

MAŁGORZATA KOSSUT

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Warszawa

PLASTYCZNOŚĆ W ROZWOJU UKŁADU NERWOWEGO

WSTĘP

Rozwój układu nerwowego jest niesłychanie złożonym procesem. W komórkach ssaków ulega ekspresji około 100 000 genów. Bardzo znaczna część (30% do 50%) z tych genów jest aktywowana w komórkach układu nerwowego podczas rozwoju. Daje to pewne pojęcie o skali skomplikowania zadania, które polega na umieszczeniu określonych typów komórek w wybranych miejscach i umożliwieniu powstania bardzo specyficznych połączeń pomiędzy neuronami położonymi nieraz w bardzo od siebie oddalonych strukturach. Na przykład komórka zwojowa siatkówki lewego oka kota, położona na linii poziomej średnicy siatkówki w jej najbardziej przynosowej części, musi być połączona z neuronem ciała kolankowatego bocznego w najbardziej zewnątrznie położonej tylnej części tej struktury, a ten z kolei z komórką czwartej warstwy pierwszej reprezentacji wzrokowej kory mózgowej w części zakrętu nadspoidłowego, graniczącej z zakrętem obręczy. Po pierwszym etapie rozwoju układu nerwowego, to znaczy proliferacji komórek, który wydaje się być bardzo silnie kontrolowany przez czynniki genetyczne, następuje etap migracji neuronów, w którym komórki wykorzystują lokalne warunki i wskaźniki środowiska, a więc dochodzą do wpływu czynniki epigenetyczne. Kolejnym etapem jest różnicowanie komórek i wytwarzanie specyficznych połączeń. W tym etapie wpływy środowiska są wyraźne i właśnie tego etapu rozwoju dotyczą przede wszystkim badania plastyczności rozwojowej. Ta faza rozwoju układu nerwowego zawiera, oprócz wzrostu i różnicowania, także zjawiska regresyjne — śmierć neuronów i zanikanie rozgałęzień komórkowych oraz synaps. Niniejszy artykuł przedstawi te zjawiska i pewne poznane prawidłowości jako podłoże występujących w rozwoju zmian plastycznych.

Tworzenie połączeń pomiędzy strukturami mózgu

Badacze tego zagadnienia próbują zaobserwować prawidłowości i wyjaśnić reguły, dzięki którym neurony z jednej struktury wysyłają aksony do ściśle określonej okolicy innej struktury. Duża część informacji na temat powstawania

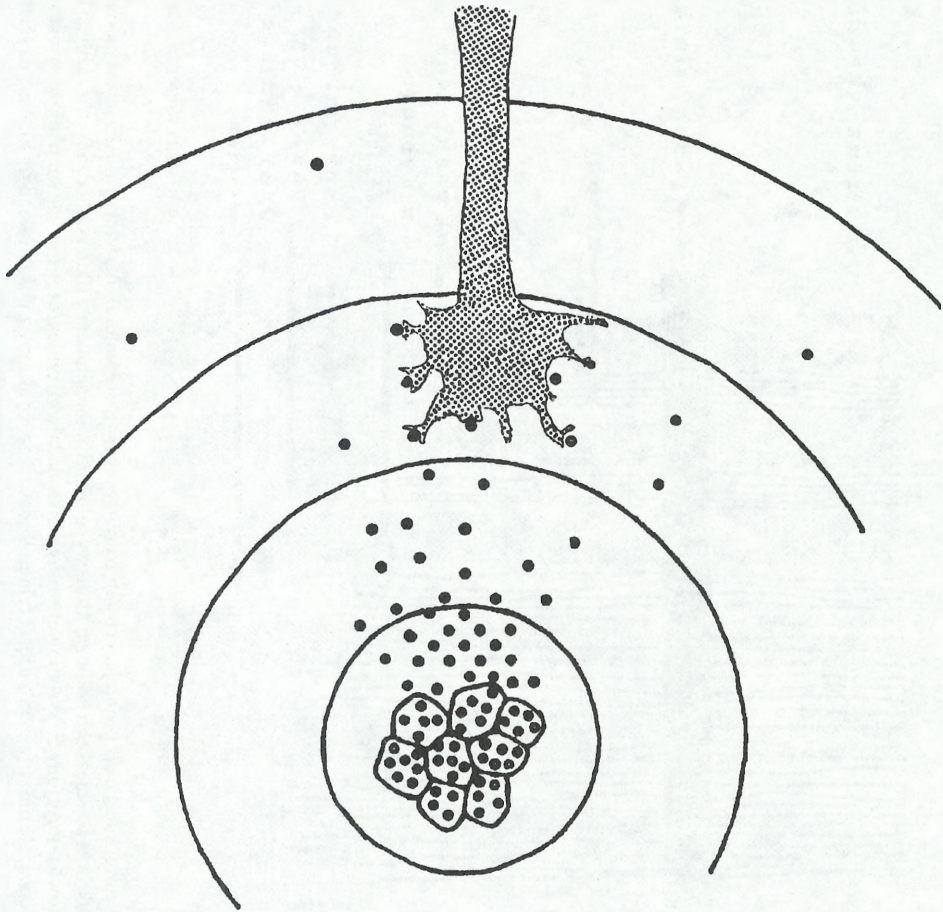
specyficzności połączeń w układzie nerwowym pochodzi z doświadczeń nad regeneracją nerwów, a w szczególności z doświadczeń Rogera Sperry (1963). Zajmował się on zjawiskiem regeneracji w układzie wzrokowym niższych kręgowców. Stwierdził, że przecięty nerw wzrokowy regeneruje się w pełni u niższych kręgowców, takich jak złota rybka lub traszka. Sprawność układu wzrokowego jest wtedy całkowicie przywrócona, a każde z przeciętych włókien nerwowych wrasta z powrotem w to miejsce w mózgu, w którym miało swoje zakończenia uprzednio. Na przykład u złotej rybki wszystkie włókna komórek zwojowych siatkówki jednego oka przechodzą na przeciwną stronę mózgu, gdzie tworzą synapsy z komórkami *tectum* (pokrywy) — głównego mózgowego ośrodka wzrokowego u niższych kręgowców. Włókna z górnej części siatkówki biegną do dolnej części *tectum*, a z dolnej części siatkówki do górnego *tectum*. Włókna z obwodowych części siatkówki kończą się w peryferycznych obszarach *tectum*, a z części centralnej — w środkowych. W ten sposób tworzy się tak zwana odwrócona retinotopia; zachowany zostaje porządek sąsiedztwa komórek zwojowych z jednoczesnym odwróceniem relacji góra – dół. Akson komórki zwojowej ma długą i skomplikowaną drogę, zanim osiągnie odpowiednią komórkę *tectum*. Na tej drodze jest wiele skrzyżowań i rozgałęzień a akson musi wielokrotnie „podejmować decyzje”, którą z dróg wybrać (McConnel 1988). Sperry przecinał oba nerwy wzrokowe i z jednego oka usuwał górną połowę siatkówki. Stwierdził wówczas, że włókna pochodzące z dolnej połowy siatkówki, mimo że miały do dyspozycji całe *tectum*, wchodziły tylko do jego górnej części. Po usunięciu dolnej części siatkówki efekt był odwrotny. Podobnie „właściwe” wejście do *tectum* było wybierane w doświadczeniach, w których Sperry usuwał obwodową lub centralną część siatkówki. Włókna z ocalałej części wchodziły odpowiednio do środkowej lub peryferycznej części *tectum*.

Sperry uważał, że specyficzność pozycji neuronów zarówno w siatkówce jak i w *tectum* jest uzyskiwana dzięki znacnikom chemicznym (rys. 1). Postulował istnienie w obu strukturach dwóch gradientów stężeń hipotetycznych substancji chemicznych góra – dół i prawa – lewa, które mogły jednoznacznie wyznaczać pozycję neuronu (Sperry 1963). Rosnący akson komórki zwojowej siatkówki odnajduje swoją pozycję na podstawie gradientów występujących w strukturze docelowej.

Pionierskie doświadczenia Sperry’ego były prowadzone w latach czterdziestych. Późniejsze badania innych uczonych wykazały istnienie podobnych prawidłowości nie tylko w czasie regeneracji ale i podczas rozwoju układu nerwowego wielu zwierząt (Cowan i Finger 1982, Heffner i in. 1990).

Znaczniki chemiczne, które mogłyby powodować powstawanie postulowanych przez Sperry’ego gradientów, powinny mieć odwrotny gradient stężeń w siatkówce niż w *tectum* i mieć wysokie stężenie w odpowiednim okresie rozwoju zwierzęcia (rys. 2). Kilka laboratoriów prowadzi prace nad wykryciem takich substancji, wytwarzając przeciwciała przeciwko różnym fragmentom embrional-

