
7. Morphologie Morphology

Welchen Einfluß hat visuelle Erfahrung auf die Strukturierung der Sehrinde von Hauskatzen (*Felis catus* *forma domestica*) ?

The influence of experience on the patterning of cortical connections in
the visual system of cats

SIEGRID LÖWEL

Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Deutschordenstr. 46, D-60528 Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Die Sehrinde schielender Katzen ist in vielfacher Weise im Vergleich zu normalsichtigen Tieren verändert. Weitreichende Tangentialfasern innerhalb dieses Hirnrindenareals verbinden vorzugsweise Nervenzellen, die sich vom gleichen Auge aus aktivieren lassen. Da diese Faserverbindungen bei neugeborenen Kätzchen relativ homogen verteilt sind, scheinen daher während des Heranwachsens der Tiere diejenigen Neurone, die gleichzeitig aktiv sind, ihre axonale Verbindung zu stabilisieren, während Nervenfasern zwischen ungleichzeitig aktiven Zellen abgebaut werden. Höchstwahrscheinlich als Folge dieser veränderten Verbindungsstruktur sind Nervenzellen in verschiedenen Augendominanzdomänen nicht mehr in der Lage, ihre Aktivität zu synchronisieren. Die bei Schielern beobachtete Unfähigkeit, aus beiden Augen stammende Information zu einer einheitlichen Wahrnehmung zu verschmelzen könnte auf diese strukturellen und funktionellen Veränderungen zurückzuführen sein.

Die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität spielt auch für die Entwicklung der aus dem Corpus geniculatum laterale zur Schicht IV der Sehrinde projizierenden Afferenzen eine wichtige Rolle: Bei schielenden Katzen sind die Faserverbindungen der beiden Augen wesentlich deutlicher segregiert als bei normalsichtigen Tieren und der Abstand einzelner Augendominanzkolumnen ist vergrößert. Diese Befunde zeigen, daß auch das Kolumnenmuster nicht nur von intrinsischen kortikalen Faktoren bestimmt, sondern im Wechselspiel mit der Umwelt ausgebildet wird.

Das erfahrungsabhängig veränderte Muster thalamokortikaler Afferenzen beeinflusst seinerseits die Struktur postsynaptischer Neurone in der Schicht IV. An Kolumnengrenzen gelegene Sternzellen sind asymmetrisch und orientieren ihre Dendritenbäume von der Nachbarkolumne weg, wobei eine stärkere Segregation der Afferenzen der beiden Augen (Schielen) mit verstärktem «Respektieren» der Kolumnengrenze einhergeht.

Muster synchroner Nervenzellaktivität, denen eine bedeutende Rolle für die Wahrnehmungsleistungen zugeschrieben wird, scheinen damit von sich entwickelnden Systemen für die Selektion von Faserverbindungen benutzt zu werden: «neurons wire together if they fire together».

*'I'll make my report as if I told a story, for I was taught as a child ...
that Truth is a matter of the imagination. The soundest fact may fail
or prevail in the style of its telling ... Facts are no more solid,
coherent, round, and real than pearls are. But both are sensitive.'*

Ursula K. LeGuin

Einleitung

Unser Gehirn besitzt mehr als 100 Billionen Nervenzellen. Diese Zellen mit all ihren Verschaltungen, deren Anzahl die der Neurone noch um das Tausendfache übersteigt, bilden die Grundlage der erstaunlichen Eigenschaften unseres Gehirns. Die neuronalen «Kabel», welche die Verbindungen zwischen den einzelnen Nervenzellen herstellen, erreichen in einem Kubikmillimeter Großhirnrinde bereits eine Gesamtlänge von über drei Kilometern und knüpfen 10^9 synaptische Kontakte (Schüz 1987). Diese Zahlen allein schon verdeutlichen die Komplexität dieses Organs und zeigen, wie verblüffend doch eigentlich das Entstehen eines funktionsfähigen Gehirns während der Entwicklung ist: Nervenzellen müssen in der richtigen Anzahl und am richtigen Ort gebildet werden, ihre Fortsätze müssen den korrekten Weg zu ihren Zielzellen finden und schließlich auch noch die richtigen Verbindungen knüpfen. Die Begrenztheit der in der genetischen Bauanleitung zur Verfügung stehenden Information legt nahe, daß die Spezifität der in erwachsenen Gehirnen beobachteten Verbindungen nicht allein durch genetische Instruktion erreicht werden kann. Welche Mechanismen sind aber dann für die Entwicklung hochselektiver und spezifischer Verschaltungen verantwortlich? Heute wissen wir aus vielen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte, daß die beobachtete Selektivität oft durch Umstrukturierung ursprünglich diffuserer Verschaltungsmuster zustandekommt, wobei sich das Netzwerk unter dem Einfluß von Nervenzellaktivität reorganisiert (zur Übersicht siehe Singer 1990; Goodman und Shatz 1993).

Gehirne besitzen ab einem bestimmten Entwicklungsstadium Sinnesorgane, die Reize sowohl aus dem Körperinneren wie von außerhalb des Körpers in elektrische Signale umwandeln. Diese über die Sinnesorgane eintreffenden Informationen können nun direkt in den Entwicklungsprozess der Gehirne eingreifen und mithelfen, über erfahrungsabhängige Lernprozesse diejenigen Strukturen auszubilden, die es dem Gesamtorganismus schließlich ermöglichen, sich in seiner jeweiligen Umwelt angemessen zu verhalten. Die Entwicklung von Gehirnen wird deshalb in ganz entscheidender Weise auch von früher Erfahrung geprägt.

Der vorliegende Artikel untersucht am Beispiel des Sehsystems der Hauskatze (*Felis catus forma domestica*) die Auswirkungen früher visueller Erfahrungen auf die Strukturierung der primären Sehrinde (Area 17). Im Einzelnen werden die folgenden Fragenkomplexe erörtert: 1. Inwieweit beeinflusst visuelle Erfahrung die Entwicklung spezifischer Verbindungen innerhalb der Sehrinde? Welches sind die elektrophysiologischen und möglicherweise letztlich auch psychophysischen Auswirkungen von Verschaltungsänderungen? In welcher Weise beeinflusst visuelle Erfahrung auch afferente Faserverbindungen? Welche Konsequenzen hat das Muster dieser Verbindungen seinerseits für die Morphologie postsynaptischer Nervenzellen?

