

Rozdział 9

Synapsy i plastyczność mózgu

Małgorzata Kossut

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN, ul. Pasteura 3, 02-093
Warszawa, e-mail kossut@nencki.gov.pl

Wprowadzenie + Przebieg synaptyczny + Plastyczność mózgu – pierwsze dowody i definicje + Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne + Plastyczność rozwojowa + Rytmy biologiczne a synapsy + Plastyczność kompensacyjna dorosłej kory mózgowej + Zmiany plastyczne po uszkodzeniach mózgu + Plastyczność synaptyczna podstawą uczenia + Uzależnienia jako patologiczna plastyczność synaptyczna

Wprowadzenie

Pod koniec XIX wieku Santiago Ramon y Cajal, wielki neuroanatom, stworzył koncepcję synaptycznej budowy układu nerwowego. Zauważył, że neurony nie łączą się ze sobą w jedną ciągłą sieć, ale są odrębne, a pomiędzy ich niemal stykającymi się ze sobą wypustkami istnieje niewielka przerwa - synapsa. Impulsy nerwowe pokonują tę przerwę dzięki neuroprzekaźnikom, cząsteczkom sygnalizującym neuronowi postsynaptycznemu, że do zakończenia neuronu presynaptycznego dotarł potencjał czynnościowy. W części presynaptycznej znajdują się pęcherzyki synaptyczne, w których zgromadzony jest neuroprzekaźnik. Nadejście do synapsy po aksonie impulsu nerwowego powoduje, że pęcherzyki uwalniają neuroprzekaźnik do szczeliny synaptycznej. Poprzez szczelinę, cząsteczki neuroprzekaźnika dostają się do błony postsynaptycznej drugiego neuronu. Tam wiążą się do swych receptorów, cząsteczek specyficznych białek tkwiących w błonie postsynaptycznej. Pod wpływem działania neuroprzekaźnika na receptor powstaje pobudzeniowy lub hamujący potencjał synaptyczny. Jeśli będzie wystarczająco duży lub jeśli zsumuje się aktywność wielu synaps, w ciele neuronu powstanie potencjał iglicowy, zwany też

potencjałem czynnościowym. Synapsa, styk pomiędzy neuronami (nazwę wymyślił Sherrington, z 2 greckich słów „syn” i „hapterin”), łączy je, a zarazem oddziela od siebie. Jeśli działa sprawnie, wiernie przenosi pobudzenie z jednego neuronu na drugi. Tak działają synapsy nerwowo-mięśniowe. W wielu synapsach centralnego układu nerwowego sprawność przewodzenia sygnału jest mniejsza. Może na nią wpływać bardzo wiele mechanizmów regulujących wydzielanie neuroprzekaźnika z części presynaptycznej, i dostępność receptorów neuroprzekaźników po stronie postsynaptycznej. Synapsy są uniwersalnym elementem układu nerwowego zwierząt, mają je i kręgowce i bezkręgowce.

Przekąźnictwo synaptyczne

Układ nerwowy to system sterowania organizmem, stworzony z dwóch rodzajów komórek: neuronów (komórek pobudliwych elektrycznie) i komórek glejowych, nie mających tej zdolności ale bezcennych przy utrzymaniu dobrostanu i regulacji pracy neuronów. Neurony są zbudowane z ciała komórkowego i 2 rodzajów wypustek – aksonów, które przekazują potencjały elektryczne do innych neuronów i z dendrytów, które odbierają bodźce i kierują je do ciała neuronu. Neurony łączą się w łańcuchy i sieci, które przekazują i integrują informację w układzie nerwowym. Połączenia pomiędzy neuronami to synapsy. Oprócz opisanych powyżej synaps chemicznych są też synapsy elektryczne, inaczej nazywane złączami szczelinowymi. Synapsy elektryczne występują dość obficie w rozwoju mózgu, później występują pomiędzy interneuronami hamującymi, obok synaps chemicznych. Są od nich szybsze i dzięki temu sieci połączonych ze sobą interneuronów hamujących mogą sterować rytmem oscylacyjnym mózgu.

Synapsy chemiczne zawierają neuroprzekaźniki (neurotransmitery) mogące dawać efekt pobudzeniowy lub hamujący. Efekt działania neuroprzekaźnika zależy przede wszystkim od jego receptora. Zazwyczaj jeden neuroprzekaźnik ma wiele receptorów o różnej specyfice działania. Ogólnie dzieli się receptory na jonotropowe, będące kanałami jonowymi otwieranymi pod wpływem działania neuroprzekaźnika, i metabotropowe, które pod wpływem przekaźnika aktywują układ białek błonowych i wtórny przekaźnik wewnątrz neuronu. Wtórny

przebieg, działając od wewnątrz komórki otwiera lub zamyka kanały potasowe neuronu. Najważniejszy neuroprzebieg pobudzeniowy mózgu, kwas glutaminowy (glutaminian), ma cztery główne typy receptorów: (i) receptor typu AMPA (α -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-isoxazolepropionian), na którym opiera się większość szybkiej neurotransmisji w mózgu, jest to receptor jonotropowy otwierający kanał sodowo-wapniowy; (ii) receptor kainianowy, otwierający kanał sodowo-potasowy; (iii) receptor NMDA (n-metylo-d-asparaginian), największy kanał wapniowy mózgu, oraz (iiii) receptory metabotropowe. Receptory jonotropowe dla glutaminianu powodują depolaryzację błony postsynaptycznej i synaptyczny potencjał pobudzeniowy. Receptory typu AMPA i NMDA kolokalizują w błonie postsynaptycznej większości synaps pobudzeniowych. Odpowiedź receptorów AMPA jest szybka i krótka, a receptorów NMDA – powolna i długotrwała. Względna proporcja receptorów AMPA do NMDA w synapsie zmienia się w rozwoju. Wcześnie po urodzeniu, synapsy zawierają głównie receptory NMDA, zaś dorosłe synapsy są zdominowane przez receptory AMPA. W ten sposób ze stanu wysokiej podatności na zmiany plastyczne (długotrwałe otwarcie kanału wapniowego receptora NMDA) przechodzą do stanu, w którym zmiany plastyczne trudniej wywołać.