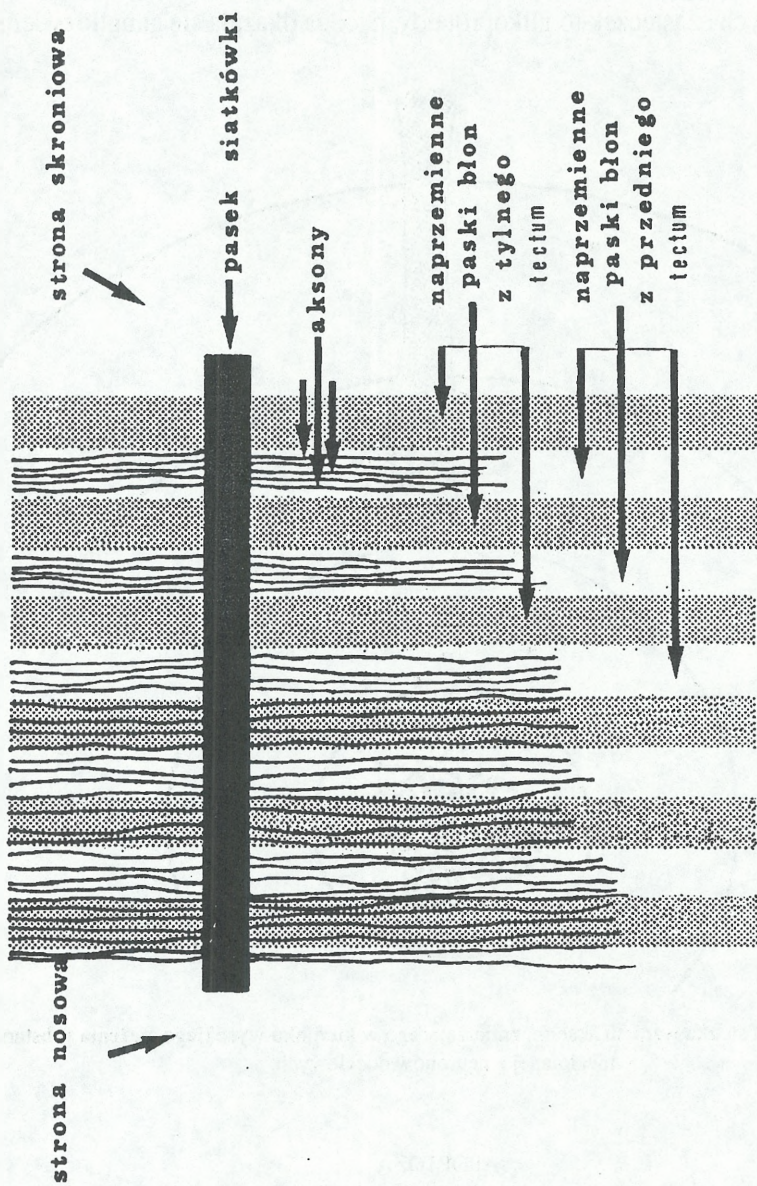
nich siatkówek. Jak dotąd wykryto cztery cząsteczki, które mogłyby spełniać taką rolę (Stirling 1991). Trzy z nich są rozmieszczone w siatkówce nierównomiernie w kierunku grzbietowo-brzusznym, a jedna wykazuje poprzeczny gradient stężenia. Dwie z tych cząsteczek to glikoproteidy, a jedna okazała się gangliozydem.



Rys. 1. Schemat stożka wzrostu aksonu, zmierzającego w kierunku wysokiego stężenia substancji uwalnianej z neuronów docelowych.

APOPTOZA

Z okresem tworzenia połączeń pomiędzy strukturami mózgu wiąże się okres apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórek. W układzie nerwowym występuje znaczna nadprodukcja neuronów, które obumierają w okresie embrionalnym lub okołonarodzeniowym. Apoptoza danej grupy neuronów następuje szybko, w określonym przedziale czasu. Jest zjawiskiem masowym, to znaczy ulega jej od

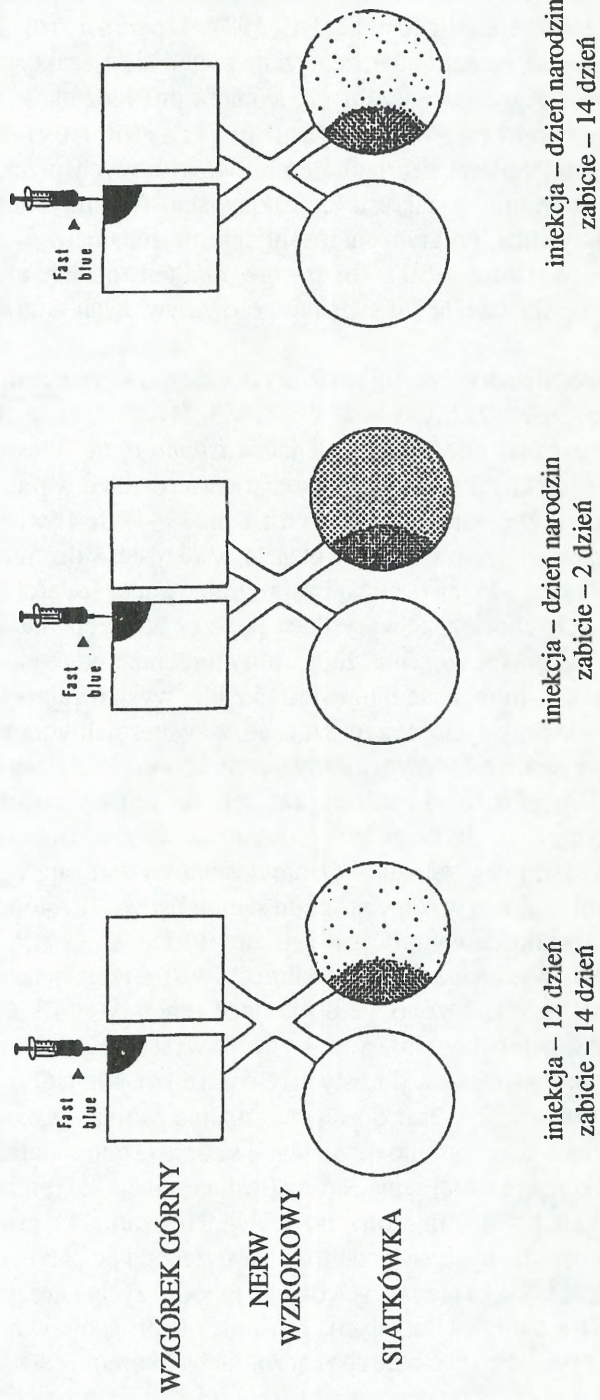


Rys. 2. Ilustracja sposobu badania obecności substancji promujących lub hamujących wzrost komórek nerwowych. Aksony komórek zwojowych siatkówki kurczą się rosną z paska wyciętego z siatkówki po ścieżkach podłoża, które wypełniono homogenatem z błon pochodzących z różnych części *tectum* (pokrywy wzrokowej) (Stirling 1991, zmodyfikowane). Aksony ze skroniowej strony paska siatkówki, umieszczonego na tym podłożu, wrastają w ścieżki wypełnione homogenatem z błon przedniej części *tectum*, ale nie w ścieżki z części tylnej. Widać także, że aksony z nosowej siatkówki rosną na ścieżkach z błon przedniego *tectum* nieco lepiej, niż aksony ze strony skroniowej.

40% do 80 % wytworzonych neuronów, czyli w wielu wypadkach większość nowopowstałych komórek (Altman 1992, Cowan i inni 1984, Hamburger i Levi-Montalcini 1949, Levi-Montalcini 1987, Oppenheim 1991). Zjawisko to wydawało się tak nienaturalne, że uczeni wahali się z zaakceptowaniem dotyczących go wyników doświadczalnych. Dopiero prowadzone w latach czterdziestych i pięćdziesiątych przez Wiktora Hamburgera i Ritę Levi-Montalcini badania naturalnej śmierci neuronów embrionów kurzych przekonały środowiska naukowe o ogromnym zakresie tego zjawiska. Neurony umierają śmiercią samobójczą, aktywując program samozabijania, wymagający ekspresji genów i syntezy mRNA (Altman 1992). To, czy program ten zostanie aktywowany, jest w pewnym stopniu zależne od sygnałów otrzymywanych z otoczenia (Raff 1992).

Liczne dane doświadczalne dotyczą roli struktury docelowej w mechanizmach apoptozy (Cowan i Finger 1982, Cowan i in. 1984, Heffner i in. 1990). Maxwell Cowan, który badał między innymi jądro *isthmo-optic* (cieśniowo-wzrokowe), wysyłające włókna do siatkówki kurcząt stwierdził, że w przeciągu 4 dni umiera 60% neuronów tej struktury (Cowan i in. 1984). Jeśli wcześniej dokonać usunięcia struktury docelowej, czyli oka, to w okresie 4 dni umierają wszystkie neurony tego jądra. Można ocalić od zaprogramowanej śmierci pewną liczbę komórek zwojowych (choć nie wszystkie) poprzez wszczepienie dodatkowego oka. Skłania to do przypuszczenia, że neurony umierają, gdyż nie mogą znaleźć struktury docelowej, lub też nie mogą dostać z niej wystarczającej ilości czynnika utrzymującego je przy życiu. Przypuszczano, że w normalnym rozwoju struktury docelowe mogą zapewnić utrzymanie synaps tylko dla określonej liczby włókien lub też (co wydaje się dzisiaj bardziej prawdopodobne) wyprodukować tylko określoną ilość czynnika troficznego. Wyprodukowane w nadmiarze komórki, które nie mogą utworzyć połączeń, albo też nie dostają wystarczającej ilości czynnika troficznego, uruchamiają w sobie program samobójstwa. Tę rolę apoptozy nazwano dopasowaniem ilościowym (Oppenheim 1991).

Kolejne doświadczenia wykonane w laboratorium Cowana rzuciły światło na inne aspekty roli apoptozy. Stwierdzono, że u młodych chomików i szczurów układ wzrokowy nie jest w pełni ukształtowany, to znaczy występują w nim pewne połączenia, których nie ma u osobników dorosłych (Cowan i in. 1984, O'Leary i in. 1986). Wzgórki czworacze górne dostają normalnie włókna z komórek zwojowych siatkówki oka leżącego po przeciwnej stronie (kontralateralnego) i bardzo niewielką projekcję z oka z tej samej strony (ipsilateralnego), której zasięg przestrzenny we wzgórku jest ograniczony do małego obszaru. Ta projekcja ipsilateralna jest u nowonarodzonych zwierząt rozprzestrzeniona po całym obszarze wzrokowym wzgórka i w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia kurczy się do rozmiarów zajmowanych u zwierząt dorosłych. To zanikanie projekcji w normalnym rozwoju zachodzi w tym samym czasie co znaczna śmierć komórek siatkówki. Wczesne usunięcie oka powoduje ocalenie wielu komórek pozostałego oka. Wy-



Rys. 3. Schemat doświadczeń badających „dostrajanie” połączeń pomiędzy okiem a wzgórkami górnymi u szczura na podstawie obserwacji wyników transportu znaczników fluorescencyjnych (Fast Blue, który transportowany jest od zakończeń do ciał komórkowych i może przez dłuższy okres czasu w nich pozostawać). Barwnik wstrzyknięty do małego segmentu wzgórka górnego szczura w wieku 12 dni jest transportowany wstecznie do neuronów skupionych w jednej części siatkówki. Barwnik wstrzyknięty tuż po urodzeniu a oglądany drugiego dnia życia, znajduje neurony rozproszone po całej siatkówce. Barwnik wstrzyknięty tuż po urodzeniu a oglądany 14 dnia pokazuje neurony skupione w jednej części siatkówki, co oznacza że reszta neuronów, które powinny być wyznaczone, tak jak w środkowym wariacie, uległa apoptozie.

kazano, że w tych warunkach projekcja tożsronna z drugiego oka pozostaje rozproszona po całym wzgórku. Dowiedziono też, że umierają właśnie te neurony, które wysyłały aksony w niewłaściwą stronę. Zablokowanie impulsacji w nerwie wzrokowym (poprzez lokalne podanie tetrodotoksyny) uniemożliwia funkcjonalne rozpoznanie aksonów dochodzących w niewłaściwe miejsca i częściowo zapobiega ich wycofywaniu. Doświadczenia te sugerowały, że apoptoza może służyć do eliminowania niewłaściwie powstałych połączeń (rys. 3).

