

PATROONDISCRIMINATIE NA EENZIJDIGE ABLATIE VAN DE OCCIPITALE CORTEX BIJ HET KONIJN

EEN ONDERZOEK NAAR EEN MOGELIJKE INVLOED VAN HET MILIEU EXTERIEUR

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. B. LEIJNSE
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN
OP WOENSDAG 20 DECEMBER 1978
DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

PAULA MARIE STUURMAN

GEBOREN TE AMSTERDAM

Promotor Prof. Dr M.W. van Hof
Co-referenten Prof. Dr H.F.R. Prechtl
 Prof. Dr J.J. v.d. Werff ten Bosch

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door steun van de
Stichting voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO, die
wordt gesubsidieerd door de Nederlandse Organisatie voor Zuiver
Wetenschappelijk Onderzoek (Z.W.O.)

aan mijn ouders,
aan mijn promotor

INHOUDSOPGAVE

I.	INLEIDING	
	Problematiek betreffende het herstel van de gevolgen van hersenlaesies	9
	Vraagstelling	19
II.	METHODIEK	
	Keuze van het preparaat	21
	Training	26
	Trainprocedure	31
	Operatieprocedure	36
	Histologie	37
III.	EXPERIMENT I	
	Inleiding	39
	Uitvoering	39
	Resultaten	41
	Discussie	48
IV.	ONTWIKKELING VAN HET ZENUWSTELSEL VAN HET KONIJN	51
V.	ONTWIKKELING VAN DE MOTORIEK VAN HET KONIJN	
	Inleiding	61
	Uitvoering	65
	Resultaten	66
	Conclusie	68

VI.	EXPERIMENT 2	
	Inleiding	71
	Uitvoering	71
	Resultaten	77
	Discussie	92
VII.	EXPERIMENT 3	
	Inleiding	97
	Uitvoering	97
	Resultaten	98
	Discussie	101
VIII.	ALGEMENE DISCUSSIE	103
	SAMENVATTING EN CONCLUSIES	109
	SUMMARY AND CONCLUSIONS	112
	LITERATUUR	115
	POSTSCRIPTUM	122
	CURRICULUM VITAE	124

I N L E I D I N G

PROBLEMATIEK BETREFFENDE HET HERSTEL
VAN DE GEVOLGEN VAN HERSENLAESIES.

De gevolgen van een hersenbeschadiging bij zoogdieren zijn in het algemeen in de loop van de tijd niet gelijkblijvend. Vele voorbeelden zijn te geven (LeVere, 1975) waaruit blijkt dat de verschijnselen die aanvankelijk gezien worden afnemen en dat herstel van het oorspronkelijke gedragspatroon vaak in meerdere of mindere mate voorkomt. Dergelijke waarnemingen zijn gedaan na beschadigingen van het visuele, het auditieve en het tactiele systeem, alsmede na laesies die slaap-, voedings-, en andere stoornissen ten gevolge hadden (LeVere, 1975).

Dat dit herstel van het gedragspatroon niet tot het dierlijk centraal zenuwstelsel beperkt is, mag blijken uit beschrijvingen van de klinische verschijnselen van de apoplexia cerebri (Biemond, 1961) : de "déviation conjugée" is in het algemeen van voorbijgaande aard, de afatische stoornissen verbeteren veelal en een hemiplegie kan overgaan in een hemiparese.

Toch zijn er - ondanks het vele onderzoek op dit gebied verricht - grote onduidelijkheden, zowel wat betreft de fenomenologie als de aan het herstel ten grondslag liggende

neuronale processen. Om met de fenomenologie te beginnen, is er het historisch belangwekkende overzichtsartikel van Lashley (1938), waarin hij o.a. concludeerde dat er reden was om aan te nemen dat, althans in sommige experimentele situaties, oefening de gevolgen van hersenbeschadiging in gunstige zin kon beïnvloeden. Bovendien meende hij aanwijzingen te zien dat jonge dieren zich beter herstelden van de gevolgen van een hersenlaesie dan volwassen dieren met een gelijkwaardige beschadiging. Deze twee factoren, de invloed van het milieu exterieur en de leeftijd op het functieherstel, zijn sindsdien onderwerp van vele studies geweest.