Zur Einführung in die folgenden Kapitel soll das Modellsystem zunächst kurz vorgestellt werden. Wo im Gehirn liegt die Sehrinde, und wie gelangen die Informationen dort hin?

Der optische Apparat des Auges bildet die Umwelt verkleinert und umgekehrt auf der Netzhaut (Retina) ab. Lichtempfindliche Zellen (Photorezeptoren) wandeln optische in elektrische Signale um. Nach verschiedenen Verarbeitungsschritten in der mehrschichtigen Retina erreichen die elektrischen Signale schließlich die Ganglienzellen, deren Axone den Sehnerv (N. opticus) mit etwa 150000 Fasern bilden. Das Hauptprojektionsgebiet des Sehnervs ist das Corpus geniculatum laterale (CGL), ein Kerngebiet im Zwischenhirn. Von dort aus schließlich gelangen die Signale über die Sehstrahlung (Radiatio optica) in die primäre Sehrinde, die am Hinterhauptspol des Gehirns liegt. Die Hirnrinde von Säugetieren ist etwa 1.5 bis 2 mm dick und aus sechs Schichten aufgebaut, wobei die Afferenzen aus dem CGL vor allem in Schicht IV enden. Eine besonders auffällige Eigenschaft der primären Sehrinde sowie auch anderer primärer sensorischer Areale ist die geordnete Repräsentation der Umwelt: es werden

zum Einen topographische Karten gebildet, indem beispielsweise im Gesichtsfeld benachbarte Reize Nachbarzellen der Sehrinde aktivieren (Retinotopie). Andererseits werden ähnliche Eigenschaften der Umwelt (Farbe, Form, Tonhöhe etc.) an benachbarten Orten der Hirnrinde repräsentiert: Wie die bahnbrechenden Untersuchungen von Hubel und Wiesel in den frühen sechziger Jahren gezeigt haben, gilt dies in der Sehrinde beispielsweise für Neurone, die sich von Lichtbalken der gleichen Orientierung aktivieren lassen (Iso-Orientierungskolumnen) oder auch für Neurone, die vom gleichen Auge aus aktiviert werden können (Okulardominanzkolumnen; Hubel und Wiesel 1962; als Übersicht siehe Hubel 1989).

Entwicklung tangentialer Verbindungen in der Sehrinde

Die klassische Ansicht über Verschaltungen innerhalb der Hirnrinde basiert auf Golgi-Imprägnationen kortikaler Nervenzellen und geht davon aus, daß Axone hauptsächlich senkrecht zur Rindenoberfläche verlaufen, also von Schicht zu Schicht, und nicht - oder nur über sehr kurze Entfernungen - tangential, also parallel zur Rindenschichtung. Befunde dieser Art unterstützten das aufgrund elektrophysiologischer Untersuchungen aufgestellte, berühmte «Hubel und Wiesel»-Kolumnenkonzept der Sehrinde, das vor allem die *Vertikal*verbindungen betont (Hubel und Wiesel 1962; Gilbert 1983). Jedoch bereits vor fast 20 Jahren zeigten zunächst Degenerationsstudien (Szentágothai 1973; Fiskens et al 1975; Creutzfeldt et al 1977) und später sowohl extral- als auch intrazelluläre Injektionen des Enzyms Meerrettichperoxidase, daß es auch weitreichende (bis zu 8 mm) tangential verlaufende Fasern in der Sehrinde gibt (Rockland und Lund 1982; Gilbert und Wiesel 1983; Martin und Whitteridge 1984). Die anatomische Basis dieser Verbindungen stellen Axone und Axonkollaterale von "spine"-reichen Stern- und Pyramidenzellen dar. Besonders interessant und auffallend ist, daß die Axonkollaterale einzelner Neurone nicht gleichförmig in der Hirnrinde verteilt liegen, sondern - aus einem Blickwinkel senkrecht zur Kortexoberfläche betrachtet - mehrere diskrete Terminalbüschel (Endverzweigungen) bilden. Auch nach extrazellulären Injektionen anderer Markierungssubstanzen ergibt sich das Bild eines Fleckenmusters. Solche Befunde ließen vermuten, daß tangentiale Verschaltungen in der Sehrinde nicht wahllos geknüpft werden, sondern selektiv bestimmte Neuronengruppen miteinander verbinden. Daraus ergaben sich zwei große Fragenkomplexe: 1. Welche Neurone sind selektiv miteinander verschaltet bzw. welche funktionellen Eigenschaften besitzen miteinander "verkabelte" Zellen? 2. Wie entwickelt sich dieses System der Tangentialverbindungen? Bezüglich des ersten Fragenkomplexes gibt es zunehmend Hinweise, daß Verschaltungen hauptsächlich zwischen Zellen ähnlicher Antwortseigenschaften vorhanden sind, also beispielsweise zwischen Zellen gleicher Orientierungsselektivität (Gilbert und Wiesel 1989; Malach et al 1993). Die Vorschläge zur funktionellen Bedeutung von Tangentialverbindungen reichen von der Beteiligung am Aufbau großer Rezeptiver Felder und der Entstehung von Orientierungs- und Richtungsselektivität über die Vermittlung adaptiver Veränderungen kortikaler Karten nach peripheren Läsionen bis zur Generierung kohärent aktiver Zellgruppen durch Synchronisierung der Aktivitäten verteilter Neurone (siehe Löwel und Singer, 1992).

Interessanterweise bildet sich die im erwachsenen Tier beobachtete Selektivität der Horizontalverbindungen erst im Laufe der postnatalen Entwicklung aus, da die Fasern in der Sehrinde neugeborener Kätzchen noch relativ homogen verteilt sind (Katz und Callaway 1992; Luhmann et al 1990). Dieser Befund ließ vermuten, daß in der frühen postnatalen Entwicklung bestimmte Verbindungen stabilisiert und andere abgebaut werden. Zudem warf er die Frage auf, wie die Selektivität der Verschaltungen entsteht, ob ihre Entwicklung genetisch vorprogrammiert ist oder ob visuelle Erfahrung eine Rolle spielt. Untersuchungen an visuell deprivierten Tieren unterstützten letztere Vermutung: Bei Katzen ohne Seherfahrung während ihrer frühen postnatalen Entwicklung

ist die Selektivität der Verbindungen stark reduziert; das normalerweise bei erwachsenen Tieren beobachtete Verschaltungsmuster bildet sich *nicht* aus (Katz und Callaway 1992; Luhmann et al 1990). «Normale» visuelle Erfahrung ist somit notwendig für die «normale» Ausbildung der Verschaltungen. Welches sind nun aber die Mechanismen dieser erfahrungsabhängigen Stabilisierung intrakortikaler Verbindungen? Die Hypothese, die in den im Folgenden beschriebenen Experimenten getestet wurde, basiert auf ursprünglich von Donald Hebb formulierten Ideen zur Modifikation von Synapsen (Hebb 1949). Sie lautet, daß während der Entwicklung diejenigen Neurone, die gleichzeitig aktiv sind, ihre tangentialen Verschaltungen stabilisieren, während Neurone, die nicht gleichzeitig aktiv sind, ihre Verbindungen schwächen und schließlich ganz abbauen (zur Übersicht siehe Goodman und Shatz 1993).

