

nale kliniske retningslinjer at læne sig op imod, hvorfor der henvises dertil.

KONKLUSION

IDF's nyligt fremsatte definition for det metaboliske syndrom er operationel, kan anvendes i alle lægeklinikker til at identificere patienter med MS og giver mulighed for tidlig intervention.

KORRESPONDANCE: Henning Beck-Nielsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

E-mail: henning.beck-nielsen@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 20. maj 2009

FØRST PÅ NETTET: 21. december 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Henning Beck-Nielsen har inden for de seneste tre år modtaget konsulent- eller foredragshonorar fra Novo Nordisk, Astra Zeneca og GlaxoSmithKline.

LITTERATUR

- Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-34.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization, 1999.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J Royal Soc Med* 2004;97:511-20.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. *Diabetic Med* 2006;23:469-80.
- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women – Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-8.
- Snijder MB, Dekker JM, Visser M et al. Trunk fat and log fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels – The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2004;27:372-7.
- Hojlund K, Frystyk J, Levin K et al. Reduced plasma adiponectin concentrations may contribute to impaired insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1283-91.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities – a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
- Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005;13:2139-45.
- Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 6:S11-S18.
- Reaven GM. The insulin resistance syndrome: concept and therapeutic approaches. I: Mogensen CE, red. *Pharmacotherapy of diabetes: New Developments*. New York: Springer 2007:19-30.
- Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:1714-21.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential-hypertension. *NEJM* 1987;317:350-7.
- Glintborg D, Hermann AP, Andersen M et al. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:385-97.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-51.
- DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care* 2003;26:3230-6.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002;346:393-403.
- Nieuwdorp M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Normalization of metabolic syndrome using fenofibrate, metformin or their combination. *Diab Obes Metab* 2007;9:869-78.
- Home P. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diab Med* 2006;23:579-93.
- Rubins HB, Rubins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
- Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diab Care* 2004;27:1735-40.
- Richelsen B. Obesity and Pharmacological Treatment. I: Mogensen CE, red. *Pharmacotherapy of diabetes: New developments*. New York: Springer, 2007:167-72.
- Lee WJ, Huang MT, Wang W et al. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg* 2004;139:1088-92.

Hvad stiller hjernen op, når synet ændres?

Læge Astrid Rosenstand Lou & overlæge Troels Wesenberg Kjær

RESUME

Den demografiske udvikling medfører langt flere aldersrelaterede sygdomme. For at optimere behandlingen af synstruende lidelser kræves viden om synscortex' plasticitet hos ældre. Tidligere anså man kun den unge hjerne for at være plastisk. Nu ved man, at også den voksne hjerne har betydelige plastiske muligheder, som kan påvirkes ved både træning og farmakologisk intervention.

Når vi ældes, tabes funktioner, og sensoriet svækkes. Et velkendt problem er, at omgivelserne fejlagtigt opfatter nogle ældre som sære eller demente, selv om problemet i virkeligheden er defekte sanser. Problemet omfang vil være stigende med den forventede øgning i populationen af ældre over 65 år i løbet af de kommende 40 år, fra de nuværende 823.000 til ca. 1.490.000 [1] (Figur 1).

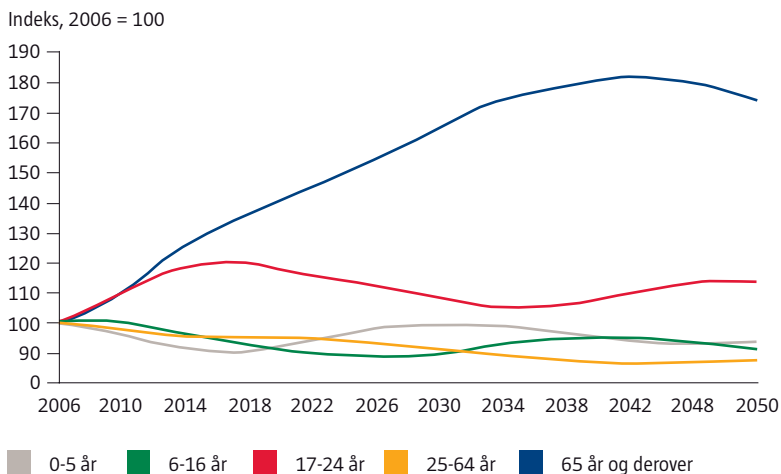
Formålet med denne artikel er at beskrive, hvor-

