

Układ nerwowy jest układem plastycznym. Jego wzrost oraz zachodzące w nim zmiany są odpowiedzią na determinujący go program genetyczny oraz jego interakcje ze środowiskiem.

Rozwój układu nerwowego ma trzy kluczowe aspekty:

1. swoją ogromną złożoność oraz niezwykłość
2. ogromny wpływ doświadczenia
3. poważne konsekwencje wszelkich zakłóceń

## I. Etapy rozwoju układu nerwowego

- wszystko zaczyna się od **zygoty**. ZYGOTA jest pojedynczą komórką powstałą z połączenia jaja z plemnikiem  
-> **zygota** ulega podziałowi na dwie komórki potomne, te ulegają dalszym podziałom, itp.

**Dlaczego więc ten podział nie kończy się powstaniem masy niezróżnicowanych komórek?**

Co sprawia, że dzielące się komórki dają początek różnym organom?

Konieczne do tego są trzy rzeczy:

- komórki muszą się **różnicować**
- komórki dotrzeć muszą do przeznaczonych im miejsc oraz dostosować się do otaczających je komórkami tworząc poszczególne struktury
- komórki ustanowić muszą odpowiednie związki funkcjonalne z innymi komórkami

**Rozwijające się komórki układu nerwowego osiągają wszystkie te rzeczy w pięciu etapach:**

- powstanie płytki nerwowej
- namnażanie komórek nerwowych (prolifracja nerwowa)
- migracja i agregacja
- wzrastanie aksonów i tworzenie się synaps
- śmierć neuronów i reorganizacja synaps

### 1. Powstanie płytki nerwowej

**PLYTKA NERWOWA** (neural plate) to niewielkie zgrubienie w środkowej części **ektodermy** na grzbietowej powierzchni rozwijającego się płodu, które daje się zauważyć trzy tygodnie po zapłodnieniu. Wykształcenie się płytki nerwowej to pierwszy ważny etap rozwoju układu nerwowego.

- **ektoderma** to najbardziej zewnętrzna warstwa komórek rozwijającego się płodu. Pod nią znajduje się **mezoderma** (czyli warstwa środkowa), a pod mezodermą znajduje się **endoderma** (czyli warstwa najbardziej wewnętrzna). Te warstwy komórek nazywa się też często **blaszkami zarodkowymi**. Każda z blaszek zarodkowych jest prekursorem pewnego typu rozwijających się narządów.

Po wykształceniu się **płytki nerwowej** wbrzusza się - w jej środkowej części tworzy się wgłębienie nazywane **rynienką nerwową** (neural groove). Brzegi tego „wbrzuszenia” z czasem łączą się i następuje ich fuzja, czego wynikiem jest powstanie **cewy nerwowej** (neural tube). Wnętrze cewy nerwowej z czasem przekształca się w komory mózgu i kanał rdzeniowy.

Nie dalej niż 40 dni po zapłodnieniu w **przedniej części cewy nerwowej** zauważyć daje się **trzy wybrzuszenia**. Wybrzuszenia te z czasem rozwijają się w **przodomózgowie, śródmózgowie i tyłomózgowie**.

- pierwsze komórki w rozwijającym się płodzie są **totipotencjalne**, czyli potrafią przekształcić się w każdy rodzaj komórek dorosłego organizmu. Inne ich określenie to **komórki macierzyste**.
- po powstaniu **płytki nerwowej** komórki macierzyste tworzącej ją ektodermy tracą część swojej wszechstronności. Przekształcają się one w **pluripotencjalne komórki macierzyste**, czyli komórki macierzyste mogące przekształcić się w niektóre, lecz nie wszystkie rodzaje komórek dorosłego organizmu. Komórki płytki nerwowej są więc **nerwowymi komórkami macierzystymi** (mogą się one przekształcić w każdy rodzaj komórek układu nerwowego, ale nie inny typ komórek, np. wątroby).

Rozwój **płytki nerwowej** zdaje się być **wywołany przez sygnały chemiczne** płynące ze znajdującej się poniżej **mezodermy**.

- tkanka pobrana z grzbietowej mezodermy jednego embriona i transplantowana pod brzuszną ektodermę innego prowadzi do wykształcenia się  **dodatkowej płytki nerwowej** na brzusznej powierzchni organizmu gospodarza.
  - w 1980 roku **Kollar i Fisher** dokonali transplantacji mezodermy myszy, która normalnie przekształciłaby się w jej pyszczek do płodu kury, a dokładniej pod jej warstwę ektodermalną. Operacja ta doprowadziła do tego, że kurze wyrosły zęby! Jest to niezwykły przykład takiej **chemicznej indukcji rozwojowej**.

### 2. Namnażanie komórek nerwowych (prolifracja nerwowa)

Gdy brzegi **rynienki nerwowej** łączą się i nastąpi ich fuzja dając początek **cewie nerwowej**, komórki tak powstałej cewy zaczynają się **namnażać** (następuje ich **prolifracja**).

- **namnażanie się** komórek nerwowych zachodzi w **charakterystycznej kolejności** (ma swoistą dla siebie sekwencję rozwojową), a nie równocześnie i po równo w każdej części cewy.
- większość podziałów komórkowych zachodzących w **cewie nerwowej** ma miejsce w **okolicach komór mózgowych** (tak zwanej **strefie przykomorowej**). **STREFA PRZYKOMOROWA** to oczywiście obszar przylegający do komór mózgowych, które są wypełnione płynem i znajdują się w przedniej części cewy nerwowej.