Wydaje się więc, że początkowa nadprodukcja neuronów służy temu, aby struktury docelowe otrzymały odpowiednio dużo połączeń, a następująca śmierć neuronów służy ilościowemu dopasowaniu do siebie struktur oraz eliminacji pewnych błędów rozwojowych (Cowan i in. 1984, O'Leary i in. 1986). W rozwoju układu nerwowego kręgowców przeżycie neuronu wymaga dostarczenia mu czynnika troficznego (Hamburger i Levi-Montalcini 1949, Levi-Montalcini 1987, Oppenheim 1991). Komórki współzawodniczą o neurotrofiny produkowane przez tkanki docelowe i umierają, jeśli ich zabraknie. Ostatnie lata dostarczyły dowodów na to, że oprócz neuronalnych czynników wzrostowych i aktywności aferentów oddziałujących ze strukturą docelową, na apoptozę wywierają wpływ także czynniki troficzne wydzielane przez glej, białka substancji międzykomórkowej i lokalne oddziaływania międzyneuronalne (Raff 1992, Sanes 1989).

Trzeba pamiętać, że apoptoza nie jest zjawiskiem uniwersalnym, że są struktury układu nerwowego, w których jej nie stwierdzono, jak również takie, w których wydaje się ona nieplastyczna, ściśle zdeterminowana genetycznie. Istnieją organizmy, u których apoptoza wydaje się nie być zależna od wpływów otoczenia, na przykład nicienie *Caenorhabditis elegans*, w którym zidentyfikowano geny śmierci neuronów aktywujące się w określonym dniu życia, a także gen przeżycia, którego aktywacja blokuje geny śmierci (Altman 1992).

Podsumowując liczne badania zajmujące się udziałem czynników genetycznych i epigenetycznych w zjawisku zaprogramowanej śmierci komórek — wydaje się, że istnieje silne zaprogramowanie genetyczne, którego przebieg regulują wpływy zewnętrzne, mogące je modyfikować, ale nie mogące na ogół całkowicie go odwrócić (Oppenheim 1991).

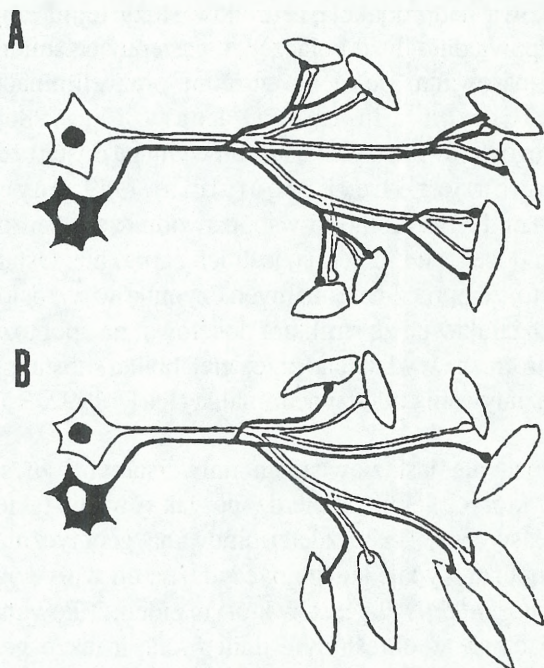
OKOŁOPORODOWA NADPRODUKCJA ELEMENTÓW KOMÓRKOWYCH

W rozwoju układu nerwowego występuje szereg okołoporodowych przerosów ilości elementów komórkowych, niektórych neurotransmiterów, neuromodulatorów i białek.

SYNAPSY

Nadprodukcję synaps wykryto w wielu strukturach mózgu. Na przykład w korze wzrokowej kota największa gęstość synaps występuje w czwartym

tygodniu życia (Cragg 1975), a w piątym i szóstym tygodniu spada o 20% – 30% a następnie zachowuje mniej więcej stałą wartość, aż do wystąpienia procesów starzenia. Podobne zmiany zaobserwowano w korze wzrokowej i czuciowej małpy (Eckenhoff i Rakic 1991, Rakic i in. 1986). Innym przejawem tego zjawiska (choć prawdopodobnie mającym inny mechanizm) jest redukcja liczby synaps na motoneuronach. We wczesnym okresie synaptogenezy włókna mięśniowe otrzymują nadmierne unerwienie, pochodzące z więcej niż jednego zakończenia aksonu



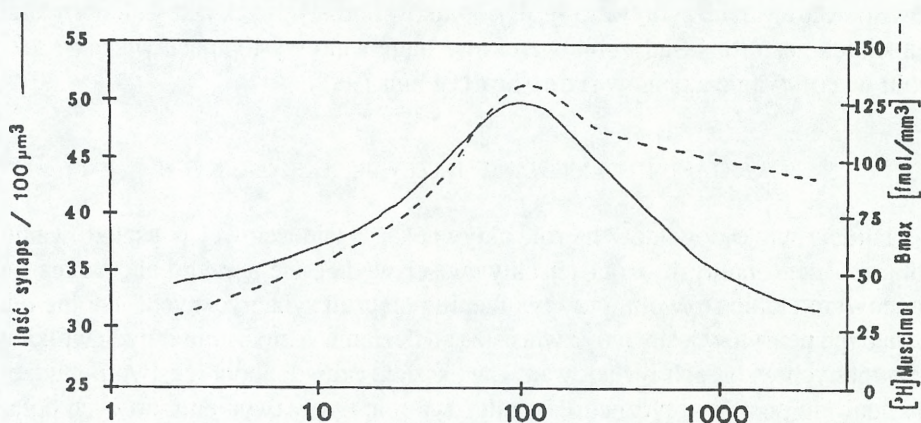
Rys. 4. Eliminacja synaps z motoneuronów. A — w młodocianym organizmie dwa motoneurony unerwiają te same włókna mięśniowe, B — w organizmie dorosłym każde włókno mięśniowe jest unerwione przez jeden motoneuron.

(rys. 4). Następnie, w ciągu kilku pierwszych tygodni życia, większość synaps zanika, tak że w dojrzałej formie unerwienie włókna mięśniowego pochodzi z jednego zakończenia aksonalnego (Cowan i in. 1984).

NEURORECEPTORY I NEUROPRZĘKAŹNIKI

Opisano również nadprodukcję receptorów neuroprzekaźników w korze mózgowej, a zwłaszcza w jej polach czuciowych. Zjawisko to dotyczy większości znanych neuroprzekaźników i neuromodulatorów (Lidov i in. 1991, Shaw i in. 1986). I tak na przykład w korze wzrokowej małpy stwierdzono synchroniczny wzrost wiązania receptorów różnych neuroprzekaźników do 100 dnia życia a następnie ich 50% spadek (rys. 5). Ta regulacja jest synchroniczna ze wzrostem i spadkiem liczby synaps (Lidov i inni 1991). Przypuszcza się, że z nadmiarem receptorów neurotransmiterowych jest związany okres szczególnej podatności kory na czynniki wywołujące zmiany plastyczne.

Spotykamy też okołonarodzeniowy przerost unerwienia pochodzącego z niespecyficznych układów aktywujących mózg. W korze mózgowej gryzoni tuż po urodzeniu znajduje się obfite unerwienie noradrenergiczne i serotonergiczne, które przerzedza się znacznie w drugim tygodniu po narodzeniu (D'Amato i inni 1987, Kristt 1979). Podobnie, przez pierwsze dwa tygodnie życia w obszarach czuciowych kory mózgowej występuje wysoka aktywność esterazy acetylocholinowej, znacznika unerwienia cholinergicznego, która zmniejsza się znacznie w trzecim i czwartym tygodniu życia (Kristt 1987). Dla takich okołonarodzeniowych przerostów unerwienia sugerowano rolę wspomagania lub regulowania zjawisk morfogenetycznych w korze.



Rys. 5. Zmiany rozwojowe w liczbie miejsc wiążących receptora GABAa i gęstości synaps w korze wzrokowej mózgu małpy. (Lidov i in. 1991, zmodyfikowane).

KOLATERALE AKSONALNE

Również inne typy aksonów, pochodzące nie z układów niespecyficznych ale ze specyficznych dróg czuciowych i ruchowych, wykazują okopoporodowe przerosty. Najbardziej znanym przykładem są tu połączenia międzypółkulowe w obrębie kory wzrokowej (Innocenti 1981, Innocenti i in. 1985). U ssaków łożyskowych główne połączenia pomiędzy półkulami mózgu — to aksony neuronów korowych tworzące spoidło wielkie. U dorosłych osobników komórki, które wysyłają te aksony, jak i te do których one dochodzą, ułożone są w ściśle zdefiniowanych strefach kory. W korze wzrokowej są one rozmieszczone wzdłuż reprezentacji pionowej linii przechodzącej przez środek pola widzenia, a więc ich położenie jest ograniczone do wąskiego paska kory. Natomiast w mózgach osobników młodocianych neurony te są szeroko rozprzestrzenione w korze mózgowej. Udowodniono, że eliminacja niewłaściwych połączeń międzypółkulowych nie następuje na drodze wymierania neuronów tworzących te niewłaściwe połączenia. Neurony te nie umierają, ale wycofują kolaterale swoich aksonów z drugiej półkuli

mózgu. Był to pierwszy opis zanikania w rozwoju długich rozgałęzień aksonalnych, które docierały do innych niż u zwierząt dorosłych okolic. Później okazało się, że zjawisko retrakcji kolaterali aksonów występuje powszechnie w rozwoju połączeń nie tylko międzypółkulowych ale i korowo-korowych, wzgórzowo-korowych i korowo-mostowych (Price i Blakemore 1985, Stanfield 1984).

