

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Lucie Matternová

Vývoj kalosálního spojení mezi mozkovými hemisférami laboratorního potkana

Development of callosal interhemispheric connection in laboratory rat

Bakalářská práce

Školitel: prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc.

Praha, 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12. 5. 2017

Podpis

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především svému školiteli prof. MUDr. Pavlu Marešovi, DrSc. za trpělivost, odbornou konzultaci a podnětné rady a připomínky.

ABSTRAKT

Corpus callosum je hlavní komisura spojující kůru pravé a levé mozkové hemisféry. Poprvé jsou kalosální axony pozorovány během E18, kdy překračují střední čáru. V PND 5 většina axonů dosahuje kontralaterální kůry a na konci druhého postnatálního týdne jsou již kalosální projekční neurony a axonální zakončení rozmístěny podobně, jako je tomu u dospělého zvířete. Interhemisferická odpověď byla u potkana poprvé pozorována v PND 4, ale myelinizace až v PND 12, z čehož vyplývá, že transkalosální odpověď není závislá na myelinizaci kalosálních vláken. S rostoucím věkem potkana klesá délka trvání vlny TCR, vrchol latence odpovědi i intenzita stimulu, potřebného k vyvolání odpovědi. Naopak amplituda pozitivní i negativní vlny odpovědi se s věkem zvyšuje. TCR může být ovlivněna akutním podáním určitých léčiv nebo chronickým vystavením různým vlivům, např. hormony.

Klíčová slova: Ontogeneze, mozková kůra, corpus callosum, evokované potenciály, potkan

ABSTRACT

Corpus callosum is the main commissure linking cortex of the right and left brain hemisphere. For the first time, the callosal axons are observed during E18, when they cross the midline. In PND 5, most axons reach the contralateral cortex, and at the end of the second postnatal week, the callosal projection neurons and axon terminals are located similarly to the adult animal. The interhemispheric response was first observed in the rat in PND 4 but myelination in PND 12, suggesting that the transcallosal response is not dependent on myelination of callosal fibers. As the rat age increases, the wave duration of the TCR, latency peak and threshold decreases. As opposed to that, amplitude of the positive and negative wave increases with age. TCR may be affected by acute drug application or chronic exposure to various effects, such as hormones.

Key words: Ontogenesis, cerebral cortex, corpus callosum, evoked potentials, rat

Obsah

1. ÚVOD	1
2. CORPUS CALLOSUM	2
2.2. POHLAVNÍ DIMORFISMUS V RÁMCI CORPUS CALLOSUM	3
3. MOZKOVÁ KŮRA	4
3.1. FRONTÁLNÍ KORTEX	5
3.2. PARIETÁLNÍ KORTEX	5
3.3. TEMPORÁLNÍ KORTEX	5
3.4. OCCIPITÁLNÍ KORTEX	5
3.5. SOMATOSENZORICKÉ OBLASTI KORTEXU	6
4. MORFOLOGICKÝ VÝVOJ TRANSKALOSÁLNÍCH SPOJENÍ	7
4.1. PRENATÁLNÍ VÝVOJ	7
4.2. PRVNÍ POSTNATÁLNÍ TÝDEN	7
4.3. DRUHÝ POSTNATÁLNÍ TÝDEN	8
4.4. TŘETÍ POSTNATÁLNÍ TÝDEN	9
4.5. ČTVRTÝ POSTNATÁLNÍ TÝDEN	9
4.6. DRUHÝ POSTNATÁLNÍ MĚSÍC	9
5. FUNKČNÍ VÝVOJ TRANSKALOSÁLNÍCH ODPOVĚDÍ	11
6. VLIV CHEMICKÝCH LÁTEK A HORMONŮ NA ANATOMII CORPUS CALLOSUM A TRANSKALOSÁLNÍ ODPOVĚDI	13
6.1. PRENATÁLNÍ EXPOZICE ALKOHOLU	13
6.2. FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	13
6.2.1. Hypotyreóza	13
6.2.2. Hypertyreóza	14
6.3. POHLAVNÍ HORMONY	14
6.3.1. Estradiol	14

6.3.2.	Ovariální hormony	15
6.3.3.	Testosteron	15
6.4.	ANTIPILEPTIKA	15
6.4.1.	Fenytoin.....	15
6.4.2.	Karbamazepin.....	15
7.	ZÁVĚR.....	16
8.	POUŽITÁ LITERATURA.....	17

1. ÚVOD

Normální funkce mozku je závislá na spolupráci pravé a levé mozkové hemisféry. Aby byla tato spolupráce umožněna, byly v mozku vytvořeny tři velké komisurální dráhy spojující pravou a levou mozkovou hemisféru-commissura anterior, commissura hippocampi a corpus callosum. Commissura anterior a commissura hippocampi nacházíme v mozku všech obratlovců, zatímco corpus callosum je fylogeneticky nejnovější spojení, které se objevuje pouze u placentálních savců a nachází se anteriorně od commissura hippocampi, od které se v prenatálním vývoji oddělilo (Aboitiz & Montiel, 2003).

Corpus callosum je největší struktura tvořená bílou hmotou a bylo poprvé popsáno v roce 1837 profesorem Owenem. Ten si všiml, že se tato komisura nenachází v mozku vombata a následně i dalších zvířat, např. klokana, kuskuse a vačice (Owen, 1837). Později se ukázalo, že tato struktura chybí i v mozku ptakořitných savců, z čehož vyplývá, že přítomnost této komisury je charakteristická jen pro placentály. Vačnatci kompenzují nepřítomnost kalózního tělesa velkou commissura anterior (Flower, 1865).

Kalosální axony spojující ekvivalentní oblasti pravé i levé hemisféry se označují jako homotopická spojení a axony, které spojují rozdílné oblasti hemisfér, spojení heterotopická. Pokud se corpus callosum během ontogenetického vývoje nevyvine nebo je v průběhu života přetrženo, organismus je schopný najít alternativní dráhy, které toto spojení alespoň částečně nahradí (Glickstein, 2009). V průběhu vývoje se mění poloha neuronů, ze kterých axony tvořící corpus callosum vyrůstají, jejich počet a rychlost vedení vzruchu.

v genu a spleniu a spojují asociační a prefrontální oblasti kortexu (Aboitiz, 1992). Skrz splenium vedou axony spojující primární a sekundární vizuální oblast. Z tohoto důvodu mají zvířata s frontálně umístěnými očima (šelmy a primáti) větší splenium. Tlusté myelinizované axony dosahují svým počtem maxima v truncus corporis callosi, kde spojují primární a sekundární vizuální, somatosenzorické a motorické oblasti (Aboitiz, 1992; Olivares et al., 2001).

Z každé oblasti kortexu jsou vysílány kalosální axony do homotopických oblastí kontralaterální hemisféry i do oblastí heterotopických. Kalosální axony také tvoří kolaterály, které mohou směřovat do různých oblastí kontralaterálního i ipsilaterálního kortexu (Innocenti, 1986).