Um diese Hypothese zu testen wurde die Architektur tangentialer Verbindungen in der Sehrinde schielender Katzen untersucht. Bei diesen Tieren, wie natürlich auch bei schielenden Menschen, weisen die optischen Achsen der beiden Augen nicht mehr in die gleiche, sondern in unterschiedliche Richtungen. Als Ergebnis werden korrespondierende Netzhautstellen nicht mehr von den gleichen optischen Reizen erregt, und die Antworten der entsprechenden Neurone sind nicht mehr korreliert. Während einer kritischen Phase in der frühen postnatalen Entwicklung sind die Verbindungen zwischen den Afferenzen aus beiden Augen und ihren gemeinsamen Zielzellen in der Sehrinde veränderbar und werden abgeschwächt und letztlich wahrscheinlich auch abgebaut, wenn ihre Aktivität nicht ausreichend korreliert ist (Wiesel 1982; Singer 1990). Als Folge verstärkt Schielen die Segregation der Afferenzen aus beiden Augen in Schicht IV (Shatz et al 1977), und die meisten Zellen in der Sehrinde lassen sich entweder nur noch vom linken oder nur noch vom rechten Auge aus aktivieren, während binokulare Zellen kaum noch gefunden werden (Hubel und Wiesel 1965). Verhaltensuntersuchungen und psychophysische Experimente zeigen, daß schielende Tiere und Menschen die Fähigkeit verlieren, aus den beiden Augen einlaufende Information zu einer einheitlichen Wahrnehmung zu integrieren (als Übersicht siehe Duke-Elder und Wybar 1973; von Noorden 1990). Um Doppelbilder zu vermeiden, können Schieler prinzipiell zwei verschiedene Strategien anwenden: Entweder sie benutzen zu jedem bestimmten Zeitpunkt immer nur ein Auge und unterdrücken die Signale des jeweils nicht fixierenden anderen Auges, oder sie benutzen immer das gleiche Auge zur Fixation und unterdrücken ein Auge ständig. Im ersten Fall entwickeln die Schieler normales, einäugiges Sehvermögen in beiden Augen, während im zweiten Fall das konstant unterdrückte Auge oft eine Amblyopie (Schwachsichtigkeit) entwickelt. Typischerweise findet sich alternierende Fixation bei Individuen mit divergentem Schielwinkel, während ein konvergenter Schielwinkel oft zur Amblyopie führt. Da Tiere mit zwei gleich starken, jedoch unkorreliert aktiven Neuronenpopulationen in der Sehrinde untersucht werden sollten, wurden die Experimente an *divergent* schielenden Katzen durchgeführt. Die oben formulierte Hypothese auf das konkrete experimentelle Modell divergent schielender Katzen übertragen, lautet demnach wie folgt: wenn sich während der postnatalen Entwicklung nur diejenigen weitreichenden Tangentialverbindungen selektiv stabilisieren, die zwischen gleichzeitig aktiven Neuronen vorhanden sind, sollten in der Sehrinde schielender Katzen Verbindungen nur zwischen Zellen existieren, die vom gleichen Auge aus aktiviert werden. Andererseits sollten gar keine oder nur wenige Verbindungen zwischen Neuronen unterschiedlicher Okulardominanz zu beobachten sein, da Tangentialfasern zwischen nicht gleichzeitig aktiven Zellpopulationen abgebaut werden sollten.

Da es kaum natürlich schielende Katzen gibt, wurde bei den Versuchstieren im Alter von zwei bis drei Wochen ein Schielwinkel operativ induziert (Löwel und Singer 1992). Die Aktivitätsdomänen eines Auges (Okulardominanzkolumnen) wurden mit [^{14}C]2-Deoxyglukose(2-DG) (Sokoloff et al 1977) nach monokularer Stimulation wacher Tiere markiert (Löwel und Singer 1993ab), intrakortikale Verbindungen mit fluoreszierenden Latexkügelchen («beads»; Katz et al 1984) dargestellt.

Nach der Injektion der Markierungssubstanzen (rot- bzw. grün-fluoreszierenden beads) in die Area 17 schielender Katzen ließen sich deutlich getrennte Zellgruppen retrograd markierter Neurone in einer Entfernung von bis zu 5 mm von der Injektionsstelle erkennen. Der Vergleich der Muster retrograd markierter Neurone mit den entsprechenden 2-DG Autoradiogrammen zeigte, daß markierte Zellen vorzugsweise auf das gleiche Augendominanzsystem beschränkt waren, in dem auch die Injektionsstelle lag. Weitreichende Tangentialverbindungen existierten also fast ausschließlich zwischen Nervenzellen, die vom gleichen Auge aus aktiviert wurden, während Faserverbindungen zwischen unterschiedlichen Okulardominanzkolumnen stark reduziert waren. Im Unterschied dazu zeigte die Injektion von Markierungssubstanzen in die Sehrinde normal aufgewachsener Kontrolltiere keine Evidenz für eine Augenspezifität der Tangentialverbindungen (Löwel und Singer 1992).

Diese anatomischen Untersuchungen zeigten somit eine selektive Stabilisierung von Verschaltungen zwischen gleichzeitig aktiven Neuronen und unterstützten damit die am Anfang des Kapitels aufgestellte Hypothese: Nach Beendigung des Entwicklungsprozesses spiegelt die Stärke der Verbindungen zwischen Nervenzellgruppen also die Häufigkeit vorangegangener, gleichzeitiger Aktivierung wider. Diese Ergebnisse legen damit nahe, daß auch bei der Entwicklung tangentialer intrakortikaler Verbindungen in der Sehrinde ähnliche erfahrungsabhängige Selektionsmechanismen eine Rolle spielen könnten, wie sie bei der Entwicklung thalamokortikaler Afferenzen wirksam sind (zur Übersicht siehe Goodman und Shatz, 1993): Neurone, die gleichzeitig aktiv sind, stabilisieren ihre axonale Verknüpfung; Verbindungen zwischen ungleichzeitig aktiven Zellen hingegen werden abgebaut.

