

Idegi plaszticitás tanulmányozása patkány szomatoszenzoros és motoros kérgén

Ph.D. értekezés

Farkas Tamás

témavezető:

Dr. Toldi József

tanszékvezető egyetemi tanár

JÓZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
ÖSSZEHASONLÍTÓ ÉLETTANI TANSZÉK

1998
Szeged

ELŐFORDULÓ RÖVIDÍTÉSEK	4
I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK	5
II. ABSTRACT	7
III. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	10
1. A vibrissza-kortex neuraxis	10
2. Motoros kéreg	15
3. Kolinerg rendszer	18
4. Plaszticitás a barrelkéregben	19
4.1. A plaszticitás lehetséges mechanizmusai újszülött korban	20
4.2. Kölcsönhatások különböző szenzoros modalitások között (cross-modal hatások)	23
5. Felnőtt kéregben megnyilvánuló plasztikus folyamatok, különös tekintettel a vibrisszális motoros kéregre	24
5.1. A reprezentációs plaszticitás lehetséges mechanizmusai felnőtt korban	26
IV. ANYAG ÉS MÓDSZER	29
1. Magatartási kísérletek	29
1.1. Szomatoszenzoros depriváció	30
1.2. Vizuális denerváció	30
2. Elektrofiziológiai vizsgálatok	30
2.1. Vizuális denerváció	30
2.2. Farmakológiai vizsgálatok	31
2.3. Motoros kérgi vizsgálatok	31
V. EREDMÉNYEK	33
1. Plaszticitási vizsgálatok a szomatoszenzoros kérgen	33
1.1. Magatartási kísérletek	33
1.1.1. Szomatoszenzoros depriváció	33
1.1.2. Vizuális denerváció	34
1.2. Elektrofiziológiai kísérletek	34
1.3. Farmakológiai vizsgálatok	36
2. Motoros kérgi vizsgálatok	40
2.1. Szomatoszenzoros aktivitás a motoros kérgen	40
2.1.1. A talamikus magvak szerepe a motoros kérgi kiváltott aktivitás közvetítésében	43
2.1.2. Az elsődleges szomatoszenzoros kéreg szerepe a motoros kérgi szomatoszenzoros kiváltott aktivitás közvetítésében	44
2.2. Motoros kérgi plaszticitás-vizsgálatok	47
VI. AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	49
VII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	54

Előforduló rövidítések

ACh	acetilkolin
AG _l	elsődleges motoros kéreg lateralis agranularis területe
AG _m	elsődleges motoros kéreg medialis agranularis területe
APV	NMDA receptor antagonist
BD	binokuláris depriváció
ChAT	kolin-acetil transzferáz
En	n-dik embrionális nap
ICMS	intrakortikális mikrostimuláció
LTD	a szinaptikus áttevődés hatékonyságának tartós csökkenése
LTP	a szinaptikus áttevődés hatékonyságának tartós növekedése
MI	elsődleges motoros kéreg
NBM	nucleus basalis magnocellularis
nPr	nucleus principalis
Pn	n-dik posztnatális nap
Po	poszteriomedialis mag a talamuszban
PSTH	poststimulus időhisztogram
SI	elsődleges szomatoszenzoros kéreg
SII	másodlagos szomatoszenzoros kéreg
snC	subnucleus caudalis
snI	subnucleus interpolaris
snO	subnucleus oralis
STP	a szinaptikus áttevődés hatékonyságának kevésbé tartós (néhány óráig) megváltozása
TC	talamokortikális
VL	ventrolateralis mag a talamuszban
VPM	ventroposterior mag a talamuszban

I. Bevezetés és célkitűzések

Az utóbbi két évtizedben az idegtudományok egyik legintenzívebben kutatott területe az idegrendszer plaszticitásának vizsgálata lett. A legkülönbözőbb területeken *neuronális plaszticitás* megnevezéssel folytatott kutatások vezettek oda, hogy mára ez egy összetett és többféle értelemben használt fogalommal vált. Egyesek a fejlődő idegrendszer plaszticitását, mások a felnőtt idegrendszernek az őt ért ingerekre (esetleg sérülésekre) adott válaszát, ismét mások a tanulási folyamatokat értik alatta. Mindezek figyelembevételével legáltalánosabban azt mondhatnánk, hogy a neuronális plaszticitás az idegrendszer adaptív változásokra való képessége.

A Cajal-féle "neuron doktrína" óta (1894) - mely kimondja, hogy az idegrendszer diszkrét egységekből épül fel - azt valljuk, hogy a változások, azaz a plasztikus folyamatok magyarázata a neuronok közötti kölcsönhatásokban keresendő. Ez érvényes az idegrendszer ontogenezise alatt megfigyelhető jelenségekre, a felnőtt idegrendszernek pl. sérülésre adott válaszára, de érvényes a tanulás és a memória folyamataira is. A neuronhálózat elemei közötti kapcsolat módosulása alapvetően kétféleképpen történhet: (1) már meglévő kapcsolatok megerősödése folytán (pl. szinaptikus áttevődés hatékonyságának növekedése működő szinapszisban, vagy meglévő, de addig nem megnyilvánuló kapcsolatok aktívvá válása révén - unmasking); (2) új, funkcionális kapcsolatok létrejöttével, axonnövekedés és szinaptogenezis során. A plasztikus folyamat kiváltó oka, mint maga a folyamat is, sokféle lehet: pl. valamely sajátos ingermintázat (kondicionálás, tanulás esetén), de lehet egyetlen inger valamely paraméterének tartós megváltozása (pl. frekvencia-növelése), esetleg magának az ingernek a megvonása (szenzoros depriváció). Külön említjük azokat az eseteket, amikor az idegrendszer plasztikus változását valamilyen sérülés (pl. denerváció) váltja ki.

Az idegtudományokkal foglalkozó kutatók számára a legnagyobb kihívás annak megértése, hogy az idegrendszer fentebb említett plaszticitási folyamatai milyen mechanizmussal, hogyan valósulnak meg. Ez hosszútávon is óriási feladat, hiszen nem kevesebbre keresi a választ, mint arra, hogy hogyan működik a létező legbonyolultabb anyag, az agy. Természetesen ennek a bonyolult problémának mi csak egy nagyon kis részét tanulmányoztuk. Azt vizsgáltuk, hogy hogyan válaszol a központi idegrendszer valamely afferens vagy efferens idegének sérülésére, érzékszervének részleges, vagy teljes kiesésére. Működésbe lép-e valamilyen kompenzáló mechanizmus, mely a kiesett szenzoros rendszert pótolja?

Ennek a témakörnek a tanulmányozására olyan modellt kerestünk, melyen morfológiai, elektrofiziológiai és magatartási kísérletekben jól tanulmányozhatók a fentiekhez hasonló kérdések. A rágcsálók (egér, patkány) környezetüket bajuszszőreikkel tapogatták le. Szomatoszenzoros rendszerüknek ez a része legfontosabb érzékszervükké vált. Ugyanakkor a bajuszszőrök rendkívül precíz szomatotópia szerint reprezentálódnak mind a szomatoszenzoros mind pedig a motoros kérgen. Mindezek alapján a patkány szomatoszenzoros és motoros rendszere az egyik legalkalmasabb modellnek bizonyult a denervációval kiváltott plasztikus folyamatok vizsgálatára, az alább megfogalmazott célkitűzések tanulmányozására. Kísérleteink célja a következő három fő kérdéscsoport vizsgálata volt:

(1) Hogyan válaszol az idegrendszer egy-egy szenzoros bemenetének újszülöttkori elvesztésére, s mindezek hogyan nyilvánulnak meg a felnőttkori viselkedés szintjén? Van-e valamilyen kompenzáló mechanizmus, mely pótolja az újszülött korban kiesett szenzoros rendszert? Ha igen, akkor hol és milyen mechanizmus révén nyilvánulnak meg ezen kompenzációs folyamatok?

(2) Milyen hatása van a felszálló kolinerg moduláló rendszereknek a barrelkérgi neuronok kiváltott aktivitására?

(3) Milyen úton indukálódik a felnőtt motoros kéregben a motoros ideg átvágása után megfigyelt gyors funkcionális reorganizáció?

II. Abstract

In order to maintain homeostasis, the nervous system perceives signals reaching the receptors from the organism and its environment, processes them and gives appropriate commands to the periphery. The term neuronal plasticity is rich and difficult to explain; its most general definition is the capability the nervous system to undergo adaptive changes. This capacity of the nervous system is very diverse, ranging from the reflex loops through the responses to various types of injuries up to complicated learning and cognitive processes. Of the topics mentioned above, this thesis considers the changes observable in the central nervous system in response to peripheral nerve injury. In our morphological, electrophysiological and behavioural experiments, changes in the developing and adult central nervous system were examined in rats. Rodents explore their environment by palpating with their whiskers (sinus hairs). As the most important sense organ of the rat, whiskers have a highly organized somatotopy in each relay ascending station of the somatosensory system (brainstem trigeminal nuclei, thalamus and somatosensory cortex) and also in the motor cortex, inducing whisker movements. For these reasons, rats are ideal for the study of plastic changes evoked by sensory or motor denervation or deprivation. In the experiments constituting the basis of this thesis, we examined plastic processes appearing in the somatosensory and motor cortices. First, we carried out deprivation in the somatosensory system: the whiskers of neonatal and adult animals were clipped continuously at daily intervals. The changes in the behaviour of the animals (orientation in a T-maze) were followed. The influence of early loss of vision (neonatal enucleation) on the somatosensory system was then studied in behavioural and electrophysiological experiments. These experiments revealed that the ascending cholinergic modulation has an enormous influence on these processes. Later, we carried out experiments on the motor system of the rat, which exhibits very close functional connections with the somatosensory (barrel) system. This is proved by the remapping of the somatotopic representation in the motor cortex, induced by cutting not only of its efferent branch (facial nerve) but also of its afferent branch (infraorbital nerve). The facts mentioned above led us to study the source and characteristics of the somatosensory information present in the motor cortex and the way it participates in or induces rapid remapping of the somatotopic representation in the motor cortex of adult rats.

The aim of our experiments was to answer the following main questions:

- 1) How does the central nervous system react to the loss of any sensory input at a neonatal age, and how do these changes appear at the level of behaviour? Are there any compensatory mechanisms present to replace the missing sensory system? If yes, where and by what mechanisms are these compensatory processes manifested?
- 2) How does the ascending cholinergic system influence the evoked activity of the barrel cortex neurons?
- 3) If the somatosensory information is present in the motor cortex of the adult rat, what characteristics does it have and where does it come from?

Animals whose whiskers were clipped from birth often performed better in the T-maze than those deprived only in adulthood. These rats were better than intact controls in the first half of the trials. These data were evaluated as the result of certain compensatory mechanisms in other sensory systems induced by early somatosensory deprivation (cross-modal effect). The orientation ability of neonatally enucleated animals was tested versus intact controls. The significantly better achievement of the blind animals indicated the (over)compensation occurring in other sensory systems. The fact that the previously better performance of the blind animals fell below that of the controls after the clipping of all whiskers in both groups proved the key role of the somatosensory system in the cross-modal compensation observed. The electrophysiological experiments showed that changes occurred at the cellular level: some neurons had enlarged receptive fields, while others gained a higher directional selectivity as compared to the controls. To summarize: neonatal enucleation induces compensatory mechanisms in the somatosensory system. The changes are manifested in both the behaviour of the animals and the electrophysiological properties of barrel cortex neurons.

The role of the cholinergic system in the sensory processing is not well understood. The effects of cholinergic agents were studied on the evoked activity of the barrel cortex neurons using adequate controlled mechanical stimuli. The drugs were applied to the close vicinity of the examined neurons by pressure microinjection. In most cases, the cholinergic agents enhanced the previously weak evoked activity. However, the most important observation was that the studied drugs were able to modulate the evoked activity in a

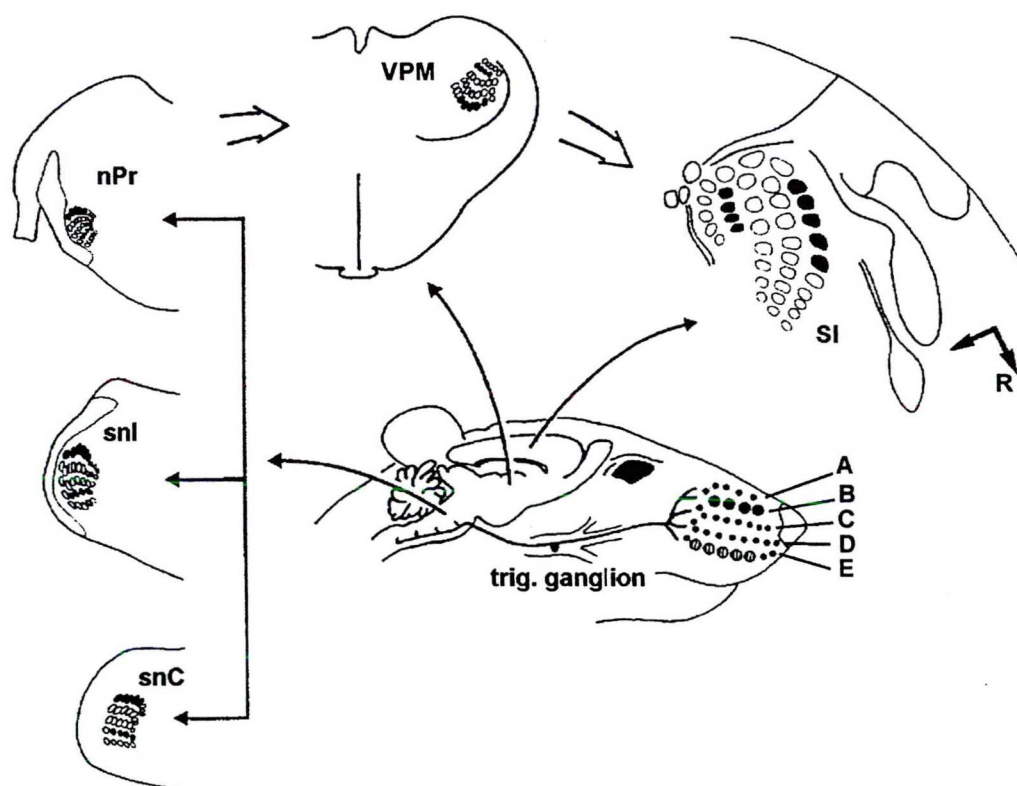
latency-dependent manner: in most cases, only one (sometimes two) latency component of the evoked responses consisting of 2-4 spikes was affected (increased or decreased). The results of these experiments may contribute to the solution of problems concerning cholinergic modulation and to a better understanding of this complex phenomenon.

During the mechanical stimulation of the whiskers and the electrical stimulation of the whisker-pad, about one-third of all registered neurons displayed short-latency (11.21 ms) evoked activity in the vibrissal part of the motor cortex. Its cortical origin was demonstrated by its weak ability to follow higher-frequency (≥ 10 Hz) stimuli, bilaminar distribution in the cortex and the dependency of the registered responses on the functionality of the ipsilateral somatosensory cortex. After ablation of the primary and secondary somatosensory cortices, the evoked potentials elicited by electrical stimulation of the whisker-pad were diminished 10% below the control level. In thalamic nuclei (VL, Po) that might participate in the transmission of somatosensory information, the latency of the evoked unit activity proved to be longer than in the motor cortex. The anatomical studies revealed the pyramidal shape of the neurons with evoked activity. Our experiments showed strong somatosensory activity present in the rat motor cortex; it originates (at least partly) in the bordering somatosensory cortex and could play a role in the rapid plastic changes of the given cortical area in adult animals.

III. Irodalmi áttekintés

1. A vibrissza-kortex neuraxis

A vibrisszák (szinuszszőrök, whiskers) a rágcsálók arcán lévő érzékpárnán, az un. vibrisszapadon nőnek. Ezen kívül még az alsó és felső ajkakon, a szem körül és a fülön is találhatóak kisebb szőrök. Az érzékpárnán e szőrök öt világosan elkülöníthető sorban helyezkednek el, jelölésük a szemtől kezdődően a szájig nagybetűkkel történik (A-E, 1. ábra). Egy-egy sorban 4-7 vibrissza foglal helyet, ezek számozása az adott sor fül felé eső végétől kezdődik. Ugyanitt található még négy darab, a sorok között lévő szőr is, amelyeket görög betűkkel jelölünk. A bajuszszőrök gyors, söprő mozgásokat végeznek előre-hátra, és szerepük az útvesztőbeli tanulásban [160], mélységérzékelésben [167] és tapintási diszkriminációban van [68a]. A mozgások ismétlődő, koordinált hullámain az érzékpárna biztosítja. A tapintási diszkrimináció során a szőrök gyorsan mozognak (7-10 Hz) a tárgy



1. ábra

A vibrisszafüggő mintázat sematikus ábrája. Az arcon 5 sorban (A-E) helyezkednek el a szőrök. Ez a mintázat ismétlődik meg a trigeminalis magvakban (barrelettes), a thalamusz ventrobasalis magjában (barreloids), és az elsődleges szomatoszenzoros kéregben (barrels). Míg a mintázat megismétlődik a trigeminalis pálya valamennyi szintjén, addig orientációja szintenként megváltozik. Előforduló rövidítések: snC ill. snI, subnucleus caudalis ill. oralis; nPr, nucleus principalis; VPM, ventroposterior mag a thalamuszban; SI, elsődleges szomatoszenzoros kéreg; R, rostralis. Killackey nyomán, módosítva [107].

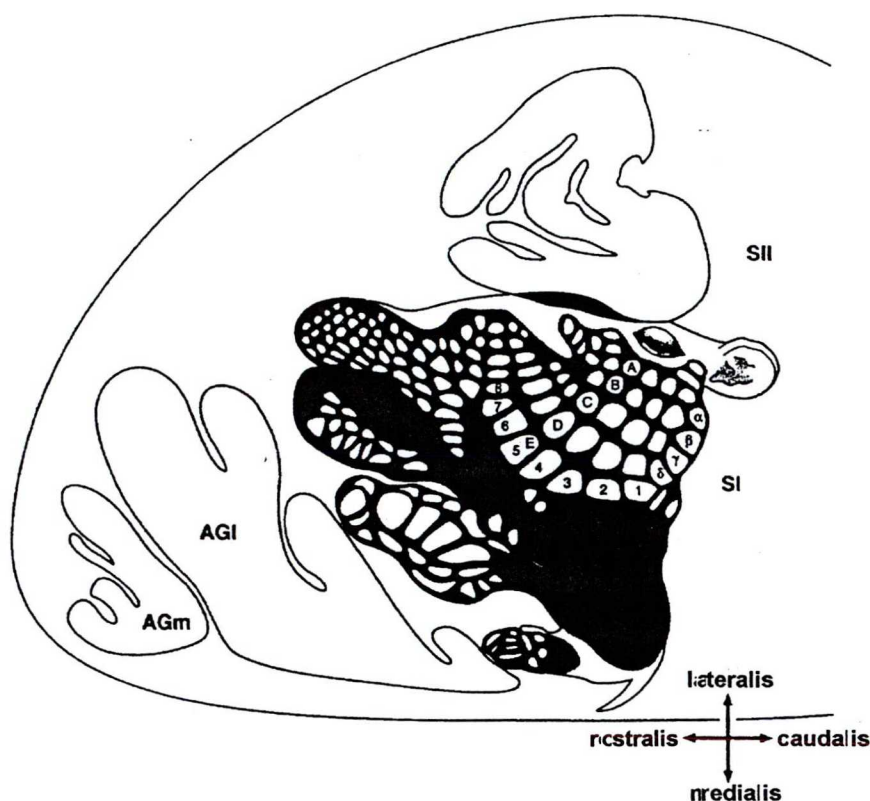
felületén [33,34]. A szőrök eltávolítása a tapintó diszkrimináció, az orientáció és a szexuális viselkedés különböző zavarait okozza [199].

A vibrisszák valamennyi follikulusát az infraorbitalis ideg idegzi be, mely a trigeminalis ideg maxillaris leágazása [13,158]. Minden egyes follikulushoz mintegy 250 idegrost fut, melyek harmada mielinhüvely-mentes [109]. A follikulusokban Merkel-testek, lándzsahegy és szabad idegvégződéses találhatók [156,157]. A trigeminalis ganglionban az érzékpárna szőreinek durva szomatotópiája figyelhető meg. A trigeminalis ganglionsejtek spontán aktivitása alacsony, és nagyon kicsi küszöbvel válaszolnak a vibrisszák mechanikai ingerlésére. A kiváltott aktivitással rendelkező sejtek nagy része (~75%) lassan adaptálódó, legtöbbjük kifejezett irányszelektivitással rendelkezik, míg a maradék sejtek gyorsan adaptálódók, irányszelektivitás nélkül [122]. A trigeminalis ganglion egy sejtje rendszerint egy follikulust idegez be, míg az információ gyakran ugyanezen sejt axonelágazása révén jut az agytörzsi trigeminalis rendszer különböző magvaiba [18], a nucleus principalisba (nPr), a subnucleus interpolarisba (snI) és a subnucleus caudalisba (snC). A vibrisszális reprezentáció neuroncsoportosuláson alapuló anatómiai megjelenését leírták ezen magvakban [39,124]. Érdekes, hogy a subnucleus oralis (snO) is kap vibrisszális információt, de vibrisszafüggő mintázat e subnucleusban nem figyelhető meg [124]. Az itt található strukturális alegységeket barreletteknek nevezzük (1 ábra). A nPr fő projekciója a ventrobasalis ill. ventroposterior mag medialis részébe (VPM) és a posterior nucleusba (Po) történik a talamuszban. [19,41] A talamuszba vetülő sejteknek nagyon kicsi receptív mezőjük és polarizált dendritfájuk van [93]. A snO-ban lévő sejteknek nagy receptív mezőjük van széles dendritfával [94]. E sejtek fő projekciója a többi caudalis trigeminalis subnucleusba [92] és a facialis nucleusba [60] történik, míg talamikus projekciójuk nincs [63]. A snI sejtek alacsony küszöbvel válaszolnak vibrisszaingerlésre [95], s - hasonlóan a snO sejtekhez - receptív mezőik nagyok [91]. A subnucleus legfontosabb projekciója a cerebellumba és a colliculus superiorba történik [81], de megfigyelhető vetülés VPM-be és Po-ba is [91].

A VPM-ben lévő vibrisszális reprezentáció elemeit barreloidoknak nevezzük [185]. A barreloidok legfontosabb bemenetüket a nPr-ből kapják, míg a snI a barreloidok közé ill. a Po-ba vetül [204]. A VPM sejteknek kicsi receptív mezőjük van [85]. A nPr-t érintő kainsavas lézió után a receptív mezők megnőnek, s a snI-től válnak függővé a mag snI-ből származó afferenseinek aktiválódása révén [154]. A Po a VPM mellett dorsomedialisán és caudalisán elhelyezkedő mag. Trigeminalis afferenseket a nPr-ből és a snI-ből kap, de ezen projekciók terminációja jóval diffúzabb, mint a VPM-ben. A Po sejteknek csak kevesebb, mint a fele válaszol vibrisszaingerlésre, a sejtek többi afferenciája az izomzatból és a

bőrből származik [40]. Mind a VPM mind a Po a barrelkéregbe vetül, de egymást kiegészítő módon [110].

A VPM talamokortikális (TC) axonjai patkánynál a legnagyobb sűrűségben a barrelkéreg IV. rétegében végződnek [71,98], és a barrel belsejében elágazva gyors monoszinaptikus excitációt biztosítanak [9]. A Po TC afferensei a septumba, a barrelek közé, alá és fölé vetülnek [71,110] ill. a dysgranularis, valamint a másodlagos szomatoszenzoros kéregbe (SII) [110]. A barrelkéregnek visszacsatoló (feedback) projekciói vannak a VPM-be [196b], valamint valamennyi trigeminalis subnucleusba [96].



2. ábra

Patkány szomatoszenzoros és motoros kérgé. A két nagy kérgi egység a lábrégióknál érintkezik. Az elsődleges szomatoszenzoros kérgen láthatók a barrelek, melyek egy adott sorhoz való tartozását a nagy római betűk, míg soron belüli elhelyezkedését az arab számok jelölik. A görög betűk a sorok között, az orrtól legtávolabb elhelyezkedő nagy szőröket jelölik. Előforduló jelölések: AG_l és AG_m, elsődleges motoros kéreg lateralis, ill. medialis agranularis területe; SI és SII, elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kéreg. Tracey és Waite nyomán, módosítva [181].

A barrelkérgen is - melynek kérgi elhelyezkedését az 1. és a 2. ábra mutatja -, mint a szenzoros kéreg más területein, az agykéreg oszlopos felépítése dominál; az oszlopok durván hengeres alakúak [176]. A barrel strukturálisan jól definiált része a funkcionálisan működő oszlopnak. Ezen multineuronális egységek tangenciális IV.

rétegbeli metszetei ellipszis alakúak és öt sorba rendeződnek (2. ábra). Számuk 30-40 között mozog (a teljes barrelkérgen ez a szám 170-210, de ezek a barrelek kisebbek, és elhelyezkedésük véletlenszerű), átmérőjük 100-400 μm -ig terjed [208]. Egérnél a barrelek gyűrűszerű struktúrát képeznek: a gyűrű belsejében kb. 50%-kal kevesebb neuron van, míg

a szinapszisok száma kb. 40%-kal nagyobb a falban. Patkánynál a barrel belsejében magasabb a sejtszám [195b].

