralne paralize (CP), uključivanjem 15 djece s unilateralnom ili bilateralnom CP ili u kontrolnu ili eksperimentalnu skupinu. Jedina razlika primijenjenih tretmana je u sadržaju video isječaka: eksperimentalna grupa je gledala videa motoričkog sadržaja, dok je kontrolna skupina promatrala videa bez motoričkog sadržaja. Rezultati nakon tretmana, procijenjeni Melbourne Assessment Scale za unimanualnu evaluaciju, su znatno bolji kod eksperimentalne nego kod kontrolne skupine. Kim i suradnici su pronašli pozitivnije ishode funkcije gornjih ekstremiteta kod djece sa CP u fizičkom treningu nakon opservacije akcije nego u standardnom fizičkom treningu. Ova istraživanja daju nam uvid u preliminarne dokaze učinka terapije opserviranja akcije kod djece s unilateralnom ili bilateralnom CP, sugerirajući da bi ovaj pristup mogao biti koristan dio pedijatrijskih neruorehabilitacijskih programa (Burzi i sur., 2016). Kako bismo stvorili nove rehabilitacijske intervencije za djecu s unilateralnom cerebralnom paralizom, važno poznavati neurobiologiju unilateralne cerebralne paralize te neuroplastičnog potencijala koji posjeduju djeca s ovim stanjem.

3.2.3. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je dugotrajna bolest koja najčešće utječe na populaciju mlađih odraslih osoba te ju karakterizira prisutnost multifokalnih upalnih demijelinizacijskih plakova distribuiranih tijekom određenog vremena i na određenom prostoru unutar središnjeg živčanog sustava. Patološke značajke MS uključuju oštećenje krvno moždane barijere, multifokalne upale, demijelinizaciju, gubitak oligodendrocita, reaktivnu gliozu te različite stupnjeve oštećenja aksona, rangiranih od prolazne disfunkcije do nepovratnih gubitaka, u svakoj fazi bolesti. Procesom reaktivne glioze dolazi do stvaranja glioznog ožiljka, tj. gliozne sklerozacije po čemu je bolest dobila i ime . Iako akutna upala najčešće izaziva reverzibilne neuorološke difkuncije, MS relapsi mogu dovesti do ireverzibilne nesposobnosti koja uključuje motoričke i kognitivne funkcije (Prosperini, 2015).

U istraživanju koje su proveli Prosperini i suradnici (2015) na osobama s multiplom sklerozom pronađeno je da su brz nastup plasticiteta i proces funkcionalne reorganizacije očuvani čak i u najviše uznapredovanoj fazi bolesti te da je ovaj fenomen funkcionalno relevantan za održavanje motoričke i kognitivne funkcije. Svi ovi pronalasci podupiru hipotezu da neuroplasticitet može biti povećan rehabilitacijom. Istraživanja koja govore o motoričkoj rehabilitaciji podupiru ideju da je plasticitet poboljšan vježbom određenih zadataka te vježbom ciljanja odnosno odabira mete, više nego holističkim pristupom. Dakle, unutar motoričke rehabilitacije važno se usredotočiti na specifičan pokret kako bi se potakao plasticitet u regijama mozga zaduženim za takve specifične izvedbe. Poboljšanje mikrostrukturalnih svojstava corpus callosuma su pronađene nakon intenzivnog, ponavljajućeg treninga motoričkih funkcija gdje su uključeni donji ekstremiteti i vježbe određenih zadataka koji poboljšavaju funkcije gornjih ekstremiteta. Vlakna corpusa callosuma spajaju odgovarajuća područja kora obiju hemisfera, tako potpomažu širokom spektru motoričkih i kognitivnih funkcija, uključujući hod i bimanulanu koordinaciju (Prosperini i sur., 2015). Povoljne promjene u mikroarhitekturi superiornih cerebelarnih veza su pronađene nakon vježbe ravnoteže na zadatku baziranom na video igrici. Superior cerebellar peduncle se uglavnom sastoje od izlaznih vlakana koje su projicirane iz malog mozga prema neokorteksu, doprinoseći senzornom ponderiranju na visokoj razini za posturalnu kontrolu. Nažalost, dosadašnja znanja o plasticitetu mozga kod MS inducirano rehabilitacijom još su uvijek fragmentirana i nedostatna. Krajnji cilj bi trebao biti, prikazati da efikasne rehabilitacijske intervencije povoljno utječu na strukture u mozgu, poboljšavaju uvježbavanu funkciju te

poboljšavaju kvalitetu života osobe koja se nalazi u rehabilitacijskom postupku. Kao što su Prosperini i suradnici naveli, utjecaj rehabilitacije na plasticitet je prepoznat uvelike zahvaljujući metodama korištenim u rehabilitaciji, koji se odnose na vježbu ili učenje.

3.2.4. Muskuloskeletalni poremećaj

Navedeno je u ranije da se neuroplasticitet potiče učenjem i vježbom određenih zadataka stoga ne začuđuje što se unutar rehabilitacije upravo ta dva pristupa koriste. Za ljude učenje je esencijalno, ali se odvija u određenom kontekstu. Kao što je već ranije navedeno, jedan od oblika učenja jest motoričko učenje. Istraživanja koja se bave implementacijom motoričkog učenja u rehabilitaciju odnosno neurorehabilitaciju nema mnogo, ali nam svakako daju uvid u nove mogućnosti. U istraživanju koje su proveli Boudreau i suradnici (2010) na osobama koje boluju od muskuloskeletalnog poremećaja otkriveno je da su kod eksperimentalne ili kronične boli, neuroplastične promjene često povezane s ponašanjem koje se smatra nepovoljnim, kao što je pogoršanje izvedbe. S obzirom da izmijenjene motoričke izvedbe mogu biti faktor za održavanje boli, motorička rehabilitacija mora biti usmjerena prema ponovnom uspostavljanju normalnih motoričkih strategija, što bi trebao biti osnovni aspekt u tretmanu muskuloskeletalnog poremećaja. Mogućnost usmjeravanja tih promjena u specifičnim smjerovima bazira se na karakteristikama vježbe motoričkih vještina.

Osobe s muskuloskeletalnom boli, u usporedbi sa zdravim osobama, imaju funkcionalne promjene (reorganizaciju) neuroloških obilježja u senzomotornom sustavu gdje su reprezentirani mišići na koje bol najviše utječe. Pacijenti koji osjećaju bol donjeg dijela leđa imaju smanjenu kortikalno spinalnu aktivnost u lumbalnim spinalnim mišićima te se to pokazuje kao promjene u reprezentaciji mišića donjeg dijela leđa u somatosenzornom korteksu (Boudreau, 2010). Postoje nova saznanja o strategijama motoričkih vještina koje mogu imati utjecaja na optimalizaciju rehabilitacijskog uspjeha. Kako bismo optimalizirali rehabilitacijski uspjeh važno je koristiti nekoliko ključnih komponenti kod osoba koje imaju muskuloskeletalnu bol. Prvo, sposobnost ciljanja na specifičnu komponentu pokreta zahtijeva veću vještinu te povećava razinu pažnje i preciznosti za razliku od kontrakcije svih mišića. Vježba motoričkih vještina s vježbom snage ne potiče kortikalno neuroplastične promjene unutar primarne motoričke kore (M1) kao što to radi samostalna vježba motoričkih vještina. Zadaci koji zahtijevaju vještinu i preciznost se mogu koristiti kako bi potaknuli kortikalne neuroplastične promjene koje se ovijaju u povezanosti s fazama učenja neuvježbanih funkcionalnih zadataka koji vode k poboljšanju motoričkog ponašanja ili izvedbe. Drugo, bol

