

MAŁGORZATA WĘSIERSKA

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Pasteura 3, 02-093 Warszawa

e-mail: mwesier@nencki.gov.pl

WPLYW RÓŻNORODNYCH CZYNNIKÓW NA KSZTAŁTOWANIE PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ U ZWIERZĄT

WSTĘP

Uniknięcie lub powrót zwierzęcia do określonego wcześniej miejsca w przestrzeni jest możliwe dzięki funkcjonowaniu pamięci przestrzennej, której mechanizmy badano stosując trzy testy: ośmiopromienny labirynt Oltona, basen Morrisa czy test unikania miejsca Bureša (patrz artykuł w tym samym zeszycie KOSMOSU). Analizowano, które informacje: allotetyczne (odbierane przy udziale wzroku) czy idiotetyczne (formowane podczas poruszania się) wykorzystywane są przez zwierzęta do zapamiętania miejsca istotnego biologicznie. Okazało się, że dla zapamiętywania i/lub przechowywania utrwalonych śladów pamięciowych dotyczących lokalizacji ważnego miejsca zasadnicze znaczenie miały warunki, w jakich zwierzęta zapoznawały się z tym miejscem: oświetlenie, dostęp do bliskich wskazówek, obracanie się areny. Doświadczenia przeprowadzano na natiwnych, dorosłych zwierzętach, hodowanych od urodzenia w stałych, standardowych warunkach laboratoryjnych. Jednakże przekonamy się, że poza warunkami stosowanymi zwykle w

czasie sesji doświadczalnej istnieją dodatkowe czynniki, które również wpływają na tworzenie i przechowywanie śladów pamięciowych służących do rozpoznawania miejsca w przestrzeni. Wywierają one bezpośredni lub pośredni wpływ na rozwój, a w wyniku tego na funkcjonowanie hipokampu, tej struktury mózgu, która zgodnie z teorią O'KEEFEA i NAJDELA (1978) jest podłożem dla tworzenia się „mapy poznania”. Do czynników bezpośrednich zaliczymy uszkodzenia chirurgiczne hipokampu, natomiast takie czynniki jak: wiek zwierząt, warunki hodowli (wzbogacone lub zubożone środowisko), przerywany kontakt z matką w okresie karmienia, to czynniki pośrednie. Powodują one morfologiczne zmiany hipokampu, których następstwem są zmiany funkcjonalne.

Jak wykazano, w wielu dotychczasowych badaniach, hipokamp odgrywa dominującą rolę w kształtowaniu pamięci przestrzennej. Dalsze rozważania zaczniemy od zapoznania się z jego budową.

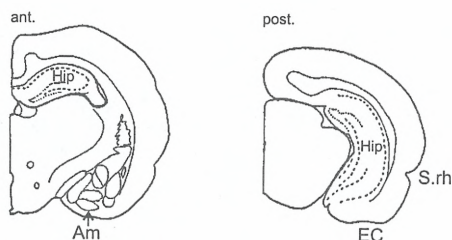
BUDOWA, ORGANIZACJA ORAZ GŁÓWNE POŁĄCZENIA FORMACJI HIPOKAMPU

Hipokamp, inaczej zwany rogiem Ammona (łac. AC, *cornu Ammonis*), jest formacją korową, filogenetycznie należącą do starej kory. Powstaje z wpuklenia się warstwy korowej do światła komory bocznej mózgu w okolicy rogu skroniowego (Ryc. 1). Hipokamp, nazywany też hipokampem właściwym, wchodzi w skład formacji hipokampu (łac. *formatio hippocampi*), która obejmuje następujące obszary korowe: zakręt zębaty (łac. GD, *gyrus dentatus*), kompleks podkładki (łac. Sub, *subiculum*) i korę śródwęchową

(łac. EC, *cortex entorhinalis*) (Ryc. 2A) (KOSMAL 1995). Jest on wydłużoną, zagiętą ku dołowi strukturą przypominającą swoim kształtem literę C. Wyróżnia się w nim część grzbietową — septalną, leżącą bliżej przegrody (łac. *septum*, S) i część brzuszną — temporalną, położoną bliżej części skroniowej (łac. T, *cortex temporalis*). Te dwie części wyznaczają długą septalno-temporalną oś hipokampu (Ryc. 2 B).

Poszczególne struktury formacji hipokampu różnią się między sobą budową morfologiczną.

na, liczbą komórek oraz połączeniami neuronalnymi. Biorąc pod uwagę dominującą w danej warstwie populację neuronów oraz połączenia dendrytów szczytowych, można wyróżnić trzy warstwy w budowie zakrętu zębatego i hipokampu.



Ryc. 1. Schemat przekroju mózgu szczura w płaszczyźnie czołowej na poziomie ciała migdałowatego i hipokampu.

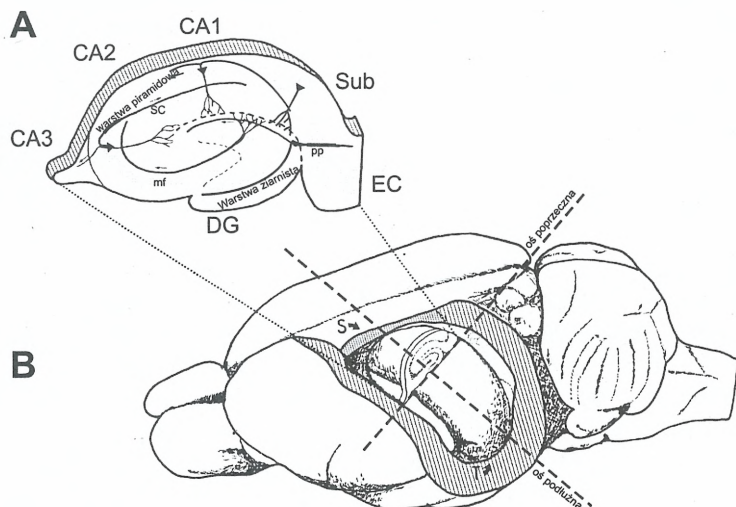
Hip — hipokamp, Am — ciało migdałowate, S.rh — bruzda węchowa, EC — kora śródwęchowa, ant. — skrawek przedni, post. — skrawek tylny.

kampu. W zakręcie zębatym dominuje warstwa zbudowana z licznych, gęsto ułożonych drobnych neuronów, która nosi nazwę — warstwy ziarnistej. Neurony tej warstwy wysyłają swoje dendryty ku powierzchni zakrętu zębatego tworząc w ten sposób warstwę drobinową. W hipokampie dominuje warstwa złożona z komórek piramidalnych, których neurony różnią się wielkością ciała neuronu, długością wypustek aksonalnych oraz ich kierunkiem. Dendryty szczytowe komórek piramidalnych skierowane są do wnętrza hipokampu, a ich wtórne rozgałęzienia zajmują obszar warstwy drobinowej. Pozwala to wyróżnić w warstwie piramidalnej pola CA1, CA2 i CA3 (NARKIEWICZ i MORYŚ 1993) (Ryc. 2A). Skrót CA został wprowadzony do

mona. Położenie pól hipokampu w stosunku do zakrętu zębatego wyznacza oś poprzeczną hipokampu, prostopadłą do jego długiej osi (Ryc. 2B).