Neurony mogą się nie tylko pobudzać, ale i hamować. W synapsach hamujących w mózgu neuroprzebiegami jest kwas gamma-amino masłowy (GABA). Aktywacja jonotropowego receptora tego neuroprzebiegami otwiera kanał chlorkowy, co powoduje hiperpolaryzację błony postsynaptycznej.

Receptory neuroprzebiegami mogą znajdować się w błonie postsynaptycznej i wtedy służą bezpośrednio do transmisji sygnału, mogą być położone presynaptycznie, i wtedy regulują wydzielanie neuroprzebiegami poprzez zmianę potencjału błonowego, albo pozasynaptycznie i regulują poziom napięcia błony neuronu. Występują też na komórkach glejowych.

Liczbę synaps w mózgu ludzkim szacuje się na 10^{14} . W jednym milimetrze sześciennym kory mózgowej jest około miliarda synaps. Neurony mają na ogół po kilka tysięcy synaps. Tuż po urodzeniu neurony mają niewiele wypustek i synaps, narastają one w pierwszych dwóch latach życia.

Plastyczność mózgu – pierwsze dowody i definicje

Odkrywca synaps, Ramon y Cajal, napisał „*W dorosłych ośrodkach nerwowych szlaki nerwowe są ustalone, zakończone, nie do zmienienia. Wszystko może umrzeć, nic nie zregeneruje.*”

To mocne sformułowanie stało się dogmatem obowiązującym przez większą część XX wieku. Ale dziś wiemy, że to nieprawda. W 1998 udowodniono, że w dorosłym ludzkim mózgu powstają nowe neurony. A przede wszystkim rosną nowe odgałęzienia neuronów i przebudowuje się sieć synaptyczna. W ciągu ostatnich kilku lat poznano szereg mechanizmów regulujących neurogenezę w mózgach dorosłych ssaków, powstały koncepcje funkcjonalnego znaczenia nowych neuronów i propozycje uznania zahamowania neurogenezy za przyczynę pewnych schorzeń psychiatrycznych, np. depresji. Dlaczego nie zauważono tego wcześniej? Istniały badania dowodzące istnienia neurogenezy, ale ich wyniki były lekceważone. Przywiązanie do dogmatu, silne przekonanie środowiska do „obowiązującej” prawdy naukowej potrafiły skutecznie hamować rozwój wiedzy.

Podobnie obrazoburcze było kwestionowanie poglądu o stałości połączeń w układzie nerwowym ssaków. Kwestionowano nawet istnienie synaptogenezy w dorosłym mózgu. Lata siedemdziesiąte i osiemdziesiąte ubiegłego wieku to okres, w którym ten pogląd stopniowo, pod naporem nowych danych doświadczalnych, ulegał modyfikacji. Dziś przyjmuje się powszechnie, że podstawowy wzorzec połączeń pomiędzy ośrodkami w układzie nerwowym kształtuje się w okresie rozwoju w oparciu o program genetyczny, jednakże obwody neuronalne są plastyczne i modyfikowalne przez całe życie. Właśnie zmiany plastyczne są podstawą naprawy i kompensacji uszkodzeń układu nerwowego.

O występowaniu plastyczności neuronalnej mówimy, kiedy własności komórek nerwowych zmieniają się w sposób trwały pod wpływem działania bodźców ze środowiska. Jerzy Konorski z Instytutu Nenckiego PAN w Warszawie, w swej książce: *Organization of conditioned reflexes* (1948), będącej przełomem w sposobie myślenia o funkcjonowaniu mózgu, tak ją definiował:

*„Pierwszą własnością, dzięki której komórki nerwowe reagują na nadchodzące impulsy określonym cyklem zmian, nazywamy **pobudliwością**.*

*Drugą własność, dzięki której w określonych układach neuronów powstają **trwale przekształcenia funkcjonalne** w wyniku określonych bodźców lub ich kombinacji, będziemy nazywać **plastycznością**, a odpowiadające im zmiany, **zmianami plastycznymi**.”*

Współczesne teorie dotyczące mechanizmu powstawania plastyczności biorą swój początek z koncepcji Hebb'a (1949), który postulował, że do zmiany siły połączenia pomiędzy neuronami konieczne jest skuteczne i powtarzalne pobudzenie neuronu postsynaptycznego przez presynaptyczny. Hebb miał tu na myśli pobudzenie, które spowoduje wystąpienie potencjału czynnościowego. To miałyby powodować zmiany biochemiczne i anatomiczne wzmacniające połączenie pomiędzy dwoma neuronami. Czyli „**skuteczne pobudzenie to mocniejsze połączenie**”. Późniejsze opracowania wprowadziły do tej zasady pewne uzupełnienie, uwzględniające także możliwość osłabienia połączenia, w którym pomimo prób nie dochodzi do skutecznego pobudzenia neuronu postsynaptycznego. Jeżeli pobudzenie przekroczy wartość progową, synapsa zostanie wzmocniona, połączenie pomiędzy neuronami będzie bardziej trwałe. Jeżeli pobudzenie będzie podprogowe, synapsa zostanie osłabiona.

Trzy kierunki badań, prowadzonych w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych przyczyniły się szczególnie do uznania zjawiska neuroplastyczności. Pierwsze to neuroanatomiczne badania Geoffreya Raismana. W 1969 roku Raisman udowodnił, przedstawiając zdjęcia z mikroskopu elektronowego, że uszkodzenie mózgu w rejonie formacji hipokampa prowadzi do powstawania nowych synaps. Jednostronne uszkodzenie powodowało eliminację synaps, tworzonych przez degenerujące aksony i powstawanie nowych, tworzonych przez aksony z przeciwstronnego nieuszkodzonego hipokampa. Doświadczenia Raismana pokazały, że strona postsynaptyczna synapsy przeżywa pomimo degeneracji części presynaptycznej, że ocalałe aksony wykazują tendencję do tworzenia nowych synaps i że system ma pewną preferencję do tworzenia synaps przez włókna homologiczne do uszkodzonych (co może być istotne przy przywracaniu normalnej funkcji). Badania nad plastycznością w formacji

hipokampa potoczyły się później lawinowo, udowadniając występowanie zjawiska sproutingu (wyrastania i rozgałęziania się nieuszkodzonych aksonów, inaczej bocznicowania) i synaptogenezy w drogach aferentnych i eferentnych hipokampa.