Dat de omgeving een rol speelt, wordt ondersteund door een onderzoek gedaan door Schwartz (1964). Hij verwijderde bij pasgeboren ratten bilateraal de occipitale cortex en liet de dieren tezamen met schijn-geopereerde controle dieren opgroeien in een prikkelrijke, dan wel prikkelarme omgeving. In het eerste geval konden de dieren motorisch en perceptueel ervaring opdoen in een ruime aan de binnenzijde met diverse kleuren en patronen beschilderde kooi, die tevens voorzien was van allerlei speelattributen als metalen cilinders, een ladder en pingpong-ballen. In het geval van de prikkelarme omgeving verbleven de dieren gemeenschappelijk in een kleinere kooi zonder speelattributen. Slechts de geluiden en geuren van een normaal dierenverblijf drongen hierin door. Bij het naderhand testen in een Hebb-Williams-maze bleek dat de gevolgen van de neonataal aangebrachte beschadiging grotendeels teniet waren gedaan door het postoperatieve verblijf in de prikkelrijke omgeving. De invloed hiervan was zelfs zo groot dat de gelaedeerde dieren uit de prikkelrijke omgeving tot betere testresultaten kwamen dan de niet-gelaedeerde dieren uit de prikkelarme omgeving. Dit onderzoek werd herhaald en bevestigd door Will, Rosenzweig en Bennett (1975). Hoewel de invloed van de prikkelrijke omgeving in dit onderzoek niet zo

groot was als in het onderzoek van Schwartz, bleek toch ook dat het postoperatieve verblijf in een dergelijke omgeving een gunstige invloed had.

Toch werd niet door alle auteurs dit effect van postoperatieve stimulatie gevonden. Bland en Cooper (1970) bijvoorbeeld, vonden bij ratten met een bilaterale ablatie van de occipitale cortex dat een postoperatief verblijf gedurende 3 maanden in een prikkelrijke omgeving (grote, aan de binnenzijde met figuren beschilderde kooi, voorzien van een draaischijf met geometrische figuren en speelattributen) een prikkelarme omgeving (dezelfde kooi, aan de binnenzijde zwart geschilderd, zonder speelattributen en geplaatst in het donker) of een normale laboratoriumomgeving, geen verschil gaf in het vermogen tot patroondiscriminatie naderhand. Door diverse onderzoekers werd zelfs een negatief effect van postoperatieve stimulatie aangetoond. Zo vond Bauer (1974) bij ratten waarbij de hippocampus verwijderd was, dat de dieren die een voortraining kregen (te beschouwen als extra stimulatie in de periode tussen de operatie en de eigenlijke training) meer moeite hadden met de helderheidsdiscriminatie in een Y-maze, dan de dieren die deze voortraining niet hadden gehad.

In het bovenstaande zijn slechts enkele voorbeelden gegeven van de vele tegenstrijdige bevindingen op dit gebied. In een zeer uitvoerig literatuuroverzicht van Greenough e.a. (1976) is de slotconclusie, na veel wikken en wegen, niet positiever dan : "Our review has indicated that reasonable evidence exists for effects of preoperative-, interoperative and postoperative experience upon behavioral recovery following braindamage". We moeten hierbij wel bedenken dat deze literatuur voornamelijk gebaseerd is op experimenten bij ratten. Generalisatie naar typisch menselijke functies, zoals het spraakvermogen, lijken op grond van deze experimenten dan ook niet geoorloofd.