Golgi-festéssel a barrel sejtei - az általánosan használt angol elnevezés alapján - sima és gyéren tüskés sejteknek bizonyultak. Woolsey szerint egérnél a barrelsejtek kb. 15%-a hatol be más barrelbe [207]. A gliális elemek és neuronok aránya a barrelkérgen alacsonyabb, mint a kéreg más területein. Egér C1 barrel sejtszáma kb. 2000-re tehető [141]. Nissl-festéssel a barrelek egérnél először a születés utáni 4. napon (P4), míg patkánynál fél nappal később láthatók [155,159]. A trigeminalis rendszer fejlődése fokozatos, és patkánynál E12-n kezdődik [61]. A barrelkéregbe irányuló VPM neuronok egérnél E14-n, patkánynál E18-n jönnek létre [20,78]. Patkányban a barrelek felnőttre jellemző szukcinil-dehidrogenáz mintázata P3-6 között alakul ki. A barrelek szignifikáns jelölődése saját vibrisszájuk ingerlésére 2-deoxiglukóz technikával a negyedik posztnatális naptól látható [113]. A teljesen kialakult, sejttel töltött felnőttre jellemző barrelkéreg kialakulása a születés utáni ötödik hétre tehető [155].

A barrelkérgi sejtek tanulmányozása során általában mechanikus ingerlést alkalmaznak, egy vagy több bajuszszőrt ingerelve [174]. A receptív mező nagyságát azzal a számmal jellemzik, ahány bajuszszőr ingerlésére az adott barrelkérgi sejt válaszol. Az ingerlés formája legtöbbször trapéz alakú (ramp-and-hold trapezoids), melynek kezdetén (a trapéz felfutó szakasza) a bajuszszőr nyugalmi helyzetéből elhajlik, és megfeszült állapotban marad. Ekkor a vibrissza-kortex neuraxis bármely szakaszán elhelyezkedő sejteknél erőteljes aktivitás figyelhető meg ("on" válasz). Az ingerlés beállított paramétereitől függően, bizonyos idő után az ingerlő a bajuszszőrrel visszatér eredeti, nyugalmi helyzetébe: ekkor figyelhető meg egy második erőteljes aktivitásperiódus ("off" válasz) [119]. A kiváltott aktivitással rendelkező sejtek másik jellemző - és talán magyarázatra szoruló - fogalma az irányszelektivitás. Megállapodás alapján az adott bajuszszőr nyugalmi helyzetéből történő, caudalis irányú elmozdítása 0, míg ventralis irányba történő elmozdítása 90 fokos ingerlésnek felel meg (és így tovább). Az "on" válaszok nagysága polárdiagramban ábrázolva reprezentálja az irányszelektivitást: minél inkább kicsúcsosodik egy irányba a diagram görbéje, annál nagyobb az adott sejt irányszelektivitása. Az erős irányszelektivitással rendelkező sejtek a preferált vagy optimális irányba történő ingerlésre adják maximális válaszukat. Irányszelektivitás a vibrissza-kortex neuraxis minden szakaszán megfigyelhető, azonban kifejezettsége a szenzoros információ egyre magasabb rendű átkapcsolási helyein fokozatosan csökken [117,122,175]. A barrelneuronok első elektrofiziológiai vizsgálatai funkcionális 1-1 vetülést mutattak a vibrisszák és barreleik

között [194]. Későbbi munkák nagyobb divergenciáról tanúskodtak. A különbség - úgy tűnik - az alkalmazott altató típusából és az altatás mélységéből adódott: a receptív mező annál kisebb, minél mélyebb az altatás [8]. Principalis vagy fő vibrissának azt a szinuszszerűt nevezik, amelynek ingerlése barreljének negyedik rétegében gyors (~10 ms), monoszintaktikus és erős (>2 akciós potenciál/inger) választ idéz elő [173]. A IV. rétegbeli talamokortikális (TC) aktiváció az első 3 ms-ban a barrel hosszában továbbbújt (III., majd II., V. és VI. rétegek), ezután jelenik meg az aktivitás a szomszédos barrelek különböző rétegeiben [9]. A barrelben az akciós potenciálok időbeli lefutása alapján kétféle sejtet lehet megkülönböztetni [173]: rendszeresen tüzelő sejtet, amelynek tüskés dendritű piramissejt felel meg, és gyorsan tüzelő sejtet, amelynek a sima dendritű nem piramissejt felel meg [128]. A legkorábbi (<15 ms) válaszok generálásában legnagyobb részben a gyorsan tüzelő sejtek vesznek részt, míg a későbbi válaszok létrejöttében a rendszeresen tüzelő sejtek érintettek [196a]. A gyorsan tüzelő sejtekhez képest a rendszeresen tüzelő sejtek kisebb kiváltott aktivitást, ugyanakkor nagyobb irány szelektivitást mutatnak, az "on" és "off" válaszaik közötti különbség pedig nagyobb [117,119]. Az ingerlés időtartamának növelésével mindkét sejt típusnál megnőtt az "off" válaszok nagysága, de arányaiban a növekedés a rendszeresen tüzelő sejteknél volt nagyobb. Az ingerlés időtartamának növelése és az "off" válasz nagyságában bekövetkezett változás kétféle kérgi gátló folyamatra engedett következtetni: egy erőteljes, pár ms-ig tartó első fázisra, és egy gyengébb, 200 ms-ig tartó második fázisra [119], melyet - a GABA_A és GABA_B receptorok részvételével - egy későbbi farmakológiai munka is alátámasztott [118]. Bicucullin (GABA_A receptor antagonist) helyi alkalmazása a gyorsan tüzelő sejtekhez képest a rendszeresen tüzelő sejteknél okozott nagyobb változást: az irány szelektivitás csökkent, míg a principalis és a szomszédos szőrök preferált és nem preferált irányokba történő elmozdítására adott válaszok megnöttek. Arányaiban azokban a válaszokban volt nagyobb a növekedés, melyek normál körülmények között alacsonyak voltak. A GABA applikálása ellentétes hatást váltott ki [117]. A bicucullinnak a fent említett két sejt típusra gyakorolt eltérő hatása magyarázható az egy sejtre érkező, más irány szelektivitással rendelkező talamikus bemenetek konvergációjával. Ismert, hogy a gyorsan tüzelő sejt proximalis dendrit törzsén és szómáján kapja TC szinapszisait [104], míg a rendszeresen tüzelő sejtek TC szinapsziszai a dendrit arborizáció teljes hosszán elhelyezkedhetnek [202]. Így - mint ahogy ezt a bicucullinra adott válasz is mutatta - a gyorsan tüzelő sejtek kiváltott aktivitása kevésbé függ a TC inputok térbeli és időbeli viszonyaitól. Hasonló gátlást lehet kiváltani a barrel principalis vibrissájának közvetlen szomszédságában elhelyezkedő négy

vibrissza bármelyikének egyidejű ingerlésével. A barrelsejtek principalis vibrisszára adott kiváltott aktivitásának fokozatosan kifejlődő gátlása figyelhető meg egyre több szomszédos szőrt magas frekvencián ingerelve (surround inhibition). A rendszeresen tüzelő sejteknél megfigyelt változások teljesen megegyeztek a GABA lokális applikációjának hatásával. A gyorsan tüzelő sejteknél az ingerelt szomszédos szőrök számától függő háttéraktivitás-növekedés volt megfigyelhető, mely okozója lehetett a rendszeresen tüzelő sejteknél megfigyelt kiváltott aktivitás csökkenésének [29]. A gyorsan tüzelő sejtek fent részletezett tulajdonságai a beérkező afferens rostaktivitás után nagyon kis latenciával létrejövő - feltehetőleg GABA által közvetített - gátlásban való részvételüket mutatják.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a barrelsejtek receptív mezőjének nagysága, valamint irányselektivitása afferens inhibíció kontrollja alatt áll. A patkány felderítő tevékenysége folyamán minden bajuszszőrével letapogatja a környezet tárgyait. Minthogy ezáltal sok szőr ingerlődik, az érintett barrelekben az általános aktivitás csökken. Így egy adott barrelben csak a legerősebb afferens aktivitás tud érvényesülni a kérgi gátlás eredményeként. A kevésbé erőteljes válaszok - mint pl. a szomszédos bajuszszőrök aktivációja ill. a principalis vibrissza nem megfelelő irányba történő hajlása - erősen gátlódnak, ily módon kiemelve a kontrasztot az egy barrelkérgi sejtre konvergáló számos excitatórikus input között.

2. Motoros kéreg

Az elsődleges motoros kéreg citoarchitektonikailag két részre osztható: (1) medialis agranularis terület (AG_m), melynek gyengén festődő 3. és kompakt 2. rétege van; (2) lateralis agranularis terület (AG_l), melynek homogénebb felső rétegei vannak, és széles V. réteggel, valamint nagy, erősen festődő piramissejtekkel rendelkezik [55]. Intrakortikális mikrostimulációs (ICMS) kísérletek az AG_l -en mutatták a végtagok és az arc (fül, szem/szemhéj, vibrissza) struktúráinak legkisebb ingerküszöbbel való ingerlésének lehetőségét [55,69]. Hasonlóan alacsony ingerküszöbbel nem volt kiváltható mozgás az AG_m -ről, tulajdonságai a magasabb rendű emlősök másodlagos motoros kérgével mutatnak hasonlóságot [55]. A vibrisszális motoros kéreg az MI közepén található, az arc ill. a végtagok más reprezentációs területei által körbevéve [163,164,179]. Megfelelően alacsony áramerősséggel végzett ICMS a vibrisszális reprezentációban egy vibrisszamozgást vált ki [87,179].

A SI és a MI patkányban nincs tökéletesen szeparálva. Ezek az un. amalgám területek, melyek a két nagy kérgi egység érintkezésénél, a mellső és a hátsó láb reprezentációs területénél találhatók. Ugyanazon kérgi terület ICMS-e alacsony küszöbű lábmozgásokat vált ki [69], míg a bőr ingerlése sejtaktivitást indukál rövid latenciával [69,194]. A hátsó láb régiójának HRP injekciója sejtjelölődést eredményez mindkét specifikus talamikus magban (VL (ventrolateralis mag); valamint VPM), míg az arc különböző reprezentációs területeinek injekciója kizárólag VL-ban eredményez jelölődött sejteket [52].

A vibrisszális motoros kéreg kortikokortikális afferenseket kap mind az elsődleges mind a másodlagos szomatoszenzoros kéreg (SII) II.,III. és V. rétegbeli sejtjeitől [53,131]. A SI granularis részéből származó afferensek főként taktilis információt szállítanak [195a]. Az AG₁ többi része mind a granularis mind a dysgranularis területekről kap információt [53], mely utóbbi régió a proprioceptív információ feldolgozásában vesz részt [37]. Azon vibrisszális motoros kérgi terület, mely egy vibrissza mozgását ellenőrzi, körülhatárolt kortikokortikális inputokat kap a SI kéreg megfelelő barreljéből, ill. kisebb volumenben az azonos sorban lévő szomszédos barrelekből, s fordítva: egy adott barrelből származó projekciók egy oszlopra konvergálnak a vibrisszális motoros kéregben [87]. A talamikus magvak közül a vibrisszális motoros kéreg kölcsönös beidegzéssel rendelkezik a mindkét oldali VL-el, valamint az azonos oldali ventromedialis, centrolateralis és Po magvakkal [131]. A Po nem specifikus szenzoros mag, mely macskában [16] és majomban [15] közvetlen perifériás információt közvetít a motoros kéregbe. A motoros kérget a szomatoszenzoros információ két úton érheti el: direkt talamikus projekciók és indirekt, a szomatoszenzoros kéregről származó projekciók révén. Macskában e kérdést számos szerző tanulmányozta. A korai munkák a direkt projekcióknak az indirekt projekciók jelentőségével összemérhető voltát bizonyították. Az SI léziója után maradó kiváltott potenciálok perifériás ingerlés során az eredeti aktivitás harmadára csökkentek [16]. Ugyanakkor a SI és SII teljes egészére kiterjedő lézió a perifériás elektromos ingerlés (mellső láb radialis és ulnaris idege) által kiváltott gyors latenciájú felszíni aktivitást a motoros kérgen az eredeti érték 10%-a alá csökkentette, míg a SII léziója 10-20%-os csökkenést okozott. A SI kúszó depressziója a motoros kérgi kiváltott aktivitás megszűnését eredményezte, még mielőtt a depresszió elérte volna a regisztrálási helyet [6]. Azonos receptív mezővel rendelkező SI-MI sejt párok regisztrálása során az adott SI terület lidokainos inaktivációja a motoros kérgen a kiváltott potenciálok növekedését vagy csökkenését okozta, míg a sejtaktivitásban nem volt megfigyelhető jelentős változás [86]. A

szomatoszenzoros kéreg ICMS-e mono- (1.2-2.6 ms latenciájú) és poliszinaptikus sejtaktivitást eredményez a motoros kéregben. A monoszinaptikusan aktiválódó sejtek túlnyomó része piramissejt volt, de interneuronokra is történt projekció [100]. Mindezekből a kísérleti adatokból levonhatjuk azt a következtetést, hogy macskában a szomatoszenzoros információ túlnyomó része az SI-ről jut a motoros kéregre. A kérgi és talamikus projekciók arányában nincs egyetértés a tárgyalt dolgozatokban. A patkány SI-MI interakcióiról - a már említett anatómiai munkákon kívül - hiányoznak a hasonló elektrofiziológiai adatok.

A vibrisszális motoros kéregnek nincs közvetlen projekciója a facialis magba, azonban elméletileg két párhuzamos út áll rendelkezésére a facialis motoneuronok aktivációjára: a vibrisszális motoros kéreg efferens axonjai ipsilaterálisan vetülnek a colliculus superiorba, a kontralaterális spinalis trigeminalis magba, valamint a facialis mag körül elhelyezkedő retikuláris formációba [131]. Ismert, hogy a spinalis trigeminalis mag oralis része az azonos oldali facialis magba [182], míg a colliculus superior az ellentétes oldali facialis magba vetül [131]. A colliculus superior elektromos ingerlése (többek között) vibrisszmozgásokat vált ki [130]. Anterográd és retrográd jelölési technikákat alkalmazva a vibrisszális motoros kéregből és a facialis magból egymást átfedő területek jelölődnek a colliculus superiorban [132]. A facialis mag lateralis része innerválja a vibrisszapad-izmokat [127,192], mely területben a facialis ideg különböző ágainak topografikus reprezentációja figyelhető meg a motoneuronok nagyságbeli ill. alakbeli elrendeződésében [84]. A vibrisszmozgások kiválthatósága az ideg buccalis és marginalis mandibularis ágának átmettszése után megszűnik [169]. A felső auricularis ág kivételével a facialis ideg valamennyi ága - így beleértve a vibrisszmozgásokban részt vevő ágakat is - tisztán efferens rostokat tartalmaz [169].

A patkány felderítő tevékenysége során a környezet tárgyait bajuszszőreinek ritmikus előre-hátra mozgatásával tapogatja le, mely mozgás frekvenciája 7-10 Hz [33,34]. Éber állat vibrisszális motoros kérgén regisztrált sejtaktivitás és a vibrisszapad EMG aktivitása között nincs 1-1 kapcsolat: a regisztrált sejtek nagy részénél pusztán tónusos aktivitás-fokozódás volt megfigyelhető a felderítő tevékenység kezdetétől [32]. Dekortikált állatnál ugyanakkor szintén tapasztalható hasonló felderítő vibrisszmozgás [170]. A vibrisszális motoros kéreg alacsony frekvenciás ICMS-e a kérgi struktúrák mellett számos szubkortikális struktúrát is aktivál [171], s - minden bizonnyal - ez utóbbiak között kereshetjük a ritmikus felderítő vibrisszmozgás generálásáért felelős struktúra(ka)t.

3. Kolinerg rendszer

Később részletezett kísérleti munkánk szempontjából fontosnak tűnik a kolinerg rendszer idevonatkozó irodalmának vázlatszerű, rövid áttekintése.

A központi idegrendszeri kolinerg neuronok két fő szerveződési formát reprezentálnak:

(a) lokális hálózatokban részt vevő neuronok, melyek morfológiailag egy adott struktúrához rendelhetők, tehát nem lépik át annak anatómiai határait (pl. a nucleus caudatus ill. nucleus accumbens kolinerg neuronjai) [206];

(b) projekciós neuronok, melyek két vagy több anatómiailag elkülönített struktúrát kapcsolnak össze. Ezen kategórián belül két fő pályarendszer különíthető el [205]:

(1) a basalis előagyi rendszer, amely kolin-acetil transzferáz- (ChAT) pozitív neuronokat foglal magába: a medialis septalis mag, a diagonalis nyaláb magjai, a substantia innominata, az area preoptica magnocellularis része és a nucleus magnocellularis területén;

(2) a tegmentum pontisból kolinerg rendszer, melynek ChAT-immunoreaktív neuronjai a tegmentum pedunculo pontinus és a laterodorsalis területéről a talamuszba küldenek felszálló rostokat, míg leszálló rostjai a híd és a nyúltvelői formatio reticularisban, mély kisagyi magvakban, a vestibularis magokban és az agyidegek magvaiban érnek véget. Az agykéreg legfontosabb kolinerg innervációját a basalis előagyból származó struktúrák látják el [21,205].

A ChAT immunopozitív rostok a negyedik rétegbeli barrelek falában helyezkednek el, míg az üregek (hollows) viszonylag gyengén jelölődnek [123]. A kéregbe projektáló nucleus basalis magnocellularis - (NBM) - sejtek terminális arborizációja kicsi, a kollateralizáció nem jelentős [17]. Néhány NBM sejt aktivációja a projekcióik diffúz jellegéből adódóan számos, de kiterjedését tekintve erősen körülhatárolt kérgi és szubkortikális területet érint [17,67]. Mind az m1 és m2 muszkarinos receptorok jelenléte az asszimmetrikus szinapszisok pre- és posztzinaptikus elemein az excitatórikus transzmisszió kolinerg modulációjának bizonyítékát nyújtja [135]. A különböző egyoldali NBM-léziók az m1 és m2 ACh receptorok csökkenését mutatták [26], párhuzamosan az ipszilaterális barrelkéregben hosszan tartó, csökkent kiváltott aktivitásával. Ugyanakkor a metabolikus aktivitás mind patkányban [125], mind macskában [99] változatlan maradt. Szenzoros diszkriminációs tesztben a hasonló léziót kapott állatok teljesítménye leromlott, és a preléziós érték eléréséhez szükséges idő arányos volt a NBM-beli lézió kiterjedésével [90].

Fiziológiás körülmények között a kéregben felszabaduló acetilkolin (ACh) mind muszkarinos [201], mind nikotinos [49] ACh receptorokon keresztül hat. Újabb vizsgálatok az m1 és m3 (és nem az m2 és nikotinos) altípusú ACh receptorok részvételét bizonyítják a kérgi kolinerg aktivációban, amely másodlagos hírvivő rendszereket aktivál [44]. A muszkarinos receptor aktivációjának két fontos posztzinaptikus megnyilvánulása van: (1) K^+ konduktancia csökkenés (I_{AHP} , I_M és Na aktivált K áram) [129], melynek révén (2) lassú (ezáltal összeadódható) depolarizáció történik akciós potenciál generálása után [7].

NBM elektromos ingerlése ACh felszabadulását eredményezi a kéregben [115,147b], mely - egybeesve a szomatoszenzoros kéreg ingerlésével - a kiváltott potenciálok hosszú távú növekedését okozza (LCE, long-term cholinergic effects) [79,193], a háttéraktivitás egyidejű csökkenése mellett. Számos munkában leírták az ACh hatását a szomatoszenzoros kéreg sejteinek kiváltott válaszaiban: a mellső láb elektromos ingerlése [148,193], ill. a bőr mechanikus ingerlése során [120,183]. A sejteknek csak bizonyos tulajdonságait változtatta meg az ACh: pl. a korábban nem válaszoló sejtek ingerelhetőkké váltak, míg mások receptív mezője nőtt meg ill. más szenzoros modalitásra is válaszoltak [120]. A két vibrissza tartós, együttes ingerlésével létrejövő, a nem principalis vibrissza ingerlésére adott, "tanult" válaszok ACh hatására megnöttek, atropin applikációjával csökkenthetők ill. gátolhatók voltak. Ezen megfigyelés a kolinerg moduláció közvetlen bizonyítékát nyújtja a szomatoszenzoros kéreg plaszticitásában [48].

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a basalis előagyí komplexum kulcsszerepét a kolinerg modulációban számos magatartási és elektrofiziológiai kísérletben leírták. Az agykéregbe lokálisan juttatott ACh - a leggyakrabban megfigyelt excitatórikus hatás mellett - a moduláció összetettebb aspektusát is mutatta: új receptív mezők részleges megjelenését ill. részvételét a rövid távú plaszticitásban.

4. Plaszticitás a barrelkéregben

A rágcslók elsődleges szomatoszenzoros kérgé sűrű granularis területet tartalmaz, melyek összességében egy testfelszínt formálnak. Ez a speciális elrendeződés megváltozhat valamely testrész egy kritikus időn belüli eltávolításával. 1973-ban Van der Loos és Woolsey megfigyelte, hogy a szőrfollikulusok elpusztítása egérnél korai posztnatalis korban a kontralaterális szomatoszenzoros kérgi barrelek elrendeződésének megváltozását okozza [186]. Hasonló eredményekről számoltak be patkánynál is [106]. Az eltávolított szőröknek megfelelő kérgi barrelek gyengén vagy egyáltalán nem fejlődnek. A szomszédos barrel,

melynek follikulusa ép, benyomul a lézionált barrel területére, és - betöltve azt - elongált óriásbarrelt hoz létre [186,189]. A IV. réteg neuronjainak megváltozott elrendeződését találták négynapos egereknél. A negyedik nap azonban a barrelek formálódásának, nem pedig a már normálisan fejlett barrelek másodlagos regressziójának ideje [97]. A plaszticitás e formája csak a posztnatális fejlődés első hetében jellemző. A születést követő negyedik nap utáni bajuszkárosítás az idő előrehaladtával egyre csökkenő változást okoz a barrelkéreg szerkezetében [200]. A változások a IV. rétegbeli neuronok elrendeződésében és a barrelek alakjában, helyzetében nyilvánulnak meg. A posztnatális negyedik napra (kritikus periódus) ez a lehetőség a TC szinapszisok IV. rétegbeli kialakulásával fokozatosan megszűnik. Nem egészen két nap alatt megtörténik a barrelkéreg IV. rétegbeli sejteinek innervációja, hiszen P2-n már vibrisszaspecifikus axonkötegek várják a kortikális lemezen a IV. réteg kialakulását [59].

A plaszticitás másik formája, amely a 4. posztnatális nap után történő kísérletes beavatkozás révén jelentkezik, nem jár a barrelmintázat eltűnésével vagy makroszkópikus megváltozásával. Kifejlett kéregben a plaszticitás intrakortikális szinapszisváltozásokon alapul. Három hónapon át tartó vibrisszanyírás alatt, melynek során a C3-as szőrt épen hagyták, a C3-as barrel megnövekedett, legnagyobb mértékben (50%) a II. és az V. rétegben [112]. Felnőtt korban, két hónapon át kizárólag két szomszédos szőr meghagyása révén megváltoznak a receptív mezők [51]. A meghagyott szőrök egyikéhez tartozó barrelben a szomszédos, szintén meghagyott szőr ingerlésére adott válasz az eredeti érték duplájára is nőhet. Ezzel szemben, az eredetileg levágott (a kísérlet idejére visszánövesztett) szőrök ingerlésére adott válasz nagy mértékben csökkent ugyanabban a barrelben. Csupán a 10 ms-nál nagyobb latenciájú válaszokban volt változás, tehát intrakortikális szinapszismódosulás történt.