Dla zrozumienia mechanizmów związanych z formowaniem i funkcjonowaniem pamięci duże znaczenie miało poznanie organizacji połączeń hipokampu z innymi strukturami mózgu oraz w jego obrębie. W formacji hipokampu wyróżnia się trzy główne systemy połączeń neuronalnych. Połączenia przychodzące do hipokampu z innych części kory, wewnętrzne — pomiędzy jego częściami i wychodzące do innych struktur korowych i podkorowych mózgu (AMARAL 1993, BURWELL i współaut. 1995).

Większość włókien dośrodkowych, które dochodzą do kory węchowej, pochodzi ze struktur korowych i podkorowych. Biorąc pod uwagę miejsce wejścia tych włókien do kory węchowej, jak i przebieg włókien w jej obrębie, wyróżnia się: korę okołowęchową (PER), śródwęchową i korę zawęchową (POR) (Ryc. 3). Z uwagi na to, że włókna wychodzące z kory okołowęchowej i zawęchowej dochodzą do różnych obszarów kory śródwęchowej wyróżniono w niej obszar boczny (LEC) i przyśrodkowy (MEC). Większość włókien z kory około- i zawęchowej trafia do bocznej części kory śródwęchowej, a tylko niewielka ich część dochodzi do przyśrodkowej części kory śródwęchowej. Z kory śródwęchowej, a dokładnie z jej drugiej i trzeciej warstwy, biorą początek włókna drogi przeszywającej (pp). Dochodząc do kolejnych struktur formacji hipokampu rozdzielają się w płaszczyźnie poprzecznej. W wyniku tego rozdzielenia włókna obu wiązek drogi przeszywającej dochodzą do innych części pola CA3, zakrętu zębatego, pola



Ryc. 2. Lokalizacja, na przekroju poprzecznym mózgu szczura, struktur formacji hipokampu względem siebie z uwzględnieniem pierwotnego modelu ich połączeń.

(A). Lokalizacja hipokampu po usunięciu części kory ze wskazaniem osi podłużnej (S-T) i poprzecznej (B). EC — kora śródwęchowa, DG — zakręt zębaty, Sub — przegroda, T — kora skroniowa, mf — włókna mszyste, sc — kolaterale Schaffera, pp — włókna drogi przeszywającej.

oznaczenia tych pól przez LORENTE DE NÓ (1934) od pierwszych liter łacińskiej nazwy rogu Am-

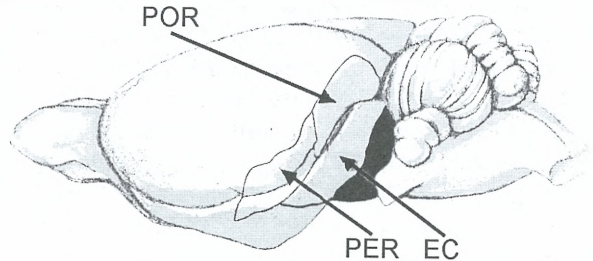
CA1 i podkładki. Do formacji hipokampu, za pośrednictwem włókien sklepienia, dochodzą

również włókna z przegrody. Przyśrodkowa część przegrody wysyła włókna do zakrętu zębatego i pola CA3.

Połączenia wewnętrzne w formacji hipokampu występują pomiędzy zakrętem zębatym a polem CA3, polem CA3 a polem CA1 oraz polem CA1 a podkładką. Pierwsze z tych połączeń tworzą rozgałęzione aksony komórek ziarnistych zakrętu zębatego, czyli włókna mszyste. Tworzą one liczne złącza synaptyczne na grubych kolcach dendrytycznych neuronów piramidalnych z pola CA3. Połączenia te przebiegają poprzecznie przez warstwy formacji hipokampu. Z kolei komórki piramidalne pola CA3 mają silnie rozgałęzione aksony, czyli kolaterale Schaffera, zarówno w samym polu CA3 jak i w polu CA1. Połączenie pomiędzy polem CA3 a polem CA1 utworzone jest z wielu, a nie jak poprzednio uważano, z pojedynczych aksonów. Przechodzą one poprzecznie przez warstwy pola CA1, gdzie rozdzielając się trafiają oddzielnie do bliskiej i dalekiej części pola CA1 (orientację poszczególnych pól hipokampu określa się w odniesieniu do zakrętu zębatego). Istnieje też silne, składające się z wielu włókien, połączenie pola CA1 z podkładką. Włókna, które wychodzą z pola CA1, mają wyraźnie poprzeczny układ.

Dochodzą do podkładki w jej trzech różnych częściach tworząc kolumny.

Z kolumn podkładki biorą swój początek główne drogi wychodzące z formacji hipokampu. Dochodzą one nie tylko do kory śródwęchowej, ale również do wzgórza, ciała suteczkowego w podwzgórzu i do jąder półleżących należących do jąder podstawy, czyli do ośrodków podkoro-



Ryc. 3. Lokalizacja kory śródwęchowej (EC), okołowęchowej (PER) i zawęchowej (POR) na powierzchni mózgu szczura. Widok od strony bocznej.

wych. Stąd wyjście z podkładki określa się często jako podkorowe. Inne włókna wychodzące z formacji hipokampu tworzą połączenia pola CA3 z przeciwnym hipokampem oraz z bocznym jądrem przegrody przez drogę spoidłową (SWANSON i współaut. 1980).

WPLYW CZYNNIKÓW BEZPOŚREDNICH NA KSZTAŁTOWANIE PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ U SZCZURÓW

STRUKTURY MÓZGOWE ZAANGAŻOWANE W PROCESY PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ U SZCZURÓW

Funkcjonowanie pamięci przestrzennej wiąże się z formacją hipokampu (O'KEEFE i NAJDEL 1978, MORRIS i współaut. 1982). Z uwagi na jej zróżnicowaną budowę badano, czy wszystkie części biorą taki sam udział w procesach kształtowania i utrzymywania śladów pamięciowych. W tym celu dokonywano różnych uszkodzeń chirurgicznych, co powodowało bezpośrednie zmiany w tworzeniu śladów pamięciowych.