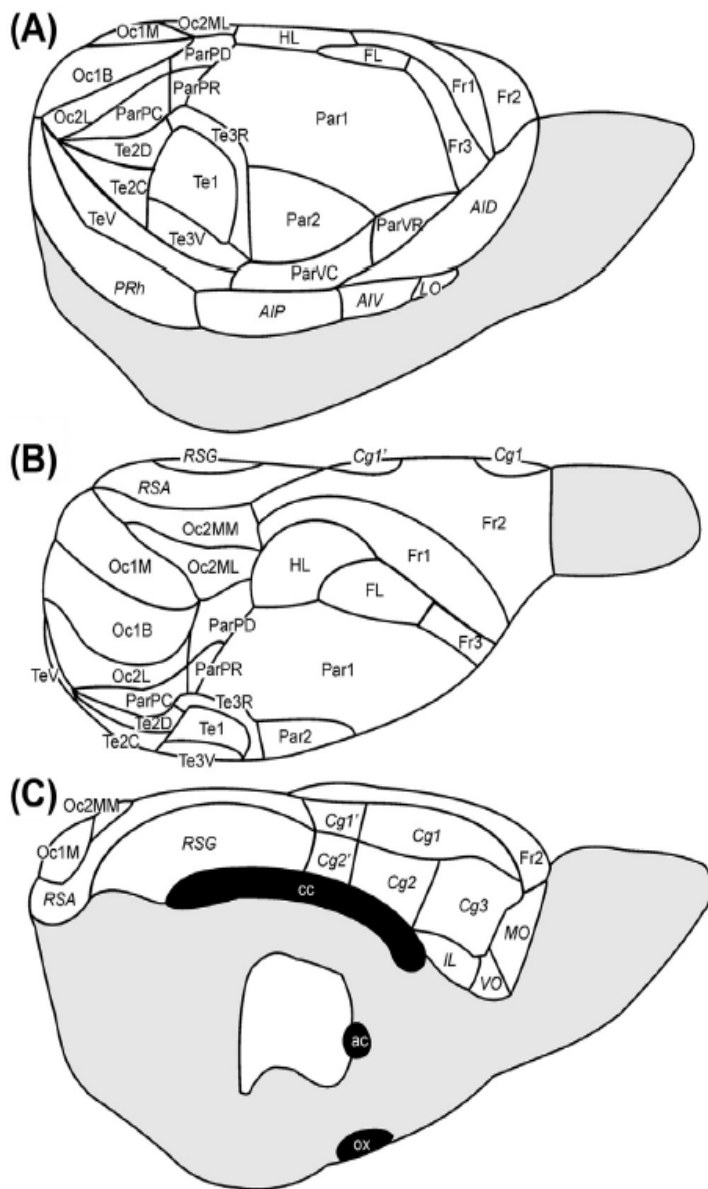
Kalosální projekční neurony, ze kterých vyrůstají axony procházející skrz corpus callosum, jsou malé nebo středně velké pyramidové buňky (Wise & Jones, 1976) a nachází se převážně ve shlucích ve III. a V. vrstvě kortexu, v oblastech s velmi tenkou granulární IV. vrstvou a minimem thalamických vstupů (Akers & Killackey, 1978; Ivy et al., 1979).

2.2. POHLAVNÍ DIMORFISMUS V RÁMCI CORPUS CALLOSUM

V dospělosti mají samci větší corpus callosum. Anteriorně-posteriovní délka splenia i celé komisury je u nich větší než u samic. Tento rozdíl ve velikosti je způsoben větším počtem myelinizovaných axonů s velkým průměrem u samců (Markham et al., 2009). V genu i ve spleniu mají samci obsazenou větší oblast myelinizovanými axony než samice. Naopak samice mají vyšší denzitu nemyelinizovaných axonů v rámci celého corpus callosum. Díky tomu mají samice v prvním měsíci po narození vyšší denzitu axonů, protože většina axonů ještě nemá myelinový obal. Samci eliminují přechodné kalosální axony mezi postnatálním dnem 15 (PND 15) a PND 25, zatímco samice tyto přechodná vlákna ztrácejí minimálně do PND 60. Tím pádem dosahují samci konečného počtu myelinizovaných a nemyelinizovaných axonů dříve než samice (Kim & Juraska, 1997; Mack et al., 1995).

3. MOZKOVÁ KŮRA

Mozková kůra se skládá ze dvou částí, které se liší v počtu buněčných vrstev. Menší, fylogeneticky starší část tvořená třemi vrstvami, se nazývá allokortex a objevuje se v oblasti hippocampu a čichové kůry. Větší část se nazývá izokortex (neokortex) a je tvořen šesti vrstvami I-VI (Paxinos, 2015). Izokortex se skládá ze čtyř částí - frontální, parietální, okcipitální a temporální oblasti kůry (viz Obr.2).



Obr. 2: Schématický náčrt izokortexu potkana z laterální (A), dorzální (B) a mediální (C) strany. Náčrt ukazuje umístění izokortikálních (normální font) a allokortikálních (*kurzíva*) oblastí kortexu (Paxinos, 2015). Zkratky: **ac**-komisura anterior, **AID**, **AIP**, **AIV**-agranulární insulární kortex dorzální, posteriorní a ventrální část, **AO**-nucleus olfactorius anterior, **cc**-Corpus callosum, **Cg1**, **Cg2**, **Cg3**-cingulární kortex, oblast 1, 2, 3, **Ent**-entorinální kůra, **FL**-parietální kůra, oblast přední končetiny, **Fr1**, **Fr2**, **Fr3**- frontální kůra, oblast 1, 2, 3, **HL**- parietální kůra, oblast zadní končetiny, **IL**-infralimbická oblast, **LO**-laterální orbitální oblast, **MO**-mediální orbitální oblast, **Oc1**, **Oc2**-occipitální kůra, oblast 1,2, **ox**-optické chiasma, **Par1**, **Par2**-parietální kůra, oblast 1,2, **Pir**-kortex prepiriformis, **PRh**-perirhinální oblast, **RS**-retrosplenální kortex, **Te1**, **Te2**, **Te3**-temporální kortex, oblast 1, 2, 3, **Tu**-tuberculum olfactorium, **VO**-ventrální orbitální oblast

3.1. FRONTÁLNÍ KORTEX

Frontální oblast izokortexu je hlavní motorická oblast mozku hlodavců a dělí se na tři podoblasti Fr1, Fr2 a Fr3. Všechny tři oblasti se vyznačují tenkou granulární vrstvou IV a výraznou vrstvou V (Wise et al., 1979).

3.2. PARIETÁLNÍ KORTEX

Parietální část je největší oblastí izokortexu. Zabírá přibližně 2/3 dorsolaterálního povrchu hemisféry a dělí se na anteriorní, ventrální a posteriorní část. Anteriorní oblast (ParA) je charakteristická nejvyšším stupněm myelinizace v rámci celého izokortexu a je somatosenzorickou oblastí mozku. Její neurony přijímají a zpracovávají sensorické informace o doteku, bolesti, vibracích a teplotě kůže zvířete. Anteriorní oblast se dále dělí na primární (S1) a sekundární (S2) somatosenzorickou část. Pododdíly primárního somatosenzorického kortexu, Par1, FL a HL, přijímají informace z hlavy (Par1), předních (FL) a zadních (HL) končetin. Par2 odpovídá sekundárnímu somatosenzorickému kortexu (Paxinos, 2015). Oblasti FL a HL vykazují zároveň funkci motorického kortexu (Donoghue & Wise, 1982). Ventrální parietální oblast (ParV) obsahuje neurony, které jsou zodpovědné za chuť a stimulaci ústní dutiny (Ogawa et al., 1990) a zároveň přijímá sensorické informace z n. vagus (Ito, 2002). Posteriorní oblast (ParP) je multimodální asociační oblast zodpovědná za prostorovou orientaci (Save & Poucet, 2000).