Drugim nurtem badań wykazującym zjawisko neuroplastyczności były zapoczątkowane przez Patricka Walla (1970) eksperymenty z uszkodzaniem wstępujących dróg czuciowych i rejestrowaniem zmian centralnych reprezentacji powierzchni ciała. Zaakceptowanie tych wyników trwało kilkanaście lat i nastąpiło dopiero w latach osiemdziesiątych.

Trzeci ważny wynik, któremu zawdzięczamy zmianę poglądów na niezmienną strukturę mózgu, to zaobserwowana przez laureatów Nagrody Nobla z 1980 roku, Torstena Wiesela i Davida Hubla, plastyczność w obrębie układu wzrokowego młodych kotów i małp (1972). Oczywiście wiadomo było i z obserwacji i z praktyki klinicznej, że u dzieci kompensacja funkcji po uszkodzeniach układu nerwowego jest znacznie łatwiejsza i bardziej skuteczna niż u dorosłych. Jednak elektrofizjologiczne i anatomiczne uwidocznienie kolosalnego przeorganizowania układu wzrokowego, następującego w wyniku zasłonięcia jednego oka we wczesnym okresie życia, uświadomiło siłę działania mechanizmów plastyczności mózgu.

Współczesna neurobiologia przyjmuje szeroką definicję neuroplastyczności. Obejmuje nią trwale zmiany własności komórek nerwowych zachodzące pod wpływem działania bodźców ze środowiska lub uszkodzenia układu nerwowego. Na poziomie systemowym plastyczność to własność układu nerwowego, która zapewnia jego zdolność do adaptacji, zmienności, samonaprawy, a wreszcie uczenia się i pamięci. Jest to powszechna cecha neuronów, znajdująca na wszystkich piętrach układu nerwowego. Wyróżnia się plastyczność rozwojową, plastyczność pouszkodzeniową (kompensacyjną) dorosłego mózgu, plastyczność wywołaną wzmożonym doświadczeniem czuciowym lub ruchowym, plastyczność związaną z uczeniem się i pamięcią, plastyczność występującą przy powstawaniu uzależnień i wreszcie plastyczność patologiczną występującą np., przy epileptogenezie czy bólu neuropatycznym. Mimo tak dużej różnorodności istnieje szereg wspólnych cech mechanizmów leżących u podstaw zmian plastycznych.

U podstaw wszystkich zmian plastycznych leży zmiana siły połączeń międzyneuronalnych, czyli zmiana siły i liczby połączeń synaptycznych.

Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

Przełomem w poznaniu mechanizmów plastyczności synaptycznej było odkrycie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego. Timothy Bliss i Terje Lomo w 1973 roku opisali to zjawisko w hipokampie (strukturze niezbędnej do powstania śladu pamięciowego) królika. Pokazano, że pobudzenie wiązki włókien nerwowych prowadzących do hipokampa salwą impulsów elektrycznych o wysokiej (100Hz) częstotliwości (nazywanej też bodźcem tężcowym) powoduje wzrost reaktywności pobudzanej drogi nerwowej. Ten wzrost reaktywności przejawia się wzrostem odpowiedzi na pojedynczy bodziec testowy o 50 do 100%. Wzrost taki utrzymuje się długo – przez wiele godzin, dni a nawet tygodni. Od angielskiej nazwy – long term potentiation- przyjął się skrót LTP. LTP stało się najpopularniejszym modelem pamięci – można je szybko wytworzyć, tak jak pamięć i jest specyficzne dla danej synapsy, występującej na drodze, która jest stymulowana. Własności i mechanizmy tego zjawiska badano w tysiącach eksperymentów. Dzięki temu, że w laboratorium Pera Andersena (Oslo) opracowano metodę wywoływania LTP na żywych skrawkach hipokampa, badania stały się znacznie prostsze niż rejestracje z mózgu *in vivo*. Można było też łatwo poddawać skrawki mózgu kontrolowanemu działaniu różnych substancji farmakologicznych. Obecność LTP stwierdzono praktycznie we wszystkich przebadanych strukturach mózgu. To przemawia za tym, aby traktować je jako model interakcji komórkowych i przemian molekularnych zachodzących podczas uczenia. Bardzo istotną rolę odegrały tu badania Grzegorza Hessa, pracującego obecnie na UJ i w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie, który po raz pierwszy dowiódł występowania LTP w połączeniach horyzontalnych kory mózgowej. Rola tych połączeń w przemodelowaniu obwodów neuronalnych kory mózgowej na skutek uczenia się jest u w dorosłych mózgach kluczowa.

Odkryto także zjawisko odwrotne do LTP – długotrwałe osłabienie synaptyczne. To zjawisko (LTD, od long term synaptic depression) obserwowano

w sytuacjach słabego pobudzenia docierającego do badanej struktury drogi. Po raz pierwszy zauważone je w mózdzku (Masao Ito, Tokio). Tak jak LTP, można je badać *in vitro* na żywych skrawkach mózgu. LTP związane jest z silnym wejściem jonów wapnia do neuronu i aktywacją kinaz białkowych, LTD – z niewielkim napływem jonów wapnia i aktywacją fosfataz.