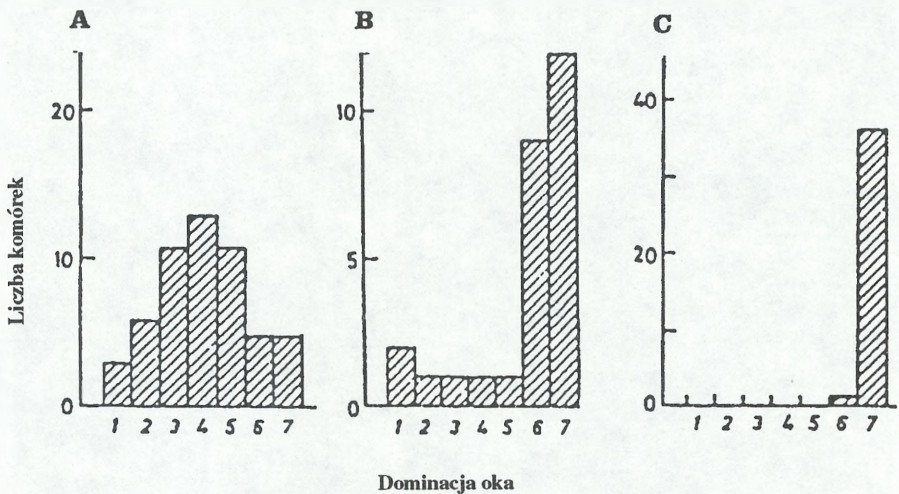
Na tym modelu doświadczalnym wykazano również wpływ doświadczenia zmysłowego na kształtowanie połączeń nerwowych. Stwierdzono, że obuoczna deprywacja wzrokowa — poprzez zasycenie kotom powiek lub hodowanie ich w ciemności — powoduje śmierć 50% neuronów spoidłowych. Natomiast sztucznie wywołany zez powodował, że młodociane szerokie rozprzestrzenienie neuronów spoidłowych utrzymywało się u osobników dorosłych, tak jakby nienormalne (na skutek zezu) doświadczenie wzrokowe hamowało występujące w czasie rozwoju wycofywanie aksonów (Innocenti i inni 1985).

KSZTAŁT I FORMOWANIE DRZEWK AKSONALNYCH

Istnieje wiele dowodów na rolę aktywności czynnościowej w kształtowaniu połączeń neuronalnych. Rola tej aktywności wydaje się szczególnie ważna na końcowym etapie rozwoju, przy tworzeniu połączeń synaptycznych. Istotne dla rosnących neurytów jest wtedy zwłaszcza znalezienie w otoczeniu innych włókien o podobnych wzorcach wyładowań. Zwiększa to prawdopodobieństwo pobudzenia neuronu postsynaptycznego, co odgrywa rolę i przy tworzeniu nowych połączeń synaptycznych i przy wzmacnianiu już istniejących. Badania Carli Shatz a nad rozwojem połączeń siatkówki oka z ciałem kolankowatym bocznym ilustrują to zjawisko (Shatz 1983, Sretavan i Shatz 1986). Ciało kolankowate boczne składa się z kilku warstw, naprzemiennie unerwianych przez jedno lub drugie oko. Jednakże zanim nastąpi segregacja wejść z każdego oka do odpowiedniej warstwy, są one przemieszane. Aksony z komórek zwojowych przechodzą przez wszystkie warstwy ciała kolankowatego i we wszystkich warstwach dają małe rozgałęzienia. W miarę dorastania krótkie rozgałęzienia aksonalne zostają eliminowane z niewłaściwych warstw, a rozrastają się we właściwych. Na ich zakończeniach istnieją wtedy synapsy mogące przekazywać impulsy elektryczne. W układzie wzrokowym kotów i naczelnych wiele procesów zależy od konkurencji i rywalizacji pomiędzy wejściami z obu oczu. Ich rozdzielenie do właściwych warstw w ciele kolankowatym należy do tych procesów. Jeżeli wcześniej w rozwoju płodowym, przed dojściem nerwów wzrokowych do ciała kolankowatego bocznego, usunąć embrionowi jedno oko, to aksony z pozostałego oka wypełnią wszystkie warstwy. Jeżeli, bez usuwania oka, zablokować aktywność komórek zwojowych siatkówki przez wstrzyknięcie do oka tetrodotoksyny, która hamuje powstawanie potencjału czynnościowego, to segregacja aksonów nie nastąpi. To udowadnia, że aktywność funkcjonalna jest niezbędna dla prawidłowego kształtowania zakończeń aksonalnych. Co więcej, pokazuje nam, że myśląc o roli aktywności funkcjonalnej

w kształtowaniu połączeń neuronalnych trzeba rozważać nie tylko udział potencjałów wywołanych przez bodźce czuciowe, ale przede wszystkim aktywność spontaniczną. Segregacja aksonów do warstw ciał kolankowatego bocznego odbywa się przed urodzeniem, więc nie ma jeszcze mowy o pobudzeniu spowodowanym bodźcami wzrokowymi. Natomiast spontaniczna aktywność elektryczna jest rejestrowana w embrionalnym układzie wzrokowym i udowodniono, że im bliżej siebie są położone komórki, tym bardziej skorelowana, bardziej równoczesna jest ich aktywność elektryczna. Tym większa jest więc szansa takich komórek na wywołanie depolaryzacji neuronu docelowego, która jest potrzebna dla rozpoczęcia procesów stabilizujących trwałość aktywnego połączenia synaptycznego. Natomiast aksony, których działalność nie doprowadzi do dostatecznej depolaryzacji (na przykład działające „w pojedynkę”), osłabiają swoje synapsy z komórką postsynaptyczną.

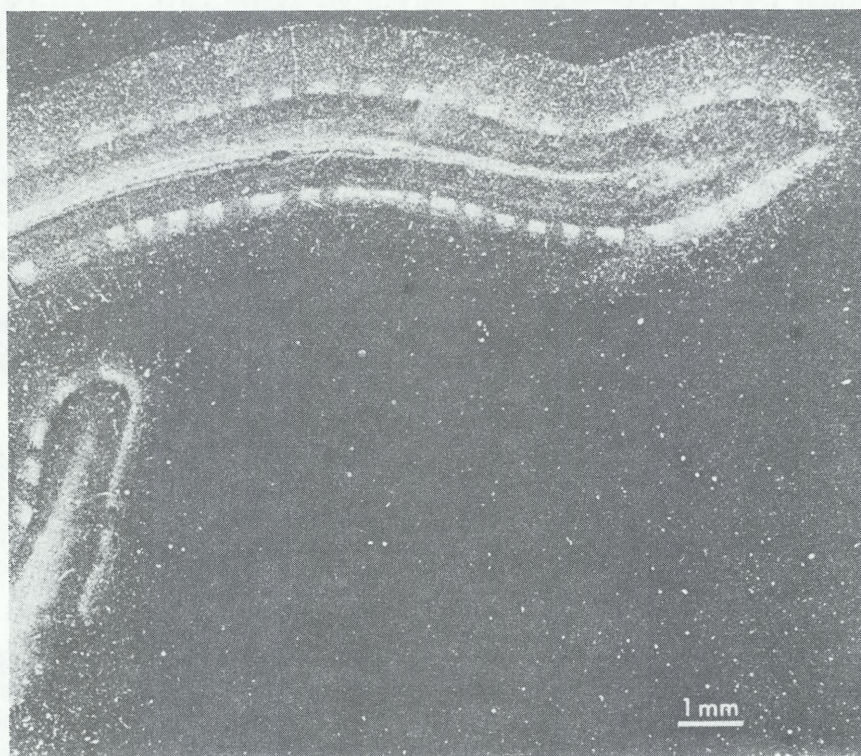
Innym dobrze poznanym przejawem plastyczności rozwojowej jest powstawanie kolumn dominacji ocznej w korze wzrokowej kotów. Kolumna — to słupek kory mózgowej rozciągający się od jej powierzchni do substancji białej; w słupku tym neurony odpowiadają wybiórczo na określoną cechę bodźca zmysłowego. Kolumny dominacji ocznej zostały odkryte przez Davida Hubla i Torstena Wiesla (1962). W trakcie rejestracji mikroelektrodą zewnątrzkomórkową stwierdzili oni, że jeśli droga elektrody przebiega prostopadłe do powierzchni kory mózgowej, to wszystkie napotkane neurony odpowiadają silniej na pobudzenie



Rys. 6. Histogramy dominacji ocznej. Kategorie komórek: 1 — pobudzane tylko z lewego oka, 7 — pobudzane tylko z prawego oka, 4 — pobudzane jednakowo z obu oczu; 2, 3, 5, 6 — kategorie pośrednie. A — kot normalny, B — lewe oko zamknięte od 2 do 5 tygodnia życia, C — lewe oko zamknięte od 2 do 10 tygodnia życia.