može ometati kortikalne neuroplastične promjene povezane sa stjecanjem novih motoričkih vještina. Akutna eksperimentalna bol potiskuje brza povećanja korikalne podražljivosti M1 te ometa inkrementalni dobitak u izvedbi zadatka koji se odvija unutar jedne seanse vježbe novog zadatka korištenja jezika. Nedavna istraživanja eksperimentalne boli pokazuju da bol u daljim dijelovima tijela može ometati motoričko učenje, sama bol stvara distrakciju. Ovi spoznaje sugeriraju da uvježbavanje motoričke vještine mora biti izvedeno u određenim uvjetima u kojima osoba ne osjeća bol kako bi se optimalizirao uspjeh. Treće, vježba motoričke vještine može štititi osobu od kortikalnim neuroplasičnih promjena povezanih s boli. Vježba novih motoričkih vještina mora se primijeniti kada se prvi put pojavi bolni sindrom kako bi se reducirao rizik budućih, nepovoljnih neuroplastičnih promjena koje se pojavljuju u vezi s boli. Četvrto, poticanje kognitivnog napora odnosno polagano povećanje kompleksnosti zadatka nove motoričke vještine tijekom trajanja rehabilitacije može potaknuti kognitivni napor te povećati kortikalne neuroplastične promjene koje se ovijaju u vezi sa stjecanjem novih motoričkih vještina. Klinički i eksperimentalni pronalasci sugeriraju da kvalitetna vježba motoričkih vještina koja potiče kognitivni napor mora biti izvedena unutar limitiranog broja ponavljajućeg zadatka na način da su umor i bol minimalizirani kako bi se optimalizirao ishod rehabilitacije osoba s muskuloskeletarnom boli. U pogledu senzomotorne rehabilitacije, funkcionalna neurološka dijagnostika pokazuje da reaktivacija moždanih struktura može biti inducirana mentalnom predodžbom pokreta, promatranjem pokreta ili pasivnim treningom. Jedna seansa može potaknuti povećanje reprezentacija M1 ovisno o njegovu korištenju istovremeno s poboljšanjem motoričke funkcije kod pacijenata s moždanim udarom, s različitom dugotrajnom stabilizacijom. Tako se, na primjer, često koristi terapija prisilno induciranog pokreta. Ova metoda generira ponovno ekspanziju kortikalnih motoričkih područja, povezanih s funkcionalnim oporavkom, ako se terapija provodi provodi svaki dan. Suprotno, imobilizacija inducira smanjenje veličine motoričkog područja. Zaključno, veliku važnost u rehabilitaciji ima vremenski okvir unutar kojeg rehabiltacija započinje.

3.2.5. Ozljede središnjeg živčanog sustava – moždani udar

Potencijal za plasticitet SŽS se smatrao ograničenim za nezrele organizme, a za strukturu odraslog mozga te za kralježničku moždinu vjerovalo se da je nepromjenjiva bez obzira na rehabilitaciju i utjecaje okoline koji su primijenjeni nakon ozljede SŽS. U području rehabilitacije, stariji pogled na ograničeni broj oporavka funkcija koji je moguć u kroničnoj

fazi nakon ozljede SŽS je držao status neosporivog vjerovanja. Postojalo je općenito uvjerenje da rehabilitacijski tretman prije završetka spontanog oporavka ubrzava njegov napredak te da može možda podignuti njegovu završnu razinu unutar motoričke funkcije, no, nije bilo konsenzusa oko onoga što slijedi nakon spontanog oporavka ni kontroliranih dokaza koji podupiru ove teorije. Zapravo, dokazivanje suprotnog bilo je dio rada psihologa, neurologa i rehabilitacijskih terapeuta (Taub, 2014).

Ozljede središnjeg živčanog sustava, uključujući moždani udar, traumatsku ozljedu mozga i ozljedu kralježničke moždine, izazivaju razarajuće i nepovratne gubitke funkcije. Moždani udar utječe na većinu populacije pacijenata izazivajući emocionalna i fizička oštećenja koja utječu na tu individuu, ali i cijelu obitelj, pa tako i na čitavo društvo. Ove ozljede, osim što izazivaju oštećenja tkiva, stvaraju smetnje i u unutrašnjim krugovima mozga te u njegovim vanjskim neurološkim vezama koje su uključene u kognitivne i druge više funkcije, uz dodatak onih koje su uključene u ključne senzomotoričke funkcije. Kako bismo razumjeli kako prevladati inhibitorne mehanizme koji blokiraju regeneraciju, važno je razumjeti mehanizme koji podupiru neurološki plasticitet. Većina istraživanja u novije vrijeme je bazirana na promatranju osoba koje su pretrpjele moždani udar. Tijekom moždanog udara i neposredno nakon njega, neurološke funkcije povezane s oštećenim dijelom su izgubljene (Wieloch i Nikolich, 2006). Nakon moždanog udara ili traume, mozak se preinači i ponovno uspostavi veze između neurona te se većina pacijenata oporavi odnosno tijekom ovog procesa poboljša se neurološka funkcija u mozgu pacijenata (Chopp, 2008). Možemo pretpostaviti da regeneracija nakon moždanog udara podrazumijeva ponovno stvaranje visoko specijaliziranih, međusobno povezanih i kompleksnih struktura (Komitova, 2006).

Rehabilitacija je, za pacijente, proces ponovnog učenja kretanja te uspješnog ispunjavanja vlastitih potreba. Ova izjava se oslanja na pretpostavku da je rehabilitacija predviđena kao vježbanje odnosno praksa te da vodi poboljšanju vještina nakon hemipareze. Unatoč ovoj bazičnoj pretpostavki, istraživanja motoričke kontrole i motoričkog učenja tek se odnedavno koriste u rehabilitacijskoj praksi. Rehabilitacija pacijenata koji su pretrpjeli moždani udar fokusirala se na pasivnom olakšavanju izvođenja izoliranih pokreta ili učenju pacijenata da funkcioniraju neovisno, ali korištenjem pokreta alternativnih onima koje su izvodili prije moždanog udara. Važnost koncepta internalnog modela za rehabilitaciju leži u tome da se model može nadograđivati kako se mijenja status ekstremiteta. Rehabilitacija, stoga, mora naglasiti tehnike koje potiču formiranje prikladnih internalnim modela, a ne samo repetitivnih pokreta. Varijacije unutar ove robotske paradigme su korištene za istraživanje

motoričkog učenja kod osoba s hemiparezom te za izgradnju robotskog uređaja za asistenciju i rehabilitaciju (Krakauer, 2006).