De aanwijzingen die Lashley meende te zien in het gegeven dat een hersenbeschadiging, gemaakt bij een jong dier, op den duur minder ernstige gevolgen zou hebben dan een gelijkwaardige beschadiging bij een volwassen dier, staan niet onomstotelijk vast. Het is niet de bedoeling om hier een in meerdere of mindere mate compleet literatuuroverzicht te geven, doch slechts om met behulp van de beschrijving van een enkel onderzoek bij ratten en katten te laten zien hoe tegenstrijdig de resultaten bij de verschillende onderzoekers zijn uitgevallen. Tsang (1937) zag dat na hemidecortie het doolhof-leren van ratten slechter was dan van normale dieren. Echter, deze prestatievermindering was minder opvallend, indien de laesie op jonge leeftijd (in dit onderzoek de 22e dag) was gemaakt. Murphy e.a. (1975) bestudeerden katten met bilaterale ablaties van de visuele cortex. Het bleek dat dieren waarbij de laesie neonataal gemaakt was in een discriminatietest (verticale versus horizontale strepen) veel betere prestaties leverden dan dieren waarbij een zelfde laesie op volwassen leeftijd was gemaakt. Dit verschil werd echter niet gevonden bij een licht-donker discriminatie-test. Bland en Cooper (1969) voerden bij ratten op de 1e levensdag een bilaterale ablatie van de visuele cortex uit en vergeleken deze dieren met ratten die dezelfde operatie op de 30e levensdag ondergingen. Met behulp van een patroondiscriminatie test bleek dat de neonataal geopereerde dieren het niet beter deden dan de dieren die op de 30e dag waren geopereerd. Het was Thompson (1970) opgevallen dat er soms wel en soms geen invloed leek te zijn van de leeftijd waarop de laesie gemaakt wordt. Het al of niet optreden van functieherstel leek afhankelijk te zijn van de testsituatie. Hij maakte bij ratten een bilaterale ablatie van de visuele cortex op dag 17 of op dag 76 en onderzocht de dieren op de leeftijd van circa 3 maanden in diverse situaties, te weten een doolhof, een patroondiscriminatie test en een situatie waarin de dieren de keuze hadden naar een verlichte danwel niet-verlichte

plaats te gaan. Zijn conclusie was dat er voor deze test-situaties geen verschillen waren tussen de twee geopereerde groepen : ze deden het in alle situaties even slecht en wel slechter dan normale ratten. Zelfs een onderzoeker als Isaacson, die vele jaren geloofde functieherstel te kunnen aantonen indien de hersenbeschadiging maar vroeg genoeg in het leven was ontstaan, schreef in 1975 een overzichts-artikel met de veelzeggende titel : "The myth of recovery from early brain damage".

Het zou niet moeilijk zijn door te gaan met het opsommen van tegenstrijdige bevindingen in de literatuur betreffende het "leeftijd-effect". Het is bijzonder moeilijk conclusies te trekken, omdat er ondermeer steeds geargumenteed kan worden dat laesies, gemaakt in een neonataal (= klein) en in een volwassen zenuwstelsel, van ongelijke relatieve grootte zijn. Het bovenstaande was bedoeld om te illustreren dat er wat betreft de fenomenologie van de gevolgen van hersenbeschadigingen nog grote lacunes in onze inzichten bestaan. Wat betreft de verklaringen van de aan herstel ten grondslag liggende neuronale processen is de situatie niet veel duidelijker. Alvorens op de hypothesen hieromtrent te kunnen ingaan, is het van belang eerst enkele opmerkingen over het zogenaamde lokalisatie-principe te maken.