OVERSIGTSARTIKEL

Hvidovre Hospital,
MR-afdelingen,
Rigshospitalet,
HovedOrtoCenteret,
Øjenklinikken og
Neurofysiologisk Afdeling

FIGUR 1

Indeks for udviklingen i folketallet i forskellige aldersgrupper, 2006-2050. Væsentligste ændring er en meget betydelig øgning i aldersgruppen over 65 år. Figuren er lånt efter tilladelse af Danmarks Statistik [1].



dan hjernen tilpasser sig et svækket syn med alderen. Den aktuelle viden herom giver håb om forbedret forebyggelse og behandling af svækket syn hos ældre i fremtiden.

MATERIALE OG METODER

PubMed's database er anvendt til at indhente litteratur. Følgende søgeord har været anvendt i forskellige kombinationer: *plasticity, aging, visual cortex, ocular dominance, neuroreceptores, extracellular matrix*.

Inklusionskriterier: basal biologisk litteratur med klinisk relevans.

SYNSBANERNE

Stave og tappe i retina registrerer lys. Tappe udgør grundlaget for centralsynet i fovea og er specialiseret i farveopfattelse, mens det perifere akromatiske syn aktiverer stavene. Aksonerne fra gangliecellerne forløber fra retina i nervi optici, således at de, der udgår fra den nasale del af retina, krydser over til modsatte hjernehalvdel. Herved opnås at venstre side af synsfeltet fra begge øjne repræsenteres i højre synscortex,

og højre side af synsfeltet repræsenteres i venstre synscortex. Undervejs mod synscortex afbrydes synsbanerne i thalamuskernen, corpus geniculatum laterale (LGN), som er den eneste relæstation mellem øjet og synscortex. LGN nås af 90% af de retinale aksoner, de øvrige aksoner projicerer til områder for døgnrytme, øjenbevægelser, pupilreaktion etc. De retinale aksoner fordeler sig velorganiseret, således at naboer i retina repræsenteres i naboer i LGN, såkaldt retinotopisk organisering. Venstre og højre synsfelt er på dette tidspunkt repræsenteret i henholdsvis højre og venstre LGN, men synsindtryk fra de to øjne er endnu ikke samarbejdende. Dette sker i primær visuel cortex. Der er her bevaret retinotopisk organisation i søjlemoduler, der strækker sig igennem hele synscortex' tykkelse. De aktiveres hver især af et enkelt øje. Søjlerne er indbyrdes forbundet med horisontale aksoner, der har stor betydning for integration af synsindtryk fra de to øjne, og for tilpasningsevnen til nye funktionelle krav. Dette muliggør kompensation for afgrænsede skader i synsfeltet. Sekundære visuelle associationsområder i parietallap og temporallap er specialiseret i farveperception, objektgenkendelse, bevægeperception etc. Fra retina til associationsområder vokser størrelsen af neuronernes receptive felter, så den præcise placering i synsfeltet får aftagende betydning for et neurons aktivitetsmønster. Samtidig stiger neuronernes specialisering, så neuroner i stigende grad kun responderer på bestemte objekter [2].

HVORDAN OPLEVER VI DEN VISUELLE PLASTICITET?