### 3. Migracja i agregacja

#### A. Migracja

Większość podziałów komórkowych zachodzących w cewie nerwowej ma więc miejsce w **strefie przykomorowej**. Co dzieje się jednak z tak powstałymi nowymi komórkami nerwowymi?

=> komórki te **migrują** do odpowiednich, przeznaczonych im obszarów

W migracji tej nowopowstałym komórkom pomaga tymczasowa sieć komórek glejowych, zwana **glejem promienistym** (radial glial cells). **GLEJ PROMIENISTY** jest przejściową formą gleju obecną w rozwijającej się cewie nerwowej, która po odegraniu swojej roli przekształca się w zwykłe komórki glejowe.

- migrujące neurony przemieszczają się głównie **na zewnątrz** wzdłuż wypustek gleju promienistego do odpowiednich dla siebie lokalizacji

-> zachodzą jednak również znaczące **migracje dywergentne** (tangential migrations), czyli migracje komórek pod kątem prostym do wypustek gleju promienistego

Pierwsze komórki nerwowe powstałe na etapie proliferacji nerwowej migrują do **strefy pośredniej** (intermediate zone) powiększającej się cewy nerwowej.

- **gdy strefa pośrednia** jest już dobrze ustanowiona, niektóre z migrujących komórek tworzą dodatkową warstwę pomiędzy strefą przykomorową a strefą pośrednią

-> komórki migrujące do tej **strefy podprzykomorowej** (subventricular zone) przekształcają się z czasem w **komórki glejowe** lub **komórki wstawkowe**.

- w **przodomózgowiu** przez te ustanowione już warstwy przeciskać zaczynają się nowe komórki tworząc warstwę komórek nazywaną **płytką korową** (która z czasem rozwija się w korę mózgową)

- komórki ostatniej (najgłębszej) z sześciu warstw kory nowej jako pierwsze docierają do miejsca swojego przeznaczenia, więc komórki tworzące warstwy wyższe muszą przeciskać się przez te istniejące już, aby dotrzeć do swoich celów

-> to tak zwany **odwrotny wzorec rozwoju kory mózgowej** (inside-out pattern of cortical development)

Kiedy **migracja** komórek jest już zakończona, komórki pozostające w **strefie przykomorowej** przekształcają się w **KOMÓRKI EPENDYMY** (rodzaj komórek glejowych), które tworzą wyściółkę **komór mózgowych i kanału rdzeniowego**.

Umiejscowiona grzbietowo do cewy nerwowej znajduje się struktura zwana **GRZEBIENIEM NERWOWYM** (neural crest), utworzona z komórek, które oderwały się od **cewy nerwowej** podczas jej tworzenia.

- komórki **grzebienia nerwowego** przekształcają się w neurony i komórki glejowe **obwodowego układu nerwowego** (PNS)

-> wiele z nich pokonuje więc znaczące odległości podczas swoich migracji

**Co wskazuje migrującym komórkom miejsce ich przeznaczenia?**

- ma to raczej związek z otaczającą je tkanką (czyli *medium*, przez które komórki migrują) niż z informacją zawartą w samej komórce

-> komórki przeszczepione z jednej części **grzebienia nerwowego** do innej jego części podejmują szlak migracji charakterystyczny dla swojej nowej lokalizacji!

- odkryto wiele **substancji chemicznych** wskazujących drogę migrującym neuronom poprzez ich przyciąganie lub odpychanie

#### B. Agregacja

Po **początkowej migracji** komórki nerwowe muszą **zestroić się** z innymi, dokonać właściwej **konfiguracji** z neuronami, które „wymigrowały” do tych samych obszarów, aby utworzyć właściwe struktury układu nerwowego.

- zarówno w **migracji**, jak i **agregacji** komórek nerwowych udział biorą tak zwane **substancje adhezyjne / cząsteczki adhezji komórkowej** (cell-adhesion molecules, **CAMs**), które znajdują się **na powierzchni** neuronów i innych komórek

-> posiadają one zdolność **rozpoznawania** danego typu cząsteczek na powierzchni innych komórek i przylegania do nich

### 4. Wzrost aksonu i tworzenie się synaps

Po **migracji** komórek nerwowych do właściwych im miejsc przeznaczenia i ich **agregacji** (zestrojenia się, skonfigurowania) w odpowiednie struktury nerwowe wyrastać zaczynają z nich aksony i dendryty.

- takie rosnące aksony i dendryty określamy wspólną nazwą **projekcji** (projections). Tak więc rosnące projekcje neuronów dotrzeć muszą do właściwych sobie celów

**Jak one to robią?**

- na każdym zakończeniu wzrastającego aksonu lub dendrytów znajduje się struktura zwana **stożkiem wzrostu** (growth cone)

-> każdy **STOŻEK WZROSTU** wyposażony jest w kurczące się i rozkurczające cytoplazmatyczne wypustki nazywane **filopodiami**. Kurcząc się i rozkurczając powodują one ameboidalny ruch rosnącego aksonu, są jak palce szukające po ciemku właściwej drogi.