4.1. A plaszticitás lehetséges mechanizmusai újszülött korban

A neonatális korban lejátszódó plasztikus folyamatok mechanizmusának megértéséhez elengedhetetlenül szükséges az újszülött kori szinaptikus transzmisszió tulajdonságainak ismerete. P0-n a szinaptikus áttevődés rendkívül éretlen: a szinapszisok kicsik, kevés vezikulával rendelkeznek [116]. A neonatális kéreg válaszai gyengék, gyorsan kimeríthetők [108]. A kortikális lemezen található a legfrissebben differenciálódott sejtek a legkevésbé fejlett szinapszisokkal. E sejtek szinaptikus áttevődésének tulajdonságait tanulmányozta patkányban Kim [108]. A vizsgált sejtek membránellenállása extrém magas volt (1.0 ± 0.7

GΩ, összehasonlításul a felnőtt kéregben: 150 MΩ körül). Ennek következtében a sejtek rendkívül kicsi transzmembrán áramot igényeltek a depolarizációhoz. Az excitatórikus posztszinaptikus potenciálok generálásában részt vettek mind NMDA, mind nem-NMDA receptorok. Az NMDA receptoráramok felnőtt kéreghez hasonló feszültségfüggést mutattak. Ugyanakkor a felnőtt kéreghez hasonlítva az áramok ideje jóval hosszabb (félidő: 267 ms), mely két fontos előnnyel jár: (1) időbeli összegzés történhet a hosszú depolarizációs periódus alatt, melynek nagy jelentősége van egy olyan neuronhálózatban, ahol a szinapszisok nagyon könnyen kimeríthetők; (2) szinaptikus bemenetenként több Ca^{2+} tud a posztszinaptikus oldalra beáramolni. A hosszú NMDA áramok, a magas membránellenállás, valamint az IPSP-k hiánya [2,108] a fejlődő kéreg gyenge szinaptikus áttevődésének felerősítéséhez járulnak hozzá.

APV (NMDA receptor antagonist) alkalmazása az első posztnatális héten belül gátolta a patkány szomatoszenzoros kérgén a vibrisszasor léziója után kialakuló plasztikus változásokat (a lézionált barrelek méretének csökkenését és az ép, szomszédos sorokban lévő barrelek növekedését) [168]. Ez a kísérlet a neuronális aktivitás fontosságát mutatja a barrelkéreg fejlődésének korai szakaszában. Két párhuzamos felszálló pálya aktivitásában történt módosulás (melyet az egyiket ért lézió okozott) kérgi reprezentációik módosulásához vezetett. A jelenség aktivitásfüggő mechanizmusok jelenlétét feltételezi, mely - mint a fent említett kísérletből kiderült - NMDA receptor antagonistával blokkolható. Egy másik kísérletben neonatális kortól alkalmazott APV hatását tanulmányozták barrelkérgi neuronok tulajdonságaira [62b]. A rövid latenciájú válaszok megjelentek mind a szomszédos barrelek mind a septum IV. rétegében. A septumbeli sejtek harmadánál volt megfigyelhető két vagy több vibrisszára adott rövid latenciájú válasz, mely jelenség nem fordul elő normál állatban. A megfigyelt jelenségek nem korlátozódtak a IV. rétegre: a szupragranuláris rétegekben is módosult a szomatotópia. Egy barrelen belül a principalis vibrissza mellett más vibrisszára is válaszoltak a sejtek. Emellett számos sejt nem volt ingerelhető ill. nagyon kicsi aktivitást mutatott. Összefoglalva: az APV-blokk a IV. rétegben nagyobb fokú funkcionális konvergencia fennmaradását eredményezte, míg a szupragranuláris rétegekben az effektív szinaptikus kapcsolatok számának csökkenését és a kolumnáris organizáció hibáját okozta.

Macska fejlődő látókérgében, mely agyterület a plaszticitási vizsgálatok másik kedvelt objektuma, összefüggést fedeztek fel az okuláris dominanciaoszlopok plaszticitásának kritikus periódusa és az NMDA, valamint a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák magas szintje között [24,25]. A fejlődő colliculus superiorban az NMDA mediált áramok

időtartama többszöröse volt annak, amit felnőtt állatokban mérni lehet [77]. Az áramok időtartamának folyamatos csökkenése párhuzamosan történt a vizuális rendszer plaszticitásának fokozatosan érvényesülő csökkenésével [31,77].

Mindez alátámasztja azt az elképzelést, miszerint az NMDA receptorok döntő fontosságúak a plasztikus változások kialakulásában. A szinkron tüzelő sejteknél - a nem-NMDA receptorok depolarizációja segítségével - a posztszinaptikus oldalon az NMDA receptorok Mg^{+} -blokkja megszűnik. Ennek következményeként a sejtbe Ca^{2+} áramolhat, mely másodlagos hírvivő rendszereket aktiválva, retrográd hírvivők segítségével a preszinaptikus oldalra hat, és a szinapszis megerősödéséhez vezethet [68b]. A szinaptikus áttevődés hatékonyságának tartós növekedését (LTP) nyúl hippocampusában írták le először [23], azóta a jelenséget a gerinces idegrendszer gyakorlatilag minden részében kimutatták, és egyik legkedveltebb modellje lett a sejszintű plasztikus folyamatok tanulmányozásának. Az LTP kialakulásához számos intracelluláris esemény egyidejű lejátsszódása szükséges, döntő módon azonban a Ca^{2+} ionok NMDA receptorokon keresztül való beáramlásától függ [22]. Az NMDA aktiváció a szinaptikus áttevődés hatékonyságának tartós növekedése (25) mellett a plasztikus változások széles skáláját képes indukálni (STP, LTD) [126]. Az első posztnatális héten a barrelkérgi TC szinapszisokban APV- és Ca^{2+} - függő LTP váltható ki, míg a második posztnatális héten már nem [45]. Az LTP kiváltásához az érett kéregben tapasztaltnál hosszabb idő volt szükséges, ugyanakkor a depolarizáció önmagában is elég volt kismértékű LTP-hez. Az LTP kiválthatóságának ideje egybeesést mutat a fejlődő szomatoszenzoros rendszer kritikus periódusával. A barrelkéreg II. és III. rétegében felnőtt korban is jelen van LTP [66]. A szupragranuláris rétegek különleges szerepet játszanak a kérgi plasztikus folyamatokban, nem kötődve szigorúan a kéreg fejlődéséhez.

Összefoglalva a fentiekben részletezett kísérletek eredményeit, megállapíthatjuk, hogy a megfigyelt kérgi plasztikus folyamatok lejátsszódásában nem az aktivitás hiánya ill. abszolút értéke a felelős, hanem az adott kérgi területre konvergáló és versenyző pályák között megnyilvánuló aktivitáskülönbség. Újszülött korban, mikor a neokortikális sejtek - célsejtjeiket keresve - axonjaikkal erőteljesen behálózják a kéreg egészét, széleskörű strukturális változások történhetnek egy adott szenzoros modalitáson belül, ill. különböző szenzoros modalitások között (cross-modal hatás, lásd a következő fejezetben). E lehetőség - a megismert aktivitásfüggő folyamatok révén - a IV. rétegbeli TC szinapszisok kialakulásáig áll fenn (kritikus periódus). Felnőtt korban jóval kisebb mértékű reorganizációra van lehetőség: a meglévő kapcsolatok kifejeződésének módosulása folytán

(pl. unmasking, lásd *A reprezentációs plaszticitás lehetséges mechanizmusai felnőtt korban* című fejezetben) és új funkcionális kapcsolatok kialakulása révén. Ugyanakkor szükséges megemlíteni, hogy - mint az a radioaktív jelöléssel kiderült - a korai monokuláris enukleáció a vizuális kéregben nem tünteti el teljesen az okuláris dominanciaoszlopokat [80]. Hasonlóképpen a kritikus periódusban végzett C vibrisszasor-lézió hatására a C barrelosor nem tűnik el, csak térbeli nagysága csökken az eredeti töredékére [168]. Tehát a kérgi funkcionális egységek inicializálása mindeddig nem ismert aktivitásfüggetlen mechanizmusok révén történik, míg a megismert kérgi aktivitásfüggő mechanizmusok szerepe ezen egységek határainak és kapcsolatainak kialakításában van.

4.2. Kölcsönhatások különböző szenzoros modalitások között (cross-modal hatások)

A korai szenzoros denerváció ill. depriváció által más szenzoros rendszerben történő kompenzáció (cross-modal hatás) morfológiai bizonyítéka Asanumatól származik [14], aki egerek különböző csoportjaiban vizsgálta a VPM afferenseinek szegregációját. Már neonatálisan enukleált (a mi esetünk is ennek megfelelő), illetve látókérgétől megfosztott egereknél bizonyították a szomatoszenzoros afferensek szórványos megjelenését a geniculatum lateraleban, melynek normális esetben kizárólag vizuális bemenetei lehetnek. Ez a tendencia a mutáns (szem nélküli), lézionált látókérgű csoportban oda vezetett, hogy a corpus geniculatum laterale nagyon erősen innerválták a szomatoszenzoros afferensek. Válaszul tehát a korai szenzoros denervációra, a talamikus afferensek kiterjedt reorganizáción mehetnek keresztül, nem megfelelő talamikus magcsoportokat véve célba.

A neonatális binokuláris enukleáció hatására a facialis vibrisszák megnövekednek [149]: az ilyen állatoknak szignifikánsan több 8 mm-nél hosszabb bajuszszőrük van a normál kontrolokhoz képest. Ugyanerre a beavatkozásra egérnél a barrelek 15%-kal nőttek a kontrolokhoz képest, mely változás nem az egyedfejlődés során lecsökkent sejthalálnak, hanem a nagyobb sejttestnek és a gazdagabb neuropilnek volt köszönhető [153].

A látókérgen neonatális binokuláris enukleáció révén bekövetkező cross-modal hatást számos munkában leírták: az autoradiográfiás analízis a szomatoszenzoros jelenlétét mutatta az elsődleges és másodlagos látókérgen [180]. A szomatoszenzoros kiváltott potenciálok látókéregbe (Oc1, Oc2) történő benyomulását írták le Toldi és munkatársai [178]. A potenciálok latenciája rövidebb volt a vizuális válaszokénál, és kollíziós teszt bizonyította az eltérő modalitású válaszok generálásában részt vevő sejtcsoportok részbeni ill. teljesen azonos voltát. A patkány látókérgén mechanikus

vibrisszaingerlésre erőteljes "on" és "off" válaszokat adó sejtek voltak regisztrálhatók, mely jelenség a korai enukleáció által kiváltott, a látó- és a szomatoszenzoros kéreg között létrejövő cross-modal hatás sejtszintű bizonyítéka.

A földalatti életmód miatt meglepő idegrendszeri változások történtek a vakond (Spalax ehrenbergi) filogenezise során. Szeme, látóidege visszafejlődött; ezt kompenzálандó a hallórendszer rendkívül érzékeny lett a szeizmikus rezgésekre [146]. A hangingerre aktiválódó struktúrák 2-deoxiglükózzal történő térképezése a vizuális struktúrák erős jelölődését fedte fel [27], amit a sejtszintű vizsgálatok megerősítettek [70]. Az egyedfejlődés során a retinális projekciók eliminálódnak, teret engedve a halló afferenseknek [28]. A kifejlett vakondban a geniculo-kortikális pálya a hallási információ feldolgozásában vesz részt [56].

A cross-modal jelenségek egy másik alaposan tanulmányozott területe a macska látó- és hallórendszere. A látásuktól megfosztott macskák viselkedésük alapján gyakran nem különböztethetők meg normál társaiktól [203]. Binokulárisan deprivált (BD) macskák hanglokalizációja jóval tökéletesebb normál társaikénál [151]. BD macskák superior colliculusában a hangingerre válaszoló sejtek aránya jelentősen megnő [150]. Normál macskában a gyrus ectosylvius elülső részén elhelyezkedő sejteknek kizárólag vizuális válaszai vannak, míg BD állatoknál e sejtek kisebbségben vannak a főképp hang és szomatoszenzoros ingerlésre válaszoló sejtekkel szemben [111,152]. A maradék vizuális sejtek jó része azonban ingerelhető volt a másik két módon is. Másik fontos megfigyelés, hogy a vak állatok ezen kérgi területén jelentősen megnőtt a valamely irányú hangingerre válaszoló sejtek aránya [111]. A BD állatok viselkedési kísérletekben nyújtott jobb hanglokalizációs teljesítményei magyarázhatók a fent leírt sejtszintű változásokkal (a hangszűrés finomodása és a hangingerre válaszoló sejtek nagyobb aránya a gyrus ectosylviusban).

5. Felnőtt kéregben megnyilvánuló plasztikus folyamatok, különös tekintettel a vibrisszális motoros kéregre

Felnőtt motoros kéregben a reprezentációs térképek átrendeződése, s ezáltal az egyes izmok reprezentációs területeinek relatív módosulása a következőképp váltható ki: végtagamputációval [43,105], a perifériás ideg átmetszésével [54,163,164,179], hosszú ideig történő elektromos ingerléssel [137] s végül nem invazív beavatkozásokkal: pl.

kísérletesen megváltoztatott izomaktivitás [165], vibrisszanyírás [103] és motoros feladat elsajátítása [102].

Sanes és Donoghue kísérletei [54,163,164] alapján ismert, hogy hetekkel a bajuszszőröket beidegző facialis ideg átvágása után a motoros kéreg szomszédos reprezentációs területei (mellső láb, szem/szemhéj) teljes mértékben elfoglalják a deafferentált területet (hosszú távú változás) [163]. Órákkal a denerváció után a korábbi vibrisszális reprezentációs terület nagy részéről nem váltható ki más végtag mozgása, és - a deafferentált terület azonnali zsugorodása révén - az érintett reprezentációs határvonalak 1 óra alatt 1 mm-rel eltolódnak (rövidtávú változás) [54,164]. Mind a "csendes" facialis területek, mind a mellső láb reprezentációja által újonnan elfoglalt facialis területek biocitines jelölése mindig csak az utóbbi esetben eredményezett bőséges, az eredeti reprezentációs határvonalakat átlépő axon- és terminálisrost-jelölődést. A horizontális axonterminálisok maximális benyúlása az idegen régióba 1.2 mm (!) volt [82]. A megfigyelt jelenség bizonyítja a felnőtt állatok motoros kérgi gyors funkcionális reorganizációjában a reprezentációs területek határain túlnyúló horizontális projekciók kulcsszerepét. Más, majomban végzett kísérletek hasonló eredménnyel végződtek: kéz részleges amputálása a vállizomzat reprezentációjának kiterjedését eredményezte, míg az arc és a láb reprezentációs határvonalai nem módosultak [166]. Majomban az ujjak, a kéz, a könyök és a váll reprezentációs területei erőteljes horizontális kapcsolatokkal rendelkeznek, míg a fent említett területek (ujjak, kéz, könyök, váll) valamint a láb- és az arc-reprezentációk között a hasonló kapcsolatok gyengék [83]. A deafferentált vibrisszális motoros kéreg elektromos ingerlése a patkány bajuszszőr-izmait beidegző facialis ideg átvágása után 5 percen belül ipszilaterális vibrisszmozgásokat vált ki [179]. A megfigyelt jelenséget korábbi, már említett denervációs munkákban is leírták, de megjelenésének térbeli és időbeli lefutását nem követték szisztematikusan. Az ipszilaterális válaszok latenciája 2-3 ms-mal nagyobb volt a kontralaterális válaszokhoz képest. A rövid latencia és az a tény, hogy normál állaton azonos ingerlés mellett hasonló ipszilaterális mozgások válthatók ki a motoros kérgi felszín picrotoxinos applikációjával, a transcallosalis axonok denervációt követő diszinhibícióját sugallja. Az ipszilaterális válaszok kiválthatók voltak a deafferentált kortikális régió egészéről, s területük órák, napok alatt fokozatosan összezsugorodott, míg helyüket a motoros kéreg szomszédos reprezentációs területei vették át. A jelenség 5 percen belüli megjelenése kizárja kémiai mediátorok axoplazmatikus transzportjának lehetőségét [138], hiszen ily rövid idő alatt csak a meglévő szinapszisok módosulása történhet meg. A legegyszerűbb magyarázatot a vibrisszális izomzatból származó, megváltozott

szomatoszenzoros feedback nyújtja. Patkányban a mellső láb szenzoros feedback-je szerepet játszik a motoros kérgi reprezentációk fenntartásában [165]. A facialis ideg elektromos ingerlése, mely megjelenésében hasonlít a vibrisszális motoros kéreg ICMS-éhez, a trigeminalis afferensek kevesebb, mint felében eredményez aktivitást, míg a vibrisszák mechanikus ingerlése minden afferenst aktivál [211]. Az elektromosan nem aktiválódó afferensek elméletileg közvetíthetnek szenzoros feedback (proprioceptív) információt.

5.1. A reprezentációs plaszticitás lehetséges mechanizmusai felnőtt korban

A facialis ideg átvágása után megfigyelhető gyors reorganizációs folyamatok kialakulásának mechanizmusa ill. az abban részt vevő idegi struktúrák nem ismertek. A szomatoszenzoros rendszerben hasonlóan rövid idő alatt megfigyelhető új receptív mezők kialakulása. Kis perifériás denerváció kiváltotta plaszticitás - új receptív mezők formájában - azonnal megjelent az érintett kérgi terület homotóp pontján [30]. Majom és denevér szomatoszenzoros kérgén a receptív mezők megnöttek ill. újak jelentek meg az adott terület tükörképi régiójának hűtésével perifériás ingerlés során. A hűtés befejeztével visszaállt az eredetihez közel azonos állapot [42]. A rövid távú unmaskingben közvetlen kérgi folyamatok vesznek részt, amit indukálni képes az adott területre konvergáló bemenetek egy részének kiiktatása. Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy a motoros kérgi gyors reorganizációs folyamatok kiváltásában feed-back (szomatoszenzoros?) információ vehet részt, hiszen ismert, hogy a facialis ideg tisztán efferens rostokat tartalmaz [169].

A motoros ideg átvágása után rövid távon (percek vagy órák múltán) új ill. alternatív reprezentációs térképek jelennek meg. A kortikokortikális kapcsolatok révén a deafferentált kérgi terület határvonalai azonnal átrendeződnek (beljebb nyomulnak) [82], míg a transcallosalis kapcsolatok révén ipszilaterális vibrisszamozgások válthatók ki a deafferentált terület belsejéből [179]. Toldi és munkatársai picrotoxinos kísérlete az érintett területen a gátló kölcsönhatások csökkent mértékét sugallja kérgi diszinhibíciós folyamatok során. Hasonlóképp ismert, hogy bicucullin lokális iontoforetikus alkalmazása után, mely a motoros kéregben a mellső láb reprezentációs területén belül történt, a vibrisszális régió ICMS-e mellső láb mozgásokat váltott ki a régió számos területéről [89]. A kísérlet bizonyítja, hogy a GABA-gátlás farmakológiai blokádja révén a motoros kéreg intrakortikális látens kapcsolatai megnyilvánulhatnak (unmasking), lehetővé téve ezáltal új reprezentációs térkép kialakulását. A megfigyelt jelenség megjelenésében azonosnak tekinthető a facialis ideg átvágása után tapasztaltakkal. A barrelkérgen a GABA-szint függ

az afferens aktivitástól [172,197], míg a denerváció a GABA immunoreaktivitásának [64,198] és a GAD (a GABA szintetizáló enzime) [191] szintjének csökkenését eredményezi. Patkány horizontális intrakortikális kapcsolatai kizárólag excitatórikusak [10]. In vitro kísérletekből ismert, hogy a horizontális kapcsolatok révén a GABA-gátlás kis mértékű (10-20%) csökkenése elégséges egymástól távoli sejtcsoportok gyors és erőteljes aktivációjához [36]. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy számos kísérleti bizonyíték támasztja alá azt a feltételezést, miszerint a motoros ideg átvágása után tapasztalt gyors funkcionális reorganizáció megjelenését az érintett terület "gátlástalanítása" (diszinhibíciója) teszi lehetővé.

A motoros ideg átvágása után hosszú távon (napok vagy hónapok múltán) a deafferentált kérgi terület helyét átveszik a szomszédos reprezentációs területek, mely jelenségben a szinaptikus áttevődés aktivitásfüggő mechanizmusai (LTP/LTD), továbbá valószínűleg axonsarjadzás (axonal sprouting) és új szinapszisok képződése játszik szerepet. Patkány motoros kérgi horizontális kapcsolatai kizárólagosan excitatórikusak [10], és a transzmisszióban részt vevő áramok egy része NMDA receptor által mediált [10,76]. Ezen projekciók in vitro a szinaptikus áttevődés aktivitásfüggő, NMDA receptor-mediált változásait mutatják [11,35,73,75], melyek részt vehetnek a kérgi reprezentációs határvonalak fenntartásában ill. hosszú távú megváltozásaiban [74]. A motoros kérgen a horizontális kapcsolatok tetanizáló ingerlése során LTP-t csak a GABA-gátlás lokális, rövid ideig tartó felfüggesztésével lehetett kiváltani. [74]. Mindez azt sugallja, hogy a megfigyelt diszinhibíció - a motoros ideg átvágása után - közvetlen kapcsolóelem lehet a rövid távú plaszticitás (unmasking) és a hosszú távú regenerációs plaszticitás között. A diszinhibíció az LTP létrejöttéhez kedvező feltételeket biztosíthat, hisz az NMDA receptorok Mg^{2+} -blokkjának eltávolítása révén a serkentő bemenetek nagyobb mértékű depolarizációt válthatnak ki a posztzinaptikus oldalon [12]. Perifériás denerváció által kiváltott plasztikus folyamatokban az NMDA receptorok közvetlen részvételét a szomatoszenzoros kérgen számos munkában leírták [88,101].

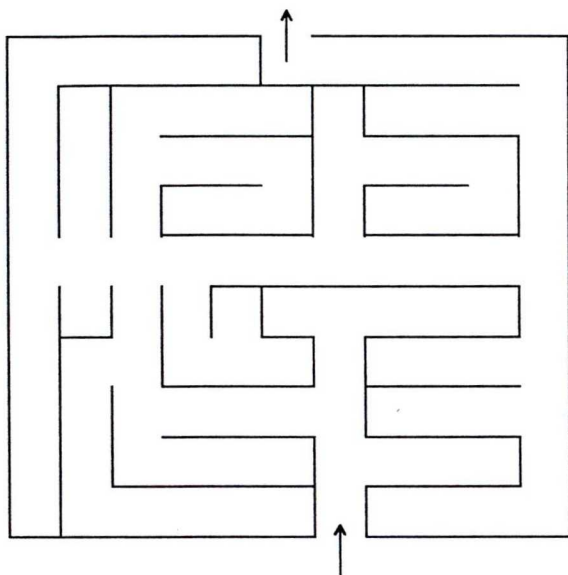
A Gap-43 (F1) egy calmodulin kötő protein [5], mely főleg az axonnövekedési kúpban mutatható ki, és szerepe valószínűleg a cél megtalálásában (targeting, pathfinding) van [3,4]. Felnőtt patkány kontralaterális barrelkérgén az egyoldali vibrisszalézió és maradó vibrissza-preparálás a GAP-43 mRNS mennyiségének [121] és a GAP-43 immunoreaktivitásának növekedését idézi elő [57]. Deafferentáció által kiváltott axonnövekedést írtak le majomban [47,144] és macskában [46,47]. Új szinapszisok képződését írták le felnőtt patkány talamuszában perifériás deafferentáció után [190].

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a felnőtt kéreg rövid távú plaszticitása során a meglévő kapcsolatok funkcionális átrendeződése történik, amit a diszinhibíció tesz lehetővé. A hosszú távú plasztikus folyamatokban pedig a meglévő kapcsolatok aktivitásfüggően módosulnak, és új kapcsolatok alakulnak ki (axonal sprouting, szinaptogenezis).

IV. Anyag és módszer

1. Magatartási kísérletek

Kísérleteink során magatartási szintű megfigyeléseket is végeztünk, melyek technikai körülményeit röviden ismertetjük. A kísérletekhez Sprague-Dawley patkányokat



3. ábra

A labirintus, amelyben az állatok futottak. Nagyság: 100*100 cm; útszélesség: 9 cm.

használtunk, melyeket születésüktől fogva patkánytápon (Altromin B) és vízben neveltünk. A magatartási vizsgálatokat 80 napos kortól kezdtük. A kísérleteket zajtalan szobában, gyenge szórt fénynél, derékszögű labirintusban (3.ábra), kétnaponta hajtottuk végre. A feladat szerint az állatoknak át kellett futniuk a labirintuson. Az átfutási időket fotocella segítségével mértük. A patkányok esti, éjszakai nagyobb aktivitását figyelembe véve, a kísérleteket minden esetben 19 órától kezdtük, így próbáltuk elkerülni az állatok életritmusának változásaiból

adódó hibalehetőségeket. Az állatoktól a kísérleti napok reggelén megvontuk a táplálékot (ez kb. 12 órás éhezést jelentett). A futtatások alkalmával jutalomként háztartási kekszet tettünk a célhelyre. Sikeres futás után az állatot pár percig a labirintusban hagytuk, hogy a jutalmat nyugodt körülmények között elfogyaszthassa. A kísérlet után megint a megszokott táplálékot kapták, folyamatosan a következő kísérleti nap reggeléig. A labirintust időnként fertőtlenítővel (Bradoman) tisztítottuk, hogy a kísérletek folyamán a szaglás esetleges szerepét a tájékozódásban csökkentsük. Kísérleteket nőstény és hím állatokon egyaránt végeztünk, hogy az esetleges nembeli különbségekről is információt kapjunk. A futtatások megkezdése előtt a patkányokat farkukon számmal jelöltük, hogy az eredményeket egyedekre vonatkoztatva is vizsgálhassuk. Az eredmények értékelésénél student T valamint Mann-Whitney tesztet használtunk.