Osnovni princip u motoričkom učenju jest onaj koji kaže da poboljšanje izvedbe ovisi o količini vježbanja. No, vježba kao takva označava ponavljanje određene radnje, što je dobro za poboljšanje izvedbe tijekom seanse, no, nije optimalno za zadržavanje naučeno tijekom vremena. U brojnim istraživanjima govori se o načinima vježbanja koji su efektivniji od samog ponavljanja jednog zadatka. Istraživanja navode da je poboljšanje izvedbe i učenje optimalnije kada se uvode česte i duge stanke između ponavljanja (Krakauer i Kitago, 2013). Drugi pronalazak se odnosi na to da uvođenje varijabilnosti zadatka u seansi stjecanja vještine poboljšava izvedbu u sljedećoj seansi iako je izvedba tijekom stjecanja gora nego kada je zadatak konstantan (Krakauer, 2006). Ovaj pronalazak možemo objasniti jednostavnim pokretom dosezanja čaše za vodu. Edukacijski rehabilitator može reći ispitaniku da dohvati čašu s vodom i obujmi ju dlanom te istu radnju ponavljati dok se ona ne usavrši. No, rehabilitator može uvesti varijabilnosti u ovaj zadatak mijenjanjem brzine ili udaljenosti. Iako će osoba imati više uspjeha tijekom ponavljajuće radnje dosezanja čaše s vodom, pokret koji se učio u uvjetima varijabilnosti zadatka će biti duže zadržan u pamćenju. Još jedna korist varijabilne vježbe jest da povećava generalizaciju učenja na novim zadacima. Ideja generalizacije je od kritične važnosti u rehabilitaciji. Učenje ponavljajućeg zadatka u klinici može voditi poboljšanoj izvedbi tog specifičnog zadatka, ali se ne može prenijeti na aktivnosti svakodnevnog života kada osoba ode kući. Još jedan važan pronalazak govori o kontekstualnom uplitanju: nasumično određivanje n pokušaja od x pokušaja vodi k boljoj izvedbi svakog zadatka nakon intervala zadržavanja, nego ako bi vježbali samo jedan zadatak. Kako bismo objasnili bolje ovu interferenciju, kod zadatka dosezanja, osoba može nasumično dohvaćati telefon, čašu s vodom, žlicu i tako dalje (Krakauer, 2006). Postoji potreba testiranja efikasnosti rehabilitacije kroz test prisjećanja i prijenosa prije nego izvedbom za vrijeme vježbanja. Efekti rasporeda vježbanja moraju se primijeniti na istraživanja rehabilitacijskih tehnika i motoričkog oporavka nakon moždanog udara. Primjer ovakvog istraživanja bi bilo usporediti vježbanje pod uvjetima kontekstualnog uplitanja i ponavljajuće vježbe jednog zadatka kod osoba koje imaju kroničnu hemiparezu. Osobe koje uče kroz nasumične vježbe pokazuju superiornije zadržavanje uvježbanog funkcionalnog slijeda pokreta. Razlog zašto nasumična vježba može pomoći oporavku je promatranje svakog pokreta kao problema koji se mora rješiti, a ne unutar vremena sekvenci mišićne snage koja se mora memorirati i zatim ponovno izvesti. Cilj je onaj kojeg treba ponovno reproducirati, a ne pokret. Kada dosežemo

čašu s vodom svaki put to radimo drugačije zbog malih razlika u posturi, poziciji čaše u odnosu na tijelo i tako dalje, ono što je važno je da je dosezanje uvijek uspješno (Krakauer, 2006). Ako je riječ o zadatku dosezanja, osoba treba odvagati svojstva objekta kojeg treba dohvatiti (veličina, oblik), što oblikuje poziciju ruke te senzorni feedback; pozicija objekta, koja određuje putanju pokreta; te mogućnost vizualnog praćenja dlana/ruke prije/tijekom pokreta, što utječe na procjenu inicijalnog stanja te modela „unaprijed". Izvedbe bez pogrešaka vode k slabijim poboljšanjima nego ona izvedba u kojoj ima manji broj pogrešaka. Istovremeno, prekomjeran broj pogrešaka dovodi do frustracije te potencijalno negativnog feedbacka, koji ometaju optimalno učenje. Pravilo je da osoba izvodi pokret unutar 80-90% preciznosti njihovog maksimalnog kapaciteta. Dio uloge terapeuta je pružiti ekstrinzični feedback kako bi se pojačalo motoričko učenje. Posljednji važan aspekt je procjena kapaciteta motoričkog učenja , kao što je kapacitet za združenu pažnju, sposobnost komunikacije te sposobnost rješavanja problema. U budućnosti, terapeuti bi se trebali osvrnuti na oštećenja različitih područja mozga koji mogu utjecati na motoričko učenje. Osobe koje imaju cerebelarne lezije neće profitirati od feedbacka zbog nemogućnosti učenja iz vlastitih grešaka. U tom slučaju je implicitna strategija bolji odabir (Pomeroy i sur., 2011). Oporavak oštećenja znači da je isti obrazac pokreta korišten prije ozljede ponovno stečen nakon ozljede, dok se oporavak funkcija može odvijati kroz oporavak oštećenja ili kroz kompenzacijske mehanizme. Na primjer, osoba koja ima slabu ruku može ponovno steći sposobnost pisanja kroz ponovno vraćanje normalnih pokreta oštećene ruke, korištenjem alternativnih mišića na njihovoj oštećenoj strani ili naučiti pisati sa svojom neoštećenom rukom. Mnoga istraživanja koriste funkcionalne testove ili procjenu sposobnosti osobe da obavlja aktivnosti svakodnevnog života kada mjere ishode. No, ovi testovi ne uzimaju u obzir kvalitetu pokreta stoga ne mogu razlikovati oporavak oštećenja i razvoj kompenzacijskih strategija. Fugl-Meyer procjena motorike se uobičajeno koristi u mjerenju oporavka oštećenja. Ako se neinvazivne stimulacije mozga (NSM), kao niskofrekventirana ponavljajuća transkranijska magnetska stimulacija (TMS) ili katodna transkranijska stimulacija jednosmjernom strujom (TSJS), primjenjuje za smanjenje regulacije podražljivosti tijekom nekoliko dana, s ili bez motoričke vježbe, pronađena su neka poboljšanja u snazi hvata i funkciji gornjeg ekstremiteta mjereni Fugl-Meyer skalom i drugim mjernim instrumentima. Bilateralna stimulacija preko M1 uz terapiju prisilno induciranog pokreta vodi funkcionalnim dobicima u Fugl-Meyer testu i snazi hvata. Potrebno je još istraživanja kako bi se saznalo koja od stimulacija (katodnih, anodnih ili bilateralnih) daje najbolje rezultate za osobe s moždanim udarom (Liew, 2014). Kvantitativna i kvalitativna analiza pokreta može razlikovati kompenzaciju i oporavak te