**Dla wyjaśnienia sposobu, w jaki stożki wzrostu znajdują właściwą drogę do przypisanych im struktur zaproponowano trzy hipotezy:**

- hipotezę powinowactwa chemicznego (chemoaffinity hypothesis)
- hipotezę matrycy chemiczno-mechanicznej (blueprint hypothesis)
- hipotezę gradientu topograficznego (topographic gradient hypothesis)

## A. Hipoteza powinowactwa chemicznego

Na podstawie swoich klasycznych eksperymentów przeprowadzonych na początku lat 40tych dotyczących **wzrastania aksonów w układzie wzrokowym żaby** (klasyczne badania nad regeneracją) **ROGER SPERRY** z California Institute of Technology zaproponował **hipotezę powinowactwa chemicznego** rozwoju aksonów.

- przeciął on **nerw wzrokowy** żaby, dokonał **rotacji** jej gałki ocznej o 180° i czekał, aż komórki zwojowe siatkówki (których aksony tworzą nerw wzrokowy) **zregenerują się** (u żab regenerują się one, u ssaków - a więc i ludzi - nie).
- po regeneracji **za głową** żaby poruszał przynętą obserwując co się stanie. Żaba zauważyła przynętę i zaatakowała ją, jak gdyby znajdowała się ona **z przodu**, co wskazywało, że obrócone oko spostrzegato świat do góry nogami (czyli że w percepcji wzrokowej też zaszła rotacja o 180°).
- dokładnie to samo odnosiło się do żab, którym obrócono o 180° oczy, ale którym nie przecinano nerwów wzrokowych
- rezultaty te były mocnym behawioralnym dowodem, że **każda komórka zwojowa siatkówki odrosła do tego samego miejsca pokrywy wzrokowej, z którą pierwotnie była połączona**, pomimo zmiany położenia.

Roger Sperry wysunął hipotezę, że

1. każda powierzchnia postsynaptyczna w układzie nerwowym wytwarza specyficzny **znacznik chemiczny**
2. każdy rosnący akson **przyciągany jest** przez taki znacznik do swojego postsynaptycznego celu zarówno podczas rozwoju układu nerwowego jak i jego regeneracji

Dwa ważne odkrycia dostarczyły dodatkowego wsparcia dla hipotezy powinowactwa chemicznego:

- w niektórych przypadkach rozwijające się neurony tworzą połączenia ze swoimi normalnymi miejscami docelowymi **in vitro** (czyli w kulturach tkankowych)
  - > żadne ze wskazówek przestrzennych, które mogłyby wskazywać drogę rosnącym aksonom **in vivo** (czyli w żywych organizmach) nie są obecne w kulturach tkankowych
- z zewnątrzkomórkowej tkanki nerwowej udało wyizolować się wiele **substancji chemicznych**, które wybiórczo przyciągają albo odpychają stożki wzrostu

Niemniej jednak **HIPOTEZA POWINOWACTWA CHEMICZNEGO nie potrafi wyjaśnić trzech ważnych faktów:**

- dlaczego w niektórych przypadkach narząd przeszczepiony do nowego miejsca zostaje nieprawidłowo unerwiony
  - > **Whitelaw i Hollyday (1983)** przeszczepili embrionowi kury dodatkowy segment udowy, tak że prawidłowa kolejność udo, tydka, stopa zastąpiona została sekwencją udo, udo, tydka, stopa. Dodatkowy segment udowy unerwiony został przez aksony normalnie unerwiające tydkę.
- jak to się dzieje, że niektóre aksony są w stanie pokonywać dokładnie tę samą skomplikowaną i pozapętlaną drogę do swoich miejsc docelowych w każdym osobniku danego gatunku, zamiast podążać do niego bezpośrednio najkrótszą drogą
- mamy za mało genów, żeby każdy neuron był w stanie wyprodukować i uwolnić swój własny, niepowtarzalny znacznik chemiczny

## B. Hipoteza matrycy chemiczno-mechanicznej

Zgodnie z **hipotezą matrycy chemiczno-mechanicznej** rozwijający się układ nerwowy zawiera specyficzne **szlaki chemiczne lub mechaniczne**, po których wędrują rosnące aksony w drodze do swoich miejsc docelowych.

**PIERWOTNE STOŻKI WZROSTU** (pioneer growth cones) są pierwszymi **stożkami wzrostu** wędrującymi po danym szlaku rozwijającego się układu nerwowego. Uważa się, że odnajdują one właściwą drogę wchodząc w interakcje z **substancjami adhezyjnymi (CAMs)** komórek znajdujących się na ich szlaku.

- wędrujące za nimi **stożki wzrostu** poruszają się po prostu po ich śladach
- tendencja rosnących aksonów do wędrowania po śladach aksonów wcześniej idących danym szlakiem nazywa się **fascykulacją** (fasciculation)

**HIPOTEZA MATRYCY CHEMICZNO-MECHANICZNEJ** nie potrafi jednak wyjaśnić zdolności niektórych rozwijających się aksonów odnajdywania właściwych sobie miejsc przeznaczenia **in vitro**. Nie jest w stanie również wyjaśnić faktu, że niektóre rosnące aksony umieją odnaleźć właściwe sobie miejsca docelowe **in vivo**, gdy początkowe miejsca wzrostu aksonów zostały chirurgicznie zmienione.

- **Lance-Jones i Landmesser (1980)** wycięli mały segment rdzenia kręgowego z embriona kury, obrócili go o 180° i wszczepili z powrotem do tego samego embriona. Rosnące aksony podcieraty jednak do prawidłowych, pierwotnie im przeznaczonych odcinków mięśni pomimo zmiany położenia.