W początkowych badaniach do uszkodzeń hipokampu stosowano metodę odsysania, w wyniku której usuwano znaczną jego część, często wraz z sąsiadującymi obszarami kory śródwęchowej. Po takich operacjach obserwowano u szczurów upośledzenie zapamiętywania lokalizacji platformy w teście pływania (pamięć miejsca) w porównaniu do grupy kontrolnej i grupy z uszkodzoną nową korą (MORRIS i współaut. 1982). Podobne kłopoty obserwowano po wybiórczych uszkodzeniach pojedynczych komórek hipokampu (uszkodzenia neurochemiczne) w obu półkulach mózgu, czy komórek i

włókien przechodzących przez połączenie strzępek hipokampu — sklepienie (uszkodzenia elektrolityczne) (WHISHAW i JARRARD 1995). Wydłużanie treningu pływania wspomagało tworzeniu i przechowywaniu śladów pamięciowych w czasie sesji, ale utrudnione było formowanie nowych śladów. Przekonano się o tym zmieniając lokalizację platformy. Szczury z uszkodzonym sklepieniem miały większe kłopoty z zapamiętaniem nowego miejsca platformy, niż szczury z uszkodzonym hipokampem. Wprowadzenie wskazówki w postaci widocznej platformy polepszało formowanie śladów pamięciowych, jednak formowały się one tylko w oparciu o informacje pochodzące z poruszania się, a nie na podstawie dodatkowych informacji z otoczenia. Ukrycie platformy (MORRIS i współaut. 1982), czy umieszczenie w innym miejscu ponownie zakłócało jej lokalizację (WHISHAW 1998). Można przypuszczać, że informacje inne niż idiotetyczne nie miały odpowiedniej wartości informacyjnej dla uformowania trwałych śladów pamięciowych. Zwierzęta z grupy kontrolnej szybko uczyły się nowej lokalizacji platformy.

Podobne wyniki zaburzenia uczenia miejsca na podstawie odległych znaków otrzymano po

przecięciu bocznej i przyśrodkowej drogi przesywającej (FERBINTEANU i współaut. 1999) oraz komórek zakrętu zębatego i pół hipokampu (JARRARD 1993). W ostatnich latach do uszkodzeń komórek hipokampu stosuje się nową metodę, która polega na naświetlaniu promieniami X określonego obszaru głowy u jednodniowych szczurów, co w efekcie prowadzi do uszkodzeń komórek w zakręcie zębatym u dorosłych zwierząt (CZURKO i współaut. 1997, CZECH i współaut. 1998). Uszkodzenia ograniczone do jednej półkuli mózgu nie zaburzały formowania się śladów pamięciowych. Natomiast po obustronnych uszkodzeniach występował głęboki deficyt w ich formowaniu (CZURKO i współaut. 1997).

Biorąc pod uwagę fakt, że szczury po uszkodzeniach formacji hipokampu były względnie zdolne rozwiązywać test na pamięć przestrzenną, powstało pytanie, jaka część hipokampu jest niezbędna do zapamiętania lokalizacji danego miejsca przez krótki, a jaka przez długi czas. W tym celu czasowo blokowano lub obustronnie uszkadzano fragmenty grzbietowego hipokampu (MOSER i MOSER 1998a). Zwierzęta z niewielkim uszkodzeniem grzbietowego hipokampu nie różniły się w przechowywaniu śladów pamięciowych dotyczących lokalizacji ukrytej platformy od zwierząt kontrolnych. Natomiast zwierzęta z większymi uszkodzeniami równomiernie przeszukiwały cały basen, co wskazywało na upośledzenie pamięci miejsca. Zapamiętanie nowej lokalizacji platformy, gdy dodatkowo zmieniano wszystkie zewnętrzne ściany i znaki, nie było zaburzone u zwierząt z częściowo uszkodzonym, czy zablokowanym grzbietowym hipokampem. Gdy wykonano podobne ilościowo uszkodzenia brzusznej części hipokampu stwierdzono jej ograniczony udział w kształtowaniu pamięci miejsca.

Należy uznać, że dla przechowywania śladów pamięciowych ważniejsze jest pozostawienie większej nienaruszonej części grzbietowej niż brzusznej. Do krótkotrwałego zapamiętania nowego miejsca wystarcza znacznie mniejsza część grzbietowego hipokampu niż do przechowywania i ponownego wykorzystania wcześniej utworzonych śladów pamięciowych.

ORGANIZACJA FUNKCJONALNA W ŚWIELE ANATOMII FORMACJI HIPOKAMPU

Przytoczone wyniki wskazują na zależność zapamiętywania, przechowywania i ujawniania się śladów pamięciowych dotyczących określonego miejsca w przestrzeni od rodzaju i wielkości uszkodzonego obszaru hipokampu. O'KEEFE i DOSTROVSKY (1971) przy pomocy metody elektrofizjologicznej odkryli, że pojedyncze komór-

ki piramidalne hipokampu odpowiadają zwiększoną aktywnością, kiedy zwierzę wchodzi na ściśle określony obszar znanego środowiska podczas swobodnego poruszania się. Komórki odpowiadające zwiększoną aktywnością nazwano komórkami miejsca. Obecnie wykazano, obok komórek miejsca, istnienie w hipokampie komórek odpowiadających zwiększoną aktywnością na przesunięcie ciała czy skierowanie głowy w stronę znanego miejsca.

Uwzględniając powyższe informacje oraz zróżnicowaną budowę formacji hipokampu powstały próby odniesienia funkcji do formy anatomicznej tej struktury.

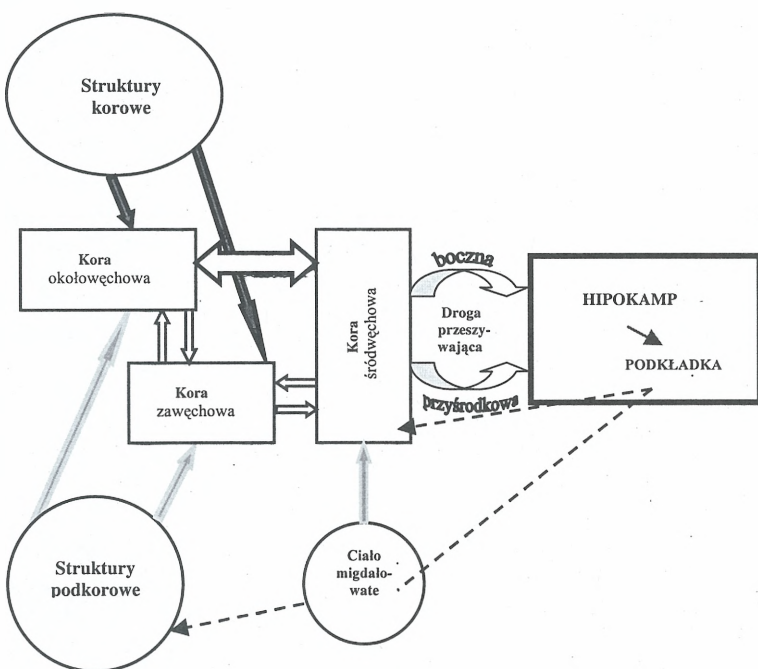
Pierwszą próbą, na podstawie badań elektrofizjologicznych, było przyjęcie hipotezy Andersena o blaszkowej (lamellarnej) organizacji formacji hipokampu (ANDERSEN i współaut. 1971). Zgodnie z tą hipotezą włókna prostopadłe do długiej osi, biegnące w tym samym kierunku, tworzą w tej formacji niezależne, równoległe blaszki, które funkcjonują równocześnie. Zaproponowano model trójsynaptycznej organizacji formacji hipokampu, według którego pierwszy obwód rozpoczynał się w korze śródwęchowej i kończył w zakręcie zębatym. Drugi rozpoczynał się w komórkach granularnych zakrętu zębatego, a kończył w komórkach piramidalnych pola CA3, a trzeci występował pomiędzy aksonami komórek piramidalnych pola CA3 i pola CA1 (Ryc. 2A).