može razjasniti kako se oštećenje mijenja tijekom procesa oporavka. Jedna od dobrobiti robotskih uređaja i sučelja virtualne stvarnosti je njihova sposobnost pouzdanog mjerenja kinematike i/ili dinamike pokreta tijekom perioda oporavka, dozvoljavajući uvid u bazične mehanizme oporavka. Temeljito razumijevanje ovih mehanizama je ključno u razvoju novih tehnika koje mogu potaknuti oporavak kod osoba odnosno trebali bismo se zapitati ne samo radi li nova tehnika već na koji način radi. Longitudinalna istraživanja koja uključuju osobe s moždanim udarom pokazala su da oporavak oštećenja dostiže asimptotu oko 3 mjeseca. Unatoč pretpostavci da proces motoričkog učenja doprinosi oporavku, interakcija motoričkog učenja i spontanih procesa oporavka nije adekvatno proučavana. Spontani funkcionalni opravak nakon moždanog udara se razvija tijekom određenog redoslijeda u kojem se radnje preklapaju, a na njih mogu utjecati vanjske intervencije: prva faza, faza tijekom koje tkivo čisti od krhotina, stanice te metaboličke i neurološke funkcije se oporavljaju; druga faza, faza u kojoj rastu aksoni, remodelira se kralježnica; treća faza, faza u kojoj se uspostavljaju i integriraju nove neuronske mreže (Wieloch i Nikolich, 2006). Procesi spontanog oporavka mogu potaknuti mehanizme učenja, koji mogu dovesti do većih dobitaka u vježbanju tijekom ovog perioda, ili trening može direktno poticati procese spontanog oporavka. Poboljšano učenje se još treba demonstrirati na ljudima nakon moždanog udara. Učenje je potrebno i za pravi oporavak i za kompenzaciju. Rana vježba čini se ključnom za poticanje oporavka oštećenja i reorganizacije mozga nakon ozljede. Stupanj učenja poboljšanog dohvaćanja nakon moždanog udara usporediv je sa stupnjem učenja dohvaćanja prije infarkta, što sugerira da su slični mehanizmi učenja imali ulogu tijekom oba razdoblja. Pokazali smo da stupanj oštećenja ruke u 3 mjesecu predviđen magnitudom oštećenja unutar prvog tjedna nakon moždanog udara, što na govori da konvencionalna neurorehabilitacija ima malo utjecaja na oporavak oštećenja. Konvencionalna terapija se većinom fokusira na učenje kompenzacijskih strategija prema cilju postizanja rane funkcionalne neovisnosti. Moguće je da ovaj fokus na kompenzaciju tijekom ranog perioda nakon moždanog udara ograničen potencijalnim dugotrajnim oporavkom na razini oštećenja. Pacijenti mogu naučiti ne koristiti ili ne istraživati sa svojim oštećenim ekstremitetom te se oslanjati na kompenzacijske strategije akutno nakon moždanog udara , čak i kada se odvija spontani oporavak. Bez vježbe oštećenog ekstremiteta tijekom ove rane faze nakon moždanog udara, spontani oporavak može biti ne zamijećen. Još uvijek nije poznato mogu li neurorehabilitacijski protokoli koji naglašavaju oporavak oštećenja tijekom prva tri mjeseca nakon moždanog udara mijenjati vremenski okvir oporavka (Krakauer i Kitago, 2013). Učenje kompleksnog svakodnevnog zadatka zahtijeva upite i znanje u kombinaciji s adaptacijom, pojačanjem i mehanizmima preciznosti. Što se tiče

zadržavanja i generalizacije motoričkog učenja nadamo se da će se vježba ekstremiteta unutar zadatka u rehabilitacijskoj klinici generalizirati na druge aktivnosti svakodnevnog života. Ne postoji mnogo istraživanja o zadržavanju i generalizaciji naučenog u nerurorehabilitaciji, a razlog tome može biti to što je rehabilitacija generalno kompenzacijska metoda. Prema trenutačnim empirijskim podacima poziciju koju zauzima autor ovog teksta jest to da motoričko učenje kao odgovor na vježbu u razdoblju nakon što je spontani biološki oporavak završen ne može vratiti gubitke motoričke kontrole već je važan samo za učenje kompenzacijskih metoda. Postoje dokazi koji govore o ograničenom vremenskom okviru unutar kojeg se odvija sav oporavak motoričkih kontrola, on se još naziva i osjetljivim razdobljem nakon moždanog udara. Ovakav oporavak ovisan i vježbi se još naziva i spontanim biološkim oporavkom. Osjetljivi period kod ljudi traje 3 mjeseca, a kod glodavaca mjesec dana. Dokazi sugeriraju da se većina oporavka odvija unutar osjetljivog razdoblja zbog jedinstvene plastične okoline koja je inicirana ishemijom. Postishemijska okolina može biti karakterizirana jedinstvenim promjenama u ekspresiji gena, u strukturi i psihologiji sinapsi te u ekscitatornoj/inhibitornoj ravnoteži. Ključno je naglasiti da spontani biološki oporavak u osjetljivom razdoblju nije motoričko učenje per se već endogeni proces oporavka koji se po svoj prilici oslanja na preostale netaknute neurološke arhitekture kao predložak za reorganizaciju. Proces oporavka može biti u interakciji s i biti proširen vježbom, no trening specifičnog zadatka nije potreban za spontani biološki oporavak, a sam trening ne može samostalno podupirati spontani biološki oporavak van osjetljivog razdoblja (Krakauer, 2015). Intenzivna vježba ostaje najvažnija komponenta treninga koji promovira učenje. Unatoč ovom priznatom principu, osobe hospitalizirane nakon moždanog udara provele su većinu dana ležeći ili sjedeći na krevetu. Moguće je da konvencionalna rehabilitacija ima ograničen utjecaj na oštećenje zbog toga što je količina terapije preniska. Robotski uređaji pružaju nam sredstva za isporuku terapije visokog intenziteta s nižim troškovima nego s konvencionalnom terapijom te terapijom prisilno induciranog pokreta (TPIP) i intervencije bazirane na virtualnoj stvarnosti inkorporiraju vježbu ponavljajućeg zadatka u svoj dizajn. Rehabilitacija bazirana na virtualnoj stvarnosti predstavlja simulaciju stvarnog svijeta preko sučelja osoba-računalo kako bi pružila osobama interaktivne zadatke te iskustva dizajnirana da povećaju motivaciju i pažnju. Rehabilitacija pomoću robota i intervencije bazirane na virtualnoj stvarnosti dozvoljavaju kompletnu kontrolu trajanja zadatka, stimulansa iz okoline te korištenje proširene povratne informacije kako bi se potaknulo motoričko učenje. Motorička adaptacija se kod zdravih osoba uči brzo te su postefekti prolazni, što može ograničiti njeno korištenje u poticanju trajnih bihevioralnih poboljšanja kod osobe. U istraživanju adaptacije

dosezanja unutar polja sile kod osoba s hemiparezom nakon moždanog udara postefekti su trajali samo u 30 do 60 pokreta nakon 6000 pokreta u vježbi. Adaptacijske paradigme koje koriste povećanje pogreške mogu biti djelotvorne za osobe poticanjem postefekata koji slijede nakon „normalnog“ obrasca pokreta (Krakauer i Kitago, 2013). Reisman i suradnici (2007) koristili su pokretnu trak s odvojenim pojasom, s tim da je jedan pojas bio brži od drugog, kako bi postigli prolazne postefekte koji su normalizirali asimetrije hoda kod osoba s moždanim udarom. Postepeno uvođenje promjene u brzinu pojasa važno je u promoviraju adaptacije u ovom istraživanju; iznenadna promjena nije izmamila postefekte. Slično, u istraživanju vizuomotorne rotacije, Kagerer i suradnici (1997) su pokazali da postepeno povećanje rotacije do posljednje vrijednosti izmamilo je kompletniju adaptaciju i dulje postefekte u usporedbi s iznenadnom promjenom. Predloženo ja da su duži postefekti vidljivi kod inkrementalne adaptacije zbog toga što učenici pripisuju pogreške samima sebi, a ne vanjskom izvoru. Nejasno je zašto kod osoba s moždanim udarom dulje traju postefekti nego kod zdravih osoba. Moguće je da osobe s moždanim udarom uče kvalitativno različite načine kontrole ili da je njihov stupanj adaptacije i zaboravljanja sporiji nego kod kontrolne skupine, iako nijedno istraživanje nije direktno uspoređivalo stupanj učenja i zaboravljanja kod osoba s moždanim udarom i kontrolne skupine. Još jedna mogućnost je da osobe s moždanim udarom imaju deficit identificiranja promjena u kontekstu, što može dovesti do generalizacije njihovog adaptiranog ponašanja na uvjete bez smetnji. Bez obzira na razlog, produženo vrijeme trajanja postefekata može omogućiti vježbanje tijekom ovog perioda s potencijalnim terapeutskim dobitima.