3.3. TEMPORÁLNÍ KORTEX

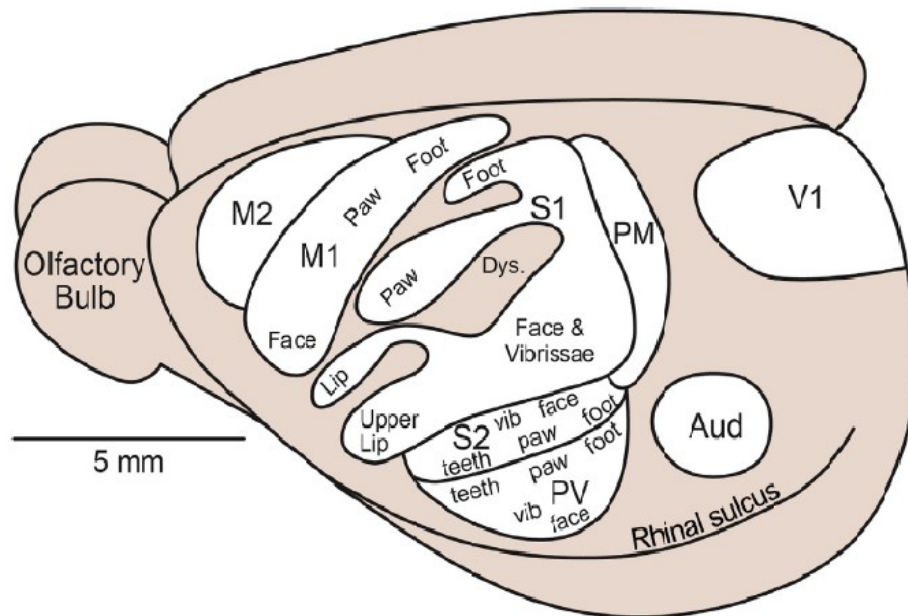
Temporální oblast má tenkou V. a VI. vrstvu a velmi vyvinutou IV. vrstvu kůry, což je charakteristické pro primární sensorické oblasti. Tato část kortexu se dělí na oblasti Te1, Te2, Te3 a TeV (Paxinos, 2015). Oblast Te1 se označuje jako primární sluchová kůra a oblasti Te2 a Te3 jako sekundární sluchová kůra (Guldin & Markowitsch, 1983).

3.4. OCCIPITÁLNÍ KORTEX

Occipitální část je vizuální oblastí mozkové kůry. Jedná se o primární sensorickou oblast, takže má také dobře vyvinutou IV. korovou vrstvu. Dělíme ji na primární vizuální oblast (Oc1M, Oc1B) a sekundární vizuální oblast (Oc2MM, Oc2ML, Oc2L) (Zilles et al., 1984).

3.5. SOMATOSENZORICKÉ OBLASTI KORTEXU

U potkanů dělíme somatosenzorický kortex na primární somatosenzorický kortex (S1), který se skládá z granulární, dysgranulární a septální části, a sekundární somatosenzorický kortex (S2). U hlodavců byla objevena parietální ventrální oblast (PV), která se řadí také mezi somatosenzorický kortex (Krubitzer et al., 2011) (Obr.3).



Obr.3: Somatosenzorické kortikální oblasti potkanů (Paxinos, 2015). Zkratky: **M2**-sekundární motorická oblast, **M1**-primární motorická oblast, **S1**-primární somatosenzorická oblast, **S2**-sekundární somatosenzorická oblast, **PM**-posteriorní mediální oblast, **Dys**-dysgranulární kortex, **PV**-parietální ventrální somatosenzorická oblast, **Aud**-sluchová oblast, **V1**-primární vizuální oblast, **V2**-sekundární vizuální oblast.

S1 představuje kožní receptory protilehlé strany těla od ocasu po hlavu (Obr. 2). Neurony granulární vrstvy S1 jsou vysoce citlivé na dotekové stimuly. Buňky v granulárním S1 jsou seskupeny do tzv. barelů, které jsou od sebe odděleny septy s nízkým počtem buněk. Barelové struktury přijímají informace z lemniskálních drah, které končí nejčastěji ve IV. korové vrstvě. Kalosální spojení S1 jsou hlavně mezi septálními oblastmi (Olavarria et al., 1984), méně často mezi granulárními oblastmi (Hayama & Ogawa, 1997). Dysgranulární kortex přijímá proprioceptivní informace do IV. vrstvy (Francis et al., 2008) a je propojený s oblastmi S2, M1 a PM (Kim & Lee, 2013).

4. MORFOLOGICKÝ VÝVOJ TRANSKALOSÁLNÍCH SPOJENÍ

Během postnatálního vývoje se mění počet a poloha kalosálních projekčních neuronů, jejich axonů a také stupeň myelinizace těchto axonů. CA jsou během vývoje potkana rozmístěny v oddělených oblastech kortexu, ale neurony, ze kterých tyto axony vyrůstají, jsou v rámci celého medio-laterálního kortexu rozmístěny rovnoměrně (Ivy et al., 1979). Růst kalosálních vláken je, v rámci vizuální oblasti kůry, dříve dokončen v primárním vizuálním kortexu, následně v sekundárním (Curry, 1972). Délka i celková velikost corpus callosum, stejně jako počet myelinizovaných axonů, narůstá s věkem. Naopak plocha, kterou zabírají nemyelinizované axony a výběžky gliových buněk, se zmenšuje z důvodu myelinizace těchto axonů a zvětšování jejich průměru v průběhu života (Kim & Juraska, 1997; Nuñez et al., 2000).

4.1. PRENATÁLNÍ VÝVOJ

Kalosální vlákna překračují střední čáru ve dvou vlnách. Jako první v osmnáctém až devatenáctém dni po oplození (E18-E19) překračují tuto hranici axony buněk ležících v mediální části kortexu. Neurony, z nichž tyto axony vyrůstají, leží v dospělosti v hlubších vrstvách kortexu, tzn. ve vrstvách V a VI. Druhá část vláken překonává střední čáru v PND 0-PND 1 a jejich neurony se v dospělosti vyskytují ve vrstvách II a III. V E21 je již jasně definováno genu a splenium (Floeter & Jones, 1985; Valentino & Jones, 1982).

4.2. PRVNÍ POSTNATÁLNÍ TÝDEN

U novorozeného zvířete je CC kompletně nemyelinizované (Seggie & Berry, 1972) a skládá se z 4,4 milionů axonů (Gravel et al., 1990). Nejvíce vláken se v PND 1 nachází v rostrální části corpus callosum (Wise & Jones, 1976). V PND 3 začíná přechodné období, které pokračuje až do PND 15. V tomto období klesá počet neuronů ve všech vrstvách kortexu, převážně ve vrstvě IV a VI. Přechodné období je ukončeno ve chvíli, kdy jsou kalosální neurony rozmístěny stejně jako v kortexu dospělého zvířete (Ivy et al., 1979).