Begrebet plasticitet dækker over ændringer af hjernens struktur og funktion, både som følge af fysiologiske og patologiske påvirkninger. Plasticitet er en helt central mekanisme i hjernen. Cortex kan kompensere delvist for nedsat visuelt input og dermed forbedre mulighederne for restitution også hos det udvoksede individ [3]. I synscortex er plasticiteten velundersøgt hos børn og unge, især ved skeleamblyopi (dovent øje ved skelen), som medfører betydelige funktionelle forandringer i synscortex. Der er imidlertid tiltagende behov for viden om voksne, og særlig ældres mulighed for at kompensere for synstab. Hos børn og unge er hjernen under konstant udvikling og ændring, og plasticiteten er udtalt i denne aldersgruppe. Efterhånden som individet modnes og hjernen færdigudvikles, reduceres hjernens plasticitet. Man har endda tidligere ment, at der slet ikke var plastisk mulighed hos det voksne individ [4].

Hurtige ændringer i belysningen medfører en hurtig adaptation i retinas sansceller. Derfor kan vi let færdes i både lys og mørke [5]. Hvis lysets farvetoning ændres langsomt, vil adaptationen hovedsagligt



FORKORTELSER

fMRI = funktionel magnetisk resonans-billeddannelse

LGN = corpus geniculatum laterale

LTP = langtidspotentiering

LTD = langtidsdeprivation

MD = monokulær deprivation

OD = okulær dominans

foregå cerebralt. Sådanne spektrale ændringer af det lys, der når retina, ses hos kataraktpatienter pga. absorption af korte bølglængder i den uklare linse. Kataraktudviklingen er langsom og tillader cerebral plasticitet for at kompensere for det manglende blå lys. Verden vil for den nyopererede kataraktpatient se blå ud, idet der er udviklet en øget cerebral følsomhed for blåt, som vedvarer i uger til måneder efter kataraktoperationen [6].

Hjernens plasticitet bevirker, at det er muligt helt eller delvist at genvinde tabte funktioner ved hjerne-skade ved at andre hjerneområder tager over. Man har også set eksempler på, at dele af hjernen kan overtage andre funktioner, hvis det normale input er tabt. Det gælder for eksempel patienter, der er født blinde, eller som er blevet blinde i en tidlig alder, og derfor aldrig har haft naturligt visuelt input til occipitallapperne. Når disse tidligt blinde patienter lærer blindskrift, anvender de ikke kun de somatosensoriske områder, som seende gør, men fingerrepræsentationen udvides og flytter ind i den ubenyttede occipitallap [7]. Hvis patienterne senere i deres liv får en skade på synscenteret, mister de evnen til at afkode blindskrift [8].

Ligesom det gælder for ekstremiteterne, dominerer det ene øje ofte over det andet. Det dominerende øje aktiverer de korresponderende neuroner i synscortex i større grad end det andet øje. Dette benævnes okulær dominans. Plasticiteten for okulær dominans aftager meget hurtigt med alderen. Et klassisk forsøg af plasticiteten i synscortex er monokulær deprivation. Et af de tidligste forsøg blev udført i 1963 af Wiesel og Hubel [9], der ensidigt suturerede øjenlågene på forsøgsdyr og undersøgte effekten på LGN. Forsøget viste, at de lag i LGN, som blev aktiveret af det depriverede øje, atrofierede, mens lagene, som blev aktiveret af det andet øje, hypertrofierede pga. det øgede antal dendritter og synapser [10]. Der er vist et tilsvarende skift i neuronerne i primær synscortex [11] (Figur 2). Ændringer induceres betydeligt lettere hos unge dyr end hos voksne. Herefter er erfaringsafhængige ændringer i den voksne cortex almindeligvis mindre drastiske.

I et studie fra Hvidovre Hospital er det for nylig blevet vist, at unge voksne er i stand til at adaptere til nedsat visuelt input i LGN. Man fulgte patienterne med ensidig opticus neuritis med funktionel magnetisk resonans-billeddannelse (fMRI). Aktiviteten var forøget i LGN ved stimulation af det raske øje. Ved spontan bedring af opticus neuritis aftog responset og blev igen normalt. Fundene tolkes som initial kompensation i LGN til det nedsatte visuelle input fra det syge øje [12].