Jedno od najvažnijih pitanja jest postoji li vremenski period nakon kortikalne ozljede unutar kojeg je netaknuti sustav podložniji rehabilitacijskim intervencijama. Kaskada o vremenu ovisnih događaja u udaljenim područjima i područjima oko same ozljede sugeriraju da neuroplastični mehanizmi imaju dugi vremenski tijek, iako je moguće da učinci opadaju s vremenom. Razumijevanje mehanizama uključenih u organizaciju funkcija mozga nakon ranog oštećenja je esencijalno kako bismo mogli odrediti intenzitet, vrstu i trajanje rehabilitacijske intervencije u svrhu optimizacije procesa plasticiteta te izbjegavanja maladaptivnih procesa (Fiori i Guzzetta, 2015).

Efekt vremenskog okvira, je utvrđen kod pacijenata nakon moždanog udara, s tim da su najveći doprinosi rehabilitacije dobiveni ako je ona započela u prvih šest mjeseci. Napredak uz pomoć rehabilitacije povećava se s količinom vježbanja te se povezuje najviše s vježbom tijekom terapije, s malom generalizacijom na druge motoričke radnje. Očito je onda

da oporavak povezan sa spontanim biološkim procesima poboljšava izvedbu unutar spektra zadataka, dok je oporavak poduprt vježbanjem, kao učenje kod zdravih osoba, bolji za specifične zadatke. Ova razlika nas upućuje na problem pravog oporavka nasuprot kompenzaciji te kako su povezani s motoričkim učenjem. Pravi oporavak podrazumijeva da su neoštećena područja mozga regrutirana, odnosno daju motoričke naredbe istim mišićima kao i prije ozljede. To implicira neke suvišnosti u motoričkim kortikalnim područjima uz otkrivanje, tijekom vježbi, već postojećih kortikokortikalnih veza. Kompenzacija, za razliku od pravog oporavka, označava korištenje alternativnih mišića kako bi se postigao željeni cilj. Ako pacijent ima plegiju desne ruke može kompenzirati korištenje desne ruke korištenjem lijeve ruke. Iako postoje jasne razlike, učenje ja važan dio i za pravi oporavak i za kompenzacijsku metodu. Kortikalne promjene nastaju samo ako se uči nova vještina a ne u ponavljajućem korištenju. Zasada je nejasno može li jednostavno ponavljanje zadatka koje je prije bilo dobro naučeno biti dovoljno za induciranje bitne kortikalne reorganizacije, ili se osobu treba izazvati uvođenjem težih zadataka. Sposobnost kompenziranja deficita ovisi o motoričkom učenju, što svaki dešnjak koji pokuša pisati lijevom rukom vrlo brzo shvati. Ako za rehabilitaciju kažemo da je oblik motoričkog učenja, ona može unaprijediti i pravi oporavak i kompenzaciju. Neke od rehabilitacijskih metoda koje se koriste te u svojoj podlozi imaju motoričko učenje su terapija prisilno induciranog pokreta, vježba sposobnosti ruke (vježba orijentirana na oštećenu ruku kod hemipareze), neuromuskularna stimulacija izazvana elektromiogramom, interaktivna robotska terapija te rehabilitacija bazirana na virtualnoj stvarnosti (Krakauer, 2006).

Još iz 1950. godine postoji istraživanje Gleedsa i Colea koje daje direktne dokaze o tome da se okolna područja korteksa funkcionalno mijenjaju nakon kortikalne ozljede. Nakon fokalne ozljede primarnog motoričkog korteksa (M1) u dijelu palčane reprezentacije, oštećena reprezentacija pojavila se u okolnom kortikalnom teritoriju.

Kako bismo unaprijedili funkcionalnost mozga osobe te iskoristili svaki vid neuroplasticiteta, Kleim i Jones (2008) predlažu 10 principa kojih se moramo pridržavati:

1. Koristi ili izgubi: ako ne koristimo određene funkcije mozga, te će funkcije biti izgubljene
2. Koristi i poboljšaj: terapija koja pokreće kortikalne funkcije poboljšava tu određenu funkciju
3. Specifičnost: terapija koju odaberemo određuje rezultantu plasticiteta i oporavka.

4. Ponavljanje je bitno: plasticitet koji rezultira funkcionalnim promjenama zahtijeva ponavljanje.
5. Vrijeme je važno: različiti oblici plasticiteta se odvijaju u drugačijem vremenu tijekom terapije.
6. Intenzitet je bitan: poticanje plasticiteta zahtijeva prikladnu razinu intenziteta.
7. Dob je važna: plasticitet se odvija lakše u mozgu djeteta, ali je moguć i kod odrasle osobe
8. Prijenos: neuroplasticitet te promjene funkcija unutar jedne terapije, može povećati stjecanje sličnih ponašanja
9. Interferencija: plasticitet kao odgovor na iskustvo može ometati stjecanje drugih ponašanja.
10. Salience (istaknutost) je bitna: ono što nas razlikuje od našeg okruženja; treba biti bitno osobi s kojom radimo.

Ovih 10 principa trebaju igrati važnu ulogu u načinu na koji postupamo s osobama nakon dijagnoze. Sada kada znamo da u odraslom mozgu postoji neuroplasticitet, koji može rezultirati ne samo anatomskim i psihološkim promjenama u korteksu nego i funkcionalnim promjenama u ponašanju, važno je primijeniti ga kako bismo optimalizirali oporavak (Maino, 2009).

Stjecanje motoričke vještine traje duže od adaptacije. Na primjer, osoba se relativno brzo može adaptirati na stajanje na skijama kako bi izbjegla padanje, ali će joj trebati nekoliko godina vježbe da bi vozila slalom. Prema teoriji optimalne kontrole povratne informacije, koraci koji su potrebni kako bi se izveo pokret uključuju: sustav identifikacije (predviđanje senzornih posljedica motoričkih naredbi), procjenu stanja (kombinacija ovih predviđanja sa senzornom povratnom informacijom kako bi se stvorila ideja o stanju tijela i svijeta) te optimalna kontrola (prilagođavanje petlji senzomotorne povratne informacije kako bi se maksimalizirale izvedbene mjere). Nakon moždanog udara, mozak mora naučiti nova obilježja hemiparetičkog ekstremiteta kako bi predvidio senzorne posljedice točnih motoričkih naredbi. Ovaj proces sustavne identifikacije može biti povezan s adaptacijom te se principi učenja izvedeni iz adaptacijskih eksperimenata u laboratoriju mogu primijeniti kako bi pojačali ovu fazu oporavka. Nakon ovog koraka, motorički sustav mora postati vještiji u novom okruženju kroz vježbu, što može odgovarati procesu učenja ponovnog optimiziranja kontrole te povećati ispravnost i preciznost implementiranja novog smjera kontrole. Terapeutovo vođenje može biti potrebno tijekom sve tri faze motoričkog učenja, čak i kod