## C. Hipoteza gradientu topograficznego

Znaczna część aksonów rosnących w rozwijającym się układzie nerwowym wysyła projekcje z jednej **konfiguracji topograficznej** komórek nerwowych do innej takiej konfiguracji.

- przy czym neurony jednej z takich konfiguracji wysyłają projekcje do innej zachowując te same relacje topograficzne (relacje przestrzenne) jakie istniały w początkowym układzie neuronów
  - > mapa topograficzna siatkówki jest w pełni zachowana na powierzchni pokrywy wzrokowej

Początkowo uważano, że za integralność relacji przestrzennych (topograficznych) w rozwijającym się układzie nerwowym odpowiedzialne jest **punktowe powinowactwo chemiczne** (czyli ścisłe przyporządkowanie do siebie danych neuronów). Badania nad rozwijającym się układem wzrokowym kręgowców doprowadziły jednak do wysunięcia **hipotezy gradientu topograficznego**.

- aksony, które wyrastają z jednego zgrupowania neuronów (np. siatkówki) do innego (np. pokrywy wzrokowej) organizują swoje zakończenia synaptyczne zgodnie ze względny położeniem swoich ciał komórek na powierzchni wyjściowej (definiowanym przez dwa przecinające się pod kątem prostym gradienty)

- zgodne z tą hipotezą jest odkrycie cząsteczek, których stężenie zmienia się zgodnie z pewnym gradientem zarówno na powierzchni siatkówki, jak i pokrywy wzrokowej

Poparcie hipotezy gradientu topograficznego pochodzi z badań rozwojowych oraz eksperymentów nad regeneracją komórek nerwowych.

- w badaniach nad rozwojem układu wzrokowego odkryto, że połączenia synaptyczne między oczami a pokrywą wzrokową są ustanawiane na długo przed osiągnięciem przez nie swojego pełnego rozmiaru. Jako że oczy i pokrywa wzrokowa rozwijają się w różnym tempie pierwotne połączenia synaptyczne przemieszczają się obejmując inne neurony pokrywy, tak że siatkówka jest zawsze wiernie odwzorowana na powierzchni pokrywy niezależnie od zmieniających się rozmiarów.
- w badaniach nad regeneracją układu wzrokowego dokonywano sekcji (przecięcia) nerwów wzrokowych dojrziałych żab i ryb, po czym oceniano wzorzec (organizację) ich regeneracji, przy czym oceny tej dokonywano po zniszczeniu części siatkówki lub pokrywy wzrokowej. W obu przypadkach odrastające aksony nie łączyły się z neuronami, z którymi wcześniej tworzyły synapsy (czego można by oczekiwać zgodnie z hipotezą powinowactwa chemicznego i matrycy chemiczno-mechanicznej), lecz tworzyły sieć połączeń na dostępnej powierzchni w wysoce uporządkowany sposób.

#### D. Wzrost aksonu i tworzenie się synaps: zakończenie

Żaden pojedynczy mechanizm nie jest w stanie wytłumaczyć wszystkich przypadków, gdy rosnące aksony poprawnie znajdują drogę do właściwych sobie punktów docelowych.

- główną siłą naprowadzającą wydaje się jednak potencjał adhezyjny stożków wzrostu (czyli to, że mogą być one przyciągane, adhezja = przyciąganie) względem specyficznych sygnałów chemicznych wysyłanych przez ich punkty docelowe
  - > istnieją jednak dobrze udokumentowane przypadki, gdy stożki wzrostu poruszają się po wyjątkowo zawitych szlakach wśród otaczających je tkanek, prawdopodobnie orientując się za pomocą substancji adhezyjnych (CAMs) wydzielanych przez otaczające je komórki
- zdolność rosnących aksonów do budowania gradientów topograficznych wymagać się wydaje istnienia szczególnych stopniowalnych sygnałów chemicznych wysyłanych przez strukturę docelową oraz czułego na nie - aktywowanego gradientem - mechanizmu interakcji akso-aksonalnej.

### 5. Śmierć neuronu i reorganizacja synaps

#### A. Śmierć neuronu

ŚMIERĆ NEURONU jest ważną i normalną częścią rozwoju układu nerwowego. W trakcie tego rozwoju powstaje dużo więcej komórek niż konieczne (o ok. 50% za dużo), przeżyją tylko te, które są najbardziej sprawne w tworzeniu synaps z innymi komórkami. Reszta zginie. Laureat Nagrody Nobla **Gerald Edelman** nazywa ten proces **DARWINIZMEM NERWOWYM** (neural darwinism) - tylko najlepiej dostosowane komórki przetrwają.

Trzy przekonujące odkrycia wspierają hipotezę, że śmierć rozwijających się neuronów spowodowana jest przegraniami przez nie konkurencji o **neurotrofiny** - ochronne substancje chemiczne wydzielane przez docelowy dla danego aksonu neuron.

1. przeszczepienie dodatkowych struktur docelowych (segmentów ciała lub organów) zmniejsza liczbę ginących komórek
  - **Hollyday i Hamburger** (1976) przeszczepili embrionowi kury dodatkową kończynę, co spowodowało, że obszary ruchowe unerwiającej ją kory zachowały więcej neuronów, niż strona przeciwna
2. zniszczenie części neuronów z obszaru rzutującego swoje aksony do tej samej struktury docelowej przed okresem śmierci komórek zwiększa stosunek przeżywających neuronów z pozostałej ich puli
3. zwiększenie liczby aksonów wstępnie unerwiających daną strukturę zmniejsza stosunek przeżywających neuronów

**CZYNNIK WZROSTU NERWÓW** (nerve growth factor, NGF) był pierwszą wyizolowaną neurotrofiną. Od tamtego czasu udało wyizolować się wiele innych czynników wzrostu (czynników neurotroficznych/neurotrofin). Aktualnie prowadzi się intensywne badania nad terapeutycznym zastosowaniem neurotrofin.