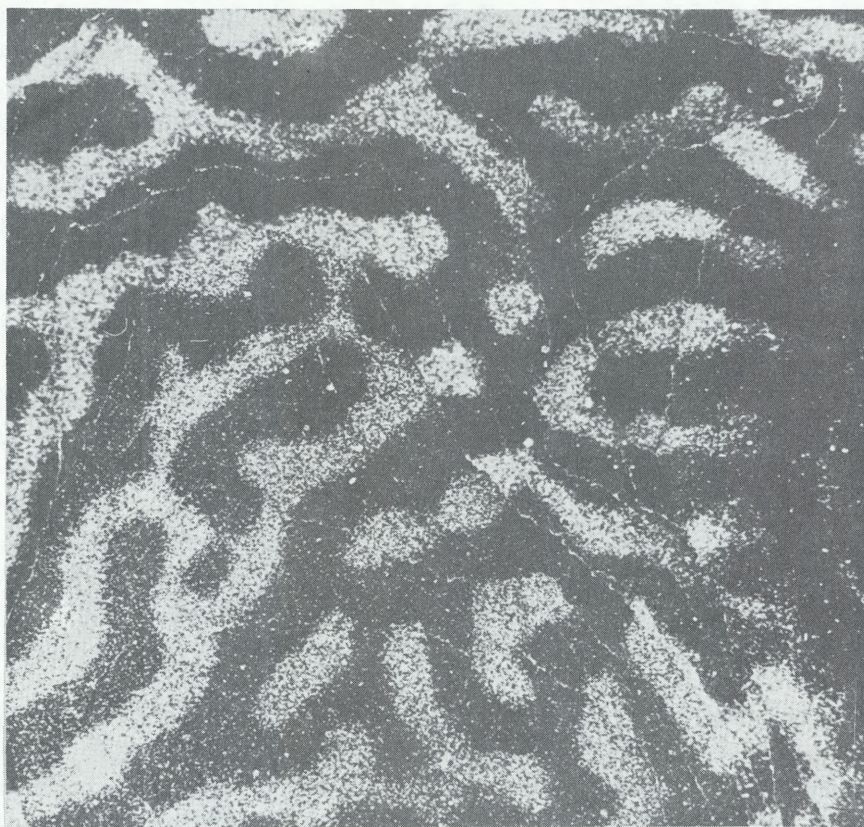
siatkówki tego samego oka. W korze naprzemiennie są ustawione kolumny zdominowane przez jedno lub drugie oko, tak że kolumny reprezentujące tą samą okolicę pola widzenia poprzez jedno lub drugie oko znajdują się obok siebie (rys. 6).

Kolumna dominacji ocznej kształtuje się w oparciu o aksony dochodzące do kory wzrokowej z ciała kolankowatego bocznego. Każdy taki akson daje informację o pobudzeniu tylko jednego oka. Aksony komórek położonych w warstwie A ciała kolankowatego bocznego są połączone funkcjonalnie z okiem kontralateralnym, a komórek z warstwy A1 — z okiem ipsilateralnym. Te dwa rodzaje aksonów dają zakończenia w osobnych obszarach warstwy IV kory wzrokowej. U bardzo młodych kotów kolumny dominacji ocznej nie są jeszcze ukształtowane. Na poziomie IV warstwy kory wzrokowej aksony, niosące informację z obydwu oczu, są ze sobą przemieszane. Wypełniając drzewka aksonalne neuronów wzgórzowo-korowych młodych (14 dniowych) kotków peroksydazą chrzanową wykryto, że aksony tworzą bogato rozgałęzione zakończenia, rozciągające się w korze na przestrzeni kilku milimetrów. U dorosłych kotów natomiast od głównego odgałęzienia aksonu odchodzą co milimetr pęczki rozgałęzień, zajmujące około 0,5 mm. Pozostałe 0,5 mm jest wypełnione pęczkiem rozgałęzień z aksonu związanego z drugim okiem (Le Vay i inni 1980). Taka organizacja anatomiczna tworzy naprzemiennność kolumn dominacji ocznej (fot. 1 i 2). Segregacja kolumn dominacji ocznej odbywa się w okresie czwartego tygodnia życia kota. Aksony



Fot. 1. Zakończenia aksonów z jednego oka w korze wzrokowej małpy uwidocznione metodą transportu transsynaptycznego. Przekrój w płaszczyźnie czołowej, jasne prążki to wyznakowane izotopem zakończenia aksonów niosących pobudzenie z jednego oka w IV warstwie kory (wg Le Vay i in. 1980).

z informacją z obydwu oczu przechodzą z nieuporządkowanej formy młodocianej do uporządkowanej formy dorosłej. Warunkiem niezbędnym dla prawidłowej segregacji jest normalne widzenie obuoczne — jeśli zablokować potencjały czynnościowe w komórkach zwojowych siatkówek obu oczu, to do segregacji nie dojdzie (Stryker i Harris 1986). W tym okresie życia bardzo łatwo jest wywołać plastyczność kolumn dominacji ocznej. Zamknięcie jednego oka już na kilka godzin powoduje, że drugie, otwarte oko pobudza więcej komórek niż normalnie. Zamknięcie jednego oka na kilka dni spowoduje, że aksony komórek z ciała kolankowatego bocznego, niosące informację z tego oka, obkurczają swe zakończenia w czwartej warstwie kory i zajmują tam mniej miejsca niż normalnie (fot. 3). Po miesiącu takiej jednoocznej deprywacji komórki kory wzrokowej niemal zupełnie nie reagują na bodźce wzrokowe przesuwane przed deprywowanym okiem. Zjawisko to, nazywane zmianą dominacji ocznej, odkryli David Hubel i Torsten Wiesel (1970). Używa się go często jako modelu doświadczalnego dla badania mechanizmów plastyczności mózgu. Można je łatwo wywołać u kotów w wieku od 4 do 12 tygodni, ale nie u zwierząt dorosłych.

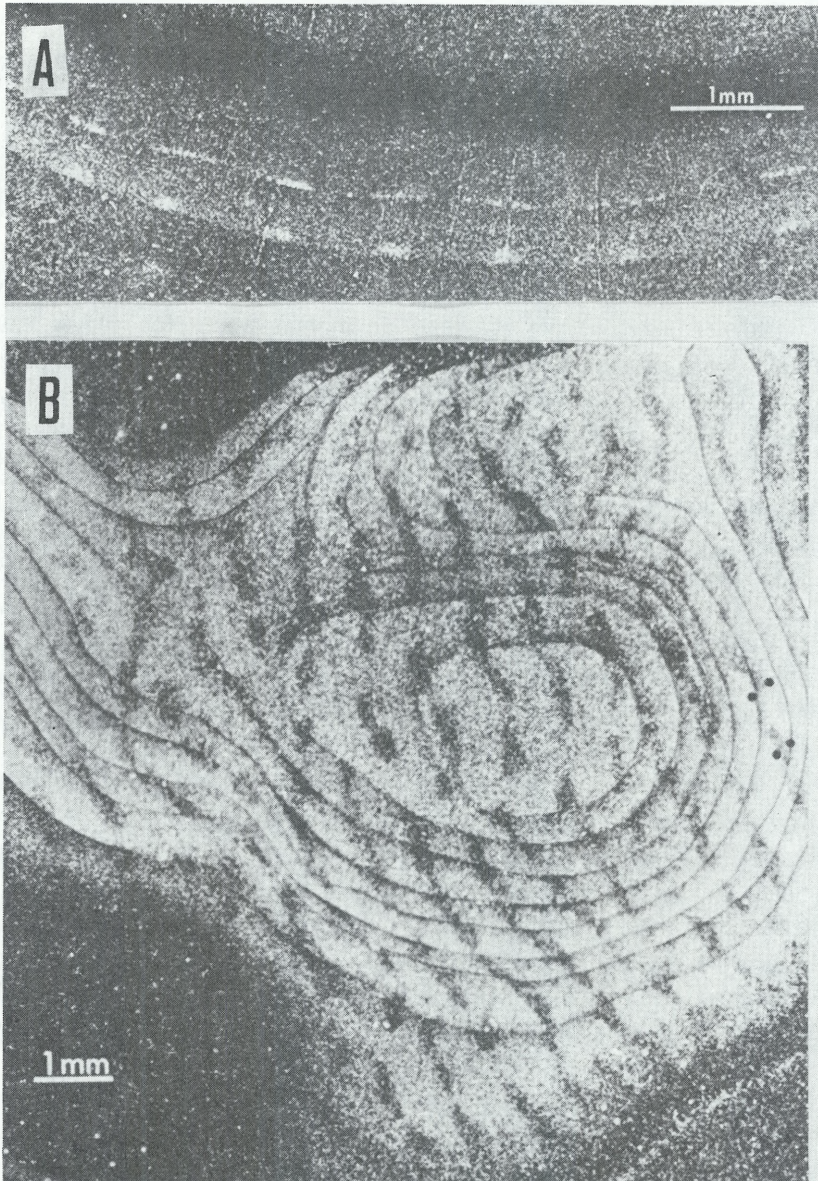


Fot. 2. Zakończenia aksonów z jednego oka w korze wzrokowej małpy uwidocznione metodą transportu transsynaptycznego. Przekrój w płaszczyźnie stycznej do IV warstwy kory, widać, że kolumny zlewają się w pozawijane prążki (wg Le Vay i in. 1980).

Ten przejaw plastyczności rozwojowej był obiektem bardzo wielu badań nad mechanizmami zmian połączeń neuronalnych wywołanych poprzez zmiany czynności neuronów. Zmiany dominacji ocznej w korze wzrokowej młodych kotów posłużyły jako model doświadczalny do badań, na przykład roli acetylocholiny i noradrenaliny w plastyczności kory mózgowej (Bear i Singer 1986, Kasamatsu i Pettigrew 1976). Usuwano długoaksonowe neurony uwalniające w korze acetylocholiny poprzez zniszczenie jądra podstawnego mózgu, a neurony uwalniające noradrenalinę — poprzez zniszczenie miejsca sinawego. U zwierząt poddanych obu tym zabiegom nie udawało się wywołać zmian dominacji ocznej po zamknięciu jednego oka. Podobne wyniki uzyskano perfundując korę wzrokową substancjami blokującymi receptory acetylocholiny i noradrenaliny.