zdravih osoba koje se ne znaju uvijek samostalno adaptirati optimalnu strategiju vježbe. Način optimiziranja neurorehabilitacije nakon moždanog udara može biti kombinacija principa izvedenih iz paradigmi učenja baziranog na pogreškama te paradigmi podržanog učenja baziranog na nagradama kako bi dizajnirali strategije vježbi koje će dovesti do ponovnog stjecanja normalnih obrazaca pokreta u pravom oporavku i/ili optimiziranje alternativnih strategija korištenih za kompenzaciju. Na primjer, istraživanja su opisala da korištenje adaptacijskih paradigmi u svrhu izazivanja postefekata kako bi pokreti osobe bili slični onima prije izvedenim pokazuju da ove su paradigme prolazne. Još jedan način za nastaviti bi mogao biti upotreba pojačanih i praktičnih protokola tijekom ovog postefektnog perioda, primjer pomoći pacijentima da postanu vješti u korištenju svoji postefekata. Ovaj pristup spriječen je kratkotrajnim zadržavanjima u akutnoj rehabilitaciji i adaptacijom kompenzacijskih navika u kroničnoj fazi. Najočitije rješenje je primjena protokola motoričkog učenja, koje se bazira na oštećenju, u akutnom i subakutnom periodu moždanog udara. Predviđa se da će ovaj pristup pružiti prematurni razvoj „vještih“ kompenzacijskih strategija te veću generalizaciju naučenog. Kada se vježba fokusira na funkcionalne aktivnosti, kao kod terapije prisilno induciranog pokreta (TPIP), osobe pokazuju dobrobiti u funkciji i minimalan napredak oštećenja za razliku od fokusiranja na oštećenja,kao kod intervencija robotikom, gdje osobe pokazuju smanjenje oštećenja, koja su ipak premala da bi imala utjecaj na funkciju ili svakodnevne aktivnosti. Različiti učinci TPIP i robotike na oštećenje i funkciju su dokaz principa da ove dvije terapije ciljaju različite oblike oporavka, kompenzacijski u jednom slučaju i pravi oporavak u drugom slučaju. Kod životinja u poticajnoj okolini, prisilno korištenje ekstremiteta te povećano vježbanje znatno su potpomogli oporavak unutar prva 4 tjedna nakon moždanog udara, sugerirajući ključnu ulogu interakcije signala učenja i endogenih mehanizama oporavka u mozgu. Trenutna misao vodilja jest da učenje služi kako bi se korisno usmjerili i poticali mehanizmi plasticiteta. Rezultati iz ovih istraživanja služe nam kao trag za određivanje što poticati u periodu spontanog oporavka koji kod ljudi traje 3 mjeseca nakon moždanog udara. Mnoge, možda i sve, osobe pokazuju smanjenje oštećenja u ovom razdoblju, što nam govori da primjena režima vježbe koji cilja na oštećenje, npr. robotska terapija, unutar prvih nekoliko mjeseci nakon moždanog udara, može dovesti do još većih smanjenja oštećenja nego što su sada primijećena, promjena koje vrlo vjerojatno mogu generalizirati funkcije i aktivnosti svakodnevnog života (Kitago i Krakauer, 2013).

3.2.6. Neurorehabilitacija i starenje

Neurorehabilitacija je opsežan proces koji uključuje multidisciplinarne timove čiji je cilj podučavanje, uvježbavanje i poticanje plasticiteta mozga, na taj način smanjuje rizik funkcionalnih i kognitivnih promjena. Neurorehabilitacija se ostvaruje u okviru rada predloženog od strane Internacionalne klasifikacije funkcija, zdravlja i bolesti te je njen osnovni cilj poboljšati kvalitetu života, omogućiti što je moguće neovisniji život i sudjelovanje u socijalnom životu. Fizička vježba, zdrava dijeta, kognitivne aktivnosti, svjesnost mogu utjecati na plasticitet mozga olakšavanjem neurogenerativnih, neuroadaptivnih i neuroprotektivnih procesa. Kako bi neurorehabilitacija uspjela, potrebno je da osoba starije dobi uči i vježba. Tijekom našeg života mi učimo i pamtimo, stvaramo nove misli te mijenjamo naše ponašanje. Promjena ponašanja zahtijeva promjene u neurološkim krugovima koji se nalaze u njenoj bazi. Mnoga istraživanja pokazuju da je učenje neuropsihološkog zadatka povezano sa sinaptičkim promjenama u područjima za koje se vjeruje da su neophodne za učenje (Kolb, 2014). No, učenje u starijoj dobi nije tako jednostavno. Formalno i neformalno učenje je proces promjene više nego kolekcija deklarativnog i proceduralnog znanja, gdje čovjek stiče novo znanje, ponašanje ili vještine. Napredak tijekom vremena prati učenje. Za ljude učenje je esencijalno, ali se odvija u određenom kontekstu. Ne odvija se odjednom, nego se nadograđuje i oblikovano je onim što je već naučeno. Učenje u mozgu izaziva električne, kemijske i strukturalne promjene (samostalni receptori, G-proteini, ionski kanali, intramembranski receptori) koje na kraju produciraju relativno trajne promjene, koje predstavljaju dugotrajno pamćenje. Kako bi se formirale nove sinapse i putovi, neuroni moraju biti stimulirani (Carmeli i 2014).

3.2.7. Afazija

Mozak u starenju često stvara privremena ili trajna oštećenja, funkcionalnu nesposobnost i promjene ličnosti koje mogu varirati u jačini i progresivnosti. Traumatska/patološka stanja kao što su moždani udar, Parkinsonova bolest i Alzheimerova bolest mogu stvoriti nedostatke u različitim područjima mozga odgovornima za motoričku kontrolu (slaba ravnoteža, nedostatak koordiniranih pokreta), govor i jezik (afazija), mišljenje (zbunjenost), učenje, mentalno zamor, pažnju, rasuđivanje, rješavanje problema (anozija, apraksija), spavanje, hranjenje, raspoloženje (melankolija, depresivnost) i promjene ponašanja (stre, anksioznost, strah, usamljenost/izolacija) (Carmeli, 2014).

Kod terapije afazije, neka istraživanja nisu pokazala značajan napredak, dok su neka istraživanja pronašla pozitivan učinak u terapiji govora, pogotovo kod djece. Ova diskrepancija može biti rezultat različitog intenziteta rehabilitacijske intervencije koja bi se morala odvijati svakodnevno u trajanju od jednog sata kroz vremenski period od 3 mjeseca nakon lezije. Nadalje, funkcionalna neurološka dijagnostika korištena prije i poslije treninga pokazala je promjene jezične mape, pogotovo reaktivacijom u Brocinom području i lijevoj supramarginalnoj vijuzi, uz mogućnost regrutiranja desne nedominantne hemisfere. Poznato je, također, da robotski uređaji i druge proteze mogu olakšati proces plasticiteta, pogotovo senzornu supstituciju, čak i nakon deficita koji traje dugo godina (Duffau, 2006).