In de 17e eeuw bedeede Thomas Willis allerlei mentale functies een eigen plaats toe binnen de hersenen (bijvoorbeeld het corpus striatum was de plaats van de sensore perceptie, alsook de plaats waar de willekeurige motoriek haar oorsprong vond; het corpus callosum was de zetel van de verbeelding). Als eerste kende hij ook aan de cortex eigen functies toe, te weten geheugen en slaap (Meijer en Hierons, 1965). Het zou echter nog tot de 19e eeuw duren eer het principe van lokalisatie binnen de hersenen hoogtij ging vieren. Dit geschiedde vooral onder invloed van Fritsch en Hitzig (1870), die met hun experimenten betreffende

elektrische stimulatie van de motoire schors de aanzet gaven tot het verdere onderzoek naar lokalisatie van functies binnen de hersenen. Dit lokalisatieprincipe werd met name door Flourens, die leefde van 1794 tot 1867 heftig bestreden (Young, 1970) en zijn experimenten vormen de historische basis voor de opvattingen van Lashley, die in de 20e eeuw de begrippen "equipotentialiteit" en "mass-action" invoerde (Lashley, 1929). Onder equipotentialiteit verstond hij het onderling functioneel uitwisselbaar zijn van delen van het centraal zenuwstelsel, echter met de beperking, dat dit vermoedelijk alleen binnen de cortex gold en afhankelijk was van de aard van de functie. Het begrip mass-action hield in dat de leerefficiëntie van de hersenen geacht werd gekoppeld te zijn aan de aanwezige hoeveelheid functionerende cortex. Lashley verdedigde deze twee begrippen op grond van de resultaten van corticale ablatie experimenten bij ratten, waarbij hij de uitgebreidheid en de lokalisatie van de laesies varieerde. Uitgaande van het genoemde lokalisatie-idee, leidde de verklaring van functieherstel na hersenbeschadiging tot grote moeilijkheden. Men zou immers verwachten dat, als in een volwassen zenuwstelsel op een bepaalde plaats een laesie wordt gemaakt, de aldaar gelokaliseerde functies blijvend zullen uitvallen. Toch stelde men aan het einde van de 19e en het begin van de 20e eeuw een aantal hypothesen op, die het functieherstel "verklaarden", zonder het lokalisatieprincipe aan te vallen.

Jackson (Taylor, 1958) gaf een verklaring gebaseerd op de zienswijze dat in de loop der evolutie een hiërarchie van centra in het zenuwstelsel was ontstaan : ieder "hogere" centrum, betrokken bij een bepaalde functie, werd geacht een "lager" centrum, betrokken bij diezelfde functie, te inhiberen. Jackson meende dat de "hogere" centra de functie verfijnder uitvoerden dan de "lagere", geïnhibeerde centra. Werd nu een dergelijk "hogere" centrum beschadigd, dan ver-

viel daarmee de inhibitie (= disinhibitie) en was het "lagere" centrum in staat de functie uit te oefenen, zij het op minder verfijnde wijze. Eén van de vele voorbeelden die Jackson noemt, is de toename van de patella-reflex bij een hemiplegie, bijvoorbeeld ten gevolge van een bloeding in de hersenen. Door de hersenbeschadiging zou een "lager" centrum gedisinhibeerd worden, waardoor de reflex op een minder verfijnde wijze wordt uitgevoerd, dat wil zeggen de reflex verloopt sterker dan normaal. Toch is deze hypothese moeilijk te plaatsen in een modern neurofysiologisch kader. Het is niet eenvoudig te begrijpen wat men in de periode voor Sherrington's "Integrative Action of the Nervous System" (1906) onder disinhibitie verstond. Vatten we het op in de moderne zin, zoals het bijvoorbeeld door Ratliff (1961) gebruikt wordt naar aanleiding van zijn onderzoek van het oog van de limulus, dan moeten we constateren dat dit proces zich voltrekt in een tijdsbestek van seconden, terwijl herstel na hersenbeschadiging een proces is dat weken tot maanden in beslag kan nemen.

Een andere verklaring werd gegeven door Munk (1881), ook een verdediger van het lokalisatie-principe. Hij meende dat er na een hersenbeschadiging een reorganisatie optrad binnen het zenuwstelsel. Zonder zich uit te laten over het neuronale mechanisme, bedoelde hij hiermee dat de functie van een beschadigd hersendeel overgenomen werd door een hersengebied dat voordien niet bij die functie betrokken was (Rosner, 1974). Deze hypothese wordt wel de substitutietheorie genoemd.