Plastyczność rozwojowa

Młody mózg posiada ogromną zdolność do plastycznej reorganizacji połączeń. Wtedy uczy się najszybciej, przyswaja największą ilość informacji i opanowuje rozległy repertuar sterowania ruchami. W tym okresie nawet duże uszkodzenie mózgu może ulec kompensacji. Zarówno wyspecjalizowane obszary kory mózgowej jak i ośrodki podkorowe mogą zmienić swoją normalną specyfikę. Na przykład usunięcie mózgowych struktur wzrokowych powoduje, że włókna nerwu wzrokowego kierują się do jąder wzgórza normalnie przetwarzających informację słuchową, a kora słuchowa zaczyna reagować na bodźce wzrokowe. Ludzie niewidomi od urodzenia używają swej kory wzrokowej do zupełnie innych niż normalnie celów, znajdują się w niej ośrodki związane z pamięcią werbalną. Jest też im ona potrzebna do zrozumienia znaków alfabetu Braille. Istnieją też pośrednie dowody na to, że u ludzi niewidomych od urodzenia, wykształcają się silniejsze połączenia pomiędzy korą somatosensoryczną a wzrokową. Nawet efekty hemisferektomii (usunięcia jednej półkuli mózgu) wykonane przed upływem pierwszych kilku lat życia ulegają znacznej kompensacji. Tak duże „przemebrowanie” mózgu nie występuje u dorosłych ssaków. Zmiany w obwodowym układzie nerwowym (np. uszkodzenie nerwów czuciowych) wywołane w okresie okołonarodzeniowym, również szybko odbijają się na strukturze i funkcji centralnych ośrodków mózgu.

Młody mózg ma tak dużą zdolność naprawy, kompensacji, zmiany normalnego schematu połączeń prawdopodobnie na skutek znacznej labilności cytoszkieletu neuronów połączonej z większą zdolnością do wzrostu aksonów, dendrytów i filopodiów, co stwarza warunki sprzyjające powstawaniu nowych połączeń. W późniejszym okresie życia spada ekspresja genów sterujących

procesami wzrostowymi, a rośnie poziom białek substancji pozakomórkowej utrudniającej kontakt pomiędzy neuronami i białek hamujących wzrost neurytów i synaptogenezę. Szczególna forma białek substancji pozakomórkowej to sieci perineuronalne. Bada je zespół Jolanty Skangiel-Kramskiej (Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN), obserwując, jak w rozwoju mózgu wzrost sieci perineuronalnych wpływa na możliwość zajścia zmian plastycznych.

Większość połączeń nerwowych powstaje dzięki genetycznie zaprogramowanym interakcjom chemicznym. Jednak w końcowych etapach kształtowania się mózgu, przy powstawaniu funkcjonalnych połączeń, aktywność neuronalna i pobudzenie synaptyczne odgrywa dużą rolę. Ten ważny etap zilustruję opisem plastyczności kolumn dominacji ocznej, zjawisku plastyczności rozwojowej, któremu poświęcono najwięcej badań.

Kolumna korowa to segment kory mózgowej o walcowatym kształcie rozciągający się przez całą grubość kory, od jej powierzchni do substancji białej. W takiej kolumnie neurony odpowiadają wybiórczo na określoną cechę bodźca zmysłowego. W korze wzrokowej naprzemiennie ustawione są kolumny zdominowane przez jedno lub drugie oko, tak, że kolumny reprezentujące tę samą okolicę pola widzenia, odbierane poprzez jedno lub drugie oko, znajdują się obok siebie (Hubel i wiesel, 1980). Kolumna dominacji ocznej jest kształtowana poprzez aksony dochodzące do kory wzrokowej z ciała kolankowatego bocznego. Każdy taki akson przynosi informację o pobudzeniu tylko jednego oka. Aksony komórek położonych w pierwszej warstwie ciała kolankowatego połączone są funkcjonalnie z okiem położonym po przeciwnej stronie głowy, a z drugiej warstwy – z okiem po tej samej stronie. Te dwa rodzaje aksonów mają zakończenia w osobnych obszarach warstwy IV kory wzrokowej. Na bazie tych skupień aksonów nabudowują się kolumny dominacji ocznej. U bardzo młodych kotów i małych kolumny dominacji ocznej są bardzo labilne. W tym okresie życia bardzo łatwo jest wywołać ich plastyczność. Zamknięcie jednego oka na zaledwie kilka godzin powoduje, że oko otwarte pobudza więcej niż normalnie komórek. Występuje wtedy silna kompetycja, rywalizacja pomiędzy aksonami ze wzgórza o możliwość utworzenia sprawnych synaps na komórkach kory wzrokowej. Wynik tej rywalizacji szybko odbija się na drzewkach aksonalnych. Zamknięcie jednego

oka na kilka dni powoduje, że rozgałęzienia końcowe aksonów komórek ciała kolankowatego bocznego z informacją z tego oka obkurczają się i zajmują w IV warstwie kory mniej miejsca niż normalnie. Na ich miejsce wrastają aksony z otwartego oka tworząc nowe synapsy. Po miesiącu takiej jednoocznej deprivacji komórki kory wzrokowej niemal zupełnie nie reagują na bodźce wzrokowe przesuwane przed uprzednio zamkniętym okiem. Zjawisko to, nazywane zmianą dominacji ocznej, jest często używane jak model doświadczalny do badań mechanizmów plastyczności mózgu. Można ją łatwo wywołać u kotów w wieku od 4 do 12 tygodni, ale nie u zwierząt dorosłych, to znaczy, że występuje tu tak zwany okres krytyczny, po upływie którego ten rodzaj plastyczności zanika. To najbardziej znany przykład wpływu aktywności funkcjonalnej na strukturę mózgu. Poznane zostały częściowo jego mechanizmy elektrofizjologiczne – w wyniku zamknięcia jednego oka następuje osłabienie odpowiedzi na nadchodzące z niego impulsy, a po pewnym czasie pojawia się wzmożenie odpowiedzi na impulsy z oka otwartego. Aby te zmiany nastąpiły, niezbędna jest aktywność receptora dla glutaminianu typu NMDA. Badania Mayera i Westbrooka (1983) pokazały, że receptor NMDA jest molekularnym detektorem koincydencji, który do aktywacji wymaga jednoczesnego przyłączenia się liganda do miejsca receptorowego i pewnego zdepolaryzowania błony komórkowej. Wtedy otwiera się kanał jonowy receptora NMDA, który jest największym jonoforem wapniowym mózgu, i wejście jonów Ca^{2+} do neuronu inicjuje kaskadę przemian biochemicznych, prowadzących do zmiany siły synapsy. Receptor NMDA jest niezbędny do wywołania długotrwałego wzmocnienia i osłabienia synaptycznego w korze mózgowej, przypuszcza się więc, że te zjawiska, których mechanizmy są dość dobrze poznane, leżą także u podstaw plastyczności kolumn dominacji ocznej. Ważny jest także stan wzbudzenia mózgu. Zmiany plastyczne kolumn dominacji ocznej nie zachodzą w narkozie. Upośledza je także eliminacja z kory wpływów niespecyficznych układów aktywujących - cholinergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego. Aby wywołać tę zmianę plastyczną potrzebny jest, więc pewien poziom mobilizacji kory, obecność receptora NMDA i nierównowaga pobudzenia wzrokowego z prawego i lewego oka. W okresie, kiedy tę zmianę plastyczną można łatwo wywołać, receptor NMDA w korze mózgowej ma charakterystyczny,