I psykofysiske eksperimenter har man kunnet se,

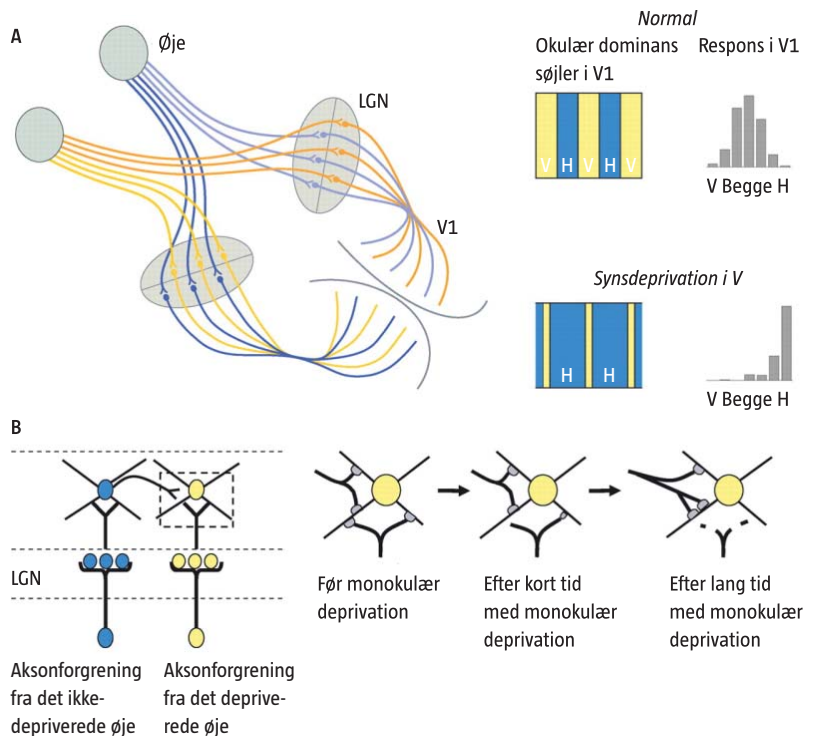
at visuel træning af et øje også kan forbedre det utrænede øje. Forandringen må antages at finde sted der, hvor input fra de to øjne konvergerer i cortex [13]. Studier med fMRI har vist, at visuel træning giver et øget signal i den primære synscortex V1. Dette gælder både træning med lavkontrast-diskrimination og med mere komplekse visuelle opgaver [14,15]. Andre sanser kan også kompensere for synstab. Forsøgspersoner, der i en periode havde bind for øjnene, blev således bedre til at udnytte taktile funktioner, og fMRI-signalet blev forøget i parietal-, temporal- og frontallapperne efter blot to timer med bind for øjnene [16].

NEURONALE MEKANISMER

Når hjernen tilpasser sig ændringer i synet, dannes der nye synapser. Med alderen nedsættes dendritternes evne til knopskydning/forgrening, og dermed reduceres muligheden for at danne nye synapser [17-

FIGUR 2

Aktivitet skaber forbindelser i synscortex (V1). A. Schematisk fremstilling af synsbaner fra retina via corpus geniculatus lateralis til primær visuel cortex (V1). Synscortex udgøres af søjler. På grund af overkrydsning og sammenfletning i synsbanerne modtager nabosøjlerne input fra skiftevis højre og venstre øje. Ved synsdeprivation af det ene øje ses atrofi af de tilsvarende søjler, mens søjlerne, der stimuleres af det andet øje, vokser kompensatorisk. I denne illustration er venstre øje depriveret, mens højre øje er ikke-depriveret. B. I de atrofierede synssøjler ses en regression af de aksonforgreninger, der repræsenterer det depriverede øje, og en kompensatorisk udvikling af forgreninger fra det modsatte øje (ikke-depriverede). Figuren er lånt efter tilladelse af Sur & Rubenstein [10].



LGN = corpus geniculatus lateralis; V1 = primær visuel cortex; R = højre øje; V = venstre øje.