Późniejsze dane anatomiczne dotyczące budowy formacji hipokampu ukazują bardziej skomplikowaną budowę i połączenia pomiędzy poszczególnymi obszarami tej struktury (AMARAL 1993). Pierwsza różnica dotyczy istnienia nie jednej, ale dwóch dróg, którymi biegą włókna wychodzące z kory śródwęchowej: bocznej i przyśrodkowej drogi przesywającej, które rozdzielają swoje włókna do różnych struktur formacji hipokampu. Druga różnica dotyczy połączeń neuronalnych pomiędzy strukturami formacji hipokampu, ze szczególnym podkreśleniem połączeń pomiędzy polem CA1 a podkładką, które nie zostały uwzględnione w poprzednim modelu (AMARAL i współaut. 1991).

Odkryte niezależne połączenia pomiędzy strukturami formacji hipokampu, jak i w ich obrębie, w których uczestniczą włókna bocznej i przyśrodkowej drogi przesywającej zasługują na szczególną uwagę. Włókna te umożliwiają dalsze przesyłanie informacji w takim porządku, w jakim dochodzą one z różnych obszarów kory do kory około-, za- i śródwęchowej (Ryc. 4). Informacje somatosensoryczne i węchowe trafiają do kory okołowęchowej odpowiednio z przyśrodkowej kory przedczołowej oraz z kory wyspowej, gruszkowatej i obszaru okalającego

ciało migdałowe. Informacje słuchowe biegną do kory okołowężowej od asocjacyjnej kory czołowej i pierwszorzędowej kory czołowej. Informacje wzrokowe, szczególnie istotne dla formowania śladów pamięci allotetycznej, dochodzą zarówno do kory około-, jak i zawęchowej za pośrednictwem włókien z kory oczodołowej. Informacje węchowe, które pełnią bardzo ważną

ważną rolę w życiu szczura, są jeszcze szerzej, niż informacje wzrokowe reprezentowane w całej korze węchowej. Do kory zawęchowej trafia również część informacji somatosensorycznych z kory ciemieniowej. Następnie informacje z kory okołowężowej i zawęchowej trafiają do bocznej części kory śródwężowej (ta ostatnia wysyła większość połączeń do kory śródwężowej za pośrednictwem kory okołowężowej), skąd przesyłane są boczna drogą przesywającą do hipokampu. Do przyśrodkowej części kory śródwężowej trafia bezpośrednio tylko część informacji z kory zawęchowej. Kora okołowężowa nie ma bezpośredniego połączenia z przyśrodkową kora śródwężową. Istnieje natomiast możliwość przesłania informacji z przyśrodkowej do bocznej części kory śródwężowej, wykazano bowiem takie połączenie wewnątrz samej kory śródwężowej.



Ryc. 4. Schemat dróg wejściowych do hipokampu poprzez korę śródwężową od struktur korowych (czarne strzałki) i podkorowych (szare strzałki) oraz droga wyjściowa z hipokampu do kory śródwężowej i ośrodków podkorowych, za pośrednictwem włókien z podkładki (przerwane strzałki).

W korze śródwężowej rozpoczynają się boczna i przyśrodkowa droga przesywająca. Białe strzałki oznaczają połączenia pomiędzy obszarami kory węchowej. Grubsza strzałka wskazuje na większą ilość włókien biorących udział w danym połączeniu.

rolę w życiu szczura, są jeszcze szerzej, niż informacje wzrokowe reprezentowane w całej korze węchowej. Do kory zawęchowej trafia również część informacji somatosensorycznych z kory ciemieniowej. Następnie informacje z kory okołowężowej i zawęchowej trafiają do bocznej części kory śródwężowej (ta ostatnia wysyła większość połączeń do kory śródwężowej za pośrednictwem kory okołowężowej), skąd przesyłane są boczna drogą przesywającą do hipokampu. Do przyśrodkowej części kory śródwężowej trafia bezpośrednio tylko część informacji z kory zawęchowej. Kora okołowężowa nie ma bezpośredniego połączenia z przyśrodkową kora śródwężową. Istnieje natomiast możliwość przesłania informacji z przyśrodkowej do bocznej części kory śródwężowej, wykazano bowiem takie połączenie wewnątrz samej kory śródwężowej.

Zgodnie z opisaną organizacją włókien, informacje z różnych struktur korowych dochodzą do hipokampu głównie za pośrednictwem bocznej części kory śródwężowej. Prawdopodobnie duże uszkodzenia grzbietowego hipokampu niszczą większą część tych dróg wejściowych, w wyniku czego dociera mniejsza ilość informacji. Są one niewystarczające do uformo-

chowej dochodzą włókna z jąder podstawy (ciało migdałowe, jądra półleżące, jądra ogoniaste) oraz ze struktur międzymózgowia (region okołokolkowaty wzgórza, środkowa część wzgórza). Do kory zawęchowej dochodzą natomiast włókna z jąder podstawy (jądra ogoniaste, przedmurze) oraz ze struktur międzymózgowia (środkowa część wzgórza, tylnoboczna część wzgórza). Na podkreślenie zasługuje fakt, że ciało migdałowe nie ma połączeń z kora zawęchową, posiada natomiast bezpośrednie połączenia z przyśrodkową częścią kory śródwężowej (BURWELL i współaut. 1995). Informacje o stanie emocjonalnym i homeostazie organizmu przekazywane są do hipokampu z ośrodków podkorowych poprzez korę śródwężową. Obraz przedstawionych połączeń tłumaczy niewielki wpływ uszkodzeń brzuszno-hipokampu na kształtowanie pamięci przestrzennej.