- **czynnik wzrostu nerwów** (NGF) jest syntetyzowany i uwalniany przez struktury docelowe neuronów współczulnego układu nerwowego podczas okresu śmierci komórek
  - > jest on pobierany przez neurony współczulne, przyciąga je podczas ich wzrostu oraz przyczynia się do ich przeżycia

Śmierć neuronów była początkowo uważana za *proces bierny* (nazywany **nekrozą**) - bez odpowiednich neurotrofin neurony degenerują się i umierają. Dziś jest jednak jasne, że śmierć komórek w okresie rozwoju układu nerwowego jest zazwyczaj *procesem aktywnym* (nazywanym **apoptozą**).

- brak odpowiednich **czynników wzrostu** uruchamia program genetyczny zawarty w jądrze neuronu, który nakłania neuron do **popelnienia samobójstwa** (apoptozy - proces czynny)
- **APOPTOZA** jest dużo bezpieczniejsza od nekrozy. **Komórki nekrotyczne** rozpadają się wylewając swoją zawartość do płynu zewnątrzkomórkowego. Skutkiem tego może być potencjalnie groźne zapalenie. W **komórkach apoptycznych** DNA i inne wewnętrzne struktury komórkowe są cięte i pakowane do otoczonych błoną organelli. W tym przypadku żadne zapalenie nie wystąpi.

#### B. Reorganizacja synaps

Po śmierci zbędnych lub nieprawidłowych neuronów zwolnione przez nie miejsce na błonie komórki postsynaptycznej zajmowane jest przez rozrastające się zakończenia synaptyczne pozostałych neuronów.

- => rezultatem śmierci neuronów jest potężna **reorganizacja połączeń synaptycznych**
  - **reorganizacja synaps** ześrodkowuje docelowe zakończenia każdego neuronu na mniejszej liczbie komórek postsynaptycznych, czego skutkiem jest **zwiększona selektywność** neurotransmisji

## II. Postnatalny rozwój układu nerwowego

Większość naszej wiedzy o rozwoju układu nerwowego pochodzi z **badania nad zwierzętami**. W jeden sposób jednak rozwój mózgu ludzkiego jest unikalny i **poza spektrum badań porównawczych**

- ludzki układ nerwowy rozwija się dużo **wolniej** niż u gatunków pozaludzkich, nie osiągając pełnej dojrzałości przed okresem późnej adolescencji
  - > ostatnią częścią mózgu osiągającą dojrzałość jest **kora przedczołowa**; uważa się, że uczestniczy ona w przebiegu wielu wyższych zdolności poznawczych

### 1. Postnatalny rozwój ludzkiego mózgu

Postnatalny wzrost rozmiaru mózgu (a powiększa się on przed dorostością czterokrotnie) nie wynika z rozwoju i powstawania dodatkowych neuronów. Wydaje się, że za wzrost ten odpowiedzialne są trzy inne czynniki:

- **synaptogeneza** (czyli powstawanie nowych synaps)
- **mielinizacja wielu aksonów**
- **postępujące rozgałęzianie się dendrytów**

Za wyjątkiem kilku struktur (np. **opuszki węchowej** i **hipokampa**), w których nadal powstaje wiele nowych neuronów nawet w okresie dorostości, wszystkie inne neurony budujące dorosły mózg są już właściwie rozwinięte i na swoich miejscach w **siódmym miesiącu** rozwoju prenatalnego.

Duże zainteresowanie naukowców skupiło się na **postnatalnym tworzeniu się synaps**, ponieważ liczba połączeń pomiędzy neuronami na określonym obszarze mózgu zdaje się wysoko korelować z **analitycznym potencjałem** tego regionu (czyli im więcej synaps w danej lokalizacji, tym lepiej radzi ona sobie z przypisaną jej funkcją).

- tuż **po narodzinach** następuje **wzrost tempa synaptogenezy** na całym obszarze kory mózgowej, na różnych obszarach jednak ma ona różny przebieg
  - > np. w pierwotnej korze wzrokowej i słuchowej następuje gwałtowny rozwój połączeń synaptycznych w czwartym miesiącu życia, a maksymalna ich gęstość występuje w siódmym i ósmym miesiącu (150% w stosunku do dorostości), podczas gdy synaptogeneza w korze przedczołowej zachodzi w stosunkowo stałym tempie osiągając maksimum w drugim roku życia

**Proces mielinizacji** różnych części mózgu podczas jego rozwoju (co przyspiesza transmisję nerwową) zachodzi względnie równoległe do jego rozwoju funkcjonalnego

- mielinizacja **obszarów czuciowych** zachodzi w pierwszych miesiącach po urodzeniu, mielinizacja **obszarów ruchowych** zachodzi wkrótce potem, podczas gdy mielinizacja **kory przedczołowej** trwa nadal w adolescencji

Wzorec rozwoju **gałęzi dendrytycznych** zachodzi według wzorca pierwotnej migracji neuronów. Na czym to polega?