1.1. Szomatoszenzoros depriváció

A kísérletsorozatban 67 állat vett részt. Egyik csoportjukon születésüktől fogva (P0) kétnaponta kétoldali bajusznyírást hajtottunk végre. A másik csoport tagjainál csak felnőtt korban, a kísérletek kezdete előtt 1 nappal kezdtük el a nyírást (P80), amit mindkét csoportnál a kísérletek végéig folytattunk. A fenti két csoportot kontrollal szemben vizsgáltuk (C). A kontroll állatokat (a depriváción kívül) mindenben a többiekhez hasonlóan kezeltük, kétnaponta foglalkoztunk velük.

1.2. Vizuális denerváció

24 állaton mély éteres altatás során neonatális enukleációt hajtottunk végre. Egy másik állatcsoportot érintetlenül hagytunk, és kontrollként használtunk (23 állat). A két csoport állatait mindenben hasonlóan kezeltük. Naponta foglalkoztunk velük, hogy a futási eredményeket az ember közelségéből adódó stressz ne befolyásolja. A viselkedési kísérletek mind a szomatoszenzoros depriváció mind a vizuális denerváció esetén a 80. posztnatális napon kezdődtek.

2. Elektrofiziológiai vizsgálatok

2.1. Vizuális denerváció

Vizsgálataink közvetlenül a tíznapos viselkedési kísérlet után kezdődtek. Az állatokat uretán (1.3 g/kg) intraperitoneális injekcióval altattuk. Tracheakanülözés után a fejet sztereotaxiás készülékben (Kopf Ins.) fixáltuk, a baloldali féltekét feltártuk. A rektális hőmérsékletet infralámpa segítségével 37-38 °C között tartottuk. A kemény agyhártya eltávolítása után - megakadályozandó a hűlést és a száradást - a feltárt kérgi területet langyos ásványolajjal fedtük be. Hogy megtaláljuk a vizsgálni kívánt barrelokat (A3, C1 és E3), 0.3 mm-ként térképeztük fel a barrelkérget a regisztráló üveg mikroelektróddal (2.5 M NaCl, 5-10 MΩ). Az ezen barreloknak megfelelő szűrőket külön-külön egy, az intézetünkben kifejlesztett Mechanostim segítségével ingereltük. Kísérleteinkben, 10 mm-re a szűr alapjától, trapéz formájú ingerlést alkalmaztunk a következő paraméterekkel: amplitúdó 1.2 mm, időtartam 500 ms, emelkedési meredekség (slope) 30 ms. Az elvezetések, melyeket a későbbi

hisztológiai vizsgálatok számára megjelöltünk, a III. és IV. kortikális rétegben történtek. A felerősített sejtválaszokat interfészen (Digidata 1200, Axon Ins.) át vettük fel, és tároltuk.

2.2. Farmakológiai vizsgálatok

A kísérletekhez 36 Sprague-Dawley patkányt (testsúly: 200-350 g) használtunk. Az állatokat intraperitonealisán adott uretánnal altattuk (1.1 g/kg). A műtét, a kérgi térképezés és az extracellularis sejtaktivitás részletei megegyeztek a korábban leírtakkal. A farmakonok applikációjához két, üveg mikroelektrodából összeragasztott elektródát használtunk. Az egyik elektród szolgált a regisztrációra (2.5 M NaCl, 5-10 M Ω), míg a másik, kis ellenállású elektród a drogapplikációra. Ez utóbbi a következő anyagokat tartalmazta steril fiziológias sóoldatban feloldva: acetilkolin, acetyl-L-carnitin, carbachol és scopolamin 10⁻³-10⁻⁴ M koncentrációban. Minden egyes penetráció előtt mikroszkóp alatt ellenőriztük a kb. 25-40 μ l mennyiségű oldat kibocsátásához szükséges légnyomást (pressure microinjection). Az elvezető és az applikáló elektródák hegyei közti távolság 30-50 μ m volt. A IV. és V. rétegbeli sejtek kiváltott aktivitásáról poststimulus időhisztogramokat készítettünk (PSTH, jelszélesség: 6,66 ms): a drogapplikáció előtti 4-6 perctől, kétpercenként, mindaddig, amíg a regisztráció lehetséges volt.

2.3. Motoros kérgi vizsgálatok

A kísérletekhez 43 hím és nőstény Sprague-Dawley patkányt használtunk. Az állatokat Ketamin (10.0 mg/100g, cp-pharma) és Rompun (xilasine; 0.8 mg/100g, Bayer AG) keverékével intraperitonealisán altattuk. A sztereotaxiás készülékbe (Kopfs Ins.) helyezett állat koponyáján a bal motoros kéreg vibrisszális mezőjét, és időnként - egy csonthid meghagyásával a két terület között - az azonos oldali elsődleges szomatoszenzoros kérget tártuk fel. A kemény agyhártya eltávolítása után - megakadályozandó a hűlést és a száradást - a feltárt kérgi területet langyos ásványolajjal fedtük be. Néhány kísérletben a talamikus Po és VL magvakban, melyek koordinátái Paxinos és Watson atlasza nyomán [142] lettek megállapítva, fém mikroelektrodával (AM System és WPI Inc.) végeztük az ingerlést ill. az elvezetéseket. Az állatok rektális hőmérsékletét 37 és 38 °C között tartottuk.

A perifériás trigeminalis ingerlés során végeztünk mind elektromos vibrisszapad-ingerlést, mind mechanikus bajuszszőr-ingerlést. Egy elektromágneses ingerlő segítségével

mechanikusan ingereltük a B, C és D sorokban elhelyezkedő szőröket, 10 mm-re a szőr alapjától. A vibrisszapad-ingerlést bipoláris rozsdamentes acél elektródával végeztük (1 Hz frekvencia, 30 μ s időtartam, 250-300 μ A amplitúdó, 3 ms késleltetés), mely látható vibrisszmozgásokat váltott ki. Az extracelluláris regisztrációhoz üveg mikroelektrodát (2.5 M NaCl, 10-15 M Ω) használtunk, melyet egy hidraulikus mikromanipulátor segítségével juttatunk a vibrisszális motoros kéreg belsejébe. A kiváltott potenciálokat és a regisztrált sejtaktivitást az azt követő kiértékelésig (pClamp6.0.3. software, Axon Ins.) egy IBM kompatibilis számítógép merevlemezén tároltuk. Az egyenként 50 átfutást tartalmazó regisztrátumokból poststimulus időhisztogramokat (PSTH, jelszélesség: 1.4 ms) készítettünk. A kísérleti adatok ábrázolását és statisztikai analízisét Origin4.1 programmal (Microcal Software) végeztük. Néhány kísérletben - a motoros kérgi sejtaktivitás folyamatos regisztrálása mellett - 1 ill. 2%-os lidokain oldat hatását vizsgáltuk, melyet szűrőpapír segítségével jutattunk az ipszilaterális SI felszínére.

Néhány kísérletben az elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kérget mikroszkópos kontroll alatt leszívtuk egy vízlégszivattyúhoz kapcsolt Pasteur-pipetta segítségével. A kéreg eltávolítását a lehető legnagyobb óvatossággal végeztük.

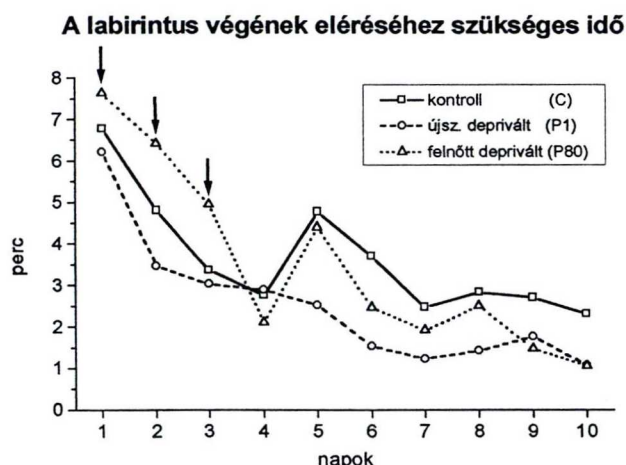
A vizsgált sejtek anatómiai azonosítása céljából a Pinault által leírt módszert alkalmaztuk [143], mely a regisztráló elektródából iontoforetizált neurobiotin (Vector) segítségével lehetővé teszi a juxtacellulárisan elvezetett sejt jelölését. A regisztráló üveg mikroelektrodát 0.5 M K-acetát és 1.5%-os neurobiotin oldat keverékével töltöttük fel, azután az elektródahegyet mikroszkóp alatt letörtük 3 μ m-es külső átmérőre (15-20 M Ω). A stabil juxtacelluláris elvezetés megvalósulása és a sejt elektrofiziológiai tulajdonságainak megállapítása után 2-5 nA katódális árammal (200 ms on-off) iontoforetizáltunk 3-10 percig. Ha a sejt a jelölés alatt a sérülés bármilyen jelét adta, az iontoforézist vagy alacsonyabb árammal vagy a hidraulikus mikromanipulátor finom elmozdítása után folytattuk. Az állatokat 5-8 órás túlélési idő után mély éteres altatás alatt foszfátpufferban oldott paraformaldehid (4%) és glutáraldehid (0.5%) keverékével perfundáltuk. Az agyakból 40 μ m vastag szeletek készültek, majd az antitesttel (Vectrastain, Vector) és a kromogénnel (DAB) való reakció után a jelölődést Ni-intenzifikációval erősítettük meg [1]. Valamennyi sikeresen jelölődött és beazonosított sejt teljes dendritarborizációjáról camera lucida rajzot készítettünk.

V. Eredmények

1. Plaszticitási vizsgálatok a szomatoszenzoros kérgen

1.1. Magatartási kísérletek

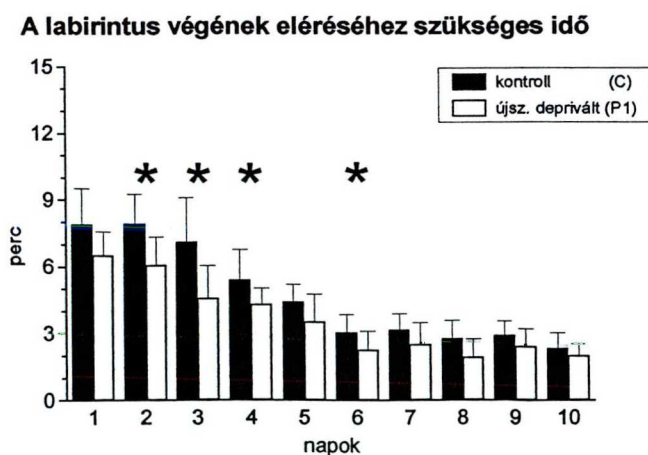
1.1.1. Szomatoszenzoros depriváció



4. ábra

Az állatok futási eredményei: kontroll (C), születéstől nyírtak (P1), felnőtt kortól nyírtak (P80). Mindhárom csoport nőstény állatokból állt. A nyilak a P1 állatok szignifikánsan jobb ($p < 0.05$) futási eredményeit jelölik a P80 csoporthoz képest. (C, $n=12$; P1, $n=13$; P80, $n=13$)

tájékozódási képességéből adódott. Ez annál is inkább nyilvánvaló, mert a kísérlet későbbi



5. ábra

A kontrollok (C) és a születésüktől fogva nyírtak (P1) futási eredményei. Valamennyi állat hím. A csillagokkal jelölt napokon (2, 3, 4, 6) a különbségek szignifikánsak ($p < 0.01$). (C, $n=14$; P1, $n=15$)

Az első kísérletsorozatot nőstény állatokon végeztük. Három állatcsoportunk volt: születéstől kezdve nyírtak (P1); felnőtt korban, a kísérlet kezdetétől nyírtak (P80); kontroll állatok (C). Az első három nap futási eredményei alapján a P1 csoport tagjai szignifikánsan jobbak voltak a P80 csoport állatainál (4. ábra).

Mivel a kísérlet elején a tanulás szerepéről még nem beszélhettünk, ezért nagyon valószínűsíthető, hogy az eltérés a P80 csoport gyengébb

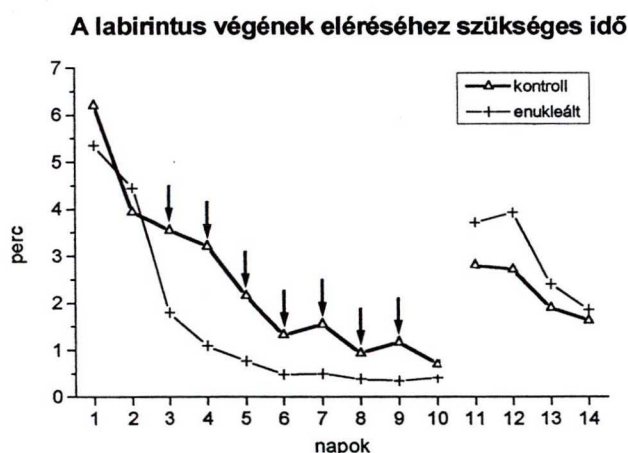
tájékozódási képességéből adódott. Ez annál is inkább nyilvánvaló, mert a kísérlet későbbi szakaszában, ahol a tanulásnak jutott a döntő szerep, a különbségek eltűntek. A futási idő az utolsó pár napon mindhárom csoportban 1-3 perc között volt (4. ábra). A P1 csoport tagjai szinte minden futási napon jobban szerepeltek a C csoportnál, az első három napon a futási eredmények közötti különbségek pedig szignifikánsak voltak (nyilak, $p < 0.05$).

Második kísérletsorozatunkat hím állatokon

(P1 és C) hajtottuk végre. A P1 állatok minden egyes futáskor jobban szerepeltek a C állatoknál (5. ábra). Szignifikáns különbség azonban itt is csak a kísérletsorozat első felében volt észlelhető (csillagok, $p < 0.01$). Összehasonlítva a két kísérletsorozat eredményeit, az első 2-3 kísérleti napon a hímek a nőstényekhez viszonyítva hosszabb időt töltöttek a labirintusban. Ez valószínűleg a hímek aktívabb felderítő viselkedésével és nagyobb defekációs kényszerével állt összefüggésben. Teljesítményük ezért csak a negyedik napon kezdett javulni.

1.1.2. Vizuális denerváció

A neonatális enukleáció mind a szomatoszenzoros [178,180] mind a halló rendszer [111,150] fiziológiailag és anatómiailag is kimutatható kiterjedését okozza a látórendszer



6. ábra

A kontroll és az enukleált állatok labirintusbeli teljesítményei. A nyíllal jelölt napokon az enukleált állatok szignifikánsan jobbak voltak a kontrolloknál. A Mann-Whitney kettes teszt alkalmazásakor a valószínűségi szint 95% volt (kontrollok, $n=23$; enukleáltak, $n=24$). Az egyes napok statisztikai adatai: 3. nap ($P=0.006$); 4. nap ($P=0.003$); 5. nap ($P=0.033$); 6. nap ($P=0.001$); 7. nap ($P=0.005$); 8. és 9. nap ($P=0.001$). A 10. nap futtatásai után a vibrisszákat lenyírtuk mindkét állatcsoportnál. Az utolsó 4

rovására. Magatartási kísérletünkben a neonatális enukleáció folytán a központi idegrendszerben létrejött változások hatását teszteltük az állatok orientációs tevékenységére. Az állatok futási teljesítményei a tanulással járó tipikus változást mutatták: a cél elérésének ideje folyamatosan csökkent a teszt napok emelkedő számával (6. ábra).

Figyelemre méltó a vak állatok teljesítménye, mely majdnem minden napon szignifikánsan jobb volt, mint a kontrolloké (6. ábra, nyilak). A 10. nap után mindkét állatcsoporton szomatoszenzoros deprivációt

hajtottunk végre: az állatok bajszát maradéktalanul eltávolítottuk. A kísérletek azt mutatták, hogy a korábban jól futó vak állatok eredménye a kontroll állatok teljesítménye alá csökkent. Ezek a különbségek a további kísérleti napok mindegyikén megnyilvánultak, de nem voltak szignifikánsak (6. ábra).

1.2. Elektrofiziológiai kísérletek

A vak állatok lényegesen jobb labirintusbeli teljesítménye, mely mindkét állatcsoport

1. táblázat

Néhány barrelsejt receptív mezőjének változása enukleáció hatására.

Barrel / Csoport	A3	C1 [*]	E3 [*]
Kontroll	1.6 ± 0.69 n=10	1.75 ± 0.70 n=8	2.0 ± 0.75 n=8
Enukleált	1.33 ± 0.50 n=9	2.55 ± 0.72 n=9	2.87 ± 0.83 n=8
	p>0.05	p<0.05	p<0.05

n: a sejtek száma a tanulmányozott barrelekben, melyek receptív mezőjét vizsgáltuk. *: barrelek, melyek receptív mezője szignifikánsan megnövekedett az enukleált állatokban.

bajuszszőreinek levágása után megszűnt, arra készített, hogy az egyes állatcsoportok barrellégében elektrofiziológiai vizsgálatokat folytassunk. Egy korábbi munkában már leírtak a látókéregben bajuszszőr-ingerlésre válaszoló sejteket enukleált állatokban [178]. Ugyanakkor az irodalomból

hiányzott annak a változásnak a leírása, melyet a barrellég kiváltott aktivitással rendelkező sejteinek tulajdonságaiban az enukleáció idézhet elő. A kontroll állatokban egy

sejt általában csak egy (esetleg két)

szőr hajlításával volt ingerületbe

hozható, bár a vizsgált E3 barrel

receptív mezője kontroll állatokban

is kissé nagyobb volt a vizsgált A3-

hoz és C1-hez képest (1. táblázat).

Vizsgálataink szerint az enukleált

állatoknál a C1 és az E3 barrelekben

lévő sejtek receptív mezője

szignifikánsan nagyobb lett, míg az

A3 barrel receptív mezője kissé

csökkent a kontrolléhoz képest

(1. táblázat). A kísérletek során

megvizsgáltuk a mindhárom

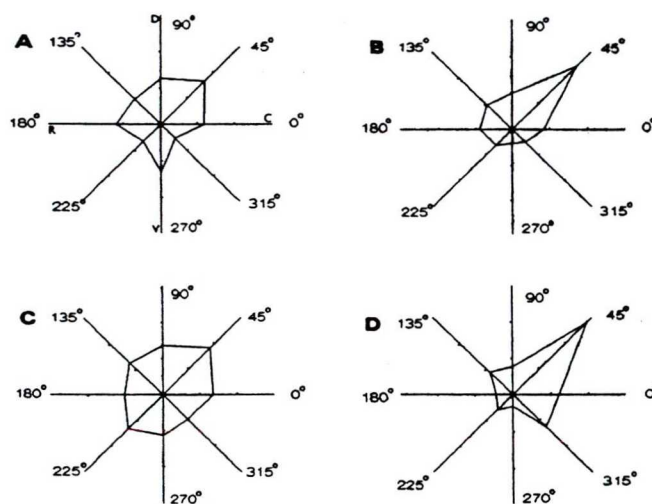
barrelben elhelyezkedő sejtek

irányszelektivitását is. A C1 és az E3 barrelsejtek e tulajdonságában egyik állatcsoportnál

sem észleltünk lényeges különbséget. Ezzel szemben, az A3 barrel sejteinek

irányérzékenysége a bajuszszőr hátrafelé és felfelé, azaz 45 fokos irányban történő

elmozdítására megnőtt (7. ábra).



7. ábra

A regisztrált sejtek irányselektivitásának polárdiagramjai két kontroll és két enukleált állat A3-as barreljében. Poststimulus időhisztogramokat (PSTH, jelszélesség: 1 ms) készítettünk a regisztrált kiváltott aktivitásból. A sejt irányselektivitásának megállapítása során a vibrissát 8 különböző irányba hajlítottuk, azaz 45 fokként emelkedően. Az origótól való távolság akciós potenciál/inger értéket jelent. A, C: kontroll; B, D: enukleált. C, caudalis; R, rostralis; D, dorsalis; V, ventralis.

1.3. Farmakológiai vizsgálatok

2. táblázat

Acetilkinolin és muszkarinos agonistái „on” és „off” válaszokra gyakorolt hatása "preferált" irányba történő ingerlés során.

On	Off	Százalék (%)
+	+	49
+	0	7
+	-	9
0	-	1
-	-	10
0	0	22
0	+ ^a	1
+/- ^b	0	1
Összesen:		100

A drogapplikáció után legalább 4 percen át egy (néhány esetben kettő) válaszkomponens: megnőtt +; lecsökkent -; nem történt változás (vagy a változás rövidebb volt 4 percnél) 0. Kivétel (10. ábra), melynél az „off” válasz valamennyi komponense megnőtt az applikáció után ^a; kivétel (11. ábra), melynél az „on” válasz két komponense megváltozott (megnőtt ill. lecsökkent) az applikáció után ^b.

A válaszok latenciája elektromos ingerlésre kivétel nélkül rövid volt (~10 ms). Mechanikus ingerlés során természetesen figyelembe kell venni azt, hogy az elmozdulás trapéz alakú, melynek felfutása 30 ms alatt történik meg. Ezáltal az általában 2-4 akciós potenciálból álló "on" válasz végleges latenciája 19-29 ms. Főképpen a C2 és C3 barrelek sejtjeit vizsgáltuk, mert ezen sejtek válaszainak tulajdonságai a leginkább ismertek [177]. Vizsgálataink szerint az ACh és muszkarinos agonistái, valamint antagonistái különbözőképpen

3. táblázat

Barrelkérgi sejtek válaszainak kolinerg hatásra történő változása nagyban függ a választ kiváltó inger paramétereitől (preferált, nem-preferált voltától).

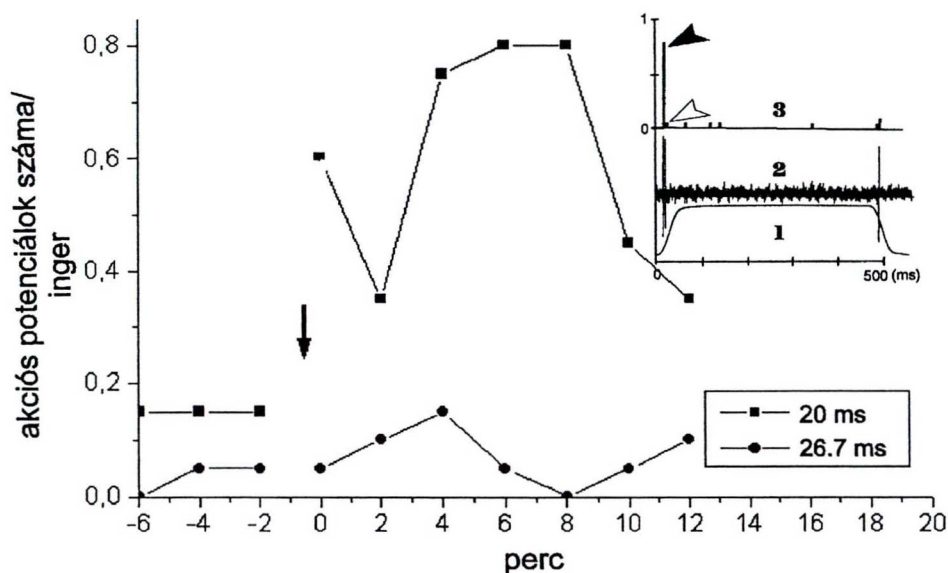
Vibrisszaingerlés	Sejt #4		Sejt #13		Sejt #16	
	O	Off	On	Off	On	Off
Preferált irány	n ↑↓	↑	↑	↑	0	↓
Nem preferált irány	↓	↓	↑	↑	0	↑

Három sejt „on” és „off” válaszainak változása a drog (ACh, sejt #4; carbachol, sejt #13; scopolamin, #16) applikációja után, megfelelő szőr preferált és nem preferált irányba történő elhajlítása során. ↑: valamely válaszkomponens megnőtt; ↓: valamely válaszkomponens lecsökkent a drogapplikáció után. 0: nem volt változás a különböző válaszkomponensekben.

módosították a barrelkérgi sejtek "on" és/vagy "off" válaszait (2. táblázat). A vizsgálatok egyik fő eredménye az volt, hogy az "on" és "off" válaszokban az ACh hatására bekövetkező változás (növekedés ill. csökkenés) nagyban függ az ingerlés paramétereitől.