Během PND 4 pronikají kalosální axony do vrstev V a VI parietálního kortexu. V některých případech dosahují spodní hranice korové ploténky (Akers-Ryugo, R., 1978 převzato z (Ivy et al., 1979). V PND 3-PND 4 jsou buňky v rámci celého vizuálního kortexu hustě seskupeny ve dvou horizontálních pásech. Tyto pásy leží ve vrchní části vrstvy VI a spodní části vrstvy V (Olavarria & van Sluyters, 1985). Axony se nachází i v mediální oblasti 17, která

je v dospělosti akalosalní. V této oblasti se však během PND 5 začínají buňky eliminovat (Lund et al., 1984). Ve všech částech vizuálního kortexu, tzn. 17, 18a a 18b, se během prvních pěti postnatálních dnů vyskytují kalosalní axony ve shlucích organizovaných do sloupců (Elberger, 1994). V období prvního postnatálního týdne tvoří 14 % axonů krátké kolaterály, které pronikají z bílé hmoty do šedé. V oblasti hranice 17/18a velký počet CA prorůstá z bílé hmoty do dalších korových oblastí a na konci prvního postnatálního týdne již mnohé axony oblastí 17/18a, 18a a 18b dosáhly vrstvy I. Na konci prvního postnatálního týdne se kalosalní axony již nevyskytují ve sloupcích, ale mnohem více rovnoměrně v rámci celého kortexu (Obr.4) (Ding & Elberger, 2001; Elberger, 1994) a většina jich dosahuje své cílové oblasti v kortexu kontralaterální hemisféry (Wise & Jones, 1978). V PND 5 je CC tvořeno již přibližně 11,4 miliony axony a tento počet je udržen až do dospělosti (Gravel et al., 1990).

4.3. DRUHÝ POSTNATÁLNÍ TÝDEN

Na začátku druhého postnatálního týdne pronikají axony v oblasti hranice 17/18a do II. a III. vrstvy kortexu (Olavarria & van Sluyters, 1985). Během PND 8 jsou kalosalní projekční neurony (CCpn) rovnoměrně rozmístěny v rámci celého parietálního kortexu, kromě vrstev II/III a V barelové somatosenzorické oblasti (Ivy & Killackey, 1982). V této době se v celém vizuálním kortexu objevuje více axonů než v PND 5. Většina axonů již dosáhla vrstvy I, ale některé se stále objevují i v dalších vrstvách. V oblasti 17/18a tvoří více axonů kolaterály, které dosahují do šedé hmoty, a tyto kolaterály jsou delší než v PND 5 (Elberger, 1994). Mnoho kalosalních projekčních neuronů parietálního kortexu vysílá do ipsilaterálního motorického kortexu své projekční axony a do kontralaterálního kortexu kolaterály procházející skrz corpus callosum. Během stárnutí některé buňky tyto kolaterály ztrácejí a udržují si pouze vlákna vedoucí do oblastí ipsilaterální hemisféry (Ivy & Killackey, 1982). V oblasti 17 je během PND 9 dokončeno plošné rozložení buněk, na které v PND 12 navazuje dokončení laminárního rozmístění. V oblasti 18b je plošné rozložení dokončeno v PND 12 a laminární v PND 15 (Curry, 1972). Během PND 12 je poprvé pozorována začínající myelinizace axonů tvořících CC, která se poprvé projevuje u axonů vyrůstajících z buněk v mediální části kortexu (Reyes-Haro et al., 2013; Valentino & Jones, 1982). Mezi PND 12 a PND 13 se kalosalní zakončení vyskytují převážně na hranici 17/18a, kde jsou hustě seskupeny ve vrstvě I. V mediální oblasti 17 a v oblasti 18a se v PND 13 objevuje jen velmi málo axonů, z důvodu předešlé eliminace přechodných (tranzitorních) axonů. V PND 13 se začínají tvořit shluky kalosalních vláken také ve vrstvách II/III, V a VI (Elberger, 1994; Lund et al., 1984). Na konci druhého postnatálního

týdne jsou neurony i jejich axony rozmístěny přibližně stejně, jako jsou poté rozmístěny u dospělého potkana (Obr.4) a CC dosahuje své plné anteriorně-posteriorní délky (Ivy et al., 1979; Valentino & Jones, 1982).

4.4. TŘETÍ POSTNATÁLNÍ TÝDEN

Na začátku druhého postnatálního týdne je myelinizováno méně než 0,5 % axonů procházejících skrz splenium corporis callosi (Kim & Juraska, 1997). V tomto období tvoří kalosální axony v oblasti 17/18a husté shluky ve vrstvách I, II/III, V a VI a jen velmi málo jich bylo pozorováno v mediální oblasti 17 (Ding & Elberger, 2001). V PND 20 se kalosální axony dosahující vrstvy I v oblasti 18a silně redukují (Elberger, 1994). V PND 13 a 24 se ve všech oblastech vizuálního kortexu vyskytuje velký počet kalosálních axonů, které jsou původem z buněčných těl neuronů v oblasti sluchového kortexu, tato spojení označujeme jako heterotopická. Nejméně kalosálních axonů v rámci vizuálního kortexu je v mediální oblasti 17, ale i zde se axony vyskytují ve všech vrstvách (Ding & Elberger, 2001).