Magnetisk resonansskanning har givet nye muligheder for at undersøge hjernens plasticitet, både anatomisk og funktionelt. Her ses en forsøgsperson, der skannes som led i et forskningsprojekt på Hvidovre Hospitals MR-afdeling.



20]. I synapserne findes både ekscitatoriske og inhibitoriske neurotransmittere. Forholdet mellem disse og deres receptorer er afgørende for, hvor stor tilpasningsevne individet har [21-23]. Hos børn er de ekscitatoriske komponenter i overskud, hvilket bevirker, at hjernen er meget plastisk i denne aldersgruppe. Efterhånden som barnet bliver ældre, vil der komme flere inhiberende komponenter, hvorved hjernens plasticitet reduceres [24-26]. Når neuronerne aktiveres, kan deres følsomhed for senere stimulation ændres [27]. Man taler om enten øget følsomhed – langtidspotentiering (LTP) – eller mindsket følsomhed – langtidsdeprivation (LTD) [3, 23, 28]. For at opnå LTP skal calciumkoncentrationen være relativt høj, mens lavere koncentrationer frembringer LTD [29, 30].

Adfærdsregulerende funktioner, herunder synet, er afhængige af samspil mellem cortex og striatum. Striatum samler informationer fra alle sanser. I striatum sker der en prioritering af alle nye input, som individet modtager, således at de vigtigste input får størst indflydelse på individets reaktion og læring. Denne proces er afhængig af dopamin. Dopamin er således af stor betydning for nervesystemets plasticitet.

EKSTRACELLULÆR MATRIX

Også det ekstracellulære rum spiller en vigtig rolle for plasticitet både hos børn og voksne. Dette rum er fyldt med en matrix af højmolekylære glykoproteiner, som er koblet side om side og sammen med cellulære membraner. Den ekstracellulære matrix spiller en afgørende rolle for de mekaniske egenskaber i hjernevævet og er også i stand til at aktivere intracellulære signalveje. Med alderen øges viskositeten i den ekstracellulære matrix. Øget viskositet i den ekstracellulære matrix reducerer dendriternes evne til knop-skydning/forgrening og derved mulighederne for plasticitet [31].

SAMMENFATNING

OG BEHANDLINGSMÆSSIGE KONSEKVENSER

Alt, hvad vi oplever, påvirker efterfølgende fortolkning af stimuli via ændring af de neurale netværk. En sådan plasticitet findes overalt i nervesystemet, og vores funktion som mennesker er helt afhængig af denne. Særligt i barneårene påvirkes vi af sanseindtryk, der kan give anledning til blivende forandringer. Det er velkendt, at børn med skeleamblyopi behandles med klap for det raske øje, hvorved det amblyope øjes funktion bedres. Den senere tids forskning har vist, at der også hos voksne er betydelig plasticitet, og at denne kan forbedres medikamentelt og ved træning [3]. Der foreligger således allerede nu indikationer, der giver håb om forbedret forebyggelse og behandling, også hos ældre patienter. Dette kræver målrettet udnyttelse af hjernens plasticitet: Træning kan få en stor betydning for restitution efter synstab. Op træning gennem dage og uger kan give varige forbedringer af den visuelle perception [3]. Patienterne trænes ved gentagen stimulation, hvor man op træner evnen til at skelne specifikt mellem former, kontraster eller farver [32]. Det er påvist, at træning nedsætter viskositeten af den ekstracellulære matrix, samtidig med at balancen mellem exciterende og inhiberende komponenter ved neuronernes synapser bedres [17, 33]. Begge processer fremmes, hvis individet udsættes for mørke [34-36]. Sådanne muligheder udnyttes i dag langt fra optimalt.