Már a korai munkák felhívták a figyelmet arra, hogy a kolinerg moduláció különösen jelentős a szomatoszenzoros kéreg működésében. Ezek a korai kísérletek azonban két szempontból különösen nehezen értékelhetők: sem az ingerlés nem volt specifikus (elektromos ill. a láb bőrének mechanikus ingerlése), sem pedig a kiváltott jelek nem tekinthetők annak, hiszen szummált kérgi tevékenység változását vizsgálták [148,193,120,183]. Az intézetünkben kifejlesztett elektromágneses Mechanostim ingerlő a patkány bajuszszőreinek adekvát és minden paraméterét tekintve jól beállítható ingerlését biztosította. A patkány barrelkérgén 81 sejtet

Korábbi munkánkból ismert, hogy a C3-as barrel sejtjeinek preferált ingere a C3-as bajuszszőr nyugalmi helyzetéből hátra-felfelé, 45 fokos irányba történő elhajlítása [177]. Ha

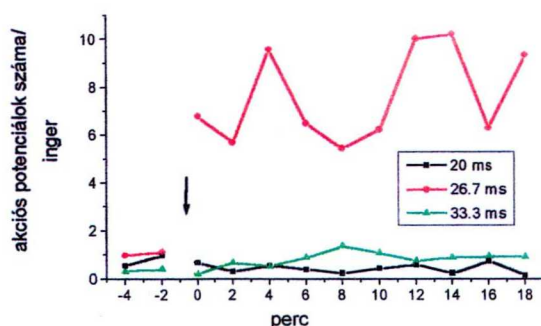


8. ábra

ACh hatása az „on” válasz 20 ms latenciájú komponensére. A 26.7 ms latenciájú válaszkomponens változatlan maradt. Az ordinátán az „on” ill. „off” válaszok értékei (akciós potenciálok/inger a megfelelő PSTH-ből) szerepelnek. Az abszcissa az egyes regisztrátumok idejét mutatja a drog applikációjához viszonyítva (nyíl). A 0 percnél az applikáció utáni első regisztrátum szerepel (a 9-12 ábráknál ugyanígy). Inset: „on” és „off” válaszok (2) trapéz alakú vibrisszaingerlésre. A bajuszszőr elmozdításának időtartama 500 ms volt (1). A tömör nyílhegy a PSTH-ban (3) arra a válaszkomponensre mutat, amelyik megnőtt az applikáció után; az üres nyílhegy a válasz másik (26.7 ms latenciájú) komponensét mutatja, mely változatlan maradt. A PSTH ordinátáján az akciós potenciálok/inger érték szerepel. Az insetben ábrázolt PSTH a 6. percbeli sejtaktivitást mutatja ACh applikáció után.

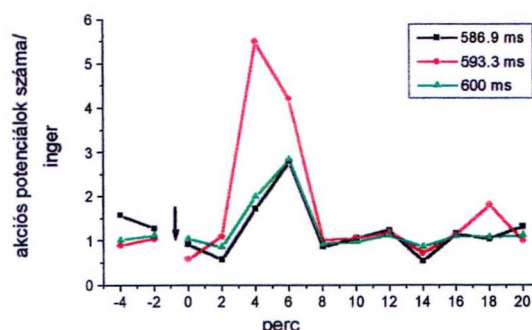
a C3-as bajuszszőrt a preferált irányba hajlítottuk, a tanulmányozott válaszok, összehasonlítva a nem-preferált irányba történő ingerlésre adott válaszokkal, a drogapplikáció után az esetek több, mint felében más változást eredményeztek az „on” és „off” válaszokban. A 3. táblázat három példát mutat a jelenségre. A carbachol applikációja után a 13-as sejt mindkét válasza az ingerlés irányától függetlenül megnőtt. Ugyanakkor a vizsgált válaszok többségében (3. táblázat, 4-es és 16-os sejt) a válaszok változása a drogapplikáció után nagyban függött a vibrisszaingerlés irányától. Még részletesebb és precízebb információt nyertünk a preferált irányba történő ingerléssel kiváltott válaszok különböző latenciakomponenseiben bekövetkezett változások analízisével. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy az applikált drogok az „on” és „off” válaszoknak csak egy komponensét módosították. A 8. ábra azt mutatja, hogy az ACh applikációja előtti nagyon kicsi kiváltott válasz az injekció után megnő. A két latenciakomponensből álló válasznak csak az egyik komponense változott meg, míg a másik (26.7 ms-os latenciájú) változatlan

maradt. Az esetek 67%-ában (2. táblázat) az ACh és muszkarinos agonistái megnövelték az "on" és/vagy "off" válaszok valamely komponensét. A 9. ábra az acetil-L-carnitin hatását mutatja. Az applikáció után az "on" válasz második komponense (26.7 ms latencia) az eredeti érték 6-8-szorosára növekedett meg, míg az első és a harmadik komponens változatlan maradt. A legtöbb kísérletben azt tapasztaltuk, hogy acetilkolin és muszkarinos agonistái hatására a korábban nagyon gyenge választ produkáló sejtek preferált irányba történő ingerléssel kiváltott aktivitása megnőtt. A növekedés azonban a 2-4 latenciakomponensből álló "on" és/vagy "off" válaszoknak csak az egyik komponensénél történik meg (8., 9. ábrák). A scopolamin rendszerint csak a



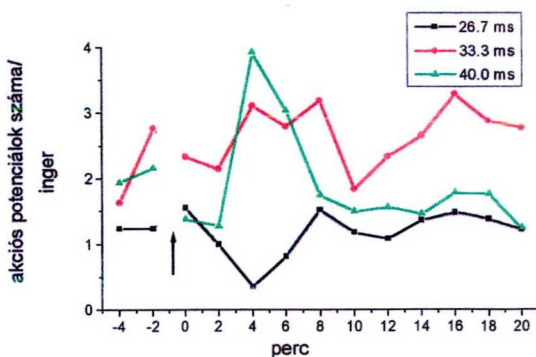
9. ábra

Az acetil-L-carnitin a három különböző latenciakomponensből álló válasz középső tagjának aktivitását növelte meg az eredeti érték 6-8-szorosára, a regisztrálás teljes időtartamára. A nyíl a drogapplikációt mutatja.



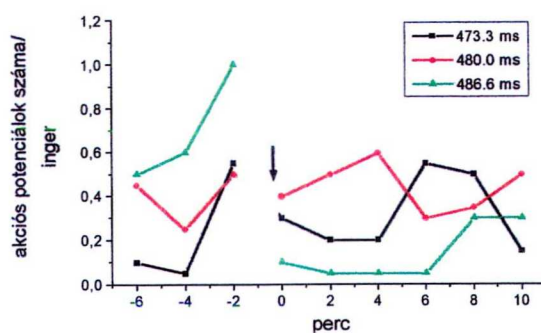
10. ábra

A carbachol injekció az „on” válasz valamennyi komponensét megnövelte. A nyíl a drogapplikációt mutatja.



11. ábra

Az „on” válasz legrövidebb latenciakomponense csökkent, míg a leghosszabb latenciakomponens megnőtt a nem szelektív kolinerg agonista, carbachol alkalmazása után 4 perccel. A középső (33.3 ms) latenciakomponens nem változott lényegesen. Ez volt az egyetlen eset, amikor egy „on” válasz minden latenciakomponense megváltozott. A nyíl a drogapplikációt mutatja.



12. ábra

A scopolamin gátolta az „off” válasz leggyorsabb (473.3 ms) latenciakomponensét az applikáció utáni 6 percben. A nyíl a drogapplikációt mutatja.

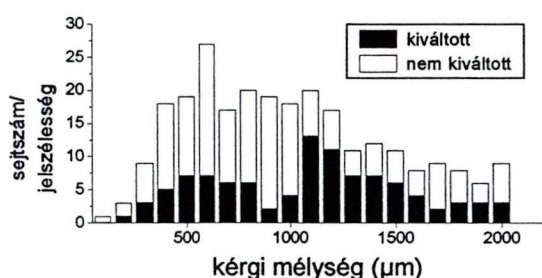
válasz egy komponensét csökkentette, a háttéraktivitás változása nélkül (12. ábra). Két esetben azonban előfordult, hogy a carbachol ugyanazon sejt "on" és "off" válaszainak minden latenciakomponensét azonos (10. ábra) ill. ellentétes (11. ábra) módon változtatta meg.

2. Motoros kérgi vizsgálatok

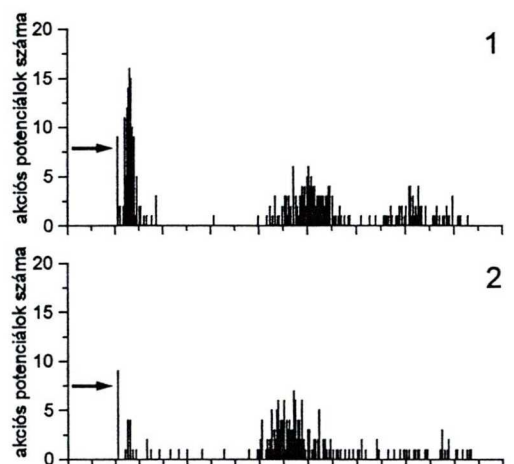
2.1. Szomatoszenzoros aktivitás a motoros kérgen

A facialis ideg átvágása után percekkel új, alternatív reprezentációs térkép (ipszilaterális

A

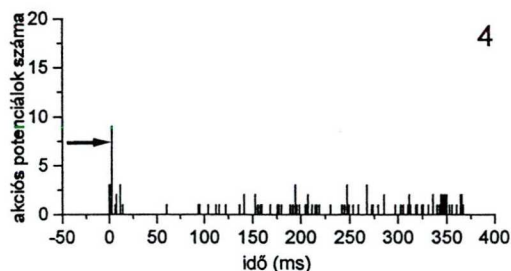
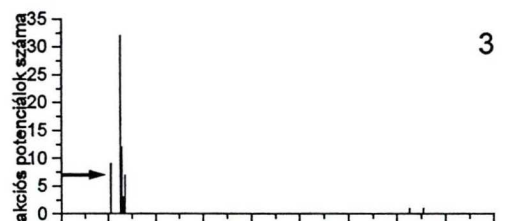


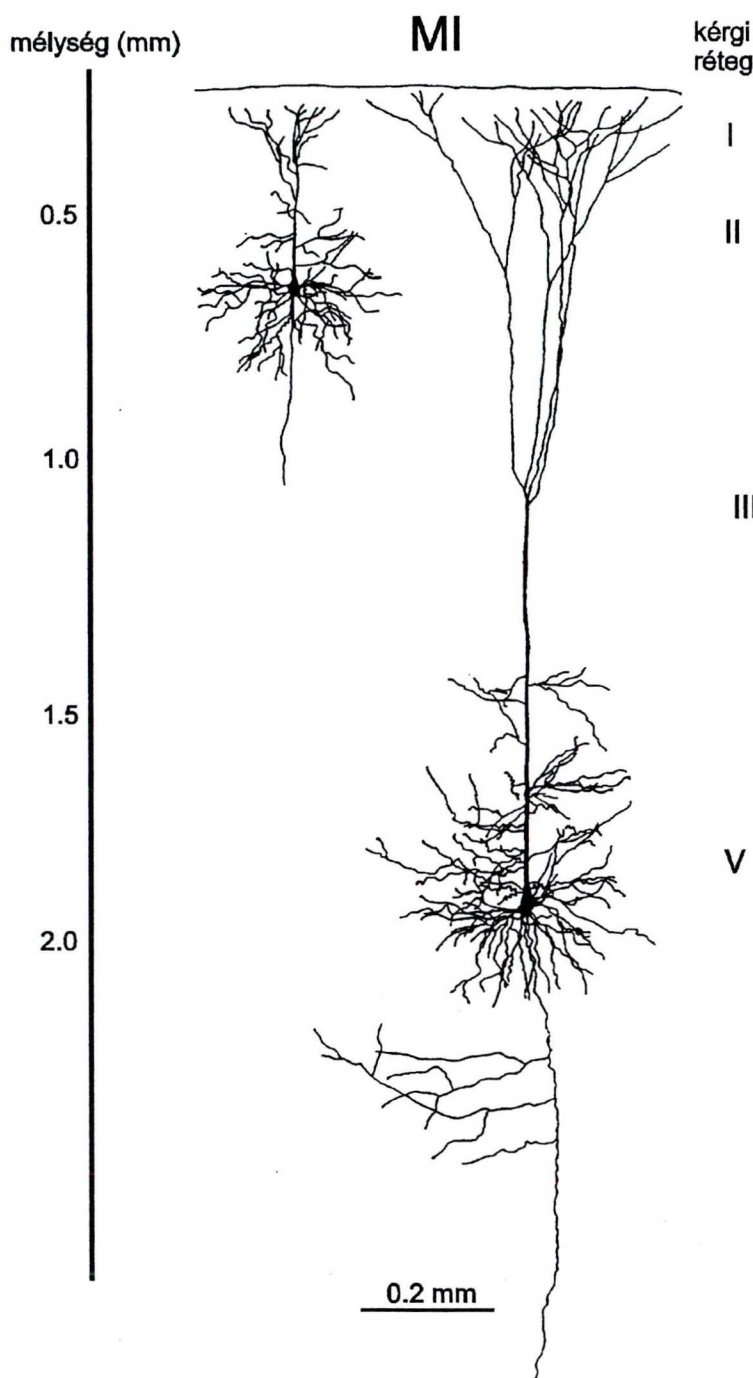
B



13. ábra

A kiváltott aktivitást mutató sejtek kérgi eloszlása a motoros kérgben és tipikus aktivitásmintázatuk perifériás trigeminalis ingerlésre. **A:** Valamennyi regisztrált sejt lamináris eloszlását a fehér oszlopok mutatják. A kiváltott aktivitással rendelkező sejtek (fekete oszlopok) kérgi eloszlása két csúcsot mutat 550 és 1100 μm -nél (jelszélesség: 100 μm). **B:** Különböző sejtek PSTH-jai: (1) a válaszok különbözősége ellenére az ingerlés utáni 400 ms-os időszakban több aktivitásperiódus figyelhető meg, melyek egymástól gátolt periódusokkal elválasztottak. Az első válaszperiódus rövid latenciájú (8-12 ms) és kb. 30 ms-ig tart, melyet egy gátolt periódus követ 150 ms-on át. A második válaszperiódus 175-200 ms körül kezdődik, és 50-100 ms-ig tart, melyet szintén egy gátolt periódus követ 75-100 ms-on át. További aktivitásperiódusok is előfordultak az ingerlés után 275 és 350 ms-mal. Ez volt a legjellemzőbb válaszmintázat (81%). (2) A kiváltott válasz e típusában (14%) a vibrissaingerlés azonos vagy nagyobb aktivitást eredményezett a második válaszperiódusban, mint az első, gyors periódusban. (3) A trigeminalis ingerlésre adott válasz e típusában csak az első válaszperiódus látható, mely azonban nagyon intenzíven jelentkezik. (4) Néhány sejt nagyon alacsony kiváltott aktivitást mutatott mind a rövid, mind a hosszú latenciájú válaszkomponensekben. Az utolsó két választípus ritkán fordult elő (5%). A nyíl az ingerlési artefaktumot mutatja. Abszcissa: időtengely (jelszélesség: 1.4 ms); ordináta: az adott jelszélességre eső akciós potenciálok száma.





14. ábra

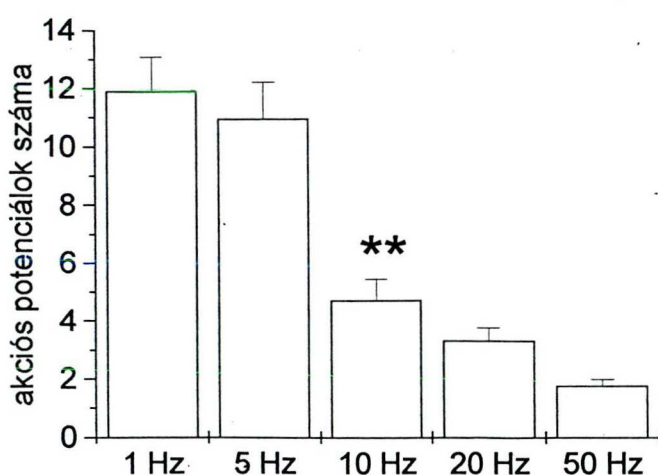
Két neurobiotinnal jelölt sejt camera lucida rajza, melyek az előzetes elektrofiziológiai vizsgálat során aktiválhatók voltak a perifériás ingerlésre. A PSTH-ok által mutatott különbségek nem voltak rétegspecifikusak, azaz nem volt kapcsolat a kiváltott aktivitás tulajdonságai és a lamináris eloszlás között. Kalibrációs jel: 0.2 mm.

vibrisszazmozgás) nyilvánul meg a defferentált kérgi terület elektromos ingerlése során [179]. Ily rövid idő alatt csak meglévő szinapszisok módosulása történhet meg. A jelenség időviszonyai ugyanakkor azt sugallják, hogy működik egy szenzoros feedback, mely informálja a motoros kérget efferensének perifériás sérüléséről. A szomatoszenzoros ipsilaterális vibrisszazmozgások kiválthatók nemcsak az efferens ág (facialis ideg), hanem az afferens ág (infraorbitalis ideg) átvágásával is (Toldi J. nem publikált megfigyelése). Itt ismertetésre kerülő kísérleteinkben tisztázni próbáltuk a motoros kérgen jelenlévő szomatoszenzoros információ eredetét, jellemzőit s esetleges szerepét a fent említett jelenségben. Mechanikus bajuszzőr és elektromos vibrisszapad-ingerlés során 275 sejtet izoláltunk a motoros kéreg bajuszrepresentációs területén, melyet kiváltott potenciálok előzetes térképezése alapján

határoztunk meg. A sejtek mélységi eloszlása megegyezést mutatott a patkány agykérgén korábban végzett vizsgálatok adataival (13. ábra A) [210]. Egy regisztrált sejtet akkor tekintettünk a perifériás ingerlésre aktiválhatónak, ha aktivitása elérte a 3 akciós

potenciál/jelszélesség értéket az ingerlés utáni 400 ms-os időszak bármely részén. Ez az érték messze felülmúlta a regisztrált sejtek spontán aktivitását. Ezek alapján 105 motoros kérgi sejt (38%) mutatott szomatoszenzoros ingerlésre kiváltott aktivitást. A kiváltott aktivitást mutató sejtek mélységbeli eloszlásának két csúcsa 550 és 1100 μm -nél volt megállapítható (13. ábra, A). Szinte minden esetben volt a kiváltott válasznak rövid latenciájú komponense (<30 ms, első aktivitásperiódus, 13. ábra B1, 3), de több esetben 200 ms környékén is volt értékelhető aktivitás (második aktivitásperiódus, ábra B1-2). Az első aktivitásperiódus átlagos latenciája $11.21(\pm 3.09)$ ms volt. Összefüggést nem találtunk a válaszok nagysága ill. latenciája és a sejtek kéregbeli lokalizációja között. A kb. 200 ms-nál kezdődő második aktivitásperiódus 14 sejt esetében foglalt magába az első válaszperiódussal azonos vagy annál nagyobb aktivitást (13. ábra, B 2). Néhány sejtnél további aktivitásperiódusok voltak megfigyelhetők 300 ms környékén (13. ábra, B 1-2). A csúcsok nagysága a különböző aktivitásperiódusokban egymástól függetlenül változott. A 13. B 3 ábra a kiváltott aktivitással rendelkező sejtek egy harmadik típusát mutatja, mely a lokalizáció szerint egy II. rétegbeli piramissejtnak bizonyult (14. és 18. ábra). Néhány sejtnél nagyon gyenge első aktivitásperiódust találtunk, melyet a hosszabb latenciáknál (13 ábra, B3) intenzívebb aktivitás követett. Ez az aktivitás egy V. rétegbeli piramissejttől származott (14. ábra).

A motoros kérgi szomatoszenzoros kiváltott aktivitást mutató sejtek tulajdonságainak elemzésénél fontosnak tartottuk a frekvenciafüggés vizsgálatát, ui. ez utalhat arra az útra, (pl. közbeiktatott szinapszisok száma), melyen a kiváltott aktivitás elérte



15. ábra

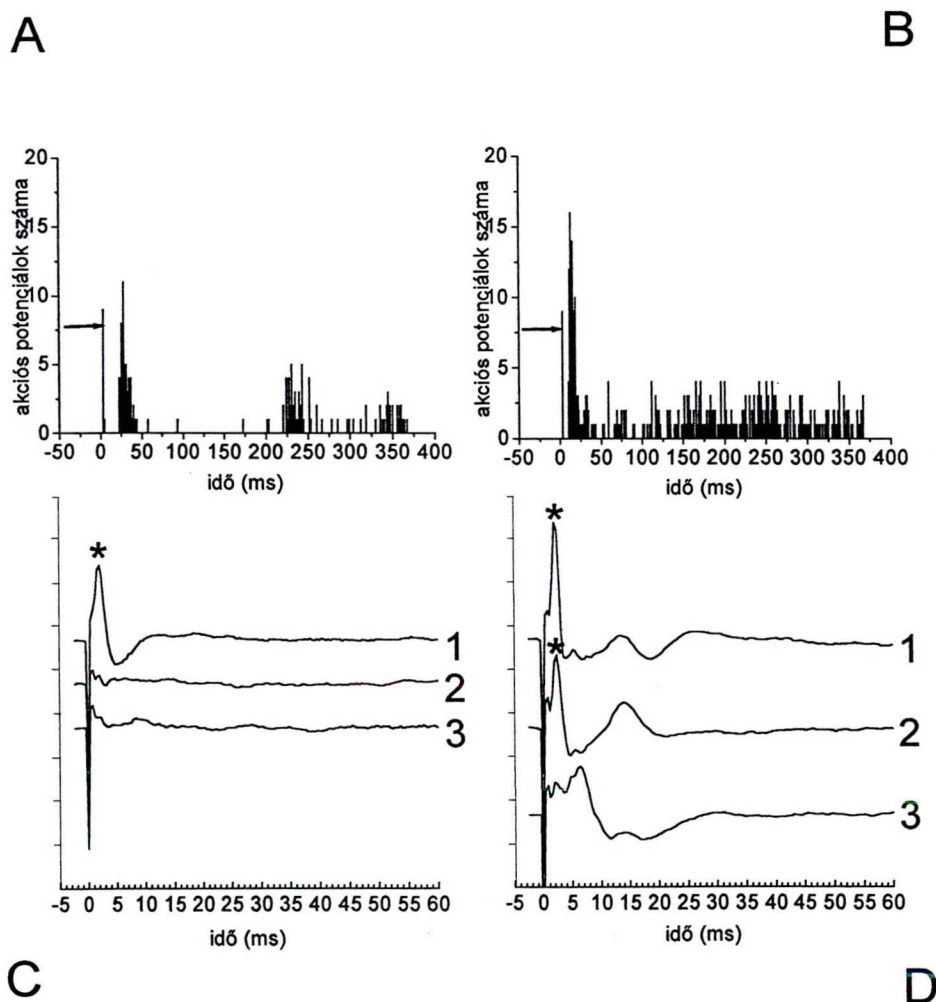
A kiváltott válaszok frekvencia-függése különböző frekvenciájú elektromos vibrisszapad-ingerlésre. A válaszadási képesség ≥ 10 Hz-nél szignifikáns csökkenést mutatott ($n=16$). Az abszcisszán a különböző sejtek első válaszkomponensének átlagolt értékei szerepelnek.

a motoros kérget. Ezen frekvenciafüggési vizsgálatainknál a kiváltott válaszok legkorábbi válaszkomponensének változását vettük alapul. 16 sejt esetében teszteltük a korai válaszkomponens változását magasabb ingerlési frekvenciáknál: 1, 5, 10, 20 és 50 Hz-es ingerléssel (15. ábra). Az aktivitás maximális értéke az első válaszperiódusban

növekvő frekvenciákkal a következőképpen változott: $11,9 \pm 5.30$ (1 Hz), 10.94 ± 5.09 (5 Hz), 4.69 ± 3.07 (10 Hz), 3.31 ± 1.65 (20 Hz) és 1.75 ± 0.5 (50 Hz). A 10 Hz-es ingerlésnél a rövid latenciájú válaszok maximális értékeinek átlaga szignifikáns csökkenést mutatott az 1 Hz-es ingerlés átlagához képest (student T teszt két populációra: $p=2.89E-5$, $t=4.82$).

2.1.1. A talamikus magvak szerepe a motoros kérgi kiváltott aktivitás közvetítésében

A motoros kéreg fő talamikus bemenete a ventrolateralis magból (VL) származik [52,53],



16. ábra

Sejtaktivitás a talamikus magvakból (A: VL, B: Po) elektromos vibrisszapad-ingerlésre és kérgi kiváltott potenciálok talamikus ingerlésére (C: VL-ingerlés, D: Po-ingerlés). A: Kiváltott aktivitást mutató sejt a VL-ben. Az első aktivitásperiódus latenciája hosszabb annál, amelyet a kérgi válaszok esetében megállapítottunk (11.21 ms). B: Kiváltott aktivitást mutató sejt a Po-ban. C: VL-ingerlésre kapott kiváltott potenciálok (50 átfutás átlaga) a vibrisszális motoros kérgen (1), a barrellkérgen (2) és az elsődleges szomatoszenzoros kéreg lábrégióján. (3). D: Po-ingerlésre kapott kiváltott potenciálok (50 átfutás átlaga) a barrellkérgen (1), az elsődleges szomatoszenzoros kéreg lábrégióján (2) és a vibrisszális motoros kérgen (3). Feszültség-kalibráció a C és D ábrarészben: $100 \mu V/div$ ízió.

így nagyon is elképzelhető, hogy részt vesz a rövid latenciájú szomatoszenzoros aktivitás közvetítésében (16. ábra A). E lehetőséget tesztelve vizsgáltuk a VL aktivációját elektromos vibrisszapad-ingerlésre. A regisztrált sejtek 85%-ában találtunk kiváltott aktivitást, azonban ezen válaszok átlagos latenciája meglehetősen hosszú: 35.1 ms volt.