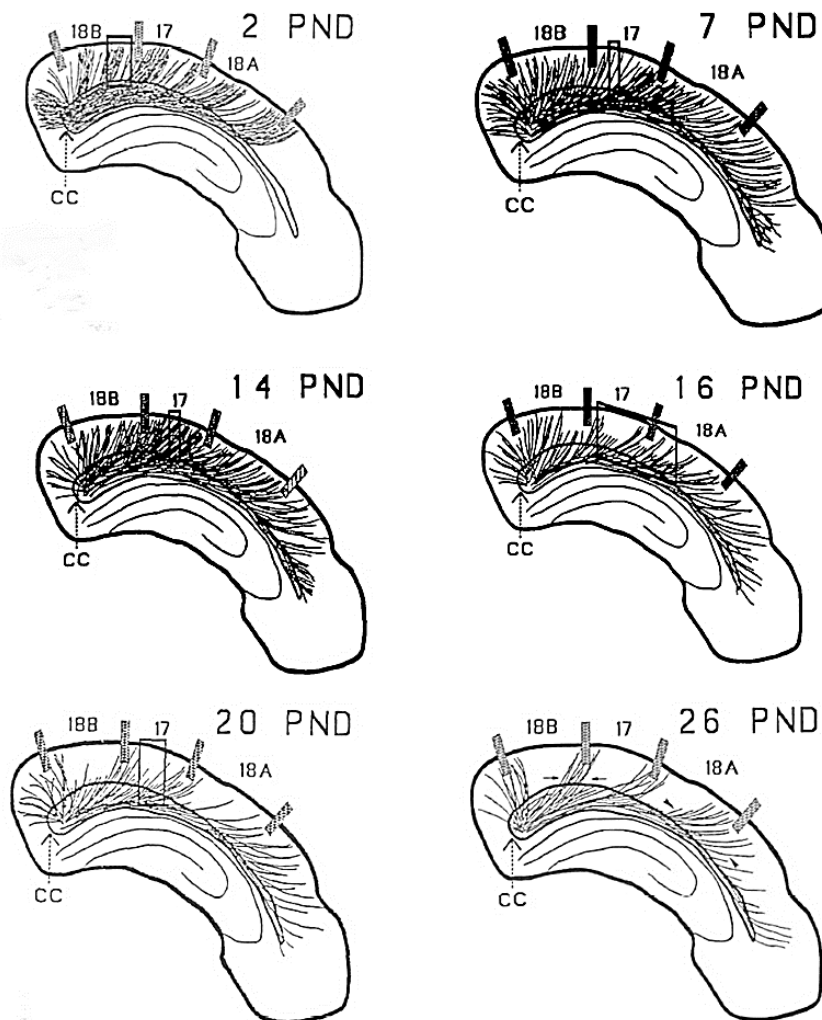
4.5. ČTVRTÝ POSTNATÁLNÍ TÝDEN

Celkový počet myelinizovaných axonů je v PND 25 asi jen 6 %. Nejvíce těchto axonů se nachází v genu a nejméně ve spleniu, kde je jejich počet v rámci posteriorní 1/5 corpus callosum jen 3,8% (Gravel et al., 1990; Kim & Juraska, 1997). V PND 26 se axony v oblasti 18a, dosahující korové vrstvy I, vyskytují hlavně na mediální a laterální hranici této oblasti (Elberger, 1994). Během PND 28 je v oblastech 17/18a, 18a a 18b pozorováno již jen pár heterotopických spojení vycházejících z neuronů sluchové kůry a v mediální oblasti 17 se nevyskytují již téměř žádné. Takováto distribuce kalosálních axonů se vyskytuje i u dospělého potkana (Ding & Elberger, 2001).

4.6. DRUHÝ POSTNATÁLNÍ MĚSÍC

V období mezi PND 45 a PND 51 je myelinizováno nejvíce axonů (Seggie & Berry, 1972). Na konci druhého měsíce po narození potkana je v oblasti splenia myelinizováno 15 % (Kim & Juraska, 1997) a v oblasti genu 29 % axonů (Gravel et al., 1990).

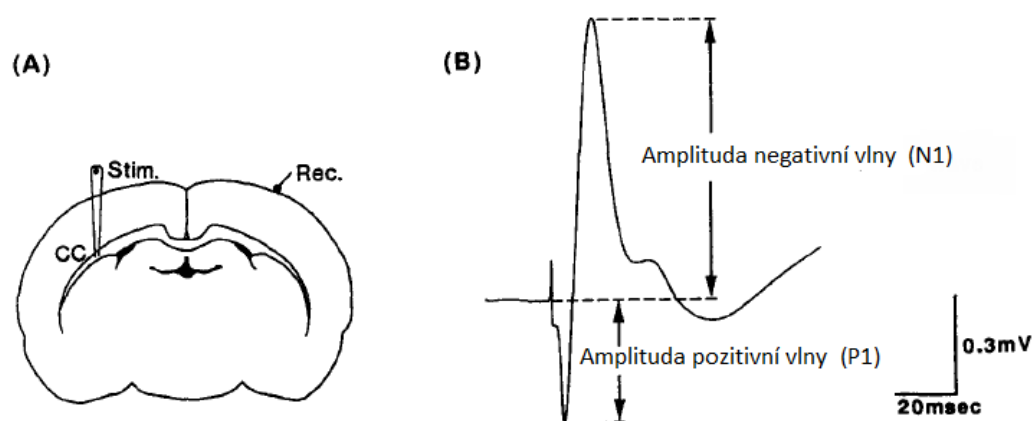
Ve splenu byl zaznamenán narůstající počet myelinizovaných axonů v PND 180 (Nuñez et al., 2000) a dle Seggie a Berryho je v dospělosti myelinizováno až 53,6 % axonů (Seggie & Berry, 1972), takže je jasné, že myelinizace ještě dále pokračuje.



Obr. 4: Schématické zobrazení rozmístění kalosálních axonů v kůře primární (17) a sekundární (18a, 18b) vizuální oblasti kortexu potkana během raného postnatálního vývoje. V prvních dvou postnatálních týdnech (PND 2-PND 14) jsou axony rozmístěny rovnoměrně v rámci celé oblasti kortexu. V PND 16 je již patrné začínající sloupcové rozmístění axonů, které je typické pro dospělé (Elberger, 1994).

5. FUNKČNÍ VÝVOJ TRANSKALOSÁLNÍCH ODPOVĚDÍ

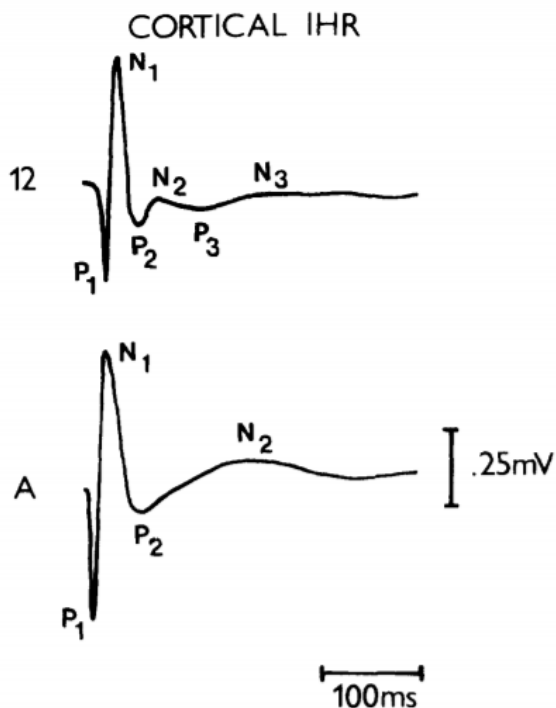
Transkalosální odpovědi jsou poprvé pozorovány v PND 4 (Seggie & Berry, 1972). Od PND 5 byly IHR naměřeny již u všech pozorovaných potkanů. Od PND 15 se v senzomotorickém kortexu potkana objevuje paired-pulse potenciace. Ve vizuálním kortexu se objevuje až v PND 18. Rozsah této potenciace roste s věkem zvířete (Mares et al., 1993). Následné výboje (after-discharges) jako složka evokovaných potenciálů, které jsou v dospělém zvířeti charakterizovány rytmickou aktivitou skládající se z ostrých vln nebo jednotlivých hrotů, jsou poprvé u potkana pozorovány v PND 18 (Mares et al., 1975). Potenciace odpovědi na rytmické stimuly (frekvenční potenciace) nebyla na dospělé úrovni, vyvolána dříve, než v PND 25 (Mares et al., 1993).



Obr. 5: (A) Schématický náčrt mozku potkana, zobrazující stimulační (Stim.) a záznamovou (Rec.) elektrodu, CC-corpus callosum. (B) Typická transkalosální odpověď potkanů anestetizovaných urethanem. Po elektrické stimulaci corpus callosum byla naměřena odpověď na povrchu kortexu kontralaterální hemisféry (převzato a upraveno z (Morio et al., 1992)).