- podobnie jak komórki głębszych warstw kory docierają na miejsce jako pierwsze, a idące po nich komórki warstw 'płytszych' muszą się przez nie przeciskać, **wzrost gałęzi dendrytycznych** zachodzi najpierw w warstwach głębszych, potem płytszych

Zmiany zachodzące w mózgu podczas rozwoju postnatalnego mogą mieć charakter nie tylko rozwojowy, lecz również **regresywny**

- po osiągnięciu maksymalnej gęstości synaptycznej występują **okresy utraty synaps**
- okresy **utraty synaps** zachodzą w różnym czasie dla różnych struktur mózgu
  - > np. gęstość połączeń synaptycznych w **pierwotnej korze wzrokowej** zmniejsza się do 3 roku życia, gdy osiąga wartość osoby dorosłej; w **korze przedczołowej** utrata synaps zachodzi jeszcze w adolescencji

Przyjmuje się, że **nadprodukcja synaps** leży u podstawy większej **plastyczności mózgu** w młodszy wieku

### 2. Rozwój kory przedczołowej

Kora przedczołowa przechodzi najdłuższy okres rozwoju z wszystkich części mózgu. W badaniach nad ludźmi z uszkodzoną korą przedczołową odkryto trzy rodzaje funkcji poznawczych, w których kora przedczołowa wydaje się uczestniczyć:

- **pamięć robocza**, czyli okresowa dostępność informacji niezbędnej dla wykonania danego zadania
- **planowanie i przeprowadzanie** kolejnych sekwencji danej czynności
- **hamowanie reakcji**, które są w danej sytuacji nieodpowiednie (ale w innych mogą być odpowiednie)

Dzieci między siódmym a dwunastym miesiącem życia (ale nie później) mają skłonność do popełniania tak zwanego **błędu perseveracji** (perseverative error).

- **PERSEWERACJA** jest tendencją do dalszego wykonywania poprawnej wcześniej reakcji, która jednak w nowym kontekście nie jest już poprawna

**Dlaczego?**

Ponieważ **sieć obwodów nerwowych kory przedczołowej** nie jest w tym okresie jeszcze w pełni rozwinięta.

- badania nad rozwojem **kory przedczołowej** zapoczątkowane zostały klasycznymi badaniami **Jeana Piageta** nad rozwojem poznawczym u dzieci. W badaniach tych **Piaget** dostrzegł intrygujący błąd popełniany przez siedmiomiesięczne dzieci. Dziecko patrzyło na zabawkę, którą następnie chowano za jedną z dwóch kotar. Następnie odczekiwano pewien czas i pozwalano dziecku sięgnąć po niewidoczną zabawkę. Prawie wszystkie dzieci niemal bezbłędnie rozsuwały kotarę, za którą znajdowała się zabawka. Jeśli jednak po umiejscowieniu zabawki za tą samą kotarą przez serię następujących po sobie prób zmieniono umiejscowienie zabawki (pamiętajmy: **na oczach dziecka**), większość dzieci nadal rozsuwała kotarę, za którą zabawka znajdowała się we wcześniejszych próbach (zamiast tej, za którą **widziały** jak wkładana jest zabawka!)

**Synaptogeneza** w korze przedczołowej osiąga swoje maksimum w drugim roku życia. Poprawne wykonanie powyższego zadania wymaga dobrej sprawności **dwóch funkcji**, za które odpowiedzialny jest ten obszar kory mózgowej: **utrzymania informacji w pamięci roboczej** i **wyhamowania** wcześniej poprawnych (a obecnie błędnych) **reakcji** (Diamond, 1991).

### III. Wpływ doświadczenia na rozwój układu nerwowego

Rozwój układu nerwowego zachodzi poprzez interakcję pomiędzy neuronami a środowiskiem. Odpowiednia stymulacja rozwijającego się organizmu i aktywności jego nowo powstałych neuronów wpływają na jego dalszy rozwój.

Jaka jest główna zasada rządząca wpływem wczesnego doświadczenia na rozwój układu nerwowego?

|| => NEURONY I SYNAPSY, KTÓRE NIE ZOSTAJĄ AKTYWOWANE PRZEZ DOŚWIADCZENIE ZAZWYCZAJ UMIERAJĄ <= ||

#### 1. Wczesne badania nad związkami doświadczenia i rozwoju układu nerwowego

Wiele z najwcześniejszych dowodów ważkiego wpływu, jakie doświadczenie wywiera na wczesny rozwój układu nerwowego pochodziło z dwóch rodzajów badań:

##### - badań nad skutkami wczesnej deprywacji wzrokowej

-> np. zwierzęta wychowywane w ciemności tworzyły mniej synaps i miały mniejszą liczbę kolców dendrytycznych w obszarze pierwotnej kory wzrokowej oraz miały deficyty w ocenie głębokości i rozpoznawaniu wzorców

##### - badań nad skutkami wczesnej ekspozycji na wzbogacone środowisko

-> np. szczury wychowywane we wzbogaconym środowisku, a dokładniej złożonych klatkach grupowych (a nie samotnie) posiadały grubszą korę i bardziej rozwinięte dendryty/synapsy

#### 2. Darwinowski charakter doświadczenia i rozwoju układu nerwowego

Doświadczenie sprzyja rozwojowi czynnych obwodów nerwowych, lecz immanentną cechą tego rozwoju wydaje się być również konkurencja.