„młodociany” skład podjednostkowy, z dużym udziałem podjednostki, która wydłuża czas otwarcia kanału jonowego receptora. Dzięki temu wydłuża się również okres, kiedy przychodzące szybko po sobie do komórki bodźce sumują swoje działania, co daje duży napływ jonów wapnia do wnętrza neuronu. Wtedy może zostać rozpoczęty szereg procesów (aktywacja kinaz, aktywacja czynników transkrypcyjnych) prowadzących do wzmocnienia aktywowanych synaps. Zagadnienia wczesnego rozwoju i plastyczności układu wzrokowego badał Bogusław Żernicki z Instytutu Nenckiego PAN w Warszawie. Jego doświadczenia dowiodły, w jaki sposób ograniczenie doświadczenia wzrokowego zaburza umiejętność wykorzystywania informacji wzrokach i oddziaływania pomiędzy korowymi i podkorowymi ośrodkami układu wzrokowego.

Rytmy biologiczne a synapsy

Mimo skomplikowanej budowy synapsa jest elementem labilnym. Dobitnie pokazują to duże zmiany liczby synaps w cyklach dobowych, sezonowych czy hormonalnych, obserwowane w wielu strukturach mózgu. Na przykład zespół Bruce McEwena (Nowy Jork) wykazał zależność liczby synaps w hipokampie szczurów od fazy cyklu owulacyjnego, z wysoką liczbą synaps związaną z wysokim poziomem estrogenów. Dużo informacji na temat dobowej rytmiki synaps w strukturach wzrokowych muszki owocowej i muchy domowej przyniosły prace Elżbiety Pyzy z UJ. Udowodniła ona endogenne i indukowane światłem i ruchem dobowe oscylacje liczby i wielkości kontaktów synaptycznych.

Plastyczność kompensacyjna dorosłej kory mózgowej

Istnieje wiele danych eksperymentalnych i klinicznych dokumentujących zmiany plastyczne zachodzące w mózgu po przecięciu nerwów obwodowych, uszkodzeniach siatkówki, amputacjach, urazach mózgu, treningu i uczeniu się. Mimo, że badania dotyczyły przede wszystkim kory mózgowej, w niektórych układach (np. w układzie somatosensorycznym) zaobserwowano zmiany

plastyczne na wszystkich piętrach wstępującej drogi czuciowej. Pokazano ogromne zmiany anatomiczne, zwłaszcza we wzgórzu, u małp w kilkanaście lat po amputacji kończyn. Metodami nieinwazyjnego mapowania mózgu zarejestrowano dynamiczne zmiany lokalizacji reprezentacji czuciowych w mózgu u ludzi.

Zespół Michaela Merzenicha (San Francisco) udowodnił w licznych doświadczeniach na zwierzętach, że uszkodzenie nerwu czuciowego powoduje zmiany pól receptyjnych neuronów kory somatosensorycznej. Kiedy przeciąć gałązkę nerwu przewodzącego impulsy z receptorów dotykowych skóry jednego palca, neurony w korowej reprezentacji tego palca tracą swe główne wejście zmysłowe; następuje lokalna deafferentacja. Przez kilkanaście minut neurony w tym obszarze nie reagują na dotyk, zaś później można wywołać ich odpowiedź dotknięciem sąsiednich palców. Obszar kory, związany uprzednio z aktywacją nerwu z jednego palca, po jego uszkodzeniu jest „kolonizowany” przez wejścia dotykowe z sąsiednich palców. Ten przykład również wskazuje na to, że w korze mózgowej istnieje rywalizacja pomiędzy sąsiadującymi reprezentacjami receptorów zmysłowych – osłabienie jednej reprezentacji poprzez eliminację dopływu bodźców czuciowych powoduje, że traci ona swoje miejsce w korze na rzecz aktywnych funkcjonalnie sąsiadów. Takie zmiany mogą rozpoczynać się bardzo szybko po przecięciu nerwu. Mogą również rozwijać się i powiększać w miarę upływu czasu po deafferentacji. Tim Pons z NIMH pokazał, że u małp, które badano w 10 – 20 lat po amputacji ramienia, zachodzą bardzo rozległe zmiany topograficznej mapy powierzchni ciała w korze mózgowej; przemapowania dochodziły do kilku centymetrów i korowa reprezentacja ręki zastąpiona była reprezentacją twarzy i tułowia. U ludzi metodami nieinwazyjnego mapowania mózgu zaobserwowano przemapowanie reprezentacji korowych w mózgu ludzkim po amputacjach kończyn. Herta Flor z Mannheim postuluje, że takie zmiany map korowych mogą leżeć u podstaw odczuwania sensacji fantomowych. U pacjentów z amputacją często występują tzw. odczucia przeniesione, dotknięcie nienaruszonej części ciała powoduje uczucie dotykania (lub bólu) amputowanej kończyny. Stwierdzono, że jako dotknięcie kończyny fantomowej odczuwa się dotknięcie tych okolic ciała, których reprezentacja korowa rozrasta się na miejsce reprezentacji amputowanej kończyny.