Bardzo ważne dla wielu procesów plastyczności okazało się funkcjonowanie jednego z receptorów dla glutaminianu (najważniejszego neuroprzekaźnika pobudzającego). Ten typ receptora jest nazywany NMDA (od *N*-metylo-*D*-asparagian). Jest to receptor jonotropowy, którego aktywacja powoduje wejście jonów wapnia do neuronu (patrz Danysz 1991). Szczególną własnością receptora NMDA jest to, że dla otwarcia kanału jonowego konieczna jest znaczna depolaryzacja błony neuronu. Oznacza to, że aktywność innych receptorów musi najpierw zdepolaryzować błonę po to, żeby uczynnił się kanał receptora NMDA (Singer 1987). Inaczej mówiąc, musi nastąpić pewna integracja sygnału na komórce nerwowej. Receptor NMDA jest uważany za przykład molekularnego mechanizmu detektora koincydencji, pozwalającego na zajście reakcji tylko przy wysokim stopniu zdepolaryzowania błony komórki, co praktycznie wymaga dużej synchronizacji dochodzących do niej wyładowań i pobudzenia niespecyficznych systemów aktywujących (Singer 1987). Jest to więc kolejny przykład roli skorelowanej aktywności elektrycznej w kształtowaniu połączeń neuronalnych. Jeżeli w korze wzrokowej kota zablokować receptory NMDA za pomocą specyficznych substancji blokujących, nie dochodzi do zmian dominacji ocznej (Bear i in. 1990). Opisany powyżej wpływ usunięcia acetylocholiny i noradrenaliny interpretuje się jako zmniejszenie pobudzenia przez układy niespecyficzne, w wyniku czego neurony nie osiągają progu depolaryzacji niezbędnego dla aktywacji receptorów NMDA (Singer 1987). Udowodniono, że działanie receptorów NMDA jest niezbędnym warunkiem także przy innych formach plastyczności rozwojowej, takich jak segregacja włókien z obu oczu w pokrywie wzrokowej żaby lub eliminacja nadmiaru synaps wytworzonych przez włókna pnące na komórkach Purkiniego mózdzku (patrz Głażewski 1992).

W opisanym powyżej modyfikowaniu kolumn dominacji ocznej kota a także w normalnym procesie ich powstawania, segregacja połączeń aferentnych z ciała kolankowatego bocznego zachodzi pod koniec pierwszego miesiąca życia, kiedy zwierzę posługuje się już wzrokiem. Natomiast w układzie wzrokowym małpy kolumny dominacji ocznej powstają przed narodzeniem, prawdopodobnie w opar-



Fot. 3. Plastyczność kolumn dominacji ocznej w korze wzrokowej małpy uwidoczniła metodą transsynaptycznego transportu radioaktywnych aminokwasów wstrzykniętych do oka. A — nastrzyknięto oko zamknięte podczas deprywacji, przekrój czołowy, jasne prążki to skurczone (w stosunku do ciemnych obszarów, porównaj fot. 1 i 2) zakończenia aksonów połączonych z deprywowanym okiem. B. — przekrój styczny do warstwy IV, nastrzyknięto oko otwarte podczas deprywacji, widać że wyznakowane izotopem (jasne) zakończenia zajmują większą niż ciemne (połączone z okiem deprywowanym) powierzchnię.

ciu o skorelowaną aktywność spontaniczną aksonów niosących pobudzenie z leżących blisko siebie komórek siatkówki (Rakic 1988).

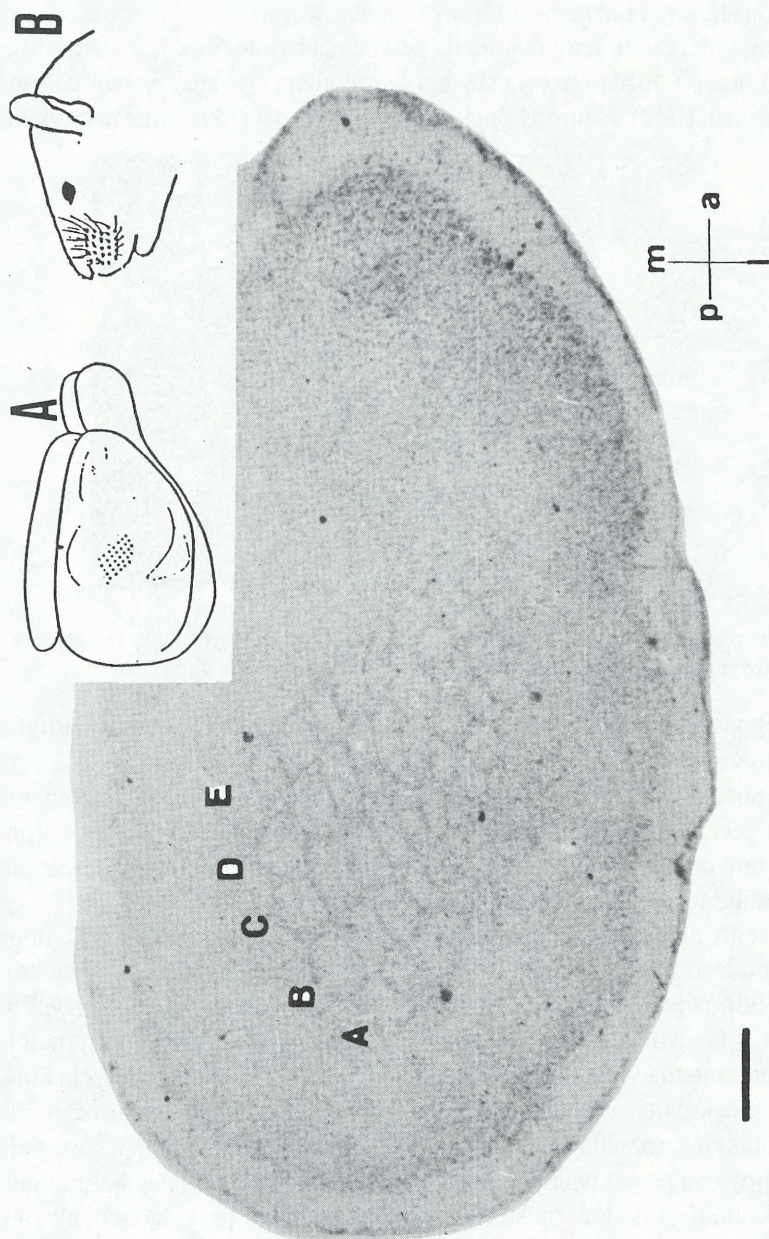
BARYŁKI WIBRYSSOWE — PLASTYCZNOŚĆ ROZMIESZCZENIA NEURONÓW W KORZE

Innym szeroko znanym przejawem plastyczności rozwojowej jest modyfikacja budowy cytoarchitektonicznej pola baryłkowego. Pole baryłkowe — to część kory somatosensorycznej mózgu gryzoni zawierająca reprezentację mechanoreceptorów związanych z wibryssami rosnącymi na pyszczku (Woolsey i Van der Loos 1970). Wibryssy pełnią istotną rolę w zachowaniu gryzoni, stąd też ich reprezentacja w korze mózgowej jest szczególnie rozbudowana (fot. 4). W czwartej warstwie kory w obrębie pola baryłkowego neurony tworzą walce (na przekroju pierścieniu), z komórkami skupionymi w ścianie walca i względnie wolnym od komórek środkiem. Każdy taki walec (nazwany przez odkrywców tego tworu baryłką) jest korowym odpowiednikiem jednej wibryssy. Ułożenie baryłek w korze przypomina ułożenie wibryss na pyszczku. U myszy nowonarodzonych nie ma jeszcze baryłek — pojawiają się one w czwartym dniu życia. Jeżeli nowonarodzonym myszkom usunąć rząd wibryss, to odpowiedni rząd baryłek skurczy się (Van der Loos i Woolsey 1973), a sąsiednie baryłki rozrosną się na jego miejsce (rys. 7). Reakcję taką można wywołać jedynie w ciągu kilku pierwszych dni życia (okres krytyczny). Im więcej godzin upłynie od momentu urodzenia do wykonania operacji, tym mniejsza będzie zmiana w kształcie baryłek.

Usunięcie wibryss powoduje nie tylko zmiany cytoarchitektoniczne ale i zmiany funkcjonalne kory baryłkowej. Mapując aktywność funkcjonalną mózgu szczura za pomocą techniki obrazowania mózgu z zastosowaniem 2-deoksyglukozy pokazałam ogromne zmiany sposobu aktywacji pola baryłkowego w wyniku usunięcia z pyszczka nowonarodzonego szczura wszystkich wibryss oprócz jednej. Kolumna korowa, pobudzana przez ocalałą wibryssę, bardzo szybko powiększyła się (fot. 5), a po dwóch miesiącach zajmowała już ponad połowę pola baryłkowego (Kossut i Hand 1984, Kossut i in. 1988, Kossut 1992). Przykład ten ilustruje zjawisko zmian kompensacyjnych łatwo zachodzących w rozwijających się mózgach — obszar kory, do którego przestało docierać pobudzenie z większości wibryss, wypełniony został niemal w całości reprezentacją jedynej ocalałej wibryssy.

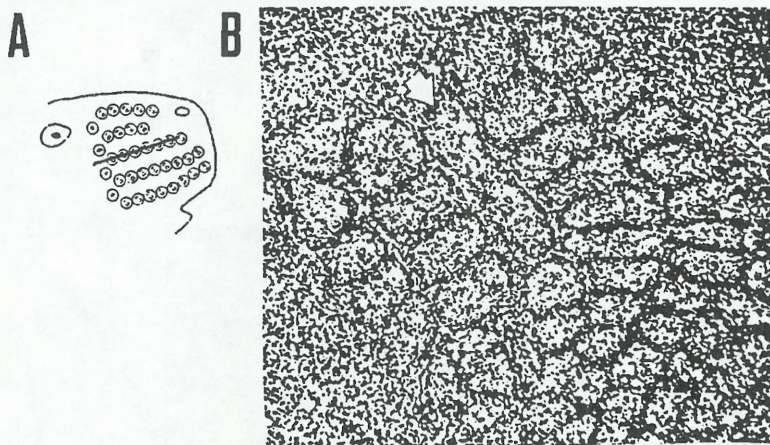
KOLUMNY ORIENTACJI — PLASTYCZNOŚĆ POŁĄCZEŃ WEWNĄTRZKOROWYCH?