- pozbawienie oka stymulacji we wczesny okresie rozwoju doprowadza do ślepoty tego oka; nie dochodzi do tego jednak, gdy drugie oko również pozbawione jest stymulacji

-> jeśli zakleimy jedno oko podczas wczesnego rozwoju, zdolność tego oka do pobudzania kory wzrokowej zostaje zredukowana lub zniesiona, podczas gdy zdolność drugiego oka do takiego pobudzania zwiększa się. Dzieje się tak, ponieważ wczesna deprywacja jednooczna zmienia konfigurację wejść synaptycznych w warstwie IV pierwotnej kory wzrokowej

-> u kociąt i małpich noworodków wejścia synaptyczne w warstwie IV z lewego i prawego oka są przemieszane. Z czasem, podczas rozwoju, wejścia te zostają posegregowane na następujące po sobie kolumny dominacji wzrokowej (raz z tego oka, raz z drugiego; mają one tę samą wielkość). Wczesna deprywacja jednooczna zmniejsza szerokość kolumn wejść synaptycznych z niepobudzanego oka, a zwiększa szerokość kolumn wejść synaptycznych z oka pobudzanego

Początkowo uważano, że ponieważ skutki wczesnej deprywacji wzrokowej zachodzą tak szybko (w ciągu zaledwie kilku dni), nie mogą im towarzyszyć żadne zmiany strukturalne. Okazało się to nieprawdą.

- Antonio i Stryker (1993) odkryli, że kilkudniowa deprywacja wzrokowa doprowadza do potężnych zmian w liczbie odgałęzień tworzonych przez aksony neuronów ciała kolankowatego bocznego, które normalnie przesyłają sygnał z niestymulowanego oka do warstwy IV pierwotnej kory wzrokowej

Darwinowski charakter skutków aktywności nerwowej na reorganizację synaps został również zademonstrowany w doświadczeniach nad neuronami ruchowymi i komórkami mięśniowymi.

- u każdego noworodka każda komórka mięśniowa jest unerwiana przez kilka neuronów ruchowych. Z czasem, w trakcie rozwoju, wszystkie prócz jednej zostają wyeliminowane

-> Lo i Poo (1991) wyhodowali preparat *in vitro*, w którym pojedynczy mięsień unerwiany był przez dwa rozwijające się neurony ruchowe. Następnie pobudzali oni elektrycznie jeden z tych neuronów, co niezmiennie prowadziło do nagłej degeneracji połączeń synaptycznych drugiego neuronu.

##### - Wniosek?

Najwidoczniej neurony ruchowe współzawodniczą między sobą o połączenia synaptyczne z komórkami mięśniowymi, a wygranymi są neurony aktywniejsze.

#### 3. Wpływ doświadczenia na rozwój topograficznych czuciowych map korowych

Kilka z najbardziej niezwykłych przykładów wpływu doświadczenia na rozwój układu nerwowego pochodzi z badań nad rozwojem topograficznych map czuciowych. Oto cztery kluczowe badania:

- Roe i inni (1990) chirurgicznie zmienili drogę aksonów wyrastających ze zwojów wzrokowych młodej fretki, tak iż tworzyły one synapsy w słuchowym obszarze wzgórza - ciele kolankowate przyśrodkowym (zamiast bocznym, który należy do układu wzrokowego). Co niezwykle jednak, stymulacja wzrokowa kory słuchowej doprowadziła do tego, że została ona zorganizowana retinotopowo (będąc więc jak gdyby mapą siatkówki).

- Knudsen i Brainard (1991) wychowali sowy z przymocowanymi na stałe zniekształcającymi spostrzeganie soczewkami pryzmatycznymi na oczach. Soczewki te powodowały np. przesunięcie obrazu wzrokowego na siatkówce o 23° na prawo. Co znowu niezwykle, przesunięcie to prowadziło do analogicznego przesunięcia na mapie słuchowej, tak że słuchowa orientacja przestrzenna i orientacja wzrokowa były dokładnie do siebie dopasowane.

- Weliky i Katz (1997) okresowo zakłócili spontaniczną aktywność nerwową neuronów wzrokowych młodej fretki, zanim ta otworzyła jeszcze oczy (młode fretki rodzą się 'ślepe' - przez jakiś czas mają na stałe zamknięte oczy). Doprowadziło to do zaburzeń w rozwoju neuronów pierwotnej kory wzrokowej. Wydaje się więc, że dla prawidłowego rozwoju kory wzrokowej niezbędny jest prawidłowy wzorzec spontanicznych wyładowań neuronów siatkówki nawet zanim oczy zaczną faktycznie 'widzieć'. U naczelnych choć kora wzrokowa jest dobrze rozwinięta już u noworodków, brak stymulacji wzrokowej prowadzi to jej degeneracji.

- kilka badań dowiodło, że wczesne kształcenie muzyczne wpływa na organizację kory słuchowej u ludzi. Badania obrazowe funkcjonalnym rezonansem magnetycznym (fMRI) wykazały, że wczesne kształcenie muzyczne poszerza obszar kory słuchowej reagującej na złożone tony dźwiękowe i prowadzi do wykształcenia się słuchu absolutnego (absolute pitch).