Foruden den klassiske behandling med okklusion og træning, er der betydelige uudnyttede farmakologiske muligheder. Anvendelse af transmitteragonister eller -antagonister er nærliggende [37]. Nyere undersøgelser kan tyde på, at dopamin har en generel positiv effekt på plasticiteten i synsbanerne. Ved indgift af L-dopa (levodopa/carbidopa) forbedres synsstyrken og kontrastsensitiviteten på det amblyope øje hos både børn og voksne. Kombineres den farmakologiske behandling med monokulær deprivation, forbedres resultaterne yderligere [38]. Behandlingen anvendes endnu ikke i praksis på grund af manglende



FAKTABOKS

Hjernen tilpasser sig et svækket syn. Med alderen reduceres hjernens plasticitet, men der er fortsat betydelige plastiske muligheder. Generelt nedsættes dendriternes evne til knop-skydning og forgrening, hvilket svækker mulighederne for at danne nye forbindelser mellem neuronerne. Desuden forskydes balancen mellem excitoriske og inhibitoriske neurotransmittere til fordel for sidstnævnte. Alt dette fører til nedsat plasticitet. Med øget kendskab til disse forhold kan plasticiteten forbedres hos ældre, både ved hjælp af farmakologisk intervention og ved træning.

viden om fordele og ulemper ved den farmakologiske terapi.

Endelig har calciumdysregulation har været genstand for omfattende undersøgelse ved den aldrende hjerne. Ændringer i calciumhomeostasen svækker de ekscitatoriske synapser og den dertil knyttede plasticitet [29]. Magnesiummangel spiller også en væsentlig rolle, men har vakt mindre opmærksomhed som eventuel risikofaktor for nedsat plasticitet hos ældre [39].

KONKLUSION OG PERSPEKTIV

Visuel rehabilitering anvendes allerede i stor udstrækning i barnealderen, specielt ved skeleamblyopi. Det er i de senere år er blevet klart, at der også i voksenalderen er bevaret en betydelig visuel plasticitet. Imidlertid er vores viden stadig mangelfuld vedrørende ældre patienters restitution og genoptræningsmuligheder efter synsskader. På længere sigt kan et endnu bedre kendskab til disse mekanismer give betydelige muligheder for farmakologisk og fysiologisk optimering af adaptationsprocesserne med terapeutisk sigte. Synsrehabilitering i voksenalderen vil uden tvivl blive et stort og spændende område i den nærmeste fremtid.

KORRESPONDANCE: Astrid Rosenstand Lou, MR-Afdelingen, Hvidovre Hospital, 2600 Hvidovre. E-mail: astridr@drcmr.dk

ANTAGET: 16. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 8. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Jan Ulrik Prause, Olaf B. Paulson, Hanne Olsen Julian, Kristoffer Hougaard Madsen og Vagn Andersen takkes for gennemlæsning, vejledning og konstruktive kommentarer. Rigshospitalets forskningsfond, Øjenforeningen Værn om Synet, P.A. Messerschmidt og Hustru samt direktør Jakob Madsen og Hustru Olga Madsen's Fond takkes for økonomisk støtte til forskningsprojektet Aldersbetingede ændringer i synscortex' plasticitet.