Um festzustellen, welche Rolle die tangentialen intrakortikalen Verbindungen für die Verarbeitung visueller Information und letztlich für die Wahrnehmungsleistungen der Tiere haben, wurden die im Folgenden beschriebenen elektrophysiologischen Untersuchungen durchgeführt.

Elektrophysiologische Untersuchungen bei schielenden Katzen

In den letzten Jahren haben mehrere Arbeitsgruppen, inklusive unserer eigenen in Frankfurt, die Hypothese aufgestellt, daß für visuelle Signalverarbeitung nicht nur wichtig ist, *ob* ein bestimmtes Neuron Aktionspotentiale feuert oder nicht: wichtig ist außerdem, *wann* dieses Neuron Aktionspotentiale feuert und ob es dies gleichzeitig mit anderen Neuronen tut (z. B. Eckhorn et al 1988; Singer et al 1993). Die Frage, die hinter dieser Überlegung steht, ist die, wie wir überhaupt Objekte vom Hintergrund unterscheiden, also visuelle Szenenanalyse betreiben können. Wenn beispielsweise ein weißer, pelziger Tennisball und eine schwarze, glatte Billardkugel plötzlich im gleichen Teil des Gesichtsfeldes auftauchen, wie können dann Farbe, Textur- bzw. Oberflächeneigenschaften *und* Bewegung der beiden kugeligen Objekte so miteinander kombiniert werden, daß die schwarze Farbe und die glatte Oberfläche nicht dem Tennisball zugeschrieben werden? Experimentelle Befunde der letzten Jahre zeigten, daß Farbe, Form und Bewegung von Objekten nicht nur in unterschiedlichen Zellen, sondern zum Teil sogar in unterschiedlichen und weit voneinander entfernten Hirnarealen repräsentiert werden (zur Übersicht siehe Felleman und Van Essen 1991). Übertrieben formuliert führt dies zu einer Auftrennung, einer regelrechten Fragmentierung eines Objektes. Seine Eigenschaften - nicht nur die visuellen - werden somit im Gehirn räumlich getrennt repräsentiert, und es drängt sich die Frage auf, wie diese «verteilten» Eigenschaften wieder zur Wahrnehmung eines Einzelobjektes kombiniert werden können (das «Bindungs-Problem»). In den letzten 20-30 Jahren wurden eine ganze Reihe von Lösungsvorschlägen hierfür entwickelt. Die Hypothese, der im Folgenden die Aufmerksamkeit geschenkt wird, basiert unter anderem auf Arbeiten von Milner (1974) und von der Malsburg (1981) und besagt, daß Nervenzellen, die durch das gleiche

Objekt aktiviert werden, ihre Aktionspotentiale synchronisieren und dadurch von anderen Neuronengruppen, die andere Objekte kodieren, unterscheidbar werden. Es wird also vorgeschlagen, daß die zeitliche Struktur der neuronalen Antworten ausgenutzt wird, Zusammengehörigkeit (zum gleichen Objekt) auszudrücken, und nicht nur die Antwortstärke per se Information enthält (als Übersicht siehe Singer et al 1993).

Falls synchrone Nervenzellentladungen wirklich Bedeutung haben für Wahrnehmungsleistungen und nicht bloß ein Epiphänomen komplexer neuronaler Aktivität darstellen, sollte die Synchronisation in vorhersagbarer Weise verändert sein, in Fällen, in denen auch die Wahrnehmung verändert ist. Und genau dies ist bei Schielern der Fall: Wie im vorausgehenden Kapitel bereits angedeutet, belegen psychophysische Untersuchungen, daß schielende Menschen, genau wie schielende Katzen, unfähig sind, die aus ihren beiden Augen kommende Information zu einem einheitlichen Perzept zu kombinieren, auch wenn ihr Schielwinkel mit Hilfe von Prismen optisch kompensiert wird (Duke-Elder und Wybar 1973). Andererseits ist ihr monokulares Sehvermögen nahezu unbeeinträchtigt. Falls nun synchrone Nervenzellaktivität in der Tat Bedeutung für die Wahrnehmung besitzt, sollten folgende Voraussagen erfüllt sein: i) Nervenzellen, die vom gleichen Auge aus aktiviert werden, sollten ihre jeweiligen Reizantworten synchronisieren, da das einäugige Sehvermögen nahezu ungestört ist. ii) Im Unterschied hierzu sollten Zellen unterschiedlicher Augendominanz nur sehr selten synchron aktiv sein, da Schieler eben *nicht* die aus beiden Augen kommende Information zu einer einheitlichen Wahrnehmung verschmelzen können. Um diese Hypothesen zu testen, wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Peter König und Dr. Andreas Engel vom Frankfurter Max-Planck-Institut für Hirnforschung elektrophysiologische Untersuchungen mit Mehrfachelektroden in der primären Sehrinde divergent schielender Katzen durchgeführt (König et al 1993).

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (z. B. Hubel und Wiesel, 1965) war an der großen Mehrzahl der Ableitestellen die Binokularität zusammengebrochen, und die Neurone waren nur noch monokular erregbar. Der Vergleich der zeitlichen Beziehung neuronaler Aktivitäten (Kreuzkorrelationsanalysen) ergab, daß die Synchronisation der Zellentladungen signifikant reduziert war, wenn sich die Ableitestellen in unterschiedlichen Augendominanzbereichen befanden. Im Unterschied dazu zeigten Kreuzkorrelationsanalysen zwischen Ableitestellen, die vom gleichen Auge aktiviert werden, synchrone Nervenzellentladungen der gleichen Häufigkeit und Stärke wie bei normalsichtigen Tieren.