3.2.8. Utjecaj poticajne okoline na mehanizme plasticiteta

Brojne studije pokazuju da stvaranje poticajne okoline ili određeni improvizirani uvjeti mogu izazvati izrazite biokemijske i morfološke promjene u mozgu, koje kasnije mogu oblikovati funkciju, naročito ako su uvedene tijekom ranog postnatalnog perioda (Komitova i sur., 2006). Stimulacije iz okoline te sama njena kompleksnost povećavaju težinu mozga, kao i kortikalnu i hipokampalnu debljinu. Nadalje, poticajna okolina izaziva izraženo pojačano djelovanje na neurološke elemente kao što su tijelo neurološke stanice te veličina nukleusa, pojačava grananje dendrita, povećava gustoću dendritičkih bodlji te stvara veći broj diskontinuiranih sinapsi. Poticajna okolina ima velik utjecaj i na neneurološke elemente, povećava broj glija stanica, pojačava kontakt astrocitnih elemenata sa sinaptičkim elementima te modulira kapilare. Poticajna okolina potiče promjene u genskoj ekspresiji u neoštećenom mozgu, između ostalog povećava razinu nekoliko trofičnih faktora kao što je moždani neurotrofni faktor, neurotrofni faktor glija stanica, faktor rasta neurona te stvara mogućnosti za proces plasticiteta koji štiti mozak od različitih vrsta ozljeda. Stanovanje unutar poticajne okoline nakon ishemijske lezije rezultira značajnim poboljšanjem senzomotornih funkcija, preinačenjem genskog izražaja za mnoge supstance te povećava gustoću dendritičkih bodlji u kortikalnim piramidnim stanicama kontralateralno od infarkta. Stimulirajuća okolina je u interakciji s terapeutskim intervencijama koje uključuju primjenu lijekova, trening vještina i neokortikalnu transplantaciju. Učinci iskustava doživljenih unutar poticajne okoline slični onima koji se stvaraju tijekom trening učenja što implicira da jedan dio djelotvornog učinka poticajne okoline na funkciju mozga može biti i stvaranje prilika za učenje. Neke studije su pokazale da vježbanje potiče izražaj neurotrofičnih faktora i molekula uključenih u sinaptički plasticitet te poboljšava određeno ponašanje (Komitova i sur., 2006).

Poticajna okolina se smatra izrazito važnom u rehabilitaciji i neuroznanosti. In vivo prikaz neurona u cerebralnom korteksu glodavaca ukazuje na to da senzorna iskustva potiču neprekidno stvaranje i povlačenje sinapsi lociranih na dendritičkim bodljama kako bi remodelirali neurološke krugove. Slični mehanizmi su najvjerojatnije odgovorni i za pojačanu podražljivost cerebralnog korteksa koji je primijećen nakon kratkog vremena vježbe motoričkih vještina u kojima se koriste ruke ili donji dio nogu (Katušić, 2011). Kolb i Gibb (2007) su naglasili da kompleksno stanovanje i taktilne stimulacija nakon rane ozljede mozga kod štakora vode poboljšanju bihevioralnih ishoda. Postoji općenita korelacija između bihevioralnog razvoja i vremenskih razdoblja dinamičke promjene u broju sinapsi u specifičnim kortikalnim područjima. Stjecanje određenih vještina se odvija unutar određenog vremenskog perioda te postoji prilika za terapeutske intervencije unutar zadanog vremenskog okvira koji će utjecati na postizanje funkcionalnog oporavka. Senzorni input te somatosenzorni trening koriste terapeuti te vjeruju da ove intervencije potiču plasticitet i oporavak.

4. ZAKLJUČAK

Santiago Ramón y Cajal, koji se smatra osnivačem moderne neuroznanosti, je u svojoj knjizi „Savjeti mladom istraživaču“ (engl. Advice for a young invenstigator) napisao: „Svaki čovjek može biti, ako tako želi, kipar vlastitog mozga“ (Cajal, 1999). Cajal je ovom rečenicom zbunio dotadašnja uvjerenja te najavio svijetu dolazak nove discipline. Anatomske i funkcionalne promjene u mozgu nastaju pod utjecajem učenja, vježbe ili izloženosti iskustvima. Prije Cajala, vjerovalo se da je ljudski mozak dovršena masa tkiva koja nema sposobnost reorganizacije niti promjene (Villringer, 2014).

Potaknuta znatiželjom istraživanja ljudskog mozga i njegovih mehanizama te vođena idejom omogućavanja optimalnog funkcioniranja osobama s motoričkim teškoćama upustila sam se u pregled istraživanja koja donose nove spoznaje. Svoju prvotnu misao vodilju pronašla sam u radu Shonkoff i Phillips: „Kako upotrijebiti znanje čovječanstva u svrhu njegovanja, zaštite i osiguravanja zdravlja i blagostanja svih bez obzira na ishode koji su mogući u budućnosti?“ (Shonkoff i Phillips, 2000). Kako možemo osigurati funkcionalnost svih osoba, bez obzira na njihovog oštećenje te im omogućiti optimalno funkcioniranje? Ključ je ljudski mozak, koji je prepun neuronskih veza, koje tvore neuronske mreže, koje tvore strukture, koje tvore nova područja u oštećenim dijelovima mozga. Dokazano je da postoji mogućnost stvaranja novih neurona te da neurogeneza traje tijekom čitavog života. Neurogeneza je jedan od mehanizama plasticiteta mozga. Plasticitet mozga je sposobnosti mozga da reorganizira svoje neurološke strukture u svrhu što optimalnijeg funkcioniranja. Način na koji se naš mozak mijenja podupiru učenje i vježba. Osobe s oštećenjima mozga, u čiju populaciju spadaju i osobe s motoričkim poremećajima, zahvaljujući postlezijskom i prirodnom plasticitetu imaju mogućnost mijenjanja svog stanja uz pomoć motoričkog učenja i vježbe. Implementacija mehanizama plasticiteta i motoričkog učenja u rehabilitacijske tretmane stvara poticaj za nove intervencije. Tehnologija napreduje, a s njom i neurološka dijagnostika koja nam prikazuje napredak funkcija osobe nakon rehabilitacijskog tretmana. Istraživanja koja su opisana u ovom diplomskom radu prikazala su nam, uz pomoć neurološke dijagnostike, strukture na koje utječe plasticitet mozga poduprt motoričkim učenjem.

Edukacijsko rehabilitacijskim stručnjacima je kvaliteta života i oporavak funkcija osoba s motoričkim poremećajima ključna. Motoričko učenje i neuroplasticitet nam daju priliku da optimaliziramo oporavaka osoba s motoričkim poremećajima te nam otvaraju mogućnosti različitih oblika intervencije. Osobe uče tijekom cijelog života, napreduju i rastu

te, ako se vratimo na početak ovog poglavlja, na taj način oblikuju svoj mozak unapređujući svoje sposobnosti i mogućnosti. Cilj svakog rehabilitatora bi u ovom slučaju bio osnažiti osobu da potakne vlastite neuroplastične snage uz motoričko učenje kako bi što više profitirala od mehanizama unutar vlastitog mozga.