Kolejna zależność pomiędzy funkcją a budową formacji hipokampu wynika z organizacji włókien przechodzących poprzecznie, prostopadle i wzdłuż długiej osi tej struktury. Okazało się, że włókna mszyste dochodzące z zakrętu zębatego do pola CA3 i połączenie pomiędzy polem CA3 a CA1 poprzez kolaterale Schaffera przebiega tylko częściowo wzdłuż poprzecznej

osi. Wiele z tych włókien biegnie wzdłuż długiej grzbietowo-brzuszej osi formacji hipokampu (AMARAL i WITTER 1989). Włókna te ulegają rozdzielaniu, 2/3 z nich dochodzi do grzbietowej części a 1/3 do brzusznej części hipokampu. Taka organizacja, to znaczy podział włókien biegnących podłużnie przy jednoczesnym, jak pamiętamy, uporządkowaniu włókien dochodzących z różnych obszarów kory, które w ustalonym porządku wchodzi do kory śródwęchowej, sprzyja konsolidacji informacji na poziomie hipokampu przy jednoczesnym rozdzielaniu informacji przesyłanych do grzbietowego i brzuszego hipokampu (MOSER i MOSER 1998b).

Mimo tylu wiadomości o budowie, połączeniach i funkcji różnych obszarów formacji hipokampu trudno udzielić autorytatywnej odpowiedzi na pytanie, które z tych obszarów są odpowiedzialne za tworzenie i/lub przechowywanie śladów pamięciowych na podstawie informacji wzrokowych, bądź pochodzących z poruszania się ciała, na podstawie których formu-

je się allo- i egotetyczna pamięć przestrzenna. Wydaje się, że dłuższe przechowywanie śladów pamięciowych o ważnym miejscu (np. lokalizacja platformy w basenie) jest związane z hipokampem, a szczególnie z jego grzbietową częścią, do której dociera większość informacji z obszarów korowych. Pamiętanie nowego miejsca przez krótki czas (czyli tworzenie krótkotrwałych śladów pamięciowych) jest mniej czułe na uszkodzenie hipokampu. Informacje dochodzące drogą wzrokową, słuchową, czuciową i ruchową, są przesyłane do formacji hipokampu w formie uporządkowanej, najpierw oddzielnie trafiają do kory okołowęchowej i zawęchowej, a następnie są przesyłane do bocznej lub przyśrodkowej kory śródwęchowej i dalej, drogą przeszywającą boczną lub przyśrodkową, dochodzą do kolejnych struktur hipokampu, skąd włóknami wychodzącymi z podkładki wysyłane są zwrótnie do kory śródwęchowej i ośrodków podkorowych (Ryc. 4).

WPLYW CZYNNIKÓW POŚREDNICH NA FORMOWANIE PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ

WIEK

Wiek jest jednym z ważnych czynników pośrednich, od których zależy odbieranie i kodowanie informacji o przestrzeni. Lokalizacja celu na podstawie odległych znaków z otoczenia u bardzo młodych szczurów (21 dni) okazała się nieskuteczna. Kiedy w kolejnych dniach powtarzano trening, bądź dodatkowo określano dane miejsce przez ulokowanie w jego pobliżu wskazówki, następowała poprawa wyników odnajdywania tego miejsca. Zwierzęta rozpoczynające trening w 40-tym dniu życia bardzo szybko uczyły się lokalizacji ukrytej platformy. Po wyjściu platformy wyraźnie preferowały tą część basenu, w której się ona znajdowała. Wskazywało to na formowanie śladów pamięciowych w oparciu o odległe lub bliskie i odległe informacje z otoczenia (SCHENK 1985).

Dominujące znaczenie dla kształtowania się pamięci przestrzennej miał wiek, w jakim zwierzęta rozpoczynały trening, a nie liczba otrzymanych przez nie prób. Jeżeli trenowano bardzo młode szczury (16 dni), to zwiększona liczba prób nie poprawiała zapamiętywania miejsca ukrytej platformy (RUDY i PAYLOR 1988). Największą sprawnością przy rozwiązywaniu zadań uzależnionych od funkcjonowania pamięci przestrzennej wykazywały się 40-dniowe szczury (SCHENK 1985).

Świadczy to, że szczury około połowy drugiego miesiąca życia są zdolne kształtować i wykorzystywać ślady pamięciowe niezbędne do funkcjonowania pamięci przestrzennej.

ROZWOJOWE ZMIANY FUNKCJONALNE W OBRĘBIE UKŁADU WZROKOWEGO

Zależność funkcjonowania pamięci przestrzennej od wieku wiązano ze stopniem rozwoju centralnego układu nerwowego (CUN). W związku z tym, gorsze wyniki w rozwiązywaniu testu ośmiopromiennego, czy testu basenu Morrisa wiązano z nieukończonym rozwojem CUN u młodych zwierząt, a w szczególności kory wzrokowej i formacji hipokampu.

Z badań dotyczących funkcjonowania układu wzrokowego wiadomo, że u ssaków (kot, małpa, człowiek) system wzrokowy nie osiąga pełnej dojrzałości w momencie urodzenia. Stosując metodę elektrofizjologiczną wykazano, że odpowiedzi na bodźce wzrokowe (prążki świetlne pokazywane pod różnym kątem), odbierane z komórek kory wzrokowej kotów, dopiero w czwartym tygodniu życia w zasadzie nie różniły się od obserwowanych u kotów dorosłych (BLAKEMORE i SLUYTERS 1975). U człowieka, po urodzeniu, różne funkcje układu wzrokowego znajdują się na różnym etapie rozwoju. Czułość na błyski światła w trzecim miesiącu życia jest na podobnym poziomie jak u doro-

słych. Widzenie przestrzenne i inne funkcje obuoczne dojrzewają pomiędzy trzecim a siódmym miesiącem życia noworodka, zaś ostrość widzenia podlega najdłuższemu, powolnemu kształtowaniu, nawet do kilku lat po urodzeniu (BOOTHE i współaut. 1985).

Szczury otwierają oczy między 12 a 14-tym dniem życia, co nie świadczy o zakończonym rozwoju funkcjonalnym układu wzrokowego. Na podstawie licznych badań ustalono, że trwa on do 45-ego dnia życia. Dojrzewanie kory wzrokowej polega na anatomicznej reorganizacji połączeń i dojrzewaniu neuronów pod wpływem bodźców wzrokowych. Jeżeli szczury od urodzenia do trzeciego miesiąca życia były pozbawione światła, to okazało się, że komórki w korze wzrokowej odpowiadały na bodźce świetlne prezentowane w postaci prążka świetlnego podobnie, jak komórki kory wzrokowej niedojrzałych, 17-to dniowych szczurów kontrolnych, hodowanych w standardowych warunkach oświetlenia (12 godzin światła/12 godzin ciemności) (FAGIOLINI i współaut. 1994). Czasowe ograniczenie dostępu do bodźców wzrokowych komórek receptorowych siatkówki oka prowadziło do różnych od kontrolnych odpowiedzi odbieranych z komórek kory wzrokowej u szczurów (THOENEN 1995).