Tenslotte kennen we de hypothese van de diaschisis van Von Monakow (1914). Hij vond dat bij doorsnijding van het ruggemerg de spinale reflexen opgeheven waren (spinale shock), terwijl alleen de descenderende banen naar de motoneuronen in de voorhoorn onderbroken waren en de spinale reflexbogen zelf geheel intact bleven. Hij meende

dat de motoneuronen in de voorhoorn ongevoelig waren geworden (diaschisis) ten gevolge van de doorsnijding van de descenderende banen. In de loop van de tijd zou deze diaschisis verdwijnen met als gevolg een herstel van de spinale reflexen. Er was geen reden om aan te nemen dat een dergelijk diaschisis fenomeen zich ook niet zou manifesteren in de omgeving van bijvoorbeeld een corticale beschadiging. Door het verdwijnen van de diaschisis zou dan de symptomatologie van de hersenbeschadiging teruggebracht worden tot de proporties zoals die behoren bij de grootte en lokalisatie van de betreffende laesie.

Herstelhypothese op basis van substitutie en diaschisis hebben gemeen dat zij herstel toelaten over een zeer lange periode. Dit is echter voornamelijk mogelijk dankzij het feit dat deze hypothese op geen enkele wijze het neuronale proces trachten te specificeren. Vaak wordt gezegd dat het verklaren van functieherstel voor de aanhangers van de equipotentialiteitsgedachte geen problemen biedt. Toch is dat niet juist, daar herstel op basis van equipotentialiteit niet van langdurige aard zou mogen zijn. De vraag komt dan naar voren of de hedendaagse experimentele neurobiologie ons meer te bieden heeft dan de oude, bovengenoemde hypothese.

In de fysiologie is het verschijnsel van de denervatie-overgevoeligheid bekend (Cannon en Rosenblueth, 1949). Dit wil zeggen dat na denervatie van een dwarsgestreepte spiervezel (Axelsson en Thesleff, 1959) of na farmacologische blokkade van de neuromusculaire overgang (Berg en Hall, 1975) de gevoeligheid voor de transmitter acetylcholine over het gehele oppervlak van de spiervezel toeneemt. Deze verhoogde gevoeligheid voor acetylcholine berust vermoedelijk op een sterke toename van het aantal acetylcholine receptoren buiten de motoire eindplaat en is (in de zoogdierspier) aantoonbaar vanaf 3 dagen na de blokkade of denervatie en maximaal aanwezig vanaf 1 tot 2 weken erna.

Dit verschijnsel van denervatie overgevoeligheid is ook gevonden bij de parasympatische ganglioncel in het kikkerhart (Kuffler e.a., 1971). Ook hier bleek het zo te zijn dat bij normale innervatie door de N. vagus de neuronen alleen op de contactplaatsen met de vagusvezels gevoelig zijn voor acetylcholine. Na doorsnijding van de N. vagus breidde de gevoeligheid voor het acetylcholine zich in de loop van 4 tot 8 dagen uit over het gehele celoppervlak. Een dergelijke denervatie overgevoeligheid zou bijvoorbeeld passen in de diaschisis theorie. Immers, ten gevolge van een ruggergdoorsnijding verliezen de hieronder gelegen voorhoorn-cellen de toestroming van actiepotentialen van bovenaf. Het is denkbaar dat de actiepotentialen uit de achterwortels alleen onvoldoende zijn om de voorhoorn-cellen tot ontlading te brengen. Echter na ontwikkeling van een denervatie overgevoeligheid zou men zich kunnen voorstellen dat een grotere gevoeligheid voor de actiepotentialen uit de achterwortels ontstaat. Toch blijft een moeilijkheid dat in alle onderzoeken naar dit fenomeen gebleken is dat de oorspronkelijke overdrachtsplaatsen hun normale gevoeligheid voor de transmitter behouden en dat slechts uitbreiding van het receptoreengebied optreedt. Er zijn geen directe aanwijzingen dat het ontstaan van denervatie overgevoeligheid na laedering voorkomt in het centraal zenuwstelsel en bijdraagt tot functioneel herstel.