LITTERATUR

- Danmarks statistik. Uafbrudt vækst i antallet af ældre de næste 40 år. Nyt fra Danmarks statistik 2006;238:1-2.
- Horton JC. Ocular integration in the human visual cortex. *Can J Ophthalmol* 2006;41:584-593.
- Karmarkar UR, Dan Y. Experience-dependent plasticity in adult visual cortex. *Neuron* 2006;52:577-585.
- Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 1970;419-436.
- Kraft JM, Maloney SI, Brainard DH. Surface-illuminant ambiguity and color constancy: effects of scene complexity and depth cues. *Perception* 2002;31:247-263.
- Delahunt PB, Webster MA, Ma L et al. Long-term renormalization of chromatic mechanisms following cataract surgery. *Vis Neurosci*. 2004;21:301-307.
- Sadato N. How the blind "see" Braille: lessons from functional magnetic resonance imaging. *Neuroscientist* 2005;11:577-582.
- Hamilton R, Keenan JP, Catala M et al. Alexia for Braille following bilateral occipital stroke in an early blind woman. *Neuroreport* 7-2-2000;11:237-240.
- Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived in one eye. *J Neurophysiol* 1963;1003-1017.
- Sur M, Rubenstein JL. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science* 4-11-2005;310:805-810.
- Antonini A, Stryker MP. Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* 18-6-1993;260:1819-1821.
- Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL et al. Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas. *Brain* 2007;130:1244-1253.
- Karni A SD. where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc Natl Acad Sci* 1991;4966-4970.
- Furmanski CS, Schluppeck D, Engel SA. Learning strengthens the response of primary visual cortex to simple patterns. *Curr Biol*. 6-4-2004;14:573-578.
- Martens M PS. fMRI reveals a common neural substrate of illusory and real contours in V1 after perceptual learning. *J Cogn Neurosci* 2005;17:1553-1564.
- Weisser V, Stilla R, Peltier S et al. Short-term visual deprivation alters neural processing of tactile form. *Exp Brain Res* 2005;166:572-582.
- Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Extracellular matrix and visual cortical plasticity: freeing the synapse. *Neuron* 16-12-2004;44:905-908.
- Holtmaat AJ, Trachtenberg JT, Wilbrecht L et al. Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* 20-1-2005;45:279-291.
- Majewska AK, Newton JR, Sur M. Remodeling of synaptic structure in sensory cortical areas in vivo. *J Neurosci* 15-3-2006;26:3021-3029.
- Brian-Smith C, Gilbert CD. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature* 21-4-1994;368:737-740.
- Mohler H. GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res* 2006;326:505-516.
- Yoshimura Y, Ohmura T, Komatsu Y. Two forms of synaptic plasticity with distinct dependence on age, experience, and NMDA receptor subtype in rat visual cortex. *J Neurosci* 23-7-2003;23:6557-6566.
- Yao H, Dan Y. Stimulus timing-dependent plasticity in cortical processing of orientation. *Neuron* 25-10-2001;32:315-323.
- Yashiro K, Corlew R, Philpot BD. Visual deprivation modifies both presynaptic glutamate release and the composition of perisynaptic/extrasynaptic NMDA receptors in adult visual cortex. *J Neurosci* 14-12-2005;25:11684-11692.
- Kobayashi M, Hamada T, Kogo M et al. Developmental profile of GABA-mediated synaptic transmission in pyramidal cells of the somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 2008;28:849-861.
- Hofer SB, Mrcic-Flogel TD, Bonhoeffer T et al. Prior experience enhances plasticity in adult visual cortex. *Nat Neurosci* 2006;9:127-132.
- Hebb D. The organization of behavior. Wiley, New York; 1949.
- Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 15-12-1998;18:10464-10472.
- Foster TC. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell* 2007;6:319-325.
- Ismailov I, Kalikulov D, Inoue T et al. The kinetic profile of intracellular calcium predicts long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 3-11-2004;24:9847-9861.
- Oray S, Majewska A, Sur M. Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation. *Neuron* 16-12-2004;44:1021-1030.
- Yao H, Shi L, Han F et al. Rapid learning in cortical coding of visual scenes. *Nat Neurosci* 2007;10:772-778.
- Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:413-426.
- Merabet LB, Swisher JD, McMains SA et al. Combined activation and deactivation of visual cortex during tactile sensory processing. *J Neurophysiol* 2007;97:1633-1641.
- Pizzorusso T, Medini P, Landi S et al. Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 30-5-2006;103:8517-8522.
- He HY, Hodos W, Quinlan EM. Visual deprivation reactivates rapid ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *J Neurosci* 15-3-2006;26:2951-2955.
- Pizzorusso T, Medini P, Berardi N et al. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 8-11-2002;298:1248-1251.
- Algaze A, Leguire LE, Roberts C et al. The effects of L-dopa on the functional magnetic resonance imaging response of patients with amblyopia: a pilot study. *J AAPOS* 2005;9:216-223.
- Billard JM. Ageing, hippocampal synaptic activity and magnesium. *Magn Res* 2006;19:199-215.