A rövid latenciájú szomatoszenzorosan kiváltott motoros kérgi válasz másik lehetséges talamikus forrása a posterior mag (Po) lehet, mert ez a mag közvetlen trigeminalis bemenetet kap a nucleus principalisból és a subnucleus interpolarisból [40]. A közelmúltban közvetlen projekciót írtak le a Po-ból a vibrisszális motoros kéregbe [131]. E kérdést vizsgálva a vibrisszapad elektromos ingerlése során a Po-ban kiváltott aktivitással rendelkező sejteket gyűjtöttünk. A sejtek többsége csak spontán aktivitást mutatott, míg más sejtek a test azon részeinek ingerlésére válaszoltak, melyeket nem a trigeminalis rendszer idegez be. A regisztrált sejteknek csak 20%-a volt aktiválható vibrisszapad-ingerlésre. A válaszok átlagos latenciáját 14.12 ms-osnak találtuk (16 ábra B).

Más kísérletekben ezen VL, Po talamikus magvakat ingereltük, és a barrelkéregnek, az SI lábrégiójának, valamint a vibrisszális motoros kéregnek az aktivációját vizsgáltuk. Ezekkel a vizsgálatainkkal is esetleges közvetítő szerepüket teszteltük, hiszen a magvak ingerlése és a kiváltott aktivitások kérgi elvezetése jelzi, hogy az egyes magvak a vizsgált kérgi területre milyen mértékben és mekkora latenciával közvetítenek ingerületet. A VL ingerlés nagy amplitúdójú, 2.12 ms latenciájú válaszokat váltott ki az MI-ben (16. ábra C 1, csillag), míg kiváltott válaszokat nem találtunk az elsődleges szomatoszenzoros kérgen (16. ábra C 2-3). A Po-ingerléssel kiváltott aktivitás a szomatoszenzoros és motoros kéreg nagy területein volt megfigyelhető. A Po-aktivációra a legnagyobb amplitúdójú és legrövidebb latenciájú válaszokat a barrelkérgen találtuk (16. ábra D 1), ennél valamivel kisebb aktiváció volt megfigyelhető az SI lábrégiójában (16. ábra D 2), míg alig volt aktivitás megfigyelhető a vibrisszális MI-n (16. ábra D 3).

2.1.2. Az elsődleges szomatoszenzoros kéreg szerepe a motoros kérgi szomatoszenzoros kiváltott aktivitás közvetítésében

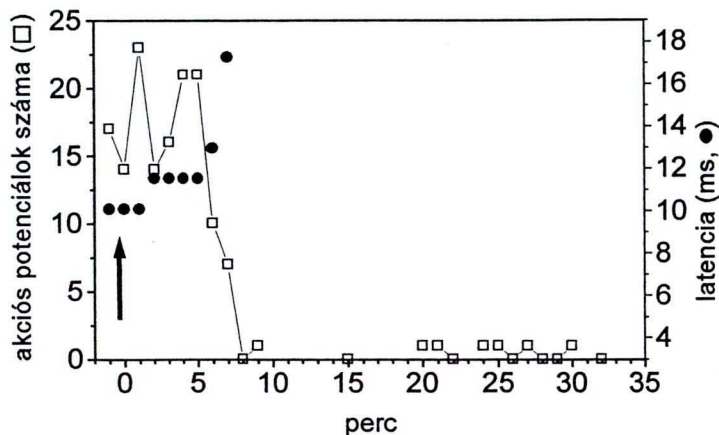
Talamikus kísérleteink alapján a motoros kérgen regisztrálható rövid latenciájú szomatoszenzoros információ eredetét nem tudtuk kielégítően megmagyarázni. Ezért a szomatoszenzoros kéreg esetleges közvetítő szerepét kezdtük vizsgálni.

Öt kísérletben vizsgáltuk a szomatoszenzoros kéreg felszínére helyezett 1 ill. 2%-os lidokain oldat hatását a motoros kérgi kiváltott sejtaktivitásra. Az applikáció az elvezetéssel megegyező oldalon lévő szomatoszenzoros kéregre történt. A kiváltott válaszok a

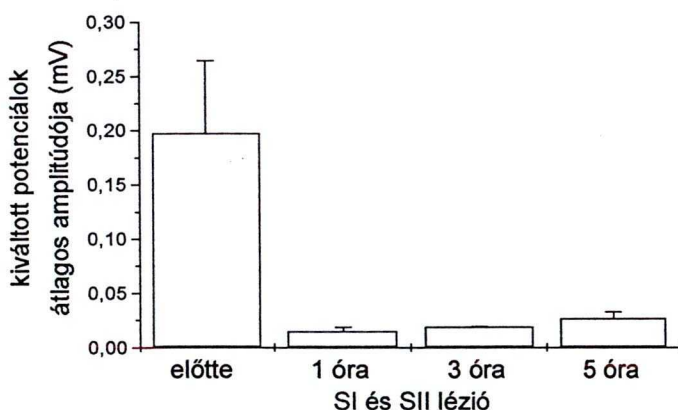
drogapplikáció után pár perces latenciával megváltoztak: 4 esetben csökkentek (17. A ábra), míg 1 esetben növekedtek. Valamennyi esetben a válaszok nagyságának változásával

párhuzamosan megfigyelhető volt a latencia növekedése (17. A ábra).

A



B



17. ábra

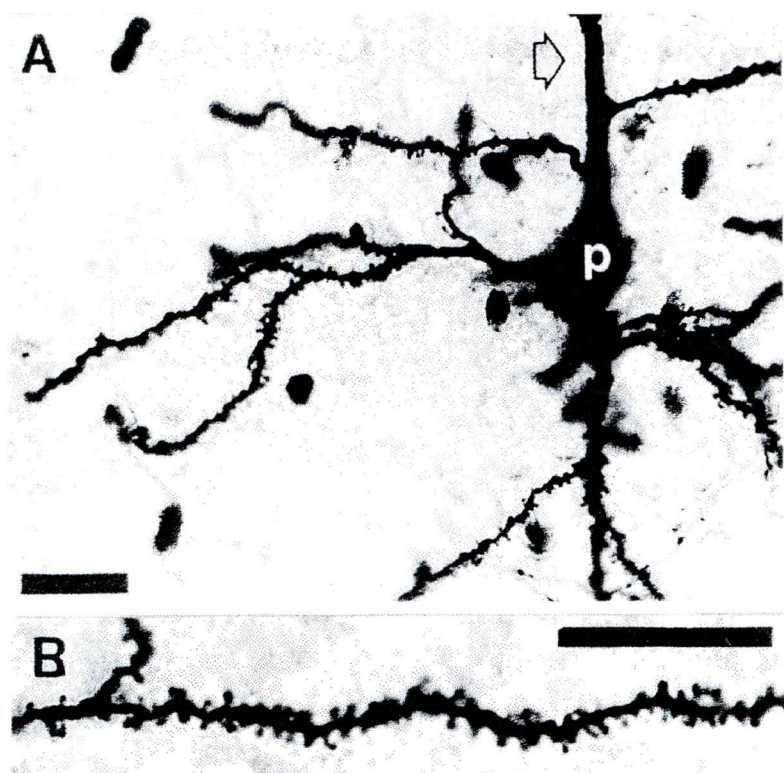
A: Az azonos oldali SI-re applikált lidokain oldat hatása a motoros kérgi kiváltott sejtaktivitásra, folyamatos vibrisszapad-ingerlés mellett. A lidokain applikációja után az első válaszperiódus latenciája azonnal nőni kezdett, majd az aktivitás 5-8 perccel később megszűnt. Nyíl mutatja a drogapplikációt (0 perc). **B:** Vibrisszális motoros kérgi felszíni kiváltott potenciálok az elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kéreg (SI, SII) léziója előtt és után. Az oszlopok a kiváltott potenciálok amplitúdójának 50 átfutásból nyert átlagai.

Négy állatnál mind az elsődleges, mind a másodlagos szomatoszenzoros kérget eltávolítottuk. A motoros kérgi kiváltott potenciálok regisztrálását a lézió után 1, 3 és 5 órával megismételtük. A kérgi lézió akut afiziológias hatásait (depresszió, konvulzív aktivitás) kizárandó, a beavatkozás után többször, hosszabb időn keresztül regisztráltuk a motoros kéreg elektromos tevékenységét. Valamennyi állatnál - az ingerlés milyenségétől függetlenül

- az SI-SII lézió az eredeti töredékére (<10%) csökkentette a motoros kérgi aktivitást (17. B ábra). A lézió után

kiváltott sejtaktivitást nem tudtunk regisztrálni a motoros kérgen.

Öt kiváltott aktivitással rendelkező sejtet jelöltünk meg neurobiotinnal. A fénymikroszkópos analízis a jelölt neuronok piramisajt-voltát igazolták (14. és 18. ábrák). A vibrisszapad-ingerlésre válaszoló sejtek főképp a II./III. rétegben helyezkedtek el, míg a jelölt sejtek közül csak egy volt V. rétegbeli piramisajt.

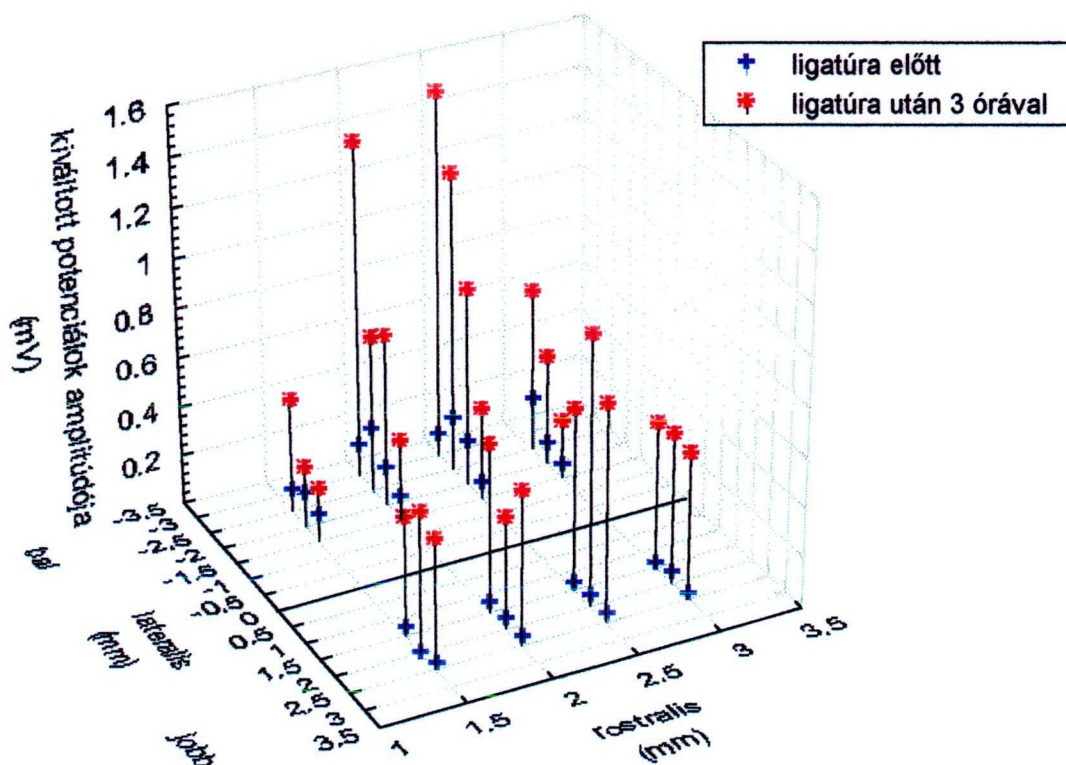


18. ábra

A: Második rétegbeli neurobiotinnal jelölt sejt (a 14. ábrán a felső sejt). A basalis dendrit dendrittüskékkel gazdagon borított. Az üres nyíl mutatja az apicalis dendrit dendrittüske-mentes szakaszát. p: perikaryon. **B:** Basalis dendrit nagyobb nagyításban. Kalibrációs jel: 10 μm .

2.2. Motoros kérgi plaszticitás-vizsgálatok

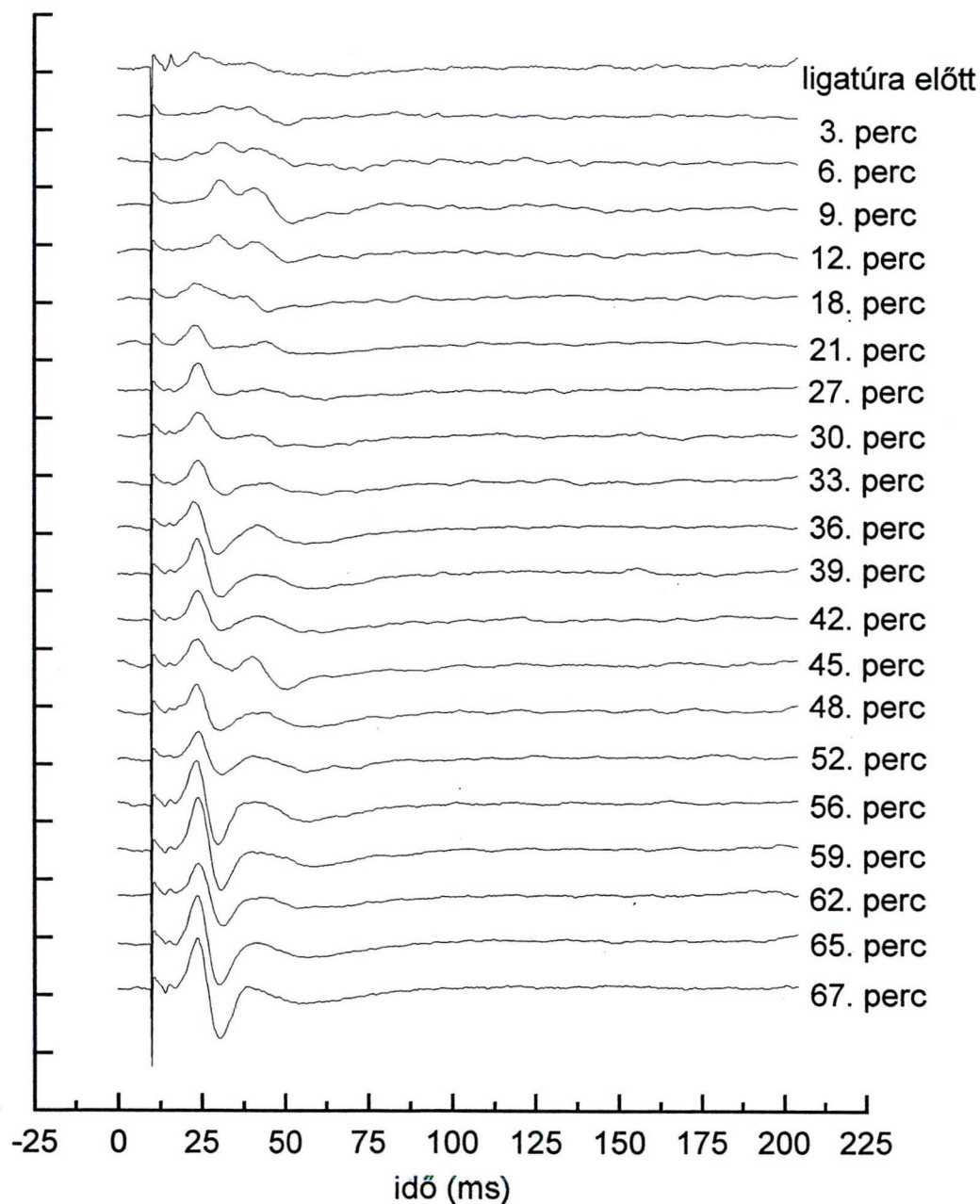
Röviden szeretném érinteni a jelenleg folyó kísérleteket, melyekben a facialis ideg átvágása ill. elkötése során történő gyors, plasztikus kérgi folyamatokat kísérjük figyelemmel. Folyamatos - az idegsérülés oldalával megegyező oldalra helyezett bipoláris elektródokkal történő - elektromos vibrisszapad-ingerlés során mindkétoldali vibrisszális MI felszínéről kiváltott potenciál-térképeket készítünk az idegsérülés előtt, és 3 órával azután. Az ingerlés és elvezetés paraméterei ill. az adatok feldolgozása mindenben megegyezik az Anyag és módszer című fejezet 2.3. pontjában leírtakkal. A 19. ábrán látható, hogy az idegsérülés előtt a trigeminalis ingerléssel kiváltott motoros kérgi aktivitás szigorúan lateralizált, azaz csak az ingerlésre kontralaterális oldalon fordul elő. A facialis ideg sérülése után 3 órával drámai változás történik: a kiváltott potenciálok megjelennek az ipszilaterális MI-n, és nagyságuk többszörösére nő az eredeti oldalon. A 20. ábrán az ipszilaterális kiváltott aktivitás megjelenése látható: kb. 20-30 perccel a denervációt követően megjelennek az ellentétes oldalihoz hasonló kiváltott potenciálok.



19. ábra

Motoros kérgi kiváltott potenciálok térképe trigeminalis ingerlés során. Kék kereszt jelöli a facialis ideg elkötése előtti, a piros csillag a három órával az elkötés utáni állapotot. Az X, Y tengelyek beosztása a mm-ben mért távolságot jelenti a bregmatól, mint nullponttól számítva. A Z tengelyen az egyes regisztráló helyekről elvezetett kiváltott potenciálok átlagainak amplitúdója szerepel mV-ban. (Farkas T. nem publikált megfigyelése.)

A rendkívül érdekes jelenség időbeli lefutásának elemzése, a generálásában részt vevő struktúrák azonosítása, és farmakológiai jellemzése jelenleg folyik.



20. ábra

Az ingerlésre (és az idegsérülésre) ipszilaterálisan megjelenő szomatoszenzoros kiváltott potenciálok időbeli változása a vibrissális motoros kérgen. Az ordinátán egy egység 0.5 mV. (Farkas T. nem publikált megfigyelése.)

VI. Az eredmények megbeszélése

Kísérleteinkben a központi idegrendszer azon válaszait tanulmányoztuk felnőtt állatokon magatartási tesztben és elektrofiziológiai módszerrel, amelyeket fiatalkori szenzoros denerváció vagy depriváció, ill. felnőttkori idegi sérülés okozott. A korai szenzoros depriváció (mindkét oldali vibrisszanyírás) hatására a vizsgált állatok szignifikánsan jobb labirintusbeli teljesítményt értek el intakt társaikhoz képest. Mind a nőstény mind a hím deprivált állatok csoportjai a kísérletsorozat első felében értek el jobb eredményt a kontrollokhoz képest, míg a lényeges különbségek a kísérletsorozat második felére - amikor már inkább a tanulásról ill. a megtanult útvonal visszaidézéséről beszélhetünk- eltűntek. Felnőtt korban közvetlenül a futtatások előtt végzett depriváció lerontja a labirintusbeli orientációs tevékenységet. Más kísérletekből ismert, hogy korai szenzoros depriváció a talamokortikális afferenseknek egy szélesebb projekcióját, nem csak a megfelelő barrelbe történő terminációját okozta [62a]. A nyírt szőröknek megfelelő barrekben elhelyezkedő sejtek receptív mezője megnőtt, irány szelektivitásuk csökkent, s nagyobb spontán aktivitással rendelkeztek. Vizuális diszkriminációs tesztben felnőtt korban, 20 nappal a kísérlet előtt elkezdett vibrisszanyírás a teljesítmények lényeges javulását okozta. Közvetlenül a teszt előtt, felnőtt korban végzett szenzoros depriváció a labirintusbeli teljesítmények romlását okozta, míg a neonatális depriváció a kontroll (teljesen intakt) állatokénál jobb teljesítményt eredményezett [167]. Kísérleti adatainkat a korai szenzoros depriváció által az állatok orientációs teljesítményében megnyilvánuló, más szenzoros rendszerekben indukált kompenzációs mechanizmusokkal (cross-modal hatás) magyaráztuk.

Neonatálisan enukleált állatok felnőtt korban tesztelt labirintusbeli teljesítménye jobb volt intakt társaikénál. A nagyon jól futó vak állatok teljesítménye a kontrolloké alá csökkent mindkét állatcsoport bajuszszőreinek levágása után. Ez a megfigyelés a szomatoszenzoros rendszer kulcsszerepét bizonyítja a megfigyelt cross-modal kompenzációban. Az elektrofiziológiai vizsgálatok sejtszinten mutatták a barrelkérgen azokat a változásokat, amelyeket az újszülöttkori denerváció okozott. A kontroll állatok barrelkérgének C1 és E3 barreljeihez képest az enukleált állatok ezen barreljeinek receptív mezője szignifikánsan nagyobb lett. Egy másik barrel (A3) irány szelektivitása megnőtt a denervált állatokban. Jóllehet nehezen magyarázható, de nagyon valószínű az, hogy a viselkedési szinten megfigyelt kiemelkedő teljesítmény és a barrelkérgi sejtek tulajdonságai között szoros kapcsolat van. A korai szenzoros denerváció (enukleáció) a VPM afferenseinek megjelenését eredményezi a corpus geniculatum lateraleban [14]. Ennek

megfelelően neonatálisan enukleált állatokban az elsődleges és a másodlagos látókérgen szomatoszenzoros aktivációt írtak le autoradiográfiás analízissel [180] és a felszíni kiváltott potenciálok, valamint a kiváltott sejtaktivitás szintjén [178]. Macskában a patkánnyal ellentétben arányait tekintve nem a szomatoszenzoros, hanem a hallórendszer érintett legnagyobb részben a látórendszer cross-modal kompenzációjában. Az enukleált macskák gyrus ectosylvius területén megnő a hangingerre válaszoló sejtek aránya, és finomodik az auditórius szűrés [111,151], mely jelenség az állatok lényegesen jobb hanglokalizációs képességében is megnyilvánul [151]. Denervációs kísérletsorozatunk eredményeit összegezve elmondhatjuk, hogy a neonatális enukleáció kompenzáló mechanizmusokat indít el a szomatoszenzoros rendszerben (cross-modal hatás), mely változások megnyilvánulnak mind az állatok viselkedésében, mind a barrelkéreg sejtjeinek megváltozott tulajdonságaiban (receptív mező, irány szelektivitás).

A kolinerg rendszer szomatoszenzoros információt érintő moduláló szerepe nem kellően ismert [147a]. Az SI működésében a basalis előagyból származó innervációnak fontos szerepe van, mint azt anatómiai [123] és elektrofiziológiai [79,193] munkákban leírták. Korábbi, a szomatoszenzoros kéreg területén végzett farmakológiai kísérletekben többnyire nem specifikus végtagingert alkalmaztak, ill. az erre adott szummált kérgi válaszokat tanulmányozták [148,193,120,183]. Így számos, a kolinerg modulációt érintő finom aspektus maradhatott a háttérben. Kísérleteink előrelépést jelentettek a kutatás ezen területén, hiszen a vibrisszákat adekvát, minden paraméterében jól kontrollálható mechanikus ingerlő segítségével vizsgáltuk, és a kolinerg farmakonokat a kiváltott aktivitással rendelkező sejtek közelébe juttattuk. Farmakológiai kísérleteinkből kiderült, hogy az ACh és muszkarinos agonistái és antagonistái az esetek legnagyobb részében megnövelték a korábban gyenge kiváltott aktivitást. Legfontosabb két megfigyelésünk az volt, hogy (1) a kolinerg farmakonok által okozott aktiváció és/vagy gátlás nagyban függött az érintett neuroncsoport funkcionális állapotától. Az esetek több, mint felében eltérő választ kaptunk a muszkarinos agonisták, ill. antagonisták applikációja során preferált és nem preferált irányú ingerlésre. (2) A kolinerg moduláció rendkívül erős latenciafüggést mutatott: két kivételtől eltekintve a 2-4 különböző latenciájú akciós potenciálból álló "on" és "off" válaszoknak mindig csak egy latenciakomponense változott. Ezen kísérleteink eredményeit összegezve elmondhatjuk, hogy hozzájárulhatnak a kolinerg modulációra vonatkozó kérdésfelvetések pontosításához és a komplex jelenség jobb megértéséhez.

A motoros kéreg vibrisszális régiójában a vibrisszapad elektromos, ill. a vibrisszák mechanikus ingerlésére a regisztrált sejtek harmadánál figyeltünk meg rövid latenciájú (11.21 ms) kiváltott aktivitást. Ez 2-2.5 ms-mal volt hosszabb az elsődleges szomatoszenzoros kérgen tapasztalt latenciánál [9]. A trigeminalis aktivitás két úton juthat el a motoros kéregre: direkt talamikus úton (Po-n, VL-n át) [52,53,131], ill. indirekt, a szomatoszenzoros kéregből származó asszociatív kapcsolatok révén [87,145].