Diese Experimente belegten, daß die Wahrscheinlichkeit neuronaler Synchronisation zwischen Zellgruppen unterschiedlicher Augendominanz sehr niedrig ist, wohingegen sie zwischen Zellgruppen der gleichen Augendominanz relativ ungestört (im Vergleich zu normalsichtigen Kontrolltieren) erscheint. Auch diese elektrophysiologischen Ergebnisse wiesen somit darauf hin, daß nach Beendigung des Entwicklungsprozesses die Stärke der Kopplung zwischen Nervenzellgruppen die Häufigkeit vorangegangener gleichzeitiger Aktivierung widerspiegelt. Zusammen mit den anatomischen Befunden, daß weitreichende Tangentialverbindungen bei schielenden Katzen fast ausschließlich zwischen Neuronen gleicher Augendominanz existieren und Axonverbindungen zwischen Neuronen unterschiedlicher Augendominanz sehr stark reduziert sind (Löwel und Singer 1992), legten die elektrophysiologischen Ergebnisse weiterhin nahe, daß Tangentialverbindungen das Substrat neuronaler Synchronisation darstellen (Singer et al 1993). Wie oben vorgeschlagen, könnte daher die Unfähigkeit von Schielern, die aus beiden Augen stammenden Signale zu einer einheitlichen Wahrnehmung zu kombinieren, auf die nicht vorhandene Synchronisation neuronaler Aktivitäten zwischen unterschiedlichen Augendominanzbereichen in ihrer Sehrinde zurückzuführen sein. Das Fehlen dieser Synchronisation (bei erwachsenen Tieren) wiederum könnte eine Folge der während der postnatalen Entwicklung abgebauten intrakortikalen Horizontalverbindungen sein. Aus dem gleichzeitigen Auftreten dieser Phänomene läßt sich ein Kausalzusammenhang zwar nicht logisch begründen, aber auch nicht ausschließen: Es ist

daher möglich, daß die bei Schielern beobachteten Wahrnehmungsdefizite in der Tat auf fehlende kortikale Verbindungen zurückzuführen sind - ein Hinweis auf die Bedeutung dieser Verbindungen für visuelle Wahrnehmungsprozesse. Da sich, wie wir gesehen haben, die Architektur dieser Verbindungen während der Hirnentwicklung an die «realen» Gegebenheiten der Welt anpaßt, indem sie zumindest teilweise die Aktivierungsbedingungen und Reizkonstellationen während der frühen Entwicklung widerspiegelt, sollten dementsprechend auch Kriterien, nach denen Objekte gruppiert bzw. Merkmale der Umwelt miteinander assoziiert werden, zumindest teilweise durch Erfahrung modifiziert werden. Dies wiederum läßt vermuten, daß auch die Wahrnehmungsdefizite amblyoper Patienten (Duke-Elder und Wybar 1973) auf erfahrungsabhängige Veränderungen intrakortikaler und nicht so sehr thalamokortikaler Verbindungen zurückzuführen sind.

Entwicklung von Okulardominanzkolumnen

Die Ausprägung von Okulardominanzkolumnen stellt eines der bekanntesten experimentellen Modelle aktivitätsabhängiger Entwicklung der Hirnrinde dar (als Übersicht siehe Stryker 1991).

Wenn Kätzchen geboren werden, überlappen die thalamokortikalen Afferenzen des rechten und linken Auges in der Schicht IV der primären Sehrinde (LeVay und Gilbert 1976). Die Segregation dieser Projektionen in alternierende, abwechselnd von beiden Augen innervierte Regionen, die sogenannten «Okulardominanzkolumnen», erfolgt in der frühen postnatalen Entwicklung und beginnt, wenn die Kätzchen etwa drei Wochen alt sind (LeVay et al 1978; Shatz und Stryker 1978). In den letzten 20 Jahren wurde in einer großen Anzahl von Studien untersucht, warum und unter welchen Bedingungen diese Segregation erfolgt. Es wird heute generell angenommen, daß für die Entwicklung der Okulardominanzkolumnen die Aktivität in den Afferenzen von großer Bedeutung ist. Wenn beispielsweise die Nervenzellaktivität in beiden Retinae während einer frühen Entwicklungsphase vollständig blockiert wird, entwickeln sich überhaupt keine Kolumnen (Stryker 1991). Eine Verringerung der Nervenzellaktivität in den Augen durch Dunkelaufzucht oder beidseitigen Lidverschluß verursacht eine weniger stark ausgeprägte Segregation der Afferenzen (z. B. Wiesel und Hubel 1965; Swindale 1981). Im Unterschied dazu führt die Elimination korrelierter Aktivität zwischen den Augen - wie bei Schielern - zu einer verstärkten Segregation (Shatz et al 1977; Löwel und Singer 1993b). Wird die Nervenzellaktivität in nur einem Auge reduziert (monokulare Deprivation), gelingt es den Projektionen dieses Auges nicht mehr, ihr normales Territorium in Schicht IV zu innervieren, während sich die Projektionen des offenen Auges auf ihre Kosten ausweiten (Wiesel und Hubel 1965; Shatz und Stryker 1978). Die Schlußfolgerungen aus all diesen Untersuchungen sind, daß i) ein aktivitätsabhängiger Wettbewerb zwischen den Afferenzen der beiden Augen schließlich zur Bildung der Okulardominanzkolumnen führt, wobei ii) die zeitliche Struktur der Nervenzellaktivität die entscheidende, instruktive Information liefert (Stryker 1991). Diese Ergebnisse werden von der Mehrzahl der Forscher dahingehend interpretiert, daß Kolumnenbildung letztlich das Ergebnis eines kompetitiven Selbstorganisationsprozesses ist (zur Übersicht siehe Constantine-Paton 1983; Stryker 1991; Goodman und Shatz 1993). Es ist jedoch weitgehend ungeklärt, ob ähnliche Mechanismen auch für das Muster der Okulardominanzkolumnen, also für Abstand, Größe oder Lokalisation der Kolumnen, verantwortlich sind. Wenn man zeigen könnte, daß auch diese Parameter durch visuelle Erfahrung beeinflusst werden, hätte man einen klaren Beweis dafür, daß Okulardominanzkolumnen in der Tat durch aktivitätsabhängige Selbstorganisationsmechanismen entstehen und *nicht allein* durch von den Afferenzen unabhängige, intrinsische kortikale Faktoren, wie kürzlich von Jones et al (1991) vorgeschlagen.

Um den Einfluß visueller Erfahrung und insbesondere der zeitlichen Struktur neuronaler Aktivität auf das «Layout» der Augendominanzkolumnen zu analysieren, wurden deren Muster bei normalsichtigen und schielenden Katzen verglichen (Löwel 1994).