Okazało się, że te same warunki, od których zależy funkcjonowanie kory wzrokowej wywierają wpływ na poziom mózgowych czynników odżywczych, popularnie zwanych czynnikami troficznymi (SCHOUPS i współaut. 1995). Są one zaangażowane w szeroko rozumianą plastyczność neuronalną, czyli regulację funkcjonowania, różnicowania i przeżywania różnych populacji neuronów. Do czynników troficznych zalicza się: czynnik mózgowy (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), czynnik stymulujący rozrost neuronów czuciowych i współczulnych oraz cholinergicznym w centralnym układzie nerwowym (ang. nerve growth factor, NGF) i inne neurotrofiny (ang. neurotrophin-3, NT-3). I tak, u szczurów hodowanych w warunkach naturalnego oświetlenia (12 godzin światła/12 godzin ciemności) około 21-ego dnia życia wzrasta ekspresja BDNF mRNA przy niskiej ekspresji NGF mRNA. U szczurów hodowanych od urodzenia w ciemności relacje pomiędzy powyższymi czynnikami troficznymi są przeciwne. Dopiero wprowadzenie oświetlenia powodowało wzrost poziomu ekspresji BDNF mRNA w grupie hodowanej w ciemności (SCHOUPS i współaut. 1995). Ponieważ NGF jest produkowany przez obwodowe komórki Schwanna sprawdzono, czy poprawi się funkcjonowanie kory wzrokowej po wprowadzeniu tych komórek do komory bocznej mózgu trzynastodniowych szczurów trzy-

many od urodzenia w ciemności (FAGIOLINI i współaut. 1997). Po okresie krytycznym (45 dni) dla rozwoju kory wzrokowej analizowano spontaniczne odpowiedzi z jej komórek na bodźce prezentowane w postaci prążków. Okazało się, że u zwierząt doświadczalnych (transplantacja komórek Schwanna i hodowanie w ciemności) wzór reagowania odbierany z komórek kory wzrokowej był zbliżony do odpowiedzi u normalnych zwierząt, natomiast uległ zmianie u zwierząt kontrolnych (hodowanie w ciemności ale bez transplantacji komórek Schwanna). Wyniki te potwierdziły znaczenie obecności NGF dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania kory wzrokowej, jak również rekompensujący wpływ stymulacji świetlnej po wcześniejszym hodowaniu w ciemności, dla otrzymania standardowych odpowiedzi z kory wzrokowej (FAGIOLINI i współaut. 1994).

KSZTAŁTOWANI PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ WE WZBOGACONYCH LUB ZUBOŻONYCH WARUNKACH ŚRODOWISKA

Oprócz zróżnicowanych warunków świetlnych, czy wieku zwierząt, również warunki środowiska, które korelują z powyższymi czynnikami przyczyniają się do zmian morfologicznych i funkcjonalnych w różnych strukturach centralnego układu nerwowego, między innymi w hipokampie i korze wzrokowej.

Wyróżnia się trzy zasadnicze typy warunków, które mogą wywołać takie zmiany: 1) wzbogacone środowisko, 2) zubożone środowisko oraz 3) procedurę polegającą na dotyku i manipulowaniu osobnikami nazywaną popularnie handlingiem (ang. handling — manipulacja, przetaczanie, przesuwanie). Za wzbogacone środowisko uważa się duże klatki wyposażone w różnorodne elementy przestrzenne, gdzie przebywają matki z miotami lub większa liczba osobników tego samego gatunku, w tym samym wieku (6 do 8 osobników) (FAGIOLINI i współaut. 1997). Czasami zwierzęta hodowane we wzbogaconych warunkach poddawane są dodatkowemu traktowaniu, które polega na wyjmowaniu ich z klatek, oddzielaniu od matek i umieszczaniu, na krótki czas, w pojemnikach wysłanych papierem (MEANEY i współaut. 1988). Towarzyszą temu: potrząsanie, umieszczanie w ciepłej lub zimnej wodzie, lub na ciepłym lub zimnym metalu, podawanie szumu i błysków świetlnych (SCHAPIRO i VUKOVICH 1970). Zubożone warunki, często określane jako standard, to małe klatki, których dno pokrywają trociny, a zwierzęta pozbawione są bezpośrednich kontaktów z innymi osobnikami lub kontakty te są ograniczone tylko do osobników

jednego miotu (2–3 osobniki) (VAN RIJZINGEN i współaut. 1997, CUMMINS i współaut. 1977). Dodatkową zmienną, obok stosowania różnych warunków zewnętrznych, był wiek w jakim zwierzęta poddawano różnorodnemu traktowaniu, oraz czas hodowania w określonych okolicznościach. Okazało się, że wybór warunków hodowli ma istotny wpływ na morfologię wybranych struktur korowych. Zmiany te oceniano porównując: ciężar czy grubość określonej struktury bądź stosowano metody histologiczne czy immunohistochemiczne. Na przykład szczury, które po okresie ssania, w 18-tym dniu życia odstawiano od matek i hodowano w małych grupach przez 18, 30, 90 bądź 120 dni we wzbogaconych warunkach, charakteryzowały się większą masą przodomózgowia, w stosunku do masy ciała, niż zwierzęta w tym samym wieku, ale żyjące pojedynczo w zubożonych warunkach (CUMMINS i współaut. 1977). Zwiększoną liczbę kolców na dendrytach komórek piramidalnych kory, bez zmian długości dendrytów, czy rozmiarów komórek stwierdzono u szczurów, które przez 8 dni od urodzenia poddawano różnorodnym, wzbogaconym warunkom środowiska (SCHAPIRO i VUKOVICH 1970). W innym doświadczeniu, myszy od 21 do 40-ego dnia życia hodowano we wzbogaconych lub standardowych warunkach (myszy kontrolne), a następnie porównywano skuteczność odnajdywania platform w teście basenu Morrisa oraz rozwój anatomiczny wybranych struktur formacji hipokampu. Okazało się, że myszy hodowane we wzbogaconych warunkach osiągały lepsze wyniki w teście basenu Morrisa niż zwierzęta hodowane w warunkach standardowych. U myszy doświadczalnych w zakręcie zębatym odnotowano o 57% więcej wyznakowanych komórek i grubszą warstwę granularną niż u myszy z grupy kontrolnej. Do badań histologicznych zastosowano metodę immunohistochemiczną, która opiera się na podawaniu dootrzewnowo BrdU (bromdeoksyurydyna), analogu tymidyny. Jest on wbudowywany do DNA dzielących się komórek i dzięki temu wykrywany immunohistochemicznie, co umożliwia określenie ilościowych, jak i jakościowych zmian w budowie hipokampu (KEMPERMANN i współaut. 1997).