Pokazano również zmiany reprezentacji korowych zachodzące bardzo szybko – w ciągu kilkunastu minut po chwilowej funkcjonalnej deafferentacji np. przez nastrzyknięcie palca lokalnie działającym środkiem znieczulającym lub założeniem opaski uciskowej. To są, oczywiście, zmiany przemijające. Również szybkie uczenie może modyfikować reprezentacje korowe, co udowodnił zespół Małgorzaty Kossut (Instytut Biologii Doświadczalnej PAN) w mózgu myszy, która uczyła się, że dotknięcie wibryssy zwiastuje nadejście bodźca bólowego. W wyniku uczenia powiększał się obszar kory mózgowej aktywowanej przez pobudzaną podczas treningu wibryssę. Szybkie i przemijające zmiany zaobserwowano także pomiędzy reprezentacjami różnych modalności zmysłowych – w słynnym doświadczeniu Alvaro Pascual-Leone z Harvardu pokazał, że zasłonięcie oczu na kilka dni połączone z intensywnym treningiem w czytaniu alfabetem Braille’a powoduje, że przy takim czytaniu następuje aktywacja kory wzrokowej.

W korze wzrokowej obserwowano także plastyczność kompensacyjną – po uszkodzeniach homologicznych obszarów siatkówek w obu oczach, kiedy fragment kory był pozbawiony wejścia wzrokowego. Po kilku miesiącach taki, początkowo milczący deafferentowany obszar, zaczynał reagować na bodźce wzrokowe pobudzające obrzeża uszkodzonych miejsc siatkówek. Pracując na tym modelu, Wioletta Waleszczyk z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN udowodniła, że reorganizacja kory wzrokowej zależy od szczególnego mechanizmu plastyczności zależnego od kolejności występowania potencjałów czynnościowych.

Zmiany plastyczne po uszkodzeniach mózgu

W przeciwieństwie do zmian plastycznych wywoływanych uszkodzeniami nerwów obwodowych lub zmianami wywołanymi aktywacją lub deaktywacją funkcjonalną, zachodzących w warunkach prawidłowo funkcjonującego zdrowego mózgu, plastyczność kompensacyjna uszkodzonego mózgu działa w zupełnie innym otoczeniu, w interakcjach z procesami zapalnymi, obrzękiem, zachwianiem funkcji metabolicznych, procesami nekrozy i apoptozy, degeneracją włókien.

Uszkodzona tkanka nerwowa wytwarza substancje hamujące wzrost neurytów, jak białko Nogo i siarczany proteoglikanów chondroityny. Pomimo tego można zaobserwować spontaniczne i dodatkowo pobudzone rehabilitacją zmiany plastyczne. Badania elektrofizjologiczne i neurobrazowanie udowodniły przemapowanie mózgu po udarze na bardzo szeroką skalę. Zespół Richarda Frackowiaka z University College w Londynie pokazał różną, zależnie od miejsca i rozległości uszkodzenia ewolucję poudarowych zmian aktywacji funkcjonalnej mózgu. Udowodniono aktywację istniejących, ale słabych połączeń pomiędzy ośrodkami mózgu; hamowanie lub odhamowywanie ośrodków nieuszkodzonej półkuli mózgu i mózdzku; szereg danych wskazuje także na wzrost nowych połączeń w uszkodzonym mózgu. Synaptogeneza po udarze została stwierdzona w mózgach zwierząt w obszarze graniczącym z uszkodzoną przez udar tkanką, ale także w miejscach przeciwległej półkuli mózgu, które biorą na siebie funkcje behawioralne należące do obszarów uszkodzonych (Jones i wsp. 1999). W latach dziewięćdziesiątych, przy pomocy metod elektrofizjologicznych pokazano poudarowe przemapowanie w korze szczurów i małp. U małp po uszkodzeniu naśladującym udar mózgu w korze somatosensorycznej w obszarze reprezentacji palców ręki, zaobserwowano w 3 miesiące po udarze pojawianie się tej reprezentacji w nowych miejscach. Reprezentacje były mniejsze niż normalnie, a pola recepcyjne neuronów były większe, zatem odzyskana percepcja dotykowa powinna być mniej dokładna (Xerri i wsp. 1998).

Spontaniczna neuroplastyczność jest pobudzana przez działania neurorehabilitacyjne. Bardzo ważnych danych co do ich roli dostarczyły badania Richarda Nudo (1996), które pokazały, że zachodzeniu opisanych powyżej przemapowań w korze ruchowej i somatosensorycznej małpy sprzyjało zastosowanie po udarze treningu wymuszającego używanie upośledzonej kończyny. Stwierdzono, że po treningu wielkość pól recepcyjnych w nowej reprezentacji palców miała normalne rozmiary, a więc używanie dłoni wpływa korzystnie na własności neuronów leżące u podstaw percepcji dotykowej.

Plastyczność synaptyczna podstawą uczenia

Według współczesnych koncepcji uczenia się i pamięci, zapamiętywanie zmienia siłę połączeń pomiędzy komórkami specyficznego dla zapamiętywanej informacji obwodu neuronalnego. Synapsy są tymi strukturami sieci, które mogą być na różne sposoby regulowane, tak, aby zmieniła się ich sprawność. Receptory neuroprzekaźników w synapsach są najczulszymi i najszybciej regulującymi elementami mechanizmu plastyczności neuronalnej. Bardzo ważną modyfikację receptorów, spadek reaktywności w wyniku długotrwałego pobudzenia, odkrył Jerzy Vetulani z Instytutu Farmakologii w Krakowie, dla receptorów noradrenaliny. Na tej zasadzie układ nerwowy dostraja się do przewlekłych wpływów poprzez plastyczność adaptacyjną. Natomiast w trakcie uczenia się reakcje receptorów neuroprzekaźników są szybkie. Już we wczesnym okresie badania zjawiska LTP Collingridge z Bristol University stwierdził, że do jego indukcji niezbędna jest aktywacja receptorów NMDA (Coan i wsp. 1987). W hipokampach zwierząt pozbawionych poprzez blokadę farmakologiczną lub manipulację genetyczną tego podtypu receptora NMDA, LTP nie zachodzi. Efektywność działania receptorów jest zmieniona poprzez fosforylację (wczesnym ogniwem łańcuch zmian prowadzących do LTP jest aktywacja szeregu kinaz) a także poprzez eksternalizację receptorów znajdujących się wewnątrz neuronu. Stwierdzono, że przy powstawaniu LTP znajdujące się w neuronie postsynaptycznym receptory dla glutaminianu typu AMPA są wbudowywane w błonę synaptyczną (patrz Malinow 2003). Natomiast w przypadku osłabienia synaptycznego, te receptory są eliminowane z błony i przechodzą do puli wewnątrzkomórkowej. Genetyczna modyfikacja usuwająca lub modyfikująca geny kinaz, aktywowanych w wyniku synaptycznego działania neuroprzekaźników, upośledza uczenie. Silny sygnał synaptyczny, oprócz wpływu na receptory, uruchamia geny wczesnej odpowiedzi (c-fos, zif268, creb), które są czynnikami transkrypcyjnymi i kontrolują aktywację genów białek konstytutywnych. Pionierem badań nad zaangażowaniem genu c-fos w plastyczność mózgu był Leszek Karczmarek z Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN. Jego zespół