In Übereinstimmung mit älteren Befunden (Shatz et al 1977) waren die Augendominanzkolumnen in der Sehrinde schielender Katzen viel deutlicher als bei normalsichtigen Kontrolltieren segregiert. Im Unterschied zu normal aufgewachsenen Katzen waren die Kolumnen bei schielenden Tieren jedoch größer und damit weiter voneinander entfernt: Ortsfrequenzmessungen (eindimensionale Fourieranalysen) ergaben einen mittleren Abstand zweier Kolumnen in der Größenordnung von 1100-1300mm bei Schielern und 800-1000mm bei normalsichtigen Katzen (Löwel 1994). Die Verteilung der Kolumnenabstände in den beiden experimentellen Gruppen war daher nicht nur unterschiedlich, sondern sogar nichtüberlappend: bei keiner der schielenden Katzen konnte ein Abstand in der Größenordnung normalsichtiger Kontrolltiere gemessen werden (Shatz et al 1977; Löwel und Singer 1987).

Diese Befunde zeigten, daß die Periodizität des Musters der Okulardominanzkolumnen durch eine geringere Korrelation neuronaler Aktivität zwischen den Augen - wie bei Schielern - verändert wird. Aus diesem Grunde scheinen also auch Kolumnenabstände, und nicht nur die Bildung der Kolumnen *per se*, durch visuelle Erfahrung und insbesondere durch das zeitliche Muster der Nervenzellaktivität beeinflusst zu werden. Interessanterweise wurde genau dieses Ergebnis in einer kürzlich erschienenen theoretischen Arbeit vorausgesagt (Goodhill 1993). In seinem Modell untersuchte Goodhill die Abhängigkeit des Musters der Okulardominanzkolumnen von dem Ausmaß an Korrelation zwischen den Augen und vermutete, daß eine geringere Korrelation zu größeren Streifen führen sollte: «reduced between eye correlations should lead to wider stripes» (Goodhill 1993, S. 117; Goodhill und Löwel 1995).

Ganz allgemein nimmt man heute an, daß alternierende Streifenmuster (z. B. Okulardominanzkolumnen) dann entstehen, wenn zwei miteinander in Konkurrenz stehende Afferenzen in ihrer Zielstruktur (z. B. der Sehrinde) um den gleichen topographischen Ort wetteifern. Die Axonendigungen versuchen, synaptische Kontakte möglichst nahe an ihrem idealen topographischen Ort zu knüpfen, aber auch möglichst weit entfernt von Eingängen, die andere Aktivitätsmuster haben (die Afferenzen des jeweils anderen Auges; von der Malsburg und Willshaw 1976; als Übersicht siehe Constantine-Paton 1983). Die Muster entstehen also als Folge zweier einander entgegenlaufender Mechanismen. Da bei Schielern die Korrelation neuronaler Aktivität zwischen den Augen sehr stark reduziert ist, wird verständlich, warum die Abstände benachbarter Augendominanzregionen hier größer sind. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die Abstände der Augendominanzdomänen schielender Katzen nicht irgendeinen beliebigen Wert annehmen, sondern in der Größenordnung der Iso-Orientierungskolumnen normalsichtiger Tiere liegen (z. B. Löwel et al 1987). Dies läßt vermuten, daß sie auch in ihrer räumlichen Struktur mit den augenspezifischen Tangentialverbindungen übereinstimmen, da diese ihrerseits selektiv Iso-Orientierungskolumnen verbinden (Löwel und Singer 1992; Schmidt et al 1994). Weiterhin liegt der Schluß nahe, daß sich die beiden Systeme (Okulardominanzkolumnen und Tangentialverbindungen) während ihrer Entwicklung in wesentlich komplexerer Weise (kooperativ?) beeinflussen als bisher allgemein angenommen. Betrachtet man den Zeitverlauf dieser Entwicklung, so fällt auf, daß das Reifen («Zurechtstutzen») der Tangentialverbindungen und die Segregation der thalamokortikalen Afferenzen in etwa im gleichen Zeitraum geschieht (Katz und Callaway 1992; Luhmann et al 1990; LeVay et al 1978). Andererseits könnten recht selektive intrakortikale Verbindungen aber auch bereits einige Tage *vor* der Segregation der Afferenzen in Area 17 vorhanden sein und dadurch einen Einfluß auf die sich entwickelnden Okulardominanzkolumnen ausüben (in diesem Zusammenhang siehe auch von der Malsburg und Singer (1988) für eine sehr interessante Diskussion über die Wechselwirkungen von Okulardominanz- und Iso-Orientierungskolumnen während der Entwicklung).

Diese Ergebnisse sind damit ein direkter Beweis für die Hypothese, daß segregierte Okulardominanzdomänen durch aktivitätsabhängige Selbstorganisationsmechanismen entstehen. Sie sprechen gegen die Möglichkeit, daß Aktivität lediglich beeinflusst, inwieweit sich die thalamokortikalen Afferenzen an ein ansonsten festgelegtes (biochemisch bestimmtes?) intrinsisch kortikales Muster anpassen (siehe Jones et al 1991).

Einfluß visueller Erfahrung auf die Morphologie kortikaler Nervenzellen

Wie im vorangegangenen Kapitel dargestellt, gibt es eine ausgesprochen große Zahl von Untersuchungen über den Einfluß visueller Erfahrung auf die Bildung von Okulardominanzkolumnen. Viel weniger ist jedoch bekannt über die Konsequenzen einer Veränderung afferenter Faserverbindungen auf die Morphologie der Zielzellen in Schicht IV. Vor kurzem wurde gezeigt, daß bei Makakenaffen Neurone aus der Schicht 4Cß der Sehrinde ihre Dendriten vor allem auf eine Augendominanzkolumne beschränken und nur ganz selten in die Nachbarkolumne ausstrecken (Katz et al 1989). Dieser Befund legte nahe, daß afferente Faserverbindungen während der Entwicklung einen bedeutenden Einfluß auf die Morphologie ihrer Zielzellen haben. Es war jedoch nicht bekannt, wie sich unterschiedliche visuelle Erfahrung, die ja ihrerseits die Organisation thalamokortikaler Axone verändert, auf die Dendritenstruktur der Nervenzellen auswirkt. Zu diesem Zweck wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Albrecht Kossel und Prof. Dr. Jürgen Bolz vom Friedrich-Miescher-Laboratorium in Tübingen die Morphologie von Sternzellen aus der Schicht IV der Sehrinde bei i) normalsichtigen, ii) monokular deprivierten und iii) divergent schielenden Katzen an der Grenze benachbarter Augendominanzkolumnen untersucht (Kossel et al 1995).