#### 4. Mechanizmy wpływu doświadczenia na rozwój układu nerwowego

Choć sam fakt ogromnego wpływu, jaki doświadczenie (stymulacja) wywiera na rozwój układu wzrokowego jest szeroko znany, mechanizmy jakie w tym uczestniczą są nadal w dużej mierze tajemnicą. Najnowsze doświadczenia sugerują następujące rozwiązania:

- wykazano, że aktywność nerwowa **reguluje ekspresję genów kontrolujących syntezę cząstek adhezji komórkowej (CAMs)**. Tak więc poprzez wpływ na aktywność nerwową doświadczenie powodować może zmiany w adhezji komórkowej.
- wykazano, że aktywność nerwowa wpływa na **uwalnianie przez dendryty czynników wzrostu (neurotrofin)**. Tak więc poprzez wpływ na aktywność nerwową doświadczenie sprzyjać może wzrostowi neuronów presynaptycznych, kierować ich wzrostem oraz chronić je przed śmiercią.
- niektóre obwody nerwowe cechują się **spontanyczną aktywnością** we wczesnym okresie rozwoju mózgu i aktywność ta jest niezbędnym etapem normalnego rozwoju niektórych aspektów układu nerwowego. Tak więc przez wpływ na aktywność tych spontanicznie aktywnych obwodów nerwowych doświadczenie może wpływać na przebieg rozwoju mózgu.

#### IV. Plastyczność układu nerwowego (neuroplastyczność) u dorosłych

Mózg jest niewątpliwie najbardziej plastyczny we wczesnym okresie swojego rozwoju. Do niedawna uważano wręcz, że tylko w tym okresie jest on w ogóle plastyczny. Dziś wiadomo, że choć nie tak plastyczny jak za młodu, mózg dorosłego człowieka nadal zdolny jest do znaczących adaptacji.

##### 1. Neurogeneza u dorosłych ssaków

Dawniejszy dogmat głosił, że **NEUROGENEZA** (powstawanie nowych neuronów) **nie zachodzi u dorosłych**. Okazało się, że był on błędny.

Przed rokiem 1980 uważano, że wszystkie neurony powstają we wczesnym okresie rozwoju układu nerwowego. Po tym okresie oczekiwać można wyłącznie nieustannego zmniejszania się ich liczby, gdyż umierające neurony nie są, jak uważano, zastępowane przez nowe komórki.

Pierwsze poważne wyzwanie dla tego dogmatu nadeszło tuż po roku 1980, gdy odkryto tworzenie się nowych neuronów w mózgach ptaków.

- **Nottebohm** i inni (1983) odkryli, że struktury mózgu ptaka zaangażowane w śpiew zaczynają powiększać się tuż przed sezonem rozrodczym i że za zmianą wielkości kryje się powstawanie nowych neuronów! Odkrycie to doprowadziło do reewaluacji wcześniejszych niepotwierdzonych doniesień, że nowe neurony powstają w **hipokampie** dorosłego szczura. Tym razem, uzbrojeni w nowe techniki, naukowcy dowiedli, że taka neurogeneza istotnie ma miejsce. Przy okazji odkryto również, że nowe neurony powstają również nieustannie w szurzej **opuszce węchowej** (a raczej w strefie przykomorowej, skąd migrują one do opuszki).

Dziś **późna neurogeneza** jest szeroko przyjętym faktem. Do utrwalenia zmiany paradygmatu przyczyniły się trzy następujące najnowsze doniesienia:

- liczba nowych neuronów powstających w hipokampie dorosłego szczura jest duża (ok. 2000/h)
- późna neurogeneza zachodzi również u naczelnych, wliczając w to ludzi
- późna neurogeneza zachodzić może również w korze asocjacyjnej (kojarzeniowej)

Wielu naukowców stara się zrozumieć **przyczyny, mechanizmy i funkcje** nowo powstających komórek, szczególnie tych w hipokampie, gdzie neurogeneza jest szczególnie obfita.

- jednym z prowokujących doniesień jest to, iż dorosłe szczury żyjące we wzbogaconym środowisku wytwarzają o 60% więcej nowych neuronów na obszarze hipokampa niż normalne szczury (1999)

##### 2. Wpływ doświadczenia na reorganizację kory w dorosłości

Drugi ważny obszar badań nad plastycznością mózgu skupił się na stopniu, w jakim doświadczenie prowadzić może do reorganizacji połączeń synaptycznych w korze sensorycznej i motorycznej u dorosłych.

- np. u muzyków grających na instrumentach smyczkowych obszary czuciowe prawej półkuli mózgu są znacznie powiększone

W innym doświadczeniu zdrowych ochotników przez 20 dni poddawano godzinny sesjom wrażeń dotykowych. Przez te 20 godzin badani otrzymywali pewne wzorce równoczesnych dotknięć ich kciuka i małego palca lewej ręki. Przy czym jedna grupa po prostu doświadczała tych dotknięć, a druga miała dodatkowo identyfikować wzorce dotknięć. Aktywację obszarów prawej kory somatosensorycznej rejonów lewego kciuka i małego palca monitorowano odpowiednią aparaturą. W obu grupach wyniki były inne. W sytuacji **biernej ekspozycji** obszary kory somatosensorycznej reagujące na dotknięcia kciuka i małego palca zbliżyły się do siebie wraz z czasem trwania eksperymentu. W sytuacji **czynnej identyfikacji** obszary kory somatosensorycznej reagujące na dotknięcia kciuka i małego palca oddalały się od siebie wraz z czasem trwania eksperymentu (Braun i in., 2000).