Během prvních 14 postnatálních dnů bylo naměřeno výrazné zkracování latence (čas od vyvolání šoku po vrchol negativní amplitudy) transkalosální odpovědi. Další pokles byl pozorován po PND 19 (Mares et al., 1975) a PND 22 (Hatatoni & Timiras, 1967), nejspíše v souvislosti s velkým rozvojem myelinizace. Délka vlny transkalosální odpovědi (doba trvání odpovědi v $\frac{1}{2}$ amplitudy) také klesá s rostoucím věkem zvířete. V PND 22 byla naměřena přibližně polovina délky naměřené v PND 10. Od PND 22 se už délka vlny zkracuje pomaleji. Prahová intenzita podnětu vyvolávající transkalosální odpovědi také klesá s rostoucím věkem. Nejvyšší pokles byl naměřen mezi PND 10 a PND 22. Naopak amplituda (maximální hodnota

negativní/pozitivní odpovědi) s věkem narůstá. Nejvyšší nárůst byl zaznamenán v období mezi PND 15 a PND 21, poté až do PND 60 stoupá pomaleji (Curry, 1972; Hatatoni & Timiras, 1967). Mezi dospělými (5 měsíců) a starými (24 měsíců) potkany již nebyla pozorována žádná změna vrcholu letence, ale amplituda pozitivní i negativní vlny se během stárnutí zmenšuje. Amplituda pozitivní vlny se začíná snižovat u osmnáctiměsíčních zvířat, zatímco amplituda negativní vlny se snižuje až ve 24 měsících. Z výše popsaných poznatků vyplývá, že pozitivní vlna IHR je citlivější na změny způsobené zvyšujícím se věkem zvířete než vlna negativní. Další snížení amplitudy obou vln bylo pozorováno ve 28 měsících (Morio et al., 1992).



Obr. 6: Průměrná kortikální interhemisferická odpověď u dvanáctidenního mláděte (horní křivka) a dospělého potkana (dolní křivka) (Mares et al., 1993).

6. VLIV CHEMICKÝCH LÁTEK A HORMONŮ NA ANATOMII CORPUS CALLOSUM A TRANSKALOSÁLNÍ ODPOVĚDI

Transkalosální odpovědi se využívají k měření změn, které mohou být akutně vyvolány podáním léků nebo dlouhodobým vystavením působení hormonů a chemických látek.

6.1. PRENATÁLNÍ EXPOZICE ALKOHOLU

Prenatální expozice alkoholu vede k vývojovým vadám CNS. U plodů vystaveným alkoholu byla naměřena celková nižší hmotnost corpus callosum. U většiny testovaných potkanů se plně nevyvinulo splenium corporis callosi (Moreland et al., 2002) a byl pozorován nárůst počtu a délky dendritů kalosálních neuronů. Po vystavení plodu vyšším hladinám alkoholu (4,0 g EtOH/kg váhy samice) byl pozorován opožděný vývoj a migrace kalosálních projekčních neuronů oproti normálně se vyvíjejícím plodům. Pokud však byl plod vystaven vysoké dávce alkoholu (6,0 g EtOH/kg váhy samice), nebylo pozorováno žádné spojení mezi věkem zvířete a vývojem projekčních neuronů. Předpokládá se, že tyto vysoké prenatální dávky alkoholu omezují migraci buněk do kortexu plodu, a tím pádem i jejich schopnost stát se kalosálními projekčními neurony nebo je omezena schopnost buněk kortexu vyslat své axony přes střední čáru a dosáhnout kůry kontralaterální hemisféry (Livy & Elberger, 2008).

6.2. FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Obecně snížená činnost štítné žlázy zpomaluje maturaci nervové tkáně, a naopak její zvýšená funkce maturaci urychluje.

6.2.1. Hypotyreóza

Hypotyreóza u potkanů způsobuje opožděnou myelinizaci, což také přispívá k pomalejšímu vývoji mozku. Vrcholová latence transkalosální odpovědi klesá s věkem stejně jako u zdravých zvířat, ale při vzájemném porovnání je u hypotyreotických zvířat vždy delší. Doba trvání vlny s věkem klesá, ale klesá mnohem pomaleji, než bylo pozorováno u zdravých zvířat, např. v PND 60 je u zvířat se sníženou činností štítné žlázy pozorována 3x delší doba trvání vlny než u zdravých zvířat stejného věku. Prahová intenzita stimulu nutná k vyvolání transkalosální odpovědi s věkem klesá, ale ve všech fázích vývoje je u hypotyreotických zvířat

vyšší. Naopak amplituda je v porovnání se zdravými zvířaty ve všech fázích vývoje nižší (Hatatoni & Timiras, 1967).

V PND 25 je kortex hypotyreotických zvířat tenčí, ale vrstvy I-IV jsou rozeznatelné a lze rozeznat i hranice mezi primárním a sekundárním vizuálním kortexem. Kalosální projekční neurony se nacházejí ve třech tangenciálně orientovaných pásech v rámci vizuálního a parietálního kortexu, na rozdíl od zdravých potkanů, u kterých je uspořádání mnohem méně souvislé. To je způsobeno zablokováním eliminace tranzitorních axonů u hypotyreotických potkanů (Gravel & Hawkes, 1990).

Nedostatek tyreoidních hormonů také způsobuje změny ve velikosti corpus callosum. V PND 10 odpovídá plocha na příčném řezu komisury ploše o 38 % větší, než byla naměřena u zdravých potkanů. Od PND 25 se plocha CC zmenšuje a je myelinizováno jen 0,3 % axonů, což je mnohem méně než u zdravých zvířat. Myelinizované axony se nachází hlavně v genu a trunkus corporis callosi. V PND 60 je plocha CC menší a hustota axonů 3x vyšší než u zdravých zvířat. Celkově je u takto postižených zvířat myelinizováno mnohem menší procento axonů (Gravel et al., 1990).

6.2.2. Hypertyreóza

Zvýšená činnost štítné žlázy naopak urychluje myelinizaci, což přispívá k urychlení maturace CNS. U takto postižených zvířat se vrchol latence s věkem také snižuje, ale zároveň je, v porovnání se zdravými zvířaty, ve všech fázích vývoje nižší, např. délka latence v PND 10 odpovídá délce latence v PND 15 u zvířat s normální činností štítné žlázy a v PND 60 dosahuje 1/3 délky latence stejně starých zdravých zvířat. Trvání vlny je kromě krátké doby okolo PND 10 vždy kratší. Prahová intenzita stimulu schopného vyvolat kalosální odpovědi má do PND 30 stejné hodnoty jako prahová intenzita zdravého zvířete, poté však prudce klesá. Amplituda s věkem také klesá (Hatatoni & Timiras, 1967).

6.3. POHLAVNÍ HORMONY

6.3.1. Estradiol

Při měření transkalosálních odpovědí potkanů, kterým bylo mezi PND 6-PND 9 každý den aplikováno 100 μ g estradiol propionátu na 100 g váhy zvířete, bylo zjištěno, že takto ošetřená zvířata mají nižší prahovou hodnotu TCR. Největší rozdíl oproti kontrolní skupině zvířat byl naměřen v PND 10, ale s věkem se tento rozdíl snižuje. Dále byl naměřen vyšší amplituda a delší

trvání negativní vlny odpovědi (Curry, 1972). Z těchto měření vyplývá, že v rané fázi vývoje způsobuje estradiol urychlení maturace transkalosální odpovědi.

6.3.2. Ovariální hormony

Po odebrání ovarií samici, tzv. ovariektomii, mezi PND 8 a PND 16, byl v dospělosti zaznamenán nárůst velikosti kalózního tělesa, které dosahuje téměř velikosti samce. Díky tomuto poznatku bylo prokázáno, že feminizace CC je aktivní proces závislý na působení ovariálních hormonů (Fitch et al., 1991).