Die Studie zeigte, daß die Dendritenbäume von nahe an der Kolumnengrenze gelegenen Sternzellen asymmetrisch sind und sich von der Nachbarkolumne weg orientieren. Dieser Effekt war bei schielenden Katzen stärker als bei normal aufgewachsenen Tieren ausgeprägt. Bei monokular deprivierten Katzen war die Dendritenmorphologie der Sternzellen in Schicht IV davon abhängig, ob sich die Zellen in der Kolumne eines offenen oder deprivierten Auges befanden: Im ersten Fall zeigten sich die Dendriten nur wenig von der Kolumnengrenze beeinflusst. Waren die Zellen jedoch in einer deprivierten Kolumne lokalisiert, orientierten sich ihre Dendriten vermehrt in Richtung der Kolumne des offenen Auges.

Diese Ergebnisse belegen, daß die Morphologie kortikaler Neurone durch die Muster afferenter Faserverbindungen beeinflusst wird. Der Einfluß seinerseits ist dabei spezifisch für die jeweilige visuelle Erfahrung der Tiere: Die Segregation der thalamokortikalen Afferenzen in alternierende Augendominanzbereiche spiegelt sich damit in gewisser Weise in der Form der Dendritenbäume ihrer postsynaptischen Zielzellen wider. Wie im vorangegangenen Kapitel diskutiert, ist die Entwicklung der Okulardominanzkolumnen das Ergebnis eines aktivitätsabhängigen Wettbewerbs zwischen den Afferenzen der beiden Augen, wobei die zeitliche Struktur der Nervenzellaktivität die entscheidende Information enthält (Stryker 1991). Synchrone Aktivität zwischen prä- und postsynaptischen Neuronen verstärkt, asynchrone Aktivität schwächt die synaptische Übertragung. Als Folge von Veränderungen synaptischer Effizienz werden die Endverzweigungen der thalamokortikalen Axone umstrukturiert: Axonkollateralen wachsen bevorzugt in kortikalen Regionen, die vom gleichen Auge dominiert werden, während Kollateralen in den Domänen des jeweils anderen Auges abgebaut werden (LeVay et al 1978; Antonini und Stryker 1993). Unsere Beobachtungen lassen vermuten, daß ähnliche Umstrukturierungen auch an den postsynaptischen Zellen vorkommen, indem diese die Morphologie der Dendritenbäume den Aktivitätsverhältnissen in ihrer Umgebung anpassen: An der Grenze zweier Augendominanzkolumnen gelegene Zellen senden ihre Dendriten entweder vermehrt in den Bereich höherer Nervenzellaktivität, also in Richtung Nachbarkolumne, wenn sie sich selbst in einer visuell depri-

vierten Kolumne befinden, oder die Dendriten bleiben vermehrt in der «Heimat»-kolumne, also im Bereich «homogenerer» Aktivität. Die Tatsache, daß das "Respektieren" der Kolumnengrenze bei schielenden Katzen deutlicher als bei normalsichtigen Tieren ausgeprägt ist, zeigt, daß auch auf postsynaptischer Seite das zeitliche Muster der Nervenzellaktivität einen strukturierenden Einfluß auf die Morphologie der Nervenzellen hat.

Frühe visuelle Erfahrung beeinflusst also nicht nur die Struktur der präsynaptischen thalamokortikalen Axone, sondern auch die Morphologie der Dendritenbäume postsynaptischer Sternzellen in Schicht IV der Sehrinde.

Schlußfolgerungen

Aus Experimenten der letzten Jahrzehnte wissen wir, daß präzise Verschaltungen zwischen Nervenzellen der Hirnrinde durch das Zusammenwirken sowohl aktivitätsabhängiger als auch aktivitätsunabhängiger Mechanismen entstehen. Frühe Stadien der Entwicklung von Nervenzellverbindungen, wie beispielsweise das Auswachsen von Axonen, finden oft statt, bevor die Zellen funktionell aktiv sind, und hängen von weitgehend aktivitätsunabhängigen molekularen Mechanismen der Weg- und Zielerkennung ab: Zunächst entstehen globale Verschaltungsmuster. In späteren Entwicklungsphasen übernehmen neuronale Aktivitätsmuster in den sich bildenden Verbindungsstrukturen selbst die Modellierung und Feinstrukturierung der Verschaltungen. Es bedürfte einer außerordentlich großen Zahl an Genen, jede einzelne dieser Verbindungen über spezifische Markierungsmoleküle zu determinieren. Weit ökonomischer erscheint es hingegen, Verschaltungen anhand funktioneller Kriterien auszuwählen, da nach dem Einwachsen der Axone in ihr jeweiliges Zielgebiet die gleichen Regeln aktivitätsabhängigen Wettbewerbs im gesamten Nervensystem gelten könnten.

Danksagung

Es ist mir ein Vergnügen mich bei Wolf Singer für seine Diskussionsbereitschaft und konstante Unterstützung zu bedanken. Für nicht nur spannende, sondern auch horizonterweiternde wissenschaftliche Kooperationen sind Peter König und Andreas Engel (Elektrophysiologie) und Jürgen Bolz und Albrecht Kossel (Zellmorphologie) verantwortlich. Dieses Manuskript basiert auf Teilen meiner Habilitationsschrift «Über den Einfluß visueller Erfahrung auf die Entwicklung des Sehsystems von Hauskatzen (*Felis catus forma domestica*)» am Fachbereich Biologie der Universität Frankfurt am Main.

Literatur

- Antonini A, Stryker M P (1993) Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. *J Neurosci* 13: 3549-3573
- Constantine-Paton M (1983) Position and proximity in the development of maps and stripes. *TINS* 6: 32-36
- Creutzfeldt O D, Garey L J, Kuroda R, Wolff J-R (1977) The distribution of degenerating axons after small lesions in the intact and isolated visual cortex of the cat. *Exp Brain Res* 27: 419-440
- Duke-Elder S, Wybar K (1973) System of Ophthalmology. VI. Ocular Motility and Strabismus. Kimpton, London
- Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck H J (1988) Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? *Biol Cybern* 60: 121-130
- Felleman D J, Van Essen DC (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 1: 1-47
- Fisken R A, Garey L J, Powell T P S (1975) The intrinsic, association and commissural connections of area 17 of the visual cortex. *Phil Trans R Soc Lond B* 272: 487-536