5. LITERATURA

1. Bastian, A. (2006): Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. Current Opinion in Neurobiology 16, 645–648.
2. Boudreau, S., Farina, D., Falla, D. (2010): The role of motor learning and neuroplasticity in designing rehabilitation approaches for musculoskeletal pain disorders. Manual Therapy xxx, 1-4.
3. Burzi, V., Tealdi, G., Boyd, R., Guzzetta, A. (2016): Action observation in infancy: implications for neuro-rehabilitation. Developmental Medicine and Child Neurology, Suppl. 4, 74-76.
4. Cai, L., Chan, J., Yan, J., Peng, K. (2014): Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. Frontiers in Aging Neuroscience, 6, 1- 7.
5. Cajal, S. (1999): Advice for a Young Investigator. London: A Bradford Book.
6. Carmeli, E. (2014): Aging, Neuroplasticity and Neuro Rehabilitation. Journal of Aging Science, 2, 1.
7. Chang, Y. (2014): Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. Frontiers in Human Neuroscience, 8, 1-5.
8. Chopp, M., Li,Y., Zhang, J. (2008): Plasticity and remodeling the brain. Journal of the Neurological Sciences 265, 97–98.
9. Dayan, E., Cohen, L. (2011): Neuroplasticity Subserving Motor Skill Learning. Neuron 72, 443-451.
10. Deller, T., Sebestény, T. (2015): Fotografski atlas neuroanatomije. Zagreb: Medicinska naklada.
11. Doyon, J., Benali, H. (2005): Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. Current Opinion in Neurobiology, 15, 161–166.
12. Duffau, H. (2006): Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. Journal of Clinical Neuroscience 13, 885-890.
13. Fiori, S., Guzzetta, A. (2015): Plasticity following early-life brain injury: Insights from quantitative MRI. Seminars in perinatology 39, 141– 145.
14. Flanagan, S. (2010): The State of Neurorehabilitation: Past, Present, and Future. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 2, 485-487.
15. Fuchs, E., Flügge, G. (2014): Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. Neural Plasticity Volume 2014, 1-10.

16. Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., Nakahara, H. (2002): Central mechanisms of motor skill learning. Current Opinion in Neurobiology,12, 217-222.
17. Johnston, M., Ishida, A., Ishida, W., Matsushita, H., Nishimura, A., Tsuji, M. (2009): Plasticity and injury in the developing brain. Brain & Development 31, 1–7.
18. Judaš, M., Kostović, I. (1997): Temelji neuroznanosti.Zagreb: MD.
19. Katušić, A. (2011): Early brain injury and plasticity: Re organization and functional recovery. Translational Neuroscience, 2(1), 33-36.
20. Kolb, B., Muhammad, A. (2014): Harnessing the power of neuroplasticity for intervention. Frontiers in Human Neuroscience, 8, 1-8.
21. Komitova, M., Johansson, B., Eriksson, P. (2006): On neural plasticity, new neurons and the postischemic milieu: An integrated view on experimental rehabilitation. Experimental Neurology 199, 42–46.
22. Konrad, C. (2006): Brain plasticity and functional reorganization in progressive motor system degeneration. Journal of the Neurological Sciences 244,3 – 4.
23. Krakauer, J., Kitago, T. (2013): Motor learning principles for neurorehabilitation. U Barnes, M., Good, D. (ur.) Handbook of Clinical Neurology, 110 (3rd series), Neurological Rehabilitation (str. 93-99). Amsterdam: Elsevier.
24. Krakauer, J. (2006): Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. Current Opinion in Neurology,19,84-89.
25. Krakauer, J. (2015): The applicability of motor learning to neurorehabilitation. U Dietz, V., Ward, N. (ur.), Oxford Textbook of Neurorehabilitation (str. 55-61). Oxford: Oxford University Press.
26. Lefebvre, S., Dricot, L., Gradkowski, W., Laloux, P., Vandermeeren, Y. (2012): Brain activations underlying different patterns of performance improvement during early motor skill learning. NeuroImage 62, 290–298.
27. Liew, S., Santarnecchi, E., Buch, E., Cohen, L. (2014): Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. Frontiers in Human Neuroscience, 8, 10-11.
28. Lindenberger, U., Raz, N. (2013): Life-Span Plasticity of the Brain and Cognition: From Questions to Evidence and back. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37, 2195-2200.
29. Merzenich, M., Van Vleet, T., Nahum, M. (2014): Brain plasticity-based therapeutics. Frontiers in Human Neuroscience, 8, 1-6.

30. Nudo, R. (2006): Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. Current Opinion in Neurobiology 16,638- 642.
31. Nudo, R., McNeal, D. (2013): Plasticity of cerebral functions. U Barnes, M., Good, D. (ur.) Handbook of Clinical Neurology, 110 (3rd series), Neurological Rehabilitation (str. 13-19). Amsterdam: Elsevier.
32. Pomeroy, V., Aglioti, S., Mark, V., McFarland, D., Stinear, C., Wolf, S., Corbetta, M., Fitzpatrick, M. (2011): Neurological Principles and Rehabilitation of Action Disorders: Neurorehabilitation and Neural Repair, 25(5 0), 35S-36S.
33. Prosperini, L., Piattella, M., Giannì, C., Pantano, P. (2015): Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. Neural Plasticity Volume 2015, 1-3.; 9-10.
34. Rocha-Ferreira, E., Hristova, M. (2016): Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. Neural Plasticity, Volume 2016, 9-10.
35. Sharma, N., Classen, J., Cohen, L. (2013): Neural plasticity and its contribution to functional recovery. U Barnes, M., Good, D. (ur.) Handbook of Clinical Neurology, 110 (3rd series), Neurological Rehabilitation (str. 3-12). Amsterdam: Elsevier.
36. Shonkoff, J., Levitt, P. (2010): Neuroscience and the Future of Early Childhood Policy: Moving from Why to What and How. Neuron 67, 689.
37. Stahnisch, F., Nitsch, R. (2002): Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on. TRENDS in Neurosciences Vol.25 No.11, 589-590.
38. Taub, E. (2014): Foreword for neuroplasticity and neurorehabilitation Frontiers in Human Neuroscience, 8, 1-2.
39. Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., Matthews, P., Johansen-Berg, H. (2011): Structural and Functional Bases for Individual Differences in Motor Learning. Human Brain Mapping 32, 494-495.
40. Villringer, A., Pleger, B. (2014): Plasticity of the human brain - " We never use the same brain twice". Leipzig, Max Planck Institute for Human Brain and Cognitive Sciences.
41. Wieloch, T., Nikolich, K. (2006): Mechanisms of neural plasticity following brain injury. Current Opinion in Neurobiology 16, 258–261.
42. Wolpert, D., Ghahramani, Z. (2000): Computational principles of movement neuroscience. Nature neuroscience supplement,3, 1212.; 1216-1217.

43. Zwicker, J., Harris, S. (2009): A reflection on motor learning theory in pediatric occupational therapy practice. Canadian Journal of Occupational Therapy, 76 (1), 29-34.

WEB SADRŽAJ:

44. Neuroplasticity: Teaching an Old Brain New Tricks. Posjećeno 14.01.2016. na mrežnoj stranici Review of optometry: http://www.reviewofoptometry.com/ce/neuroplasticity-teaching-an-old-brain
45. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. Posjećeno 16.01.2016. na mrežnoj stranici Researchgate: https://www.researchgate.net/profile/Lee_Reid3/publication/278732307_Rehabilitation_and_neuroplasticity_in_children_with_unilateral_cerebral_palsy/links/5591df6d08ae15962d8e3606.pdf