pokazał, między innymi zależność aktywacji tego genu od receptora NMDA oraz udowodnił specyficzną dla pewnych struktur mózgu ekspresję c-fos podczas uczenia się.

W dobrze poznanych modelowych sytuacjach uczenia się plastyczność synaptyczna jest udowodniona. W 2000 roku Nagrodę Nobla otrzymał Eric Kandel (Nowy Jork) za badania zmian zachodzących podczas uczenia się w układzie nerwowym ślimaka morskiego *Aplysia californica*. Badanym zachowaniem jest odruch cofania skrzela w odpowiedzi na dotknięcie skóry. Skorelowane z zachowaniem zmiany znaleziono w synapsach pomiędzy neuronem czuciowym i ruchowym. Drogi, na których zachodzi uczenie charakteryzują się większą liczbą zakończeń presynaptycznych i pęcherzyków synaptycznych, zwiększonym wydzielaniem serotoniny, większą aktywacją cAMP i większą amplitudą postsynaptycznego potencjału pobudzeniowego. Najnowszą koncepcją Kandela jest aktywowanie przez plastyczność synaptyczną białek o charakterze prionowym, mających zdolność samoreplikacji. Dzięki temu białka znajdujące się w synapsach mogłyby zmianę w swej strukturze utrzymywać przez bardzo długi czas, co rozwiązywałoby problem odnawiania białek powodujących wzmocnienie pracy synapsy i włączenie jej w ślad pamięciowy.

Zmiany synaps i kolców dendrytycznych w wyniku LTP i w mózгах zwierząt po uczeniu były obserwowane przez wielu badaczy. Nowe technologie, a zwłaszcza możliwość przyżyciowych obserwacji zachowania kolców dendrytycznych w mózгах uczących się zwierząt przyniosły silne dowody na powstawanie w wyniku uczenia nowych połączeń synaptycznych. Udało się zaobserwować powstawanie nowych kolców dendrytycznych, z których część ponownie zanikała, a część pozostawała na długo przybierając charakterystyczny grzybkowaty kształt stabilnego kolca. Powstawanie nowych kolców odbywa się bardzo szybko – na skrawku hipokampa obserwowano wyrastanie nowych już w 20 minut po silnym pobudzeniu, natomiast w mózgu – po 2-3 godzinach. Na takich nowych, wyglądem przypominających filopodia kolcach, szybko powstają synapsy, w mózgu zachodzi to w ciągu kilku godzin, jak pokazały badania w laboratorium Karela Svobody (Janelia Farm, USA). Białka kotwiczące receptory dla glutaminianu po postsynaptycznej stronie synaps mają krótki okres półtrwania i

ta sama cząsteczka białka jest w danym kolcu synaptycznym tylko przez około godzinę. Te dane wskazują na płynność struktury synaptycznej, co warunkuje jej łatwą modyfikowalność. Kolce najczęściej wzrastają w kierunku żyłkowatości aksonalnej, i tworzą na niej kolejną synapsę. Część zakończeń aksonalnych również wykazuje znaczną ruchliwość i może zbliżyć się do rosnących lub istniejących kolców.

Opisane powyżej badania zarejestrowały przede wszystkim zmiany w synapsach pobudzeniowych. Ostatnie prace na temat zmian funkcjonowania neuronów wywołanych przez uczenie, wskazują na rolę oddziaływań hamujących w powstawaniu śladu pamięciowego. Zespół Małgorzaty Kossut (Instytut Biologii Doświadczalnej, PAN) pokazał, że indukowana przez uczenie plastyczność kory mózgowej związana jest ze wzrostem liczby synaps hamujących i zwiększonym uwalnianiem przekaźnika hamującego, co pozwala na wytlumienie sygnałów interferujących ze specyficznym bodźcem czuciowym. Jednoczesna regulacja aktywności pobudzeniowej i hamującej w mózgu wiąże się z nowo poznaną, ważną własnością neuronów jaką jest plastyczność homeostatyczna, nazywana też skalowaniem synaptycznym (Turrigiano i Nelson, 2004). Powoduje ona, że przy silnym pobudzeniu neuronów zmniejsza się amplituda odpowiedzi synaptycznych, natomiast w warunkach słabego pobudzenia amplituda rośnie. Pozwala to zwiększyć zakres dynamicznych zmian odpowiedzi. Podstawą tych zmian jest zmniejszanie lub zwiększanie liczby receptorów dla pobudzeniowych i hamujących neuroprzekaźników w synapsach, co reguluje wrażliwość neuronu na nadchodzące impulsy.

Oprócz czynników działających wewnątrz synapsy, sugerowana jest też rola macierzy zewnątrzkomórkowej w plastyczności mózgu. Lokalna proteoliza macierzy mogłaby udostępniać przestrzeń na powstawanie nowych synaps. Badania zespołu Kaczmarka (Instytut Biologii Doświadczalnej, PAN) udowodniły lokalizację metaloproteazy MMP9 w kolcach dendrytycznych i indukcję jej aktywności w patologicznej plastyczności epileptycznej. Inni badacze udokumentowali rolę metaloproteaz w LTP i wzroście dendrytów.