- Gilbert C D (1983) Microcircuitry of the visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 6: 217-247
- Gilbert C D, Wiesel T N (1983) Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. *J Neurosci* 3: 1116-1133
- Gilbert C D, Wiesel T N (1989) Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J Neurosci* 9: 2432-2442
- Goodhill G J (1993) Topography and ocular dominance: a model exploring positive correlations. *Biol Cybern* 69: 109-118
- Goodhill G J, Löwel S (1995) Theory meets experiment: correlated neural activity helps determine ocular dominance column periodicity. *TINS*, im Druck
- Goodman C S, Shatz C J (1993) Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 72: 77-98
- Hebb D O (1949) *The organization of behavior. A neuropsychological theory*. Wiley, New York
- Hubel D H (1989) *Auge und Gehirn: Neurobiologie des Sehens*. Spektrum-der-Wiss.-Verlagsgesellschaft, Heidelberg
- Hubel D H, Wiesel T N (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160: 106-154
- Hubel D H, Wiesel T N (1965) Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 28: 1041-1059
- Jones D G, Van Sluyters R C, Murphy K M (1991) A computational model for the overall pattern of ocular dominance. *J Neurosci* 11: 3794-3808
- Katz L C, Burkhalter A, Dreyer W J (1984) Fluorescent latex microspheres as a retrograde neuronal marker for in vivo and in vitro studies of visual cortex. *Nature* 310: 498-500
- Katz L C, Gilbert C D, Wiesel T N (1989) Local circuits and ocular dominance columns in monkey striate cortex. *J Neurosci* 9: 1389-1399
- Katz L C, Callaway E M (1992) Development of local circuits in mammalian visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 15: 31-56
- König P, Engel A K, Löwel S, Singer W (1993) Squint affects synchronization of oscillatory responses in cat visual cortex. *Europ J Neurosci* 5: 501-508
- Kossel A, Löwel S, Bolz J (1995) Relationships between dendritic fields and functional architecture in striate cortex of normal and visually deprived cats. *J Neurosci* 15: 3913-3926
- LeVay S, Gilbert C D (1976) Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat. *Brain Res* 113: 1-19
- LeVay S, Stryker M P, Shatz C J (1978) Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study. *J Comp Neurol* 179: 223-244
- Löwel S (1994) Ocular dominance column development: Strabismus changes the spacing of adjacent columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 14: 7451-7468
- Löwel S, Singer W (1987) The pattern of ocular dominance columns in flat-mounts of the cat visual cortex. *Exp Brain Res* 68: 661-666
- Löwel S, Singer W (1992) Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science* 255: 209-212
- Löwel S, Singer W (1993a) Monocularly induced 2-deoxyglucose patterns in the visual cortex and lateral geniculate nucleus of the cat: I. Anaesthetized and paralyzed animals. *Europ J Neurosci* 5: 846-856
- Löwel S, Singer W (1993b) Monocularly induced 2-deoxyglucose patterns in the visual cortex and lateral geniculate nucleus of the cat: II. Awake animals and strabismic animals. *Europ J Neurosci* 5: 857-869
- Löwel S, Freeman B, Singer W (1987) Topographic organization of the orientation column system in large flat-mounts of the cat visual cortex: a 2-deoxyglucose study. *J Comp Neurol* 255: 401-415
- Luhmann H J, Singer W, Martínez-Millán L (1990) Horizontal interactions in cat striate cortex: I. Anatomical substrate and postnatal development. *Europ J Neurosci* 2: 344-357
- Malach R, Amir Y, Harel M, Grinvald A (1993) Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10469-10473
- Malsburg C von der (1981) *The Correlation Theory of Brain Function*. Internal Report 81-2. Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen
- Malsburg C von der, Willshaw D J (1976) A mechanism for producing continuous neural mappings: Ocularity dominance stripes and ordered retino-tectal projections. *Exp Brain Res Suppl* 1: 463-469
- Malsburg C von der, Singer W (1988) Principles of cortical network organization. In: Rakic P, Singer W (ed) *Dahlem Workshop Reports: Neurobiology of Neocortex*. John Wiley, New York, 69-99
- Martin K A C, Whitteridge D (1984) Form, function and intracortical projections of spiny neurones in the striate visual cortex of the cat. *J Physiol* 253: 463-504

- Milner P M (1974) A model for visual shape recognition. *Psychol Rev* 81: 521-535
- Noorden G K von (1990) *Binocular Vision and Ocular Motility. Theory and Management of Strabismus*. C.V. Mosby Co., St. Louis
- Rockland K S, Lund J S (1982) Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex. *Science* 215: 1532-1534
- Schmidt K, Kim D-S, Singer W, Bonhoeffer T, Löwel S (1994) Intrinsic and callosal connections in strabismic cats: orientation selectivity. In: Elsner N, Breer H (ed) *Sensorische Transduktion, Beiträge zur 22. Göttinger Neurobiologentagung*. Thieme, Stuttgart-New York, 502
- Schüz A (1987) Die Feinstruktur der Großhirnrinde oder: wie paßt das Gehirn in den Kopf? In: Aertsen A, Palm G, Popp M, Schüz A (ed) *Wahrnehmungen des Gehirns*. Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik, Tübingen, 17-38
- Shatz C J, Stryker M P (1978) Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation. *J Physiol* 281: 267-283
- Shatz C J, Lindström S, Wiesel T N (1977) The distribution of afferents representing the right and left eyes in the cat's visual cortex. *Brain Res* 131: 103-116
- Singer W (1990) Search for coherence: a basic principle of cortical self-organization. *Concepts Neurosci* 1: 1-26
- Singer W, Artola A, Engel A K, König P, Kreiter A K, Löwel S, Schillen T B (1993) Neuronal representations and temporal codes. In: Poggio TA, Glaser DA (ed) *Exploring Brain Functions: Models in Neuroscience*. John Wiley, New York, 179-194
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers M H, Patlak C S, Pettigrew K D, Sakurada O, Shinohara M (1977) The [^{14}C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28: 897-916
- Stryker M P (1991) Activity-dependent reorganization of afferents in the developing mammalian visual system. In: Lam D M-K, Shatz C J (eds) *Development of the visual system*. MIT Press, Cambridge, 267-287
- Swindale N V (1981) Absence of ocular dominance patches in dark-reared cats. *Nature* 290: 332-333
- Szentágothai J (1973) Synaptology of the visual cortex. In: Jung R (ed) *Handbook of Sensory Physiology, Vol. 7, Central Visual Information*. Springer, Berlin, 269-324
- Wiesel T N (1982) Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 299: 583-591
- 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