Efekt ovariálních hormonů na corpus callosum je trvalý a senzitivita k těmto hormonům byla pozorována ještě v PND 25. V PND 70 již ovariektomie neměla žádný efekt na velikost CC. Dále bylo dokázáno, že pokud je corpus callosum jednou feminizované, tak je tento proces nevratný. Pokud je samicím, které v PND 25 podstoupily ovariektomii, nejpozději v PND 70 podána náhrada ovariálních hormonů, jejich CC se začne opět zmenšovat. To dokazuje, že je corpus callosum citlivé na působení ovariálních hormonů alespoň do PND 70 (Bimonte et al., 2000).

6.3.3. Testosteron

Po podání testosteron propionatu samicím v PND 4 bylo v dospělosti zaznamenáno zvětšení corpus callosum. Těleso corpus callosum ztrácí tuto senzitivitu na působení testosteronu mezi PND 4 a PND 8 (Fitch et al., 1990).

6.4. ANTIEPILEPTIKA

6.4.1. Fenytoin

Po podání fenytoinu mláděti potkana v PND 12, kdy stupeň maturace neokortexu zvířete odpovídá přibližně lidskému novorozenci, se zkrátila latence pozitivních i negativních vln. Naopak, u dospělých potkanů tato látka latenci prodlužuje. Efekt na amplitudu ani paired-pulse potenciaci nebyl pozorován ani v dospělosti ani v PND 12 (Mares et al., 1993).

6.4.2. Karbamazepin

Po podání karbamazepinu bylo naměřeno prodloužení latence pozitivní i negativní vlny u mláďat i dospělých potkanů. Látka má tedy stejný účinek bez závislosti na věku zvířete. Také nebyl pozorován účinek na amplitudu ani paired-pulse potenciaci (Mares et al., 1993).

7. ZÁVĚR

Tato práce shrnuje dostupné poznatky o funkčním a morfologickém vývoji corpus callosum. Z výsledků je patrné, že během vývoje této struktury dochází k mnoha změnám v rozložení

a počtu kalosálních projekčních neuronů v rámci mozkové kůry i jejich axonů.

Správný vývoj corpus callosum je důležitý pro celkový vývoj mozkových hemisfér a laterality mozkových funkcí. Pokud je vývoj CC zpomalen nebo opožděn, dochází k atypickému vývoji mozku, což může vést k řadě patologických stavů u daného jedince.

Elektrofyzilogické odpovědi jsou dobrý index pro studium vývoje mozku a jeho ovlivnění akutním podáním chemických látek nebo vystavením chronickým vlivům, jako je například působení hormonů během neurogeneze nebo prenatální expozice alkoholu. Vzhledem k dobré dostupnosti corpus callosum v mozku potkana jsou právě zde interhemisferické odpovědi snadno měřitelné, a proto je tato komisařina častým předmětem výzkumů.

8. POUŽITÁ LITERATURA

- Aboitiz, F. (1992). Brain connections: Interhemispheric fiber systems and anatomical brain asymmetries in humans. *Biological Research*, 25(2), 51–61.
- Aboitiz, F., & Montiel, J. (2003). One hundred million years of interhemispheric communication: The history of the corpus callosum. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(4), 409–420. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003000400002>
- Akers, R. M., & Killackey, H. P. (1978). Organization of corticocortical connections in the parietal cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 181(3), 513–537. <https://doi.org/10.1002/cne.901810305>
- Bimonte, H. A., Mack, C. M., Stavnezer, A. J., & Denenberg, V. H. (2000). Ovarian hormones can organize the rat corpus callosum in adulthood. *Developmental Brain Research*, 121(2), 169–177. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(00\)00043-2](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(00)00043-2)
- Curry, J. J. (1972). Development of Evoked Potentials in Specific Brain System after Neonatal Administration of Estradiol. *Experimental Neurology*, 34(1), 129–139.
- Ding, S. L., & Elberger, A. J. (2001). Postnatal development of biotinylated dextran amine-labeled corpus callosum axons projecting from the visual and auditory cortices to the visual cortex of the rat. *Experimental Brain Research*, 136(2), 179–193. <https://doi.org/10.1007/s002210000576>
- Donoghue, J. P., & Wise, S. P. (1982). The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping. *The Journal of Comparative Neurology*, 212(1), 76–88. <https://doi.org/10.1002/cne.902120106>
- Elberger, A. J. (1994). Transitory corpus callosum axons projecting throughout developing rat visual cortex revealed by dil. *Cerebral Cortex*, 4(3), 279–299. <https://doi.org/10.1093/cercor/4.3.279>
- Fitch, R. H., Berrebi, A. S., Cowell, P. E., Schrott, L. M., & Denenberg, V. H. (1990). Corpus callosum: effects of neonatal hormones on sexual dimorphism in the rat. *Brain Research*, 515(1–2), 111–116. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90584-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90584-X)

- Fitch, R. H., Cowell, P. E., Schrott, L. M., & Denenberg, V. H. (1991). Corpus callosum: ovarian hormones and feminization. *Brain Research*, *542*(2), 313–317. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91584-N](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91584-N)
- Floeter, M. K., & Jones, E. G. (1985). The morphology and phased outgrowth of callosal axons in the fetal rat. *Developmental Brain Research*, *22*(1), 7–18. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(85\)90064-1](https://doi.org/10.1016/0165-3806(85)90064-1)
- Flower, W. H. (1865). On the Commissures of the Cerebral Hemispheres of the Marsupialia and Monotremata, as compared with those of the Placental Mammalia. *Philosophical Transactions*, (January), 633–651. <https://doi.org/10.1098/rstl.1865.0013>
- Francis, J. T., Xu, S., & Chapin, J. K. (2008). Proprioceptive and cutaneous representations in the rat ventral posterolateral thalamus. *Journal of Neurophysiology*, *99*(5), 2291–2304. <https://doi.org/10.1152/jn.01206.2007>
- Glickstein, M. (2009). Paradoxical inter-hemispheric transfer after section of the cerebral commissures. *Experimental Brain Research*, *192*(3), 425–429. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1524-4>
- Gravel, C., & Hawkes, R. (1990). Maturation of the corpus callosum of the rat: I. Influence of thyroid hormones on the topography of callosal projections. *Journal of Comparative Neurology*, *291*(1), 128–146. <https://doi.org/10.1002/cne.902910109>
- Gravel, C., Sasseville, R., & Hawkes, R. (1990). Maturation of the corpus callosum of the rat: II. Influence of thyroid hormones on the number and maturation of axons. *Journal of Comparative Neurology*, *291*(1), 147–161. <https://doi.org/10.1002/cne.902910110>
- Guldin, W. O., & Markowitsch, H. J. (1983). Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, *215*(2), 135–153. <https://doi.org/10.1002/cne.902290309>
- Hattoni, N., & Timiras, P. S. (1967). Influence of thyroid function on the postnatal development of the transcallosal response in the rat. *Neuroendocrinology*, *2*, 147–156.
- Hayama, T., & Ogawa, H. (1997). Regional difference of callosal connections in the granular zones of the primary somatosensory cortex in rats. *Brain Res Bull*, *43*(3), 341–347.
- Innocenti, G. M. (1986). General organization of callosal connections in the cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, *5*(9), 291–353. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2149-1_9