Uzależnienia jako patologiczna plastyczność synaptyczna

Mechanizm euforycznego działania narkotyków polega na wzbudzeniu przez nie struktur mózgu należących do tzw. układu nagrody. Dłuższe stosowanie narkotyku powoduje trwale zmiany w funkcjonowaniu tego układu, możemy więc mówić o jego plastyczności. Kluczową rolę w układzie nagrody pełni dopamina i substancje uzależniające wywierają na ten układ wpływ poprzez podniesienie jej wydzielania. Ten efekt w mózgu ludzkim pokazała Nora Volkow (Bethesda, USA) obrazując mózg narkomanów przy pomocy techniki PET. Poziom dopaminy podnosi się także pod wpływem naturalnych czynności nagradzanych, jak seks, picie i jedzenie. Zakłócenie działania układu nagrody przez narkotyk powoduje, że organizm dąży do kompensowania tego zaburzenia poprzez dostarczenie większej ilości narkotyku. Dokładne mechanizmy tego zjawiska nie są do końca poznane, wiadomo jednak, że gra tu rolę proces uczenia się. W synapsach struktur należących do układu nagrody zachodzi „patologiczne” LTP, uważane za główny mechanizm rozwoju uzależnienia. Szereg modyfikacji poziomu, aktywności i położenia receptorów synaptycznych dla glutaminianu obserwowanych przy LTP wywoływanym na skrawkach hipokampa i w zwierzęcych modelach uczenia, stwierdzono także w mózgach zwierząt uzależnionych. Obserwowana jest również aktywacja genów wczesnej odpowiedzi, w tym CREB, czynnika transkrypcyjnego, który między innymi kontroluje produkcję endogennego opioidu, dynorfiny, która wpływa hamująco na układ nagrody, co może zwiększać tolerancję na narkotyk (Nesteler i Malenka 2004). Regulację mechanizmu działania dynorfiny na układ nagrody pokazał zespół Ryszarda Przewłockiego w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. Złożone behawioralne procesy warunkowania prowadzące do powstania uzależnienia tłumaczone są przez szereg hipotez, wśród nich koncepcja Kostowskiego (Instytut Psychiatrii i Neurologii, w Warszawie) przyjmuje, że „antynapęd” - stan odprężenia i zaspokojenia – związany z bodźcem uzależniającym, jest w procesie uzależnienia upośledzony. Prowadzi to do kompulsywnego dążenia do zaspokojenia popędu kosztem innych działań.

Lektura uzupełniająca***Książki:***

Konorski J. (1969): Integacyjna działalność mózgu. PWN, Warszawa.

Eccles J. (1968): Fizjologia synaps nerwowych. PZWL Warszawa.

Kossut M. (red.) (1993): Mechanizmy plastyczności mózgu. PWN, Warszawa.

Grabowska A., Górska T., Zagrodzka J (red.) (2005): Mózg a zachowanie PWN.

Czasopisma:

Bliss TV, Lomo T. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 232(2):331-56.

Coan E.J., Saywood W., Collingridge G.L. (1987):MK-801 blocks NMDA receptor-mediated synaptic transmission and long term potentiation in rat hippocampal slices.*Neurosci Lett.* 80:111-4.

Flor H., Birbaumer N. (2000): Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Curr Opin Anaesthesiol.* 13:561-4.

Hess G., Donoghue J.P. (1994): Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol.* 71:2543-2547.

Holtmaat A., Svoboda K. (2009): Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci.*10:647-58.

Hubel D.H., Wiesel T.N. (1962): Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol.*160:106-54.

Ito M. (2001): Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev.* 81:1143-95.

Jones T.A., Chu C.J., Grande L.A., Gregory A.D. (1999): Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J. Neurosci.* 19: 10153-63

- Kaczmarek L. (1993): Molecular biology of vertebrate learning: is c-fos a new beginning? *J. Neurosci. Res.* 34: 377-81.
- Kandel E.R. (2001): The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 294: 1030-1038.
- Kossut M. (1992): Plasticity of the barrel cortex neurons. *Prog Neurobiol.* 39: 389-422.
- Kostowski W. (2002): Drug addiction as drive satisfaction ("antidrive") dysfunction. *Acta Neurobiol Exp.* 62:111-117.
- Malinow R. (2003): AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358: 707-714.
- Mayer M.L., Westbrook G.L., Guthrie P.B. (1984): Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309:261-263.
- Merabet L.B., Hamilton R., Schlaug G., Swisher J.D., Kiriakopoulos E.T., Pitskel N.B., Kauffman T., Pascual-Leone A. (2008): Rapid and reversible recruitment of early visual cortex for touch. *PLoS One.* 3: 3046.
- Merzenich M.M., Kaas J.H., Wall J.T., Sur M., Nelson R.J., Felleman D.J. (1983): Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience.* 10:639-65.
- Nestler E.J., Malenka R.C. (2004): Zniewolony mózg. *Świat Nauki.* kwiecień: 54-61.
- Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W. (1996): Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272:1791-1794.
- Raisman G. (1969): Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res.* 14:25-48.
- Si K., Choi Y.B., White-Grindley E., Majumdar A., Kandel E.R. (2010): Aplysia CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long-term facilitation. *Cell* 140:421-435.
- Turrigiano G.G., Nelson S.B. (2004): Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 5:97-107.

- Vetulani J., Sulser F. (1975): Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain. *Nature* 257:495-496.
- Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Swanson J.M., Telang F. (2007): Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch. Neurol.* 64:1575-1579.
- Wall P.D., Egger M.D. (1971): Formation of new connexions in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature* 232:542-545.
- Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. (2004): The influence of time after stroke on brain activations during a motor task. *Ann Neurol.* 55:829-834.
- Wiesel T.N., Hubel D.H. (1965): Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol.* 28:1029-1040.
- Xerri C., Merzenich M.M., Peterson B.E., Jenkins W. (1998): Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol.* 79:2119-2148.
- Young J.M., Waleszczyk W.J., Wang C., Calford M.B., Dreher B., Obermayer K. (2007): Cortical reorganization consistent with spike timing-but not correlation-dependent plasticity. *Nat Neurosci.* 10:887-8895.