Zarówno zmiany morfologiczne w wybranych strukturach mózgu, jak i tworzenie śladów pamięciowych podczas formowania pamięci przestrzennej zależało nie tylko od zastosowanych warunków zewnętrznych, ale od momentu ich wprowadzania w ontogenezie. U szczurów, poddawanych procedurze handling przez pierwsze 22 dni życia od urodzenia i

hodowanych w cyklu: 12 godzin światła/12 godzin ciemności, obserwowano wzrost gęstości receptorów dla glukokortykoidów. Te same zwierzęta w wieku 12 i 24 miesięcy miały zwiększoną gęstość neurytów w polach CA1 i CA3 hipokampu (MEANEY i współaut. 1988). Zwierzęta po procedurze handling, niezależnie od wieku, w którym je testowano, lepiej pamiętały miejsce z platformą od szczurów żyjących w standardowych warunkach laboratoryjnych. Ponieważ u tych ostatnich zwierząt wraz z wiekiem analogiczne wyniki były gorsze niż u szczurów po procedurze handling (wydłużał się czas potrzebny do odnalezienia platformy ukrytej pod wodą), sugeruje to, że warunki oddziałujące na zwierzęta we wczesnym okresie rozwoju ujawniają się dopiero w późniejszym okresie życia.

W innym doświadczeniu szczury w okresie ssania (10–24 dzień) były na pewien czas odstawiane od matek i umieszczane we wzbogaconych warunkach (w klatkach znajdowały się różne przedmioty, prezentowano bodźce słuchowe i wzrokowe oraz prowokowano pływanie szczurów). Lepiej rozwiązywały one test na pamięć przestrzenną niż szczury, u których zastosowano takie samo wzbogacone środowisko, ale po okresie ssania (25–39 dzień życia) (VENABLE i współaut. 1988). Można przypuszczać, że źródłem większej plastyczności mózgu szczura w okresie karmienia, w porównaniu do późniejszego okresu, jest jego anatomiczna i funkcjonalna niedojrzałość. Jednakże znane są przypadki, że wprowadzenie wzbogaconych warunków hodowli po okresie karmienia wywołało u szczurów lepsze wyniki w teście basenu Morrisa, w porównaniu do zwierząt kontrolnych hodowanych w warunkach standardowych (HUBER i współaut. 1997). Odmienne wyniki jakie otrzymano w przedstawionych doświadczeniach mogą być spowodowane jakościową różnicą pomiędzy zastosowanymi wzbogaconymi warunkami, w jakich hodowano zwierzęta oraz sposobem testowania. W opisanym wyżej doświadczeniu, poza tym, że klatki wzbogacono w różne przedmioty to jeszcze dodatkowo wprowadzono procedurę handling oraz na pewien czas wpuszczano obcego szczura. Prawdopodobnie warunki zastosowane przez VENABLE i współautorów (1988), w przeciwieństwie do warunków zastosowanych przez Hubera i współautorów (1997), powodowały wystarczającą stymulację układu nerwowego podczas okresu karmienia, która była jednak za słaba na późniejszym etapie życia, kiedy układ nerwowy jest mniej plastyczny.

PODSUMOWANIE

Kształtowanie się pamięci przestrzennej u szczurów jest procesem, który zależy zarówno od czynników bezpośrednich, jak i pośrednich.

Do czynników bezpośrednich wpływających na pamięć przestrzenną przede wszystkim należą uszkodzenia grzbietowego hipokampu i struktur korowych. Niewielki wpływ na tworzenie i utrzymanie pamięci przestrzennej miały uszkodzenia brzuszno-hipokampalnego. Wydaje się, że hipokamp jest niezbędny do kontroli i kodowania informacji tworzonych przez ruch ciała zwierzęcia pod wpływem bliskich, zewnętrznych wskazówek i odległych znaków zewnętrznych. Uszkodzenia związanych z nim struktur wywołują podobny deficyt funkcjonowania idiotetycznej pamięci przestrzennej. Ogólnie mówiąc, hipokamp stanowić może część systemu zarządzającego i przekazującego informacje o otoczeniu do zewnętrznych struktur mózgowych, które prawdopodobnie odpowiadają za ich przechowywanie. Jak dotąd takich struktur nie określono (WHISHAW 1998).

Do czynników pośrednich zaliczamy wiek zwierząt, wzbogacone lub zubożone warunki hodowli ze szczególnym podkreśleniem warunków świetlnych, kontaktów społecznych między szczurami i procedury handling. W wyniku działania tych czynników obserwowano zmiany w budowie i grubości kory mózgowej oraz liczby neurynów w hipokampie. W okresie wzrostu i tworzenia się połączeń pomiędzy neuronami układ nerwowy jest szczególnie podatny na

działanie czynników pośrednich. U szczurów okres krytyczny dla zakończenia kształtowania się kory wzrokowej oraz formacji hipokampu — to pierwszych 45 dni życia zwierząt. W tym czasie kora wzrokowa jest szczególnie wrażliwa na warunki oświetlenia, które mogą modulować jej rozwój. Dodatkowo, wrażliwość szczurów na stymulację zależy od kontaktów z matką, szczególnie we wczesnym okresie ich życia. Formowanie, jak i zmiany funkcjonowania pamięci przestrzennej, wynikałyby ze zmiany funkcjonowania struktur formacji hipokampu czy kory wzrokowej, których budowa ulega zmianie na skutek stosowania tych pośrednich czynników.

Należy zaznaczyć, że przedstawione wyniki otrzymano stosując głównie test pływania Morrisa. Można przypuszczać, że wykorzystanie testu unikania miejsca (równocześnie bada się pamięć uformowaną na podstawie informacji wzrokowych i/lub pochodzących z poruszania się) pozwoli na zebranie nowych lub weryfikację istniejących danych odnośnie kształtowania i przechowywania śladów allo- i idiotetycznej pamięci przestrzennej.

Składam podziękowanie Profesorowi Kazimierzowi Zielińskiemu, który zainspirował mnie do napisania tego artykułu. Doc. dr hab. Elżbiecie Szelaż, dr Grażynie Walasek, dr hab. Tomaszowi Werka dziękuję za krytyczne uwagi podczas przygotowywania wcześniejszej wersji pracy.

THE EFFECT OF DIFFERENT FACTORS ON SPATIAL MEMORY FORMATION IN ANIMALS

Summary

The mammals form allothetic and idiothetic memories when corresponding sources of information are available to support effective spatial navigation. Experimental studies showed that spatial memory is dependent on the hippocampus and entorhinal cortex. Spatial memory was tested after direct damage to different structures of hippocampal formations by electrolytic, chemical or aspiration lesions. The results showed that dorsal hippocampus is the most important for spatial memory formation. It receives input from neocortical structures projecting through perirhinal cortex to entorhinal cortex, then to dentate gyrus, subfields of hippocampi proper and to the subiculum. The ventral part of hippocampus is more closely connected with subcortical structures, particularly with amygdala. It was also shown that environmental factors influence at the early postnatal stages of life, e.g. light deprivation, enriched vs. standard living conditions or handling procedures can induce anatomical and functional changes in the central nervous sys-

tem, especially in the hippocampus. Development of brain structures is not finished after the birth. The visual cortex develops during 21 days whereas the hippocampal formation matures during the first 45 days of postnatal life in rats. Acquisition of spatial memory tested in the Morris water maze was worse in 16-day-old rats than 45-day-old rats. Mice exposed to enriched conditions and handling had more of granule cells in the dentate gyrus and better spatial memory in the Morris water maze in comparison to mice housed individually in impoverished environment (standard conditions).