- Ito, S. (2002). Visceral region in the rat primary somatosensory cortex identified by vagal evoked potential. *Journal of Comparative Neurology*, 24(September 2001), 10–24. <https://doi.org/10.1002/cne.10120>
- Ivy, G. O., Akers, R. M., & Killackey, H. P. (1979). Differential distribution of callosal projection neurons in the neonatal and adult rat. *Brain Research*, 173(3), 532–537. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90247-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90247-6)
- Ivy, G. O., & Killackey, H. P. (1982). Ontogenetic changes in the projections of neocortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 2(6), 735–743.
- Kim, J. H. Y., & Juraska, J. M. (1997). Sex difference in the development of axon number in the splenium of the rat corpus callosum from postnatal day 15 through 60. *Developmental Brain Research*, 102(1), 77–85. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(97\)00080-1](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(97)00080-1)
- Kim, U., & Lee, T. (2013). Intra-areal and corticocortical circuits arising in the dysgranular zone of rat primary somatosensory cortex that processes deep somatic input. *Journal of Comparative Neurology*, 521(11), 2585–2601. <https://doi.org/10.1002/cne.23300>
- Krubitzer, L., Campi, K. L., & Cooke, D. F. (2011). All rodents are not the same: A modern synthesis of cortical organization. *Brain, Behavior and Evolution*, 78(1), 51–93. <https://doi.org/10.1159/000327320>
- Livy, D. J., & Elberger, A. J. (2008). Alcohol exposure during the first two trimesters-equivalent alters the development of corpus callosum projection neurons in the rat. *Alcohol*, 42(4), 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.04.002>
- Lund, R. D., Chang, F. L. F., & Land, P. W. (1984). The development of callosal projections in normal and one-eyed rats. *Developmental Brain Research*, 14(1), 139–142. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(84\)90018-X](https://doi.org/10.1016/0165-3806(84)90018-X)
- Mack, C. M., Boehm, G. W., Berrebi, A. S., & Denenberg, V. H. (1995). Sex differences in the distribution of axon types within the genu of the rat corpus callosum. *Brain Research*, 697(1–2), 152–156. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00804-Y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00804-Y)
- Mares, P., Mares, J., & Kozakova-Matlova, E. (1975). Development of interhemispheric response in rats. *T.-I.-T. Journal of Life Sciences*, 5, 5–10.

- Mareš, P., Seidl, J., & Nováková, J. (1993). Differential action of phenytoin and carbamazepine on cortical interhemispheric responses in young but not in adult rats. *Neuroscience Letters*, *160*(1), 49–52. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90914-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90914-7)
- Mareš, P., Seidl, J., & Pohl, M. (1993). Paired-pulse and frequency potentiation of cortical responses in developing rats. *Brain Research Bulletin*, *32*(2), 107–111. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90064-I](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90064-I)
- Markham, J. A., Herting, M. M., Luszpak, A. E., Juraska, J. M., & Greenough, W. T. (2009). Myelination of the corpus callosum in male and female rats following complex environment housing during adulthood. *Brain Research*, *1288*, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.087>
- Moreland, N., La Grange, L., & Montoya, R. (2002). Impact of in utero exposure to EtOH on corpus callosum development and paw preference in rats: protective effects of silymarin. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *2*, 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-2-10>
- Morio, Y., Yakushiji, T., Morimoto, Y., Fukuda, T., & Setoguchi, M. (1992). Characterization of the transcallosal response in aged rats and its susceptibility to nootropic drugs. *Neuropharmacology*, *31*(10), 1067–1072. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(92\)90109-3](https://doi.org/10.1016/0028-3908(92)90109-3)
- Nuñez, J. L., Nelson, J., Pych, J. C., Kim, J. H. ., & Juraska, J. M. (2000). Myelination in the splenium of the corpus callosum in adult male and female rats. *Developmental Brain Research*, *120*(1), 87–90. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(99\)00193-5](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(99)00193-5)
- Ogawa, H., Ito, S., Murayama, N., & Hasegawa, K. (1990). Taste area in granular and dysgranular insular cortices in the rat identified by stimulation of the entire oral cavity. *Neuroscience Research*, *9*(3), 196–201. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(90\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0168-0102(90)90004-X)
- Olavarria, J., & van Sluyters, R. C. (1985). Organization and postnatal development of callosal connections in the visual cortex of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *239*(1), 1–26. <https://doi.org/10.1002/cne.902390102>
- Olavarria, J., Van Sluyters, R. C., & Killackey, H. P. (1984). Evidence for the complementary organization of callosal and thalamic connections within rat somatosensory cortex. *Brain Research*, *291*(2), 364–368. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)91270-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91270-8)
- Olivares, R., Montiel, J., & Aboitiz, F. (2001). Species differences and similarities in the fine structure of the mammalian corpus callosum. *Brain Behav Evol*, *57*(0006–8977 (Print)), 98–105. <https://doi.org/10.1159/000047229>

- Owen, R. (1837). On the Structure of the Brain in Marsupial Animals. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 127, 87–96.
- Paxinos, G. (2015). *The Rat Nervous System. Fourth Edition*. Academic Press, London, <https://doi.org/10.1016/B978-012547638-6/50030-4>
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates. Second Edition*. Academic Press, San Diego.
- Reyes-Haro, D., Mora-Loyola, E., Soria-Ortiz, B., & García-Colunga, J. (2013). Regional density of glial cells in the rat corpus callosum. *Biological Research*, 46(1), 27–32. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602013000100004>
- Save, E., & Poucet, B. (2000). Hippocampal-parietal cortical interactions in spatial cognition. *Hippocampus*, 10(4), 491–499. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<491::AID-HIPO16>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<491::AID-HIPO16>3.0.CO;2-0)
- Seggie, J., & Berry, M. (1972). Ontogeny of interhemispheric evoked potentials in the rat: Significance of myelination of the corpus callosum. *Experimental Neurology*, 35(2), 215–232. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90148-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90148-3)
- Valentino, K. L., & Jones, E. G. (1982). The early formation of the corpus callosum: a light and electron microscopic study in foetal and neonatal rats. *Journal of Neurocytology*, 11(4), 583–609. <https://doi.org/10.1007/BF01262426>
- Wise, S. P., & Jones, E. G. (1976). The organization and postnatal development of the commissural projection of the rat somatic sensory cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 168(3), 313–343. <https://doi.org/10.1002/cne.901680302>
- Wise, S. P., & Jones, E. G. (1978). Developmental studies of thalamocortical and commissural connections in the rat somatic sensory cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 178(2), 187–208. <https://doi.org/10.1002/cne.901780202>
- Wise, S. P., Murray, E. A., & Coulter, J. D. (1979). Somatotopic organization of corticospinal and corticotrigeminal neurons in the rat. *Neuroscience*, 4(1), 65–78. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(79\)90218-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(79)90218-5)
- Zilles, K., Wree, a, Schleicher, a, & Divac, I. (1984). The monocular and binocular subfields of the rat's primary visual cortex: a quantitative morphological approach. *The Journal of Comparative Neurology*, 226(3), 391–402. <https://doi.org/10.1002/cne.902260308>

SEKUNDÁRNÍ CITACE

Akers-Ryugo, R. (1978), Ontogeny of Neocortical Circuitry: Development of Callosal and Corticocortical Connections of the Rat Parietal Cortex, *Doctoral dissertation*, University of California, Irvine