A motoros kéreg fő talamikus bemenete a VL-ből származik [52,69]. Az általunk a VL-ben regisztrált sejtek 80%-ánál találtunk kiváltott aktivitást, de ezen sejtek átlagos latenciája 35.1 ms volt. A Po trigeminalis afferenseket fogad a nucleus principalisból és a subnucleus interpolarisból [40], és a motoros kéregbe is küld afferenseket, mint azt leírták macskában [16], majomban [15] és patkányban [131]. A Po sejtek 20%-ánál volt megfigyelhető válasz a vibrisszapad-ingerlésre, melynek átlagos latenciája a motoros kérgi aktivitásnál egy kissé hosszabb, 14.12 ms volt. A gyors latenciájú motoros kérgi szomatoszenzoros információ jelenlétét nem lehet a Po-ból származó projekciókkal magyarázni: ennek ellentmond a kiváltott aktivitással rendelkező sejtek kis aránya, valamint az aktivitásnak a motoros kérgen megfigyelthez képest nagyobb átlagos latenciája.

A szomatoszenzoros kéreg esetleges szerepét a megfigyelt motoros kérgi válaszok generálásában az előbbi léziójával és lidokain applikációjával teszteltük. Lidokain applikációja után néhány perccel az esetek többségében a kiváltott aktivitás latenciájában eltolódás volt megfigyelhető. Ezzel párhuzamosan volt megfigyelhető az intenzitás csökkenése. Mindez bizonyította a motoros kérgi kiváltott válaszok függőségét a szomatoszenzoros kéreg funkcionális állapotától. Egy esetben azonban az applikáció a kiváltott aktivitás facilitációját okozta. Hasonló jelenséget írtak le macskában a motoros kérgi kiváltott potenciálok szintjén [86]. Ismert, hogy a szomatoszenzoros kéregről asszociatív rostokat fogadó sejtek különböző típusú nem-piramissejtek is lehetnek [100]. Elméletileg a gátló sejtekre érkező excitatórikus inputok lidokainos gátlása facilitációt is eredményezhet. Ugyanezen lehetőség irányába mutat az a megfigyelés, miszerint a lidokain a különböző hippocampalis sejtípusokra eltérő hatást gyakorol [133]. Az elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kéreg léziója a motoros kérgi kiváltott potenciálok nagyságát az eredeti 10%-a alá csökkentette. Ezen megfigyelésünk egyezik a hasonló, macskán tett kísérleti eredményekkel [6].

Mindezek az adatok az asszociatív kapcsolatok szerepét bizonyítják a szomatoszenzoros és a motoros kéreg között. A barrelkéreg IV. rétegébe a kiváltott aktivitás 8.5-9 ms-os késéssel érkezik meg [9]. A 2-2.5 ms különbség, mely az általunk

megfigyelt motoros és barrelkérgi latenciák között van, elegendő ahhoz, hogy a szomatoszenzoros információ indirekt úton eljusson a motoros kéregre, hiszen hasonló latenciákat írtak le macska [72,100] és majom [65] megfelelő kérgi területei között. A vibrisszális motoros kéreg erőteljes, a barrelkéregreől származó asszociatív kapcsolatokkal rendelkezik bilamináris kérgi eloszlással, mint azt anatómiai munkákban leírták [87,131]. Ez egyezik a kiváltott aktivitással rendelkező sejtek általunk megfigyelt eloszlásával, melynek eloszlási maximumai a II./III. és az V. rétegben voltak. Tehát a direkt szomatoszenzoros aktiváció nem csak az V. rétegbeli, szubkortikális struktúrákba projektáló piramissejteket érheti el [145], hanem a II. és III. rétegbeli piramissejteket is, melyeknek asszociatív és commissuralis projekciói vannak [82,209]. A kiváltott aktivitással rendelkező sejtek frekvencia-követési képessége ≥ 10 Hz-nél szignifikáns csökkenést mutatott, mely a kortikokortikális kapcsolatok jellemzője [50]. Szükséges hangsúlyozni, hogy amíg a patkány SI és MI találkozásánál (lábrégió) egymást átfedő amalgám területek találhatók, melyek mind a két specifikus talamikus magból (VPM, VL) fogadnak projekciókat [52], addig a vibrisszális régiók teljesen szeparáltak. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a vibrisszális motoros kérgen megfigyelhető rövid latenciájú szomatoszenzoros aktivitás továbbításában a VL nem vesz részt, míg a Po szerepe nagyon korlátozott, bár nem zárható ki. A szomatoszenzoros információ továbbításában döntő szerepe az SI-MI asszociatív kapcsolatoknak van.

A facialis ideg átvágása után pár perccel alternatív reprezentációs térkép aktiválódik (ipszilaterális vibrisszmozgások) a deafferentált motoros kérgen. A mozgások latenciája pusztán 2-3 ms-mal hosszabb a kontralaterális válaszokénál. Ez, valamint az a megfigyelés, miszerint hasonló ipszilaterális mozgások válthatók ki azonos ingerlés mellett normál állaton a motoros kérgi felszín picROTOXINOS applikációjával, a transcallosalis axonok denervációt követő diszinhibícióját sugallja. A diszinhibíciós elméletet tovább erősíti jelen megfigyelésünk, miszerint normál körülmények között a motoros kérgi sejtek több, mint harmadánál jelenlévő trigeminalis aktiválhatóság megjelenik az ipszilaterális oldalon a facialis ideg sérülése után. Ezen utóbbi kísérletek azonban még kezdeti stádiumban vannak, s további kísérletek szükségesek a jelenség jobb megértéséhez.

Az elmúlt 5-10 év során a nem invazív regisztráló (PET, pozitron emissziós tomográfia; MRI, mágneses magrezonancia képalkotás), valamint ingerlő (transcrainalis mágneses ingerlés) technikák elterjedésével számos közvetlen megfigyelés került napvilágra, melyek a humán agy óriási plasztikus kapacitását bizonyítják. A teljesség igénye nélkül

szeretnék néhány példát említeni: a vak emberek látókérge ingerelhető hangingerrel [114,187] és Braille-írással [139,162,184]. Transcrainalis mágneses ingerlés az olvasóujj kérgi reprezentációjának növekedését mutatja a Braille-olvasók körében [139]. Kézamputáció után az áll ingerlése a szomatoszenzoros kéreg korábbi kézterületén okoz aktivációt [58]. Congenitalis syndactylia (a D3-D5-ös ujjak veleszületett összenövése) műtéti megszüntetése során, az ötödik ujj leválasztása után egy héten belül 3 mm-rel nőtt meg a D3 és D5 ujjak ingerlésére aktiválódó terület [134]. A motoros kéregben is nagyfokú és gyors reorganizáció történik kézamputáció után [140]. Mindezen megfigyelések bizonyítják az emberi agyban a plasztikus folyamatok jelenlétét, és mutatják kísérleteink fontosságát: a patkány agykérgében általunk leírt megfigyelések hozzájárulhatnak a bármely korban bekövetkezett idegi sérülések (pl. látás elvesztése, ill. perifériás ideg sérülése műtéti beavatkozás során) által kiváltott agykérgi folyamatok jobb megértéséhez és gyorsabb klinikai rehabilitációjához.

VII. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni mindazt a sok türelmet, segítőkészséget és baráti szeretetet, melyet Toldi József professzortól, Jóskától, kaptam. Nála, mint kezdő szakdolgozó, indultam el az idegtudomány nehéz, de rendkívül izgalmas ösvényén. Mind elméleti mind módszertani ismereteim legnagyobb részét az ő segítségével sajátítottam el.

Köszönettel tartozom továbbá Joachim Wolff professzornak, aki göttingeni tartózkodásom során a nyugodt és eredményes kutatómunka feltételeit biztosította. Problémáimmal, eredményeimmel bármikor fordulhattam hozzá, megbeszéléseink mindig sokban hozzájárultak az adott problémakör jobb megértéséhez.

Köszönöm társszerzőimnek, László Ferenc professzornak, Dr. Rojik Imrének, Kóródi Katalinnak, Varga Csabának és Völgyi Bélának a közös munkánk során nyújtott szakmai és emberi segítséget. A kölcsönös egymásfigyelés és a jó, baráti légkör nagyban hozzájárult a sikeres munkához. A biztos számítógépes és technikai háttér megteremtésében Gyulai Ferenc és Kis Zsolt segítségére mindig számíthattam. Szeretném megköszönni Vizi Sándor barátomnak a számítógépes képkészítés terén, valamint Herma Bötchernek a hisztológia terén nyújtott értékes segítségét. Hálával tartozom a JATE Összehasonlító Élettani Tanszék dolgozóinak a jó munkahelyi légkörért, amivel munkám eredményességét elősegítették.

Drága Andim, a Te odaadó türelmed és önfeláldozásod nélkül e dolgozat nem születhetett volna meg. Csak remélni tudom, hogy majd annakidején én is ennyit tudok segíteni Neked... Köszönöm.

Németországi 14 hónapos kutatómunkám finanszírozását DAAD, SFB-406 valamint Tempus pályázatok biztosították.

VIII. Irodalomjegyzék

- 1 Adams, J.C., Heavy metal intensification of DAB-based HRP reaction product, *J. Histochem. Cytochem.*, 29 (1981) 775
- 2 Agmon, A.O. and O'Dowd, D.K., NMDA receptor-mediated currents are prominent in the thalamocortical synaptic response before maturation of inhibition, *J. Neurophysiol.*, 68 (1992) 345-349.
- 3 Aigner, L., Arber, S., Kapfhammer, J.P., Laux, T., Schneider, C., Botteri, F., Brenner, H.R. and Caroni, P., Overexpression of the neural growth-associated protein GAP-43 induces nerve sprouting in the adult nervous system of transgenic mice, *Cell*, 83 (1995) 269-278.
- 4 Aigner, L. and Caroni, P., Absence of persistent spreading, branching, and adhesion in GAP-43-depleted growth cones, *J. Cell Biol.*, 128 (1995) 647-660.
- 5 Akers, R.F. and Routtenberg, A., Protein kinase C phosphorylates a 47 Mr protein (F1) directly related to synaptic plasticity, *Brain Res.*, 334 (1985) 147-151.
- 6 Andersson, G., Cortico-cortical mediation of short-latency (lemniscal) sensory input to the motor cortex in deeply pentobarbitone anaesthetized cats, *Acta Physiol. Scand.*, 153 (1995) 381-392.
- 7 Andrade, R., Cell excitation enhances muscarinic cholinergic responses in rat association cortex, *Brain Res.*, 548 (1991) 81-93.
- 8 Armstrong-James, M.A. and Fox, K., Spatiotemporal convergence and divergence in the rat S1 "barrel" cortex, *J. Comp. Neurol.*, 263 (1987) 265-281.
- 9 Armstrong-James, M.A., Fox, K. and Das Gupta, A., Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa, *J. Neurophysiol.*, 68 (1992) 1345-1358.
- 10 Aroniadou, V.A. and Keller, A., The patterns and synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex, *J. Neurophysiol.*, 70 (1993) 1553-1569.
- 11 Aroniadou, V.A. and Keller, A., Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro, *Cereb. Cortex.*, 5 (1995) 353-362.
- 12 Artola, A. and Singer, W., Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex, *Nature.*, 330 (1987) 649-652.
- 13 Arvidsson, J., Somatotopic organization of vibrissae afferents in the trigeminal sensory nuclei of the rat studied by transganglionic transport of HRP, *J. Comp. Neurol.*, 211 (1982) 84-92.
- 14 Asanuma, C. and Stanfield, B.B., Induction of somatic sensory inputs to the lateral geniculate nucleus in congenitally blind mice and in phenotypically normal mice, *Neurosci.*, 39 (1990) 533-545.
- 15 Asanuma, H., Larsen, K. and Yumiya, H., Peripheral input pathways to the monkey motor cortex, *Exp. Brain Res.*, 38 (1980) 349-355.
- 16 Asanuma, H., Larsen, K.D. and Zarzecki, P., Peripheral input pathways projecting to the motor cortex in the cat, *Brain Res.*, 172 (1979) 197-208.
- 17 Baskerville, K.A., Chang, H.T. and Herron, P., Topography of cholinergic afferents from the nucleus basalis of Meynert to representational areas of sensorimotor cortices in the rat, *J. Comp. Neurol.*, 335 (1993) 552-562.
- 18 Belford, G.R. and Killackey, H.P., The sensitive period in the development of the trigeminal system of the neonatal rat, *J. Comp. Neurol.*, 193 (1980) 335-350.

- 19 Bennett Clarke, C.A., Chiaia, N.L., Jacquin, M.F. and Rhoades, R.W., Parvalbumin and calbindin immunocytochemistry reveal functionally distinct cell groups and vibrissa-related patterns in the trigeminal brainstem complex of the adult rat, *J. Comp. Neurol.*, 320 (1992) 323-338.
- 20 Berry, M. and Rogers, A.W., The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex, *J. Anat.*, 99 (1965) 691-709.
- 21 Bigl, V., Woolf, N.J. and Butcher, L.L., Cholinergic projections from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices: a combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis, *Brain Res. Bull.*, 8 (1982) 727-749.
- 22 Bliss, T.V. and Collingridge, G.L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus, *Nature.*, 361 (1993) 31-39.
- 23 Bliss, T.V. and Lomo, T., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path, *J. Physiol. Lond.*, 232 (1973) 331-356.
- 24 Bode Greuel, K.M. and Singer, W., Developmental changes of the distribution of binding sites for organic Ca²⁺-channel blockers in cat visual cortex, *Exp. Brain Res.*, 70 (1988) 266-275.
- 25 Bode Greuel, K.M. and Singer, W., The development of N-methyl-D-aspartate receptors in cat visual cortex, *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 46 (1989) 197-204.
- 26 Bogdanovic, N., Islam, A., Nilsson, L., Bergstrom, L., Winblad, B. and Adem, A., Effects of nucleus basalis lesion on muscarinic receptor subtypes, *Exp. Brain Res.*, 97 (1993) 225-232.
- 27 Bronchti, G., Heil, P., Scheich, H. and Wollberg, Z., Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. 2.-deoxyglucose study of subcortical centers, *J. Comp. Neurol.*, 284 (1989) 253-274.
- 28 Bronchti, G., Rado, R., Terkel, J. and Wollberg, Z., Retinal projections in the blind mole rat: a WGA-HRP tracing study of a natural degeneration, *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 58 (1991) 159-170.
- 29 Brumberg, J.C., Pinto, D.J. and Simons, D.J., Spatial gradients and inhibitory summation in the rat whisker barrel system, *J. Neurophysiol.*, 76 (1996) 130-140.
- 30 Calford, M.B. and Tweedale, R., Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex, *Science.*, 249 (1990) 805-807.
- 31 Carmignoto, G. and Vicini, S., Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex, *Science.*, 258 (1992) 1007-1011.
- 32 Carvell, G.E., Miller, S.A. and Simons, D.J., The relationship of vibrissal motor cortex unit activity to whisking in the awake rat, *Somatosens. Mot. Res.*, 13 (1996) 115-127.
- 33 Carvell, G.E. and Simons, D.J., Task- and subject-related differences in sensorimotor behavior during active touch, *Somatosens. Mot. Res.*, 12(1) (1995) 1-9.
- 34 Carvell, G.E., Simons, D.J., Lichtenstein, S.H. and Bryant, P., Electromyographic activity of mystacial pad musculature during whisking behavior in the rat, *Somatosens. Mot. Res.*, 8 (1991) 159-164.
- 35 Castro-Alamancos, M.A., Donoghue, J.P. and Connors, B.W., Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex, *J. Neurosci.*, 15 (1995) 5324-5333.
- 36 Chagnac Amitai, Y. and Connors, B.W., Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition, *J. Neurophysiol.*, 61 (1989) 747-758.
- 37 Chapin, J.K. and Lin, C.S., Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats, *J. Comp. Neurol.*, 229 (1984) 199-213.
- 38 Cherubini, E., Gaiarsa, J.L. and Ben Ari, Y., GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life, *Trends. Neurosci.*, 14 (1991) 515-519.

- 39 Chiaia, N.L., Bennett Clarke, C.A. and Rhoades, R.W., Differential effects of peripheral damage on vibrissa-related patterns in trigeminal nucleus principalis, subnucleus interpolaris, and subnucleus caudalis, *Neurosci.*, 49 (1992) 141-156.
- 40 Chiaia, N.L., Rhoades, R.W., Bennett Clarke, C.A., Fish, S.E. and Killackey, H.P., Thalamic processing of vibrissal information in the rat. II. Morphological and functional properties of medial ventral posterior nucleus and posterior nucleus neurons, *J. Comp. Neurol.*, 314 (1991) 217-236.
- 41 Chiaia, N.L., Rhoades, R.W., Bennett Clarke, C.A., Fish, S.E. and Killackey, H.P., Thalamic processing of vibrissal information in the rat. I. Afferent input to the medial ventral posterior and posterior nuclei, *J. Comp. Neurol.*, 314 (1991) 201-216.
- 42 Clarey, J.C., Tweedale, R. and Calford, M.B., Interhemispheric modulation of somatosensory receptive fields: Evidence for plasticity in primary somatosensory cortex, *Cereb. Cortex.*, 6 (1996) 196-206.
- 43 Cohen, L.G., Bandinelli, S., Findley, T.W. and Hallett, M., Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation, *Brain*, 114 (1991) 615-627.
- 44 Cox, C.L., Metharate, R. and Ashe, J.H., Modulation of cellular excitability in neocortex: muscarinic receptor and second messenger-mediated actions of acetylcholine, *Synapse*, 16 (1994) 123-136.
- 45 Crair, M.C. and Malenka, R.C., A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses, *Nature.*, 375 (1995) 325-328.
- 46 Darian Smith, C. and Gilbert, C.D., Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex, *Nature.*, 368 (1994) 737-740.
- 47 Darian Smith, C. and Gilbert, C.D., Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated, *J. Neurosci.*, 15 (1995) 1631-1647.
- 48 Delacour, J., Houcine, O. and Costa, J.C., Evidence for a cholinergic mechanism of "learned" changes in the responses of barrel field neurons of the awake and undrugged rat, *Neurosci.*, 34 (1990) 1-8.
- 49 Deneris, E.S., Connolly, J., Rogers, S.W. and Duvoisin, R., Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors, *Trends. Pharmacol. Sci.*, 12 (1991) 34-40.
- 50 Deuchars, J., West, D.C. and Thomson, A.M., Relationships between morphology and physiology of pyramid-pyramid single axon connections in rat neocortex in vitro, *J. Physiol. Lond.*, 478 Pt 3 (1994) 423-435.
- 51 Diamond, M.E., Armstrong-James, M.A. and Ebner, F.F., Experience dependent plasticity in adult rat barrel cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 90 (1993) 2082-2085.
- 52 Donoghue, J.P., Kerman, K.L. and Ebner, F.F., Evidence for two organizational plans within the somatic sensory-motor cortex of the rat, *J. Comp. Neurol.*, 183 (1979) 647-663.
- 53 Donoghue, J.P. and Parham, C., Afferent connections of the lateral agranular field of the rat motor cortex, *J. Comp. Neurol.*, 217 (1983) 390-404.
- 54 Donoghue, J.P., Suner, S. and Sanes, J.N., Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions, *Exp. Brain Res.*, 79 (1990) 492-503.
- 55 Donoghue, J.P. and Wise, S.P., The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping, *J. Comp. Neurol.*, 212 (1982) 76-88.
- 56 Doron, N. and Wollberg, Z., Cross-modal neuroplasticity in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: a WGA-HRP tracing study, *Neuroreport.*, 5 (1994) 2697-2701.
- 57 Dunn Meynell, A.A., Benowitz, L.I. and Levin, B.E., Vibrissotomy induced changes in GAP-43 immunoreactivity in the adult rat barrel cortex, *J. Comp. Neurol.*, 315 (1992) 160-170.

- 58 Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W. and Taub, E., Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury, *Neuroreport*, 5 (1994) 2593-2597.
- 59 Erzurumlu, R.S. and Jhaveri, S., Thalamic axons confer a blueprint of the sensory periphery onto the developing rat somatosensory cortex, *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 56 (1990) 229-234.
- 60 Erzurumlu, R.S. and Killackey, H.P., Efferent connections of the brainstem trigeminal complex with the facial nucleus of the rat, *J. Comp. Neurol.*, 188 (1979) 75-86.
- 61 Forbes, D.J. and Welt, C., Neurogenesis in the trigeminal ganglion of the albino rat: a quantitative autoradiographic study, *J. Comp. Neurol.*, 199 (1981) 133-147.
- 62a Fox, K., A critical period for experience-dependent synaptic plasticity in rat barrel cortex, *J. Neurosci.*, 12 (1992) 1826-1838.
- 62b Fox, K., The function of NMDA receptors in developmental plasticity of the neocortex. In T.P. Hicks and F. Conti (Eds.), *Excitatory Amino Acids and the Cerebral Cortex*, MIT Press, Cambridge, 1996,
- 63 Fukushima, T. and Kerr, F.W., Organization of trigeminothalamic tracts and other thalamic afferent systems of the brainstem in the rat: presence of gelatinosa neurons with thalamic connections, *J. Comp. Neurol.*, 183 (1979) 169-184.
- 64 Garraghty, P.E., Lachica, E.A. and Kaas, J.H., Injury-induced reorganization of somatosensory cortex is accompanied by reductions in GABA staining, *Somatosens. Mot. Res.*, 8 (1991) 347-354.
- 65 Ghosh, S. and Porter, R., Corticocortical synaptic influences on morphologically identified pyramidal neurones in the motor cortex of the monkey, *J. Physiol. Lond.*, 400 (1988) 617-629.
- 66 Glazewski, S. and Fox, K., Time course of experience-dependent synaptic potentiation and depression in barrel cortex of adolescent rats, *J. Neurophysiol.*, 75 (1996) 1714-1729.
- 67 Grove, E.A., Efferent connections of the substantia innominata in the rat, *J. Comp. Neurol.*, 277 (1988) 347-364.
- 68a Guic Robles, E., Valdivieso, C. and Guajardo, G., Rats can learn a roughness discrimination using only their vibrissal system, *Behav. Brain Res.*, 31 (1989) 285-289.
- 68b Gustafsson, B. and Wingström, H., Physiological mechanisms underlying long-term potentiation, *Trends Neurosci.*, 11 (1988) 156-162.
- 69 Hall, R.D. and Lindholm, E.P., Organization of motor and somatosensory neocortex of the albino rat, *Brain Res.*, 66 (1974) 23-38.
- 70 Heil, P., Bronchti, G., Wollberg, Z. and Scheich, H., Invasion of visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat, *Neuroreport*, 2 (1991) 735-738.
- 71 Herkenham, M., Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex, *Science*, 207 (1980) 532-534.
- 72 Herman, D., Kang, R., MacGillis, M. and Zarzecki, P., Responses of cat motor cortex neurons to cortico-cortical and somatosensory inputs, *Exp. Brain Res.*, 57 (1985) 598-604.
- 73 Hess, G., Aizenman, C.D. and Donoghue, J.P., Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex, *J. Neurophysiol.*, 75 (1996) 1765-1778.
- 74 Hess, G. and Donoghue, J.P., Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps, *J. Neurophysiol.*, 71 (1994) 2543-2547.
- 75 Hess, G. and Donoghue, J.P., Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex, *Eur. J. Neurosci.*, 8 (1996) 658-665.

- 76 Hess, G., Jacobs, K.M. and Donoghue, J.P., N-methyl-D-aspartate receptor mediated component of field potentials evoked in horizontal pathways of rat motor cortex, *Neurosci.*, 61 (1994) 225-235.
- 77 Hestrin, S., Developmental regulation of NMDA receptor-mediated synaptic currents at a central synapse, *Nature.*, 357 (1992) 686-689.
- 78 Hicks, S.P. and D'Amato, C.J., Cell migrations to the isocortex in the rat, *Anat. Rec.*, 160 (1968) 619-634.
- 79 Howard, M.A. and Simons, D.J., Physiologic effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on rat barrel cortex neurons, *Exp. Brain Res.*, 102 (1994) 21-33.
- 80 Hubel, D.H., Wiesel, T.N. and LeVay, S., Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 278 (1977) 377-409.
- 81 Huerta, M.F., Frankfurter, A. and Harting, J.K., Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: projections to the superior colliculus, inferior olive, and cerebellum, *J. Comp. Neurol.*, 220 (1983) 147-167.
- 82 Huntley, G.W., Correlation between patterns of horizontal connectivity and the extent of short-term representational plasticity in rat motor cortex, *Cereb. Cortex.*, 7 (1997) 143-156.
- 83 Huntley, G.W. and Jones, E.G., Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study, *J. Neurophysiol.*, 66 (1991) 390-413.
- 84 Isokawa Akesson, M. and Komisaruk, B.R., Difference in projections to the lateral and medial facial nucleus: anatomically separate pathways for rhythmical vibrissa movement in rats, *Exp. Brain Res.*, 65 (1987) 385-398.
- 85 Ito, M., Respose properties and topography of vibrissa sensitive neurons in the rat, *J. Neurophysiol.*, 60 (1988) 1181-1197.
- 86 Izraeli, R. and Porter, L.L., The effects of localized inactivation of somatosensory cortex, area 2, on the cat motor cortex, *Somatosens. Mot. Res.*, 10 (1993) 189-202.
- 87 Izraeli, R. and Porter, L.L., Vibrissal motor cortex in the rat: connections with the barrel field, *Exp. Brain Res.*, 104(1) (1995) 41-54.
- 88 Jablonska, B., Gierdalski, M., Siucinska, E., Skangiel Kramska, J. and Kossut, M., Partial blocking of NMDA receptors restricts plastic changes in adult mouse barrel cortex, *Behav. Brain Res.*, 66(1-2) (1995) 207-219.
- 89 Jacobs, K.M. and Donoghue, J.P., Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections, *Science.*, 251 (1991) 944-947.
- 90 Jacobs, S.E. and Juliano, S.L., The impact of basal forebrain lesions on the ability of rats to perform a sensory discrimination task involving barrel cortex, *J. Neurosci.*, 15(2) (1995) 1099-1109.
- 91 Jacquin, M.F., Barcia, M. and Rhoades, R.W., Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris: IV. Projection neurons, *J. Comp. Neurol.*, 282 (1989) 45-62.
- 92 Jacquin, M.F., Chiaia, N.L., Haring, J.H. and Rhoades, R.W., Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex, *Somatosens. Mot. Res.*, 7 (1990) 399-420.
- 93 Jacquin, M.F., Golden, J. and Panneton, W.M., Structure and function of barrel 'precursor' cells in trigeminal nucleus principalis, *Brain Res.*, 471 (1988) 309-314.
- 94 Jacquin, M.F. and Rhoades, R.W., Cell structure and response properties in the trigeminal subnucleus oralis, *Somatosens. Mot. Res.*, 7 (1990) 265-288.