Spatial memory was tested in the Morris water maze, in which the animal can use extramaze allothetic orientation but idiothetic orientation is very limited. The place avoidance task, which makes it possible to dissociate both kinds of memory: allothetic and idiothetic can be used to resolve the problem of the place of spatial memories formation after specific brain lesions.

LITERATURA

- AMARAL D. G., WITTER M. P., 1989. *The three — dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data*. Neuroscience 31, 571–591.
- AMARAL D. G., DOLORFO C., ALVAREZ-ROYO P., 1991. *Organization of CA1 projections to the subiculum: a PHA-L analysis in the rat*. Hippocampus 1, 415–436.
- AMARAL D. G., 1993. *Emerging principles of intrinsic hippocampal organization*. Curr. Opin. Neurol. 3, 225–229.
- ANDERSEN P., BLISS V. P., SKREDE K. K., 1971. *Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways*. Exp. Brain Res. 13, 222–238.
- BLAKEMORE C., VAN SLUYTERS R. C., 1975. *Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex*. J. Physiol. 248, 649–662.
- BOOTHE R. G., DOBSON V., TELLER D. Y., 1985. *Postnatal development of vision in human and nonhuman primates*. Ann. Rev. Neurosci. 8, Palo Alto, California, USA, str. 512.
- BURWELL R. D., WITTER M. P., AMARAL D. G., 1995. *Perirhinal and posthinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain*. Hippocampus 5, 390–408.
- CUMMINS R. A., LIVESY P. J., EVANS J. G. M., WALSH R. N., 1977. *A developmental theory of environmental enrichment*. Science 197, 692–694.
- CZECH B., SERESS L., NADEL L., BUREŠ J., 1998. *Lateralized fascia dentata lesion and blockade of one hippocampus: effect on spatial memory in rats*. Hippocampus 8, 647–650.
- CZURKO A., CZECH B., SERESS L., NADEL L., BUREŠ J., 1997. *Severe spatial navigation deficit in the MORRIS water maze after single high dose of neonatal X-ray irradiation in the rat*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94, 2766–2771.
- FAGIOLINI M., PIZZORUSSO T., BERARDI D., DOMENICI L., MAFFEI L., 1994. *Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation*. Vision Res. 34, 709–720.
- FAGIOLINI M., PIZZORUSSO T., PORCIATTI V., CENNI M. C., MAFFEI L., 1997. *Transplant of Schwann cells allows normal development of the visual cortex of dark-reared rats*. Eur. J. Neurosci. 9, 102–112.
- FERBINTEANU J., HOLSINGER R. M. D., McDONALD R. J., 1999. *Lesions of the medial or lateral perforant path have different effects on hippocampal contributions to place learning and on fear conditioning to context*. Behav. Brain Res. 101, 65–84.
- HUBER G., BAILLY Y., MARTIN J. R., BRUGG B., 1997. *Synaptic β -amyloid precursor proteins increase with learning capacity in rats*. Neuroscience 80, 313–320.
- JARRARD L. E., 1993. *On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat*. Behav. Neural. Biol. 60, 9–26.
- KEMPERMANN G., KUHN H. G., GAGE F. H., 1997. *More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment*. Nature 386, 493–495.
- KOSMAL A., 1995. *Kierunki morfologiczne rozwoju kory płata skroniowego. Płaty skroniowe — morfologia, funkcje i ich zaburzenia*. PTBUN, str. 2–5.
- LORENTE DE NÒ R., 1934. *Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system*. J. Psychol. Neurol., 46, 113–177.
- MEANEY M. J., AITKEN D. H., VAN BERKEL CH., BHANTAGAR S., SĄPOLSKY R. M., 1988. *Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus*. Science 239, 766–768.
- MORRIS R. G. M., GARRUD P., RAWLINS J. N. P., O'KEEFE J., 1982. *Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions*. Nature 297, 681–683.
- MOSER M-B., MOSER E. I., 1998a. *Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus*. J. Neurosci. 18, 7535–7542.
- MOSER M-B., MOSER E. I., 1998b. *Functional differentiation in the hippocampus*. Hippocampus 8, 608–619.
- NARKIEWICZ O., MORYŚ J., 1993. *Hipokamp a zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera i starzeniu*. Kosmos, Medyczna Agencja Wydawniczo Informacyjna, 42, 453–472.
- O'KEEFE J., DOSTROVSKY J., 1971. *The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat*. Brain Res. 34, 171–175.
- O'KEEFE J., NADEL L., 1978. *The hippocampus as a cognitive map*. England: Clarendon Press, Oxford, str. 570.
- RUDY J. W., PAYLOR R., 1988. *Reducing the temporal demands of the MORRIS place-learning task fails to ameliorate the place-learning impairment of preweanling rats*. Psychobiology 16, 152–156.
- SCHAPIRO S., VUKOVICH K. R., 1970. *Early experience effects upon cortical dendrites: a proposed model for development*. Science 167, 292–294.
- SCHENK F., 1985. *Development of place navigation in rats from weaning to puberty*. Behav. Neural. Biol. 43, 69–85.
- SCHOUPS A. A., ELLIOTT R. C., FRIEDMAN W. J., BLACK I. B., 1995. *NGF and BDNF are differentially modulated by visual experience in the developing geniculocortical pathway*. Dev. Brain Res. 86, 326–334.
- SWANSON I., SAWCZENKO P. E., COWAN W. M., 1980. *Evidence that the commissural, associational and septal projections of the regio inferior of the hippocampus arise from the same neurons*. Brain Res. 197, 207–212.
- THOENEN H., 1995. *Neurotrophins and neuronal plasticity*. Science 270, 593–598.
- VAN RIJZINGEN I. M. S., GISPEN W. H., SPRUIJT B. M., 1997. *Postoperative environmental enrichment attenuates fimbria-fornix lesion-induced impairments in MORRIS maze performance*. Neurobiol. Learn. Memory 67, 21–28.
- VENABLE N., PINTO-HAMUY T., ARRAZTOA J. A., CONTADOR M. T., CHELLEW A., PERAN C., VALENZUELA X., 1988. *Greater efficacy of preweaning than postweaning environmental enrichment on maze learning in adult rats*. Behav. Brain Res. 31, 89–92.
- WHISHAW I. Q., JARRARD L. E., 1995. *Similarities vs. differences in place learning and circadian activity in rats after fimbria-fornix section or ibotenate removal of hippocampal cells*. Hippocampus 5, 595–604.
- WHISHAW I. Q., 1998. *Place learning in hippocampal rats and the path integration hypothesis*. Neurosci. Biobehav. Rev. 22, 209–220.