Szczególne przypadki plastyczności rozwojowej to plastyczność kolumn orientacji bodźca w korze wzrokowej kotów. Plastyczność nie jest tu wywołana poprzez uszkodzenie układu nerwowego (jak w przypadku usuwania wibryss) ani przez wyłączenie z użycia pewnej części receptorów zmysłowych (jak w przypad-



Fot. 4. Pole baryłkowe w IV warstwie kory somatosensorycznej mózgu myszy, widoczne rzędy baryłek od A do E. Inset : A — położenie pola baryłkowego w mózgu myszy, B — pyszczek myszy i rzędy wibryss. Skala — 500 mikronów.

ku deprivacji wzrokowej). Osiąga się ją poprzez zastosowanie pobudzania układu wzrokowego pewną wybraną klasą bodźców wzrokowych, przy eliminacji innych rodzajów tych bodźców. Podstawą kolumn orientacji jest własność neuronów kory wzrokowej do wybiórczego reagowania na pewne nachylenie bodźca wzrokowego. Takie nachylenie bodźca nazywa się jego „orientacją” — stąd nazwa kolumn (Hubel i Wiesel 1962). Neurony reagujące wybiórczo na określone nachylenie



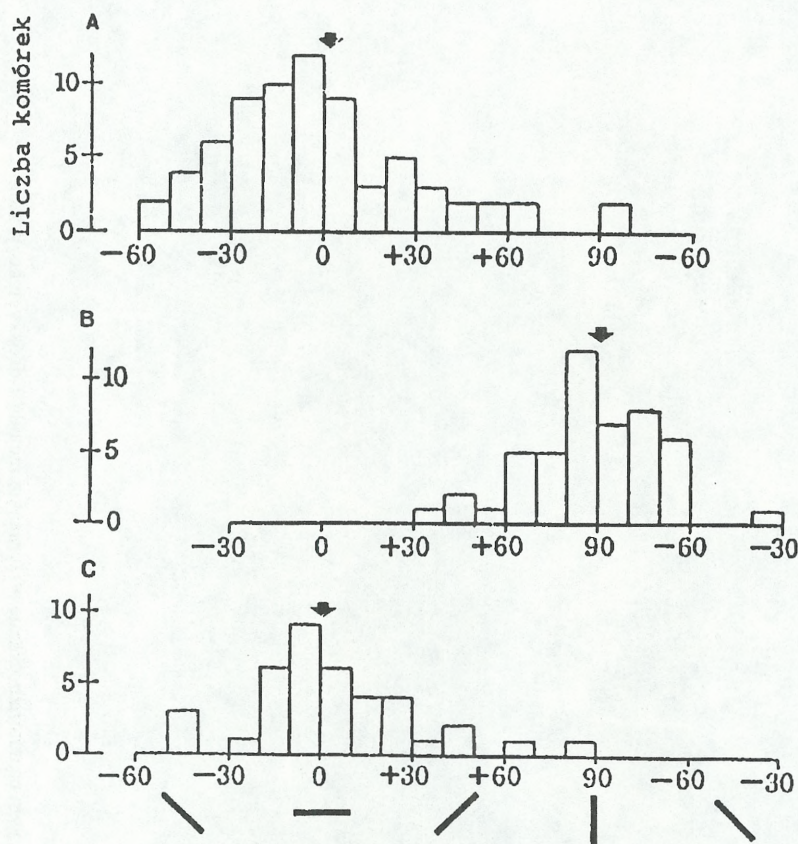
Rys. 7. Usunięcie rzędu C wibryss. A — schemat zabiegu, B — zmiany cytoarchitektoniczne w polu baryłkowym — skurczenie rzędu C baryłek w wyniku usunięcia rzędu C wibryss.

bodźca będącego w pewnym miejscu pola widzenia ustawione są jeden nad drugim w małym obszarze kory — tworzą funkcjonalną kolumnę orientacji.

Selektywność odpowiedzi neuronu kory wzrokowej kota na nachylenie bodźca nie jest cechą wrodzoną. Własność tą posiada tylko pewien procent komórek u zwierząt nowonarodzonych; w pełni wykształca się ona pomiędzy czwartym a piątym tygodniem życia (Blakemore i Van Sluyters 1975). Jeżeli od urodzenia do tego okresu kotki są hodowane w warunkach, w których mogą widzieć tylko bodźce zorientowane pionowo, to większość neuronów kory wzrokowej będzie odpowiadała silniej na bodźce pionowe niż na poziome (rys. 8) (Blakemore i Cooper 1970, Singer i in. 1981). Taką trwałą modyfikację kolumn orientacji można wywołać tylko w czasie pierwszego miesiąca życia kota. Jeżeli w tym okresie koty nie mają normalnego doświadczenia wzrokowego, ich kolumny orientacyjne rozwijają się słabo (Thompson i in. 1983) i następuje zahamowanie procesu powstawania selektywnych połączeń pomiędzy kolumnami o tej samej orientacji. Jak już opisano powyżej na kilku przykładach, aksony w dojrzewającym mózgu wykazują okółoporodowe przerosty rozgałęzień. W dorosłej korze wzrokowej pomiędzy kolumnami orientacji przebiegają poziomo pęczki aksonów, łączące kolumny o tej samej orientacji. W korze młodych kotów aksony te są bardziej rozgałęzione i łączą także kolumny o odmiennych orientacjach. Jeśli zwierzęta hodowane są z zaszytymi powiekami, niedojrzała forma



Fot. 5. Kolumny wibryssowe w polu barytkowym na autoradiogramie otrzymanym metodą 2-deoksyglukozy, która mapuje aktywność funkcjonalną mózgu. Z lewej strony mózgu strzałka wskazuje normalną kolumnę, z prawej — powiększoną kolumnę aktywowaną przez dotykanie jedynej wibrysy pozostającej na tej stronie pyszczka po usunięciu wąsów wykonanym zaraz po urodzeniu.



Rys. 8. Zmiana selektywności orientacyjnej neuronów kory wzrokowej kota w wyniku hodowania w specjalnym środowisku wzrokowym. Na osi poziomej zaznaczono orientację bodźca wzrokowego (nachylenie prążka), na osi pionowej liczbę komórek odpowiadających na daną orientację bodźca. A — wyniki uzyskane w korze wzrokowej kota, który widział tylko paski poziome w czasie rozwoju, B — tylko paski pionowe, C — inny kot, tylko paski poziome.

połączeń zostaje zachowana. Niedawno udowodniono, że czynnikiem kształtującym te wewnątrzkorowe połączenia jest skorelowana aktywność neuronów kory. W tym celu wywołano u młodych kotów rozbieżnego zez. U takich zwierząt w korze wzrokowej nie ma komórek obuoczných, siatkówki ich oczu otrzymują odmienne obrazy i działają niesynchronicznie. Brak korelacji pomiędzy działaniem kolumn orientacyjnych pobudzanych z poszczególnych siatkówek powoduje zachowanie niedojrzałej, rozproszonej formy połączeń wewnątrzkorowych (Löwel i Singer 1992).

PODSUMOWANIE

Rozwój mózgu jest efektem skomplikowanych interakcji czynników wrodzonych i środowiskowych. Jak wspomniano na wstępie, im wcześniejszy etap

rozwoju, tym silniej widoczny jest wpływ czynników genetycznych. Jednocześnie i na tych wczesnych etapach pojawiają się wpływy epigenetyczne. Ilustracją tego mogą być wyniki prac Pasko Rakica. Na podstawie danych, które uzyskał w swych pionierskich badaniach rozwoju kory mózgowej małpy, Rakic stworzył koncepcję protomapy, w której sugerował, że postmitotyczne komórki przedomogowia mają przyrodzone własności regionalne, które zapowiadają przyszłe obszary cytoarchitektoniczne (Rakic 1988). Najnowsze badania biologii molekularnej potwierdzają słuszność tej koncepcji, pokazując zlokalizowanie w tym samym obszarze kory neuronów z jednej linii komórkowej, a także istnienie specyficznych dla danego obszaru kory antygenów komórkowych, które pojawiają się zanim jeszcze aferenty ze wzgórza przenikną do kory (Yuste i in. 1992). Teoria protomapy nie wyklucza jednak wpływu czynników zewnętrznych na kształtowanie pól cytoarchitektonicznych. Rakic wykazał, że bardzo wczesna eliminacja wejścia informacji wzrokowej do kory (poprzez usunięcie siatkówek embrionowi małpy) znacznie zmienia wielkość kory prążkowej, w której znajduje się pierwotna reprezentacja wzrokowa, a także powoduje powstanie nowego pola korowego, które tylko częściowo ma własności kory prążkowej. Również badania nad transplantacją fragmentów embrionalnej kory mózgowej z jednej okolicy do drugiej pokazują, że transplant może przejąć budowę i własności otaczającego pola korowego (O'Leary i in. 1992). Tak więc zarówno determinanty genetyczne, jak i chemiczne oddziaływania z zewnątrz oraz aktywność neuronalna wpływają na kształtowanie cytoarchitektoniki kory mózgowej.

Zjawisko apoptozy — zaprogramowanej śmierci komórek — wydaje się w niektórych wypadkach całkowicie zdeterminowane genetycznie, a w innych — przynajmniej częściowo modyfikowalne przez doświadczenie. W tym ostatnim przypadku można twierdzić, że liczba umierających komórek jest zaprogramowana, natomiast „doświadczenie” określa, które komórki zginą (Oppenheim 1991). Nie ulega wątpliwości, że aktywność bioelektryczna podczas wczesnego okresu okołoporodowego ma głęboki wpływ na strukturę połączeń i własności odpowiedzi neuronów. Istnieje grupa procesów rozwojowych zdecydowanie zależna od czynników epigenetycznych, a zwłaszcza od aktywności czynnościowej neuronów. Do tej grupy należą zjawiska często nazywane „dostrajaniem”, a polegające, ogólnie rzecz biorąc, na zawężaniu początkowo rozproszonych połączeń pomiędzy strukturami układu nerwowego. Anatomicznie przejawia się to poprzez eliminację kolaterali aksonalnych, zmniejszanie zasięgu rozgałęzień końcowych aksonów, obumieraniem neuronów wysyłających połączenia w niewłaściwe miejsca, spadkiem ilości synaps i receptorów neurotransmiterów. Fizjologicznie dostrajanie — to zmniejszenie wielkości pól recepcyjnych i podwyższenie wybiórczości odpowiedzi neuronów (Blakemore i Van Sluyters 1975). Dostrajanie w układzie nerwowym jest często związane z okresem krytycznym, po upływie którego nie można go już wywołać. Okres krytyczny jest ważnym zjawiskiem rozwojowym; mechanizmy rozwoju organizmu zapewniają w pewnym przedziale

czasowym optymalne warunki dla zajścia określonych zmian, których szczególnie narzuca środowisko. W ten sposób mechanizmy rozwojowe, wykorzystując to co już stworzyły, pozwalają na pewne odciążenie genomu od konieczności sterowania zakończeniem każdego włókna nerwowego. Zapewnienie udziału czynników epigenetycznych w kształtowaniu się układu nerwowego pozwala na lepsze dostosowanie organizmu do aktualnych warunków zewnętrznych.