- 95 Jacquin, M.F., Stennett, R.A., Renehan, W.E. and Rhoades, R.W., Structure-function relationships in the rat brainstem subnucleus interpolaris: II. Low and high threshold trigeminal primary afferents, *J. Comp. Neurol.*, 267 (1988) 107-130.
- 96 Jacquin, M.F., Wiegand, M.R. and Renehan, W.E., Structure-function relationships in rat brain stem subnucleus interpolaris. VIII. Cortical inputs, *J. Neurophysiol.*, 64 (1990) 3-27.
- 97 Jeanmonod, D., Rice, F.L. and Van der Loos, H., Mouse somatosensory cortex development of the alteration in the barrel field which are caused by injury to the vibrissal follicles, *Neurosci. Lett.*, 6 (1977) 151-156.
- 98 Jensen, K.F. and Killackey, H.P., Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. I. The normal morphology of specific thalamocortical afferents, *J. Neurosci.*, 7 (1987) 3529-3543.
- 99 Juliano, S.L., Ma, W., Bear, M.F. and Eslin, D., Cholinergic manipulation alters stimulus-evoked metabolic activity in cat somatosensory cortex, *J. Comp. Neurol.*, 297 (1990) 106-120.
- 100 Kaneko, T., Caria, M.A. and Asanuma, H., Information processing within the motor cortex. I. Responses of morphologically identified motor cortical cells to stimulation of the somatosensory cortex, *J. Comp. Neurol.*, 345 (1994) 161-171.
- 101 Kano, M. and Iino, K., Functional reorganization of adult cat somatosensory cortex is dependent on NMDA receptors, *Neuroreport.*, 2 (1991) 77-80.
- 102 Karni, A., Meyer, G., Jezard, P., Adams, M.M., Turner, R. and Ungerleider, L.G., Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning, *Nature.*, 377 (1995) 155-158.
- 103 Keller, A., Weintraub, N.D. and Miyashita, E., Tactile experience determines the organization of movement representations in rat motor cortex, *Neuroreport.*, 7 (1996) 2373-2378.
- 104 Keller, A. and White, E.L., Synaptic organization of GABAergic neurons in the mouse SmI cortex, *J. Comp. Neurol.*, 262 (1987) 1-12.
- 105 Kew, J.J., Ridding, M.C., Rothwell, J.C., Passingham, R.E., Leigh, P.N., Sooriakumaran, S., Frackowiak, R.S. and Brooks, D.J., Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation, *J. Neurophysiol.*, 72 (1994) 2517-2524.
- 106 Killackey, H.P., Belford, G., Ryugo, R. and Ryugo, D.K., Anomalous organization of thalamocortical projections consequent to vibrissae removal in the newborn rat and mouse, *Brain Res.*, 104 (1976) 309-315.
- 107 Killackey, H.P., Rhoades, R.W. and Bennett Clarke, C.A., The formation of a cortical somatotopic map, *Trends. Neurosci.*, 18 (1995) 402-407.
- 108 Kim, H.G., Fox, K. and Connors, B.W., Properties of excitatory synaptic events in neurons of primary somatosensory cortex of neonatal rats, *Cereb. Cortex.*, 5 (1995) 148-157.
- 109 Klein, B.G., Renehan, W.E., Jacquin, M.F. and Rhoades, R.W., Anatomical consequences of neonatal infraorbital nerve transection upon the trigeminal ganglion and vibrissa follicle nerves in the adult rat, *J. Comp. Neurol.*, 268 (1988) 469-488.
- 110 Koralek, K.A., Jensen, K.F. and Killackey, H.P., Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex, *Brain Res.*, 463 (1988) 346-351.
- 111 Korte, M. and Rauschecker, J.P., Auditory spatial tuning of cortical neurons is sharpened in cats with early blindness, *J. Neurophysiol.*, 70 (1993) 1717-1721.
- 112 Kossut, M., Modifications of the single cortical vibrissal column, *Acta Neurobiol. Exp. Warsz.*, 48 (1988) 83-115.
- 113 Kossut, M. and Hand, P., Early development of changes in cortical representation of C3 vibrissa following neonatal denervation of surrounding vibrissa receptors: a 2-deoxyglucose study in the rat, *Neurosci. Lett.*, 46 (1984) 7-12.

- 114 Kujala, T., Alho, K., Paavilainen, P., Summala, H. and Naatanen, R., Neural plasticity in processing of sound location by the early blind: an event-related potential study, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 84 (1992) 469-472.
- 115 Kurosawa, M., Sato, A. and Sato, Y., Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases acetylcholine release in the cerebral cortex in rats, *Neurosci. Lett.*, 98 (1989) 45-50.
- 116 Kvale, I., Fosse, V.M. and Fonnum, F., Development of neurotransmitter parameters in lateral geniculate body, superior colliculus and visual cortex of the albino rat, *Brain Res.*, 283 (1983) 137-145.
- 117 Kyriazi, H.T., Carvell, G.E., Brumberg, J.C. and Simons, D.J., Quantitative effects of GABA and bicuculline methiodide on receptive field properties of neurons in real and simulated whisker barrels, *J. Neurophysiol.*, 75 (1996) 547-560.
- 118 Kyriazi, H.T., Carvell, G.E., Brumberg, J.C. and Simons, D.J., Effects of baclofen and phaclofen on receptive field properties of rat whisker barrel neurons, *Brain Res.*, 712 (1996) 325-328.
- 119 Kyriazi, H.T., Carvell, G.E. and Simons, D.J., OFF response transformations in the whisker/barrel system, *J. Neurophysiol.*, 72(1) (1994) 392-401.
- 120 Lamour, Y., Dutar, P., Jobert, A. and Dykes, R.W., An iontophoretic study of single somatosensory neurons in rat granular cortex serving the limbs: a laminar analysis of glutamate and acetylcholine effects on response field properties, *J. Neurophysiol.*, 60 (1988) 725-750.
- 121 Levin, B.E. and Dunn Meynell, A., Regulation of growth-associated protein 43 (GAP-43) messenger RNA associated with plastic change in the adult rat barrel receptor complex, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 18 (1993) 59-70.
- 122 Lichtenstein, S.H., Carvell, G.E. and Simons, D.J., Responses of rat trigeminal ganglion neurons to movements of vibrissae in different directions, *Somatosens. Mot. Res.*, 7 (1990) 47-65.
- 123 Lysakowski, A., Wainer, B.H., Bruce, G. and Hersh, L.B., An atlas of the regional and laminar distribution of choline acetyltransferase immunoreactivity in the rat cerebral cortex, *Neurosci.*, 28(2) (1989) 291-336.
- 124 Ma, P.M., The barrel cortex architectonic vibrissal representations in the brainstem trigeminal complex of the mouse, *J. Comp. Neurol.*, 309 (1991) 161-199.
- 125 Ma, W., Hhmann, C.F., Coyle, J.T. and Juliano, S.L., Lesions of the basal forebrain alter stimulus-evoked metabolic activity in mouse somatosensory cortex, *J. Comp. Neurol.*, 288 (1989) 414-427.
- 126 Malenka, R.C. and Nicoll, R.A., NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms, *Trends. Neurosci.*, 16 (1993) 521-527.
- 127 Martin, M.R. and Lodge, D., Morphology of the facial nucleus of the rat, *Brain Res.*, 123 (1977) 1-12.
- 128 McCormick, D.A., Connors, B.W., Lighthall, J.W. and Prince, D.A., Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex, *J. Neurophysiol.*, 54 (1985) 782-806.
- 129 McCormick, D.A. and Prince, D.A., Mechanisms of action of acetylcholine in the guinea-pig cerebral cortex *in vitro*, *J. Physiol.*, 375 (1986) 169-194.
- 130 McHaffie, J.G. and Stein, B.E., Eye movements evoked by electrical stimulation in the superior colliculus of rats and hamsters, *Brain Res.*, 247 (1982) 243-253.
- 131 Miyashita, E., Keller, A. and Asanuma, H., Input-output organization of the rat vibrissal motor cortex, *Exp. Brain Res.*, 99 (1994) 223-232.
- 132 Miyashita, E. and Mori, S., The superior colliculus relays signals descending from the vibrissal motor cortex to the facial nerve nucleus in the rat, *Neurosci. Lett.*, 195 (1995) 69-71.

- 133 Mizumori, S.J., Barnes, C.A. and McNaughton, B.L., Reversible inactivation of the medial septum: selective effects on the spontaneous unit activity of different hippocampal cell types, *Brain Res.*, 500 (1989) 99-106.
- 134 Mogilner, A., Grossman, J.A., Ribary, U., Joliot, M., Volkman, J., Rapaport, D., Beasley, R.W. and Llinas, R.R., Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 90 (1993) 3593-3597.
- 135 Mrzljak, L., Levey, A.I. and Goldman-Rakic, P.S., Association of m1 and m2 muscarinic receptor proteins with asymmetric synapses in the primate cerebral cortex: Morphological evidence for cholinergic modulation of excitatory transmission, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 90 (1993) 5194-5198.
- 136 Muchnik, C., Efrati, M., Nemeth, E., Malin, M. and Hildesheimer, M., Central auditory skills in blind and sighted subjects, *Scand. Audiol.*, 20 (1991) 19-23.
- 137 Nudo, R.J., Jenkins, W.M. and Merzenich, M.M., Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats, *Somatosens. Mot. Res.*, 7 (1990) 463-483.
- 138 Ohs, S., Fast transport of materials in mammalian nerve fibers, *Science.*, 176 (1972) 252-260.
- 139 Pascual Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil Neto, J.P., Cohen, L.G. and Hallett, M., Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers, *Ann. Neurol.*, 34 (1993) 33-37.
- 140 Pascual-Leone, A., Peris, M., Tormos, J.M., Pascual, A.P.L. and Catala, M.D., Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation, *Neuroreport.*, 7 (1996) 2068-2070.
- 141 Pasternak, J.R. and Woolsey, T.A., The number, size and spatial distribution of neurons in lamina IV of the mouse SmI neocortex, *J. Comp. Neurol.*, 160 (1975) 291-306.
- 142 Paxinos, G. and Watson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, Sydney, New York, London, 1982,
- 143 Pinault, D., A novel single-cell staining procedure performed in vivo under electrophysiological control: morpho-functional features of juxtacellularly labeled thalamic cells and other central neurons with biocytin or Neurobiotin, *J. Neurosci. Methods*, 65 (1996) 113-136.
- 144 Pons, T.P., Garraghty, P.E., Ommaya, A.K., Kaas, J.H., Taub, E. and Mishkin, M., Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques, *Science.*, 252 (1991) 1857-1860.
- 145 Porter, L.L., Somatosensory input onto pyramidal tract neurons in rodent motor cortex, *Neuroreport.*, 7 (1996) 2309-2315.
- 146 Rado, R., Himelfarb, M., Arensburg, B., Terkel, J. and Wollberg, Z., Are seismic communication signals transmitted by bone conduction in the blind mole rat?, *Hearing Research*, 41 (1989) 23-30.
- 147a Rasmusson, D.D., Cholinergic modulation of sensory information, *Prog.Brain.Res.*, 98 (1993) 357-364
- 147b Rasmusson, D.D., Chow, K. and Szerb, J.C., Frequency-dependent increase in cortical acetylcholine release evoked by stimulation of nucleus basalis magnocellularis, *Brain Res.*, 595 (1992) 150-154.
- 148 Rasmusson, D.D. and Dykes, R.W., Long-term enhancement of evoked potentials in cat somatosensory cortex produced by co-activation of the basal forebrain and cutaneous receptors, *Exp. Brain Res.*, 70 (1988) 276-286.
- 149 Rauschecker, J.P., Egert, U. and Hahn, S., Compensatory whisker growth in visually deprived cats, *Neurosci.*, 22 (1987) S222
- 150 Rauschecker, J.P. and Harris, L.R., Auditory compensation of the effects of visual deprivation in the cat's superior colliculus, *Exp. Brain Res.*, 50 (1983) 69-83.

- 151 Rauschecker, J.P. and Kniepert, U., Enhanced precision of auditory localization behavior in visually deprived cats, *Eur. J. Neurosci.*, 6 (1994) 149-160.
- 152 Rauschecker, J.P. and Korte, M., Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex, *J. Neurosci.*, 13 (1993) 4538-4548.
- 153 Rauschecker, J.P., Tian, B., Korte, M. and Egert, U., Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89 (1992) 5063-5067.
- 154 Rhoades, R.W., Belford, G.R. and Killackey, H.P., Receptive-field properties of rat ventral posterior medial neurons before and after selective kainic acid lesions of the trigeminal brain stem complex, *J. Neurophysiol.*, 57 (1987) 1577-1600.
- 155 Rice, F.L., Gradual changes in the structure of the barrels during maturation of the primary somatosensory cortex in the rat, *J. Comp. Neurol.*, 236 (1985) 496-503.
- 156 Rice, F.L., Structure, vascularization, and innervation of the mystacial pad of the rat as revealed by the lectin Griffonia simplicifolia, *J. Comp. Neurol.*, 337 (1993) 386-399.
- 157 Rice, F.L., Kinnman, E., Aldskogius, H., Johansson, O. and Arvidsson, J., The innervation of the mystacial pad of the rat as revealed by PGP 9.5 immunofluorescence, *J. Comp. Neurol.*, 337 (1993) 366-385.
- 158 Rice, F.L., Mance, A. and Munger, B.L., A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. I. Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes, *J. Comp. Neurol.*, 252 (1986) 154-174.
- 159 Rice, F.L. and Van der Loos, H., Development of the barrels and barrel field in the somatosensory cortex of the mouse, *J. Comp. Neurol.*, 171 (1977) 545-560.
- 160 Riesenfeld, A., Vibrissae removal and the phenomenon of unexplained sudden death, *Acta Anat. Basel.*, 105 (1979) 47-49.
- 162 Sadato, N., Pascual Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M.P., Dold, G. and Hallett, M., Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects, *Nature.*, 380 (1996) 526-528.
- 163 Sanes, J.N., Suner, S. and Donoghue, J.P., Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions, *Exp. Brain Res.*, 79 (1990) 479-491.
- 164 Sanes, J.N., Suner, S., Lando, J.F. and Donoghue, J.P., Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 85 (1988) 2003-2007.
- 165 Sanes, J.N., Wang, J. and Donoghue, J.P., Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations, *Cereb. Cortex.*, 2 (1992) 141-152.
- 166 Schiebel, M.H., Limited motor cortex reorganization in a long-term monkey amputee, *Soc Neuroscience Abstr.*, 21 (1995) 1902
- 167 Schiffman, H.R., Lore, R., Passafiume, J. and Neeb, R., Role of vibrissae for depth perception in the rat (*Rattus norvegicus*), *Animal Behav.*, 18 (1970) 290-292.
- 168 Schlaggar, B.L., Fox, K. and O'Leary, D.D., Postsynaptic control of plasticity in developing somatosensory cortex, *Nature.*, 364 (1993) 623-626.
- 169 Semba, K. and Egger, M.D., The facial "motor" nerve of the rat: control of vibrissal movement and examination of motor and sensory components, *J. Comp. Neurol.*, 247 (1986) 144-158.
- 170 Semba, K. and Komisaruk, B.R., Neural substrates of two different rhythmical vibrissal movements in the rat, *Neurosci.*, 12 (1984) 761-774.

- 171 Sharp, F.R. and Evans, K., Regional (14C) 2-deoxyglucose uptake during vibrissae movements evoked by rat motor cortex stimulation, *J. Comp. Neurol.*, 208 (1982) 255-287.
- 172 Shirokawa, T. and Ogawa, T., Release of GABA following a single whisker stimulation in the adjacent barrels of rat somatosensory cortex, *Japanese Journal of Physiology*, 44Suppl2 (1994) S119-123.
- 173 Simons, D.J., Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex, *J. Neurophysiol.*, 41 (1978) 798-820.
- 174 Simons, D.J., Multi-whisker stimulation and its effects on vibrissa units in rat Sml barrel cortex, *Brain Res.*, 276 (1983) 178-182.
- 175 Simons, D.J. and Carvell, G.E., Thalamocortical response transformation in the rat barrel system, *J. Neurophysiol.*, 61 (1989) 311-330.
- 176 Szentágothai, J., The 'module-concept' in cerebral cortex architecture, *Brain Res.*, 95 (1975) 475-496.
- 177 Toldi, J., Farkas, T. and Völgyi, B., Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study, *Neurosci. Lett.*, 167 (1994) 1-4.
- 178 Toldi, J., Joo, F., Fehér, O. and Wolff, J.R., Modified distribution patterns of responses in rat visual cortex induced by monocular enucleation, *Neurosci.*, 24 (1988) 59-66.
- 179 Toldi, J., Laskawi, R., Landgrebe, M. and Wolff, J.R., Biphasic reorganisation of somatotopy in the primary motor cortex follows facial nerve lesions in adult rats, *Neurosci. Lett.*, 203 (1996) 179-182.
- 180 Toldi, J., Rojik, I. and Fehér, O., Neonatal monocular enucleation-induced cross-modal effects observed in the cortex of adult rat, *Neurosci.*, 62 (1994) 105-114.
- 181 Tracey, D.J. and Waite, P.M., Somatosensory system. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system*, Vol.2nd, Academic Press, San Diego, 1995, pp. 689-704.
- 182 Travers, J.B. and Norgren, R., Afferent projections to the oral motor nuclei in the rat, *J. Comp. Neurol.*, 220 (1983) 280-298.
- 183 Tremblay, N., Warren, R.A. and Dykes, R.W., Electrophysiological studies of acetylcholine and the role of the basal forebrain in the somatosensory cortex of the cat II. Cortical neurons excited by somatic stimuli, *J. of Neurophysiology*, 64 (1990) 1212-1222.
- 184 Uhl, F., Franzen, P., Podreka, I., Steiner, M. and Deecke, L., Increased regional cerebral blood flow in inferior occipital cortex and cerebellum of early blind humans, *Neurosci. Lett.*, 150 (1993) 162-164.
- 185 Van der Loos, H., Barreloids in the somatosensory thalamus, *Neurosci. Lett.*, 2 (1976) 1-6.
- 186 Van der Loos, H. and Woolsey, T.A., Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs, *Science.*, 179 (1973) 395-398.
- 187 Veraart, C., De Volder, A.G., Wanet Defalque, M.C., Bol, A., Michel, C. and Goffinet, A.M., Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset, *Brain Res.*, 510 (1990) 115-121.
- 188 Vidyasagar, T.R., Possible plasticity in the rat superior colliculus, *Nature.*, 275 (1978) 140-141.
- 189 Waite, P.M. and Cragg, B.G., The effect of destroying the whisker follicles in mice on the sensory nerve, the thalamocortical radiation and cortical barrel development, *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 204 (1979) 41-55.
- 190 Wall, P.D. and Eggar, M.D., Formation of new connections in adult rat brains after peripheral deafferentation, *Nature.*, 232 (1971) 542-545.
- 191 Warren, R., Tremblay, N. and Dykes, R.W., Quantitative study of glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neurons and cytochrome oxidase activity in normal and partially deafferented rat hindlimb somatosensory cortex, *J. Comp. Neurol.*, 288 (1989) 583-592.

- 192 Watson, C.R., Sakai, S. and Armstrong, W., Organization of the facial nucleus in the rat, *Brain Behav. Evol.*, 20 (1982) 19-28.
- 193 Webster, H.H., Rasmusson, D.D., Schliebs, R., Schober, W., Bröckner, G., Bieshold, D. and Dykes, R.W., Long-term enhancement of evoked potentials in raccoon somatosensory cortex following co-activation of the nucleus basalis of Meynert complex and cutaneous receptors, *Brain Res.*, 545 (1991) 292-296.
- 194 Welker, C., Microelectrode delineation of the fine grain somatotopic organization of SmI cerebral neocortex in albino rat, *Brain Res.*, 26 (1971) 259-276.
- 195a Welker, C., Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat, *J. Comp. Neurol.*, 166 (1976) 173-189.
- 195b Welker, C. and Woolsey, T.A., Structure of layer IV in the somatosensory neocortex of the rat: description and comparison with the mouse, *J. Comp. Neurol.*, 158 (1974) 437-453.
- 196a Welker, E., Armstrong-James, M.A., Van der Loos, H. and Kraftsik, R., The mode of activation of a barrel column: response properties of single units in the somatosensory cortex of the mouse upon whisker deflection, *Eur. J. Neurosci.*, 5 (1993) 691-712.
- 196b Welker, E., Hoogland, P.V. and Van der Loos, H., Organization of feedback and feedforward projections of the barrel cortex: a PHA-L study in the mouse, *Exp. Brain Res.*, 73 (1988) 411-435.
- 197 Welker, E., Soriano, E., Dorfl, J. and Van der Loos, H., Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation, *Exp. Brain Res.*, 78 (1989) 659-664.
- 198 Welker, E., Soriano, E. and Van der Loos, H., Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of peripheral deprivation on GAD-immunoreactivity, *Exp. Brain Res.*, 74 (1989) 441-452.
- 199 Welker, W.I., Analysis of sniffing of the albino rat, *Brain Res.*, 26 (1964) 223-244.
- 200 Weller, W.L. and Johnson, J.I., Barrels in cerebral cortex altered by receptor disruption in newborn, but not in five-day-old mice (*Cricetidae* and *Muridae*), *Brain Res.*, 83 (1975) 504-508.
- 201 Wess, J., Molecular basis of muscarinic acetylcholine receptor function, *Trends. Pharmacol. Sci.*, 14 (1993) 308-313.
- 202 White, E.L. and Rock, M.P., Tree-dimensional aspects and synaptic relationships of a Golgi-impregnated spiny stellate cell reconstructed from serial thin sections, *J. Neurocytol.*, 9 (1980) 615-636.
- 203 Wiesel, T.N. and Hubel, D.H., Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens, *J. Neurophysiol.*, 28 (1965) 1029-1040.
- 204 Williams, M.N., Zahm, D.S. and Jacquin, M.F., Differential foci and synaptic organization of the principal and spinal trigeminal projections to the thalamus in the rat, *Eur. J. Neurosci.*, 6 (1994) 429-453.
- 205 Woolf, N.J., Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord, *Prog. Neurobiol.*, 37 (1991) 475-524.
- 206 Woolf, N.J. and Butcher, L.L., Cholinergic neurons in the caudate-putamen complex proper are intrinsically organized: a combined Evans blue and acetylcholinesterase analysis, *Brain Res. Bull.*, 7 (1981) 487-507.
- 207 Woolsey, T.A., Dierker, M.L. and Wann, D.F., Mouse SmI cortex: qualitative and quantitative classification of golgi-impregnated barrel neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 72 (1975) 2165-2169.
- 208 Woolsey, T.A. and Van der Loos, H., The structural organisation of layer IV in the somatosensory region of mouse cerebral cortex: the description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units, *Brain Res.*, 17 (1970) 205-242.

- 209 Záborszky, L. and Wolff, J.R., Distribution patterns and individual variations of callosal connections in the albino rat, *Anat. Embryol. Berl.*, 165 (1982) 213-232.
- 210 Zilles, K. and Wree, A., Cortex: Areal and laminar structure. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system*, Vol.2nd, San Diego, Academic Press, 1995, pp. 649-685.
- 211 Zucker, E. and Welker, W.I., Coding of somatic sensory input by vibrissae neurons in the rat's trigeminal ganglion, *Brain Res.*, 12 (1969) 138-156.