Kilkakrotnie przedstawiono przykłady zjawisk mających tak zwany okres krytyczny, po upływie którego nie można już ich wywołać. Okres krytyczny jest bardzo istotnym pojęciem w badaniach rozwoju i jego plastyczności. Dotyczy on także wielu zjawisk związanych z zachowaniem zwierząt i ludzi. Na przykład, imprinting u ptaków zachodzi tylko w ciągu kilku dni po urodzeniu. Podobnie istnieje określony okres czasu, w którym ptaki śpiewające mogą nauczyć się pieśni swojego gatunku. Również do normalnego rozwoju mowy u człowieka konieczny jest trening w pierwszych latach życia. Mamy tu do czynienia ze szczególnym mechanizmem, dzięki któremu układ nerwowy stwarza „okienka czasowe”, jakby „oczekiwał” na to, by wpływy otoczenia dały bodźce dla zajścia ważnych dla organizmu procesów lub zmian strukturalnych.

DEVELOPMENTAL PLASTICITY OF THE NERVOUS SYSTEM

Summary

The paper describes several manifestations of the influence of environment upon development of the nervous system. At numerous developmental stages ontogenetic processes depend strongly on environmental cues for determining their course. At those stages developmental plasticity can be induced and examined. The plastic changes described take place during formation of connections between structures of the nervous system, during apoptosis, during elimination of juvenile supernumerary innervation, during shaping of axonal and dendritic arbors, formation of cytoarchitectonic patterns in the cerebral cortex and during elaboration of intracortical connectivity. Investigations of these changes provides insights into mechanisms of normal development of the nervous system.

LITERATURA

- Altman J., 1992. *Programmed cell death: the paths to suicide*. TINS, 15, 278–80.
- Bear M. F., Singer W., 1986. *Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline*. Nature, 320, 172–176.
- Bear M. F., Kleinshmidt A., Gu Q., Singer W., 1990. *Disruption of experience dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of NMDA receptor antagonist*. J. Neurosci., 10, 909–925.
- Blakemore C., Cooper G. F., 1970. *Development of the brain depends on the visual environment*. Nature, 228, 477–478.
- Blakemore C., Van Sluyters R. C., 1975. *Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex*. J. Physiol., 248, 663–716.
- Cragg B., 1975. *The development of synapses in the visual system of the cat*. J. Comp. Neurol., 160, 147–166.

- Cowan M. W., Finger T. E., 1982. *Regeneration and regulation in the developing central nervous system*. [W:] N. Spitzer (red.), *Neuronal Development*. Plenum, New York., 377–415.
- Cowan M. W., Fawcett J. W., O'Leary D. D. M., Stanfield B. B., 1984. *Regressive events in neurogenesis*. *Science*, 225, 1258–1261.
- D'Amato R. J., Blue M. E., Largent B. L., Lynch D. R., Ledbreter D. J., Molliver M. E., Snyder S. H., 1987. *Ontogeny of serotonergic projection to rat neocortex: Transient expression of dense innervation to primary sensory areas*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 4322–4326.
- Danysz W., 1991. *Receptor NMDA a uczenie*. [W:] M. Kossut (red.), *Mechanizmy uczenia się i pamięci*. Mogilany, 46–57.
- Eckenhoff M. F., Rakic P., 1991. *Quantitative analysis of synaptogenesis in the molecular layer of the dentate gyrus in the rhesus monkey*. *Dev. Brain Res.*, 64, 129–135.
- Głazewski S., 1992. *Udział receptorów dla glutaminianu w procesach plastycznych ośrodkowego układu nerwowego*. [W:] A. Pilc Pobudzające aminokwasy. (red.), Mogilany, 41–53.
- Hamburger V., Levi-Montalcini R., 1949. *Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions*. *J. Exp. Zool.*, 111, 457–501.
- Heffner C. D., Lumsden G. S., O'Leary D. D. M., 1990. *Target control of collateral extension and directional axon growth in the mammalian brain*. *Science*, 247, 217–220.
- Hubel D. H., Wiesel T. N., 1962. *Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's striate cortex*. *J. Physiol.*, 160, 106–154.
- Hubel D. H., Wiesel T. N., 1970. *The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens*. *J. Physiol.*, 206, 419–436.
- Innocenti G. M., 1981. *The development of interhemispheric connections*. *TINS*, 6, 142–145.
- Innocenti M., Frost D. O., Illes J., 1985. *Maturation of visual callosal connections in visually deprived kittens: a challenging critical period*. *J. Neurosci.*, 5, 255–267.
- Kasamatsu T., Pettigrew J. D., 1976. *Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens*. *Science*, 194, 206–208.
- Kossut M., 1992. *Plasticity of the barrel cortex neurons*. *Progress in Neurobiol.*, 39, 389–422.
- Kossut M., Hand P., 1984. *Early development of changes in cortical representation of C3 vibrissa following neonatal denervation of surrounding vibrissae receptors: a 2DG study in the rat*. *Neurosci. Lett.*, 48, 7–13.
- Kossut M., Hand P. J., Greenberg J., Hand C., 1988. *Single vibrissal column in SI cortex of rats and its alterations in neonatal and adult vibrissae deafferented animals — a quantitative 2DG study*. *J. Neurophysiol.*, 60, 829–852.
- Kossut M., 1992. *Plasticity of the barrel cortex neurons*. *Progress Neurobiol.*, 39, 389–422.
- Kristt D. A., 1979. *Development of neocortical circuitry: quantitative ultrastructural analysis of putative monoaminergic synapses*. *Brain Res.* 178, 69–88.
- Kristt D. A., 1987. *Acetylcholinesterase in the cortex*. [W:] E. G. Jones, A. Peters (red.), *Cerebral cortex*. Plenum, New York, 6, 187–235.
- LeVay S., Wiesel T. N., Hubel D. S., 1980. *The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys*. *J. Comp. Neurol.*, 191, 1–52.
- Levi-Montalcini R., 1987. *NGF: an uncharted route*. [W:] F. G. Warde, J. P. Swazey, G. Adelman (red.), *The Neurosciences — paths to discovery*. Cambridge, Mass. MIT Press, 245–265.
- Lidov M. S., Goldman-Rakic P. S., Rakic P., 1991. *Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of primate cerebral cortex*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88, 10218–10221.
- Löwel S., Singer W., 1992. *Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity*. *Science*, 255, 209–212.

- McConnel S. K., 1988. *Development and decision making in the mammalian cerebral cortex*. Brain Res. Rev., 13, 1–23.
- O'Leary D. D. M., Schlaggar B. L., Stanfield B., 1992. *The specification of sensory cortex: lessons from cortical transplantation*. Exptl. Neurol., 115, 121–126.
- O'Leary D. M., Fawcett J. W., Cowan M. W., 1986. *Topographic targeting errors in the retinocollicular projection and their elimination by selective ganglion cell death*. J. Neurosci., 6, 3692–3705.
- Oppenheim R. W., 1991. *Cell death during development of the nervous system*. Ann. Rev. Neurosci., 14, 453–503.
- Price D. J., Blakemore C., 1985. *Postnatal development of the association projection from visual cortical area 17 to area 18 in the cat*. J. Neurosci., 5, 2443–2452.
- Raff M. C., 1992. *Social controls on cell survival and cell death*. Nature, 356, 397–399.
- Rakic P., 1981. *Development of visual center in the primate brain depends on binocular competition before birth*. Science, 214, 928–931.
- Rakic P., 1988. *Specification of cerebral cortical areas*. Science, 189, 170–176.
- Rakic P., Bourgeois J. P., Eckenhoﬀ M. E., Zecevic N., Goldman-Rakic P., 1986. *Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex*. Science, 232, 232–235.
- Sanes J. R., 1989. *Extracellular matrix molecules that influence neural development*. Annu. Rev. Neurosci., 12, 49–516.
- Shatz C. J., 1983. *The prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway*. J. Neurosci., 3, 482–499.
- Shaw C., Wilkinson M., Cynader M., Needler M. C., Aoki C., Hall S. E., 1986. *The laminar distribution and postnatal development of neurotransmitter and neuromodulator receptors in cat visual cortex*. Brain Res. Bull., 6, 661–667.
- Singer W., Freeman B., Rauschecker J., 1981. *Restriction of visual experience to a single orientation affects the organization of orientation columns in cat visual cortex*. Exp. Brain Res., 41, 199–215.
- Singer W., 1987. *Activity-dependent self-organization of synaptic connections as a substrate of learning*. [W:] J. P. Changeux, M. Konishi (red.), The neural and molecular bases of learning. Wiley, New York, 301–336.
- Sperry R. W., 1951. *Mechanisms of neural maturation*. [W:] J. Stevens (red.), Handbook of experimental psychology. Wiley, New York, 236–280.
- Sperry R. W., 1963. *Chemoaﬃnity in the orderly growth of nerve fibre patterns and connections*. Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 50, 603–710.
- Sretavan D. W., Shatz C. J., 1986. *Prenatal development of retinal ganglion cell axons: segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus*. J. Neurosci., 6, 234–251.
- Stanfield B. B., 1984. *Postnatal reorganization of cortical projections: the role of collateral elimination*. TINS, 4, 37–41.
- Stirling V., 1991. *Molecules, maps and gradients in the retinotectal projection*. TINS, 14, 509–512.
- Stryker M. P., Harris W. A., 1986. *Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex*. J. Neurosci., 6, 2117–2133.
- Thompson I. D., Kossut M., Blakemore C., 1983. *Development of orientation columns in cat striate cortex revealed by 2-deoxyglucose autoradiography*. Nature, 301, 712–715.
- Vander Loos H., Woolsey T. A., 1972. *Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs*. Science, 179, 395–398.
- Woolsey T. A., Vander Loos H., 1970. *The structural organization of layer IV in the somatosensory region of mouse cerebral cortex*. Brain Res., 17, 205–242.
- Yuste R., Peinado A., Katz L., 1992. *Neuronal domains in developing neocortex*. Science, 257, 665–668.