Een andere mogelijkheid die een verklaring zou kunnen geven voor functieherstel na hersenlaedering is die van de axonale uitgroei of "sprouting". Dit mechanisme komt zowel in het perifere als in het centrale zenuwstelsel voor. "Sprouting" van perifere zenuwen is een welbekend verschijnsel. Valt bijvoorbeeld een deel van de vezels van een perifere motoire zenuw uit, dan zal men vaak zien dat de resterende vezels zich gaan vertakken en uitgroeien naar de gedenerveerde spiervezels. Dit soort nieuwe verbindingen in de periferie zijn functioneel van belang. Een

dergelijke uitgroei kan men ook in het centrale zenuwstelsel aantreffen (Liu, e.a., 1958): zenuwvezels kunnen collateralen vormen die uitgroeien naar gebieden die zelf verstoken zijn geraakt van hun afferente verbindingen. De nieuw uitgegroeide collateralen maken contact met de gede-nerveerde postsynaptische membranen. "Sprouting" binnen het centraal zenuwstelsel zien we onder andere in een onderzoek van Schneider en Jhaveri (1974). Deze onderzoekers maakten bij goudhamsters unilaterale laesies van het tectum en zagen dat de opticusvezels, die naar dit gelaedeerde tectum hadden moeten uitgroeien, nu kruisten naar het andere, intacte tectum. Het probleem is echter dat er ons inziens tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen zijn dat "sprouting" een wezenlijke bijdrage levert tot functioneel herstel na hersenbeschadiging. In het aangehaalde onderzoek van Schneider en Jhaveri bijvoorbeeld, bleek juist het tegen-deel. De visuomotoriek van de bedoelde hamsters was in het algemeen volkomen inadequaat: de dieren draaiden de kop de verkeerde kant op ten opzichte van de visueel aangeboden prikkels.

Tenslotte kan de afname van hersenoedeem nog als mogelijke verklaring voor functieverbetering na hersenbeschadiging genoemd worden. In aansluiting aan een traumatische hersenbeschadiging of hersenoperatie zal men aanvankelijk een tijdelijk optreden of toenemen zien van lokale uitvalsverschijnselen als hemiparese, afatische spraakstoornis of hemianopsie, ten gevolge van de ontwikkeling van hersenoedeem (Verjaal, 1972). De uitvalsverschijnselen ten gevolge van hersenoedeem zouden enerzijds verklaard kunnen worden door de verhoogde intra-cranieële druk met ischaemie van het zenuwweefsel, anderzijds neemt men wel aan dat er in de extra-cellulaire vloeistof van het oedemateuze hersenweefsel verschuivingen optreden van de elektrolytenverhoudingen. Dit zou dan stoornissen in de prikkelbaarheid en geleiding van neuronen tot gevolg kunnen hebben (Go, 1970). Een

geleidelijke functieverbetering kan dan het gevolg zijn van de langzame resorptie van het oedeem. Of dit mechanisme kwantitatief van belang is bij het herstel van post-traumatische symptomen staat nog steeds ter discussie (Langfitt en Bruce, 1975). Samenvattend kan men zeggen dat denervatie overgevoeligheid, "sprouting" en afname van oedeem ons momenteel geen duidelijke verklaring geven voor het functieherstel op neuronaal niveau na hersenbeschadiging.

VRAAGSTELLING

Het in dit proefschrift te beschrijven onderzoek heeft zeker niet de pretentie om bovenstaande fundamentele vraagstukken betreffende de neuronale processen die aan functioneel herstel ten grondslag liggen te benaderen. De bedoeling van deze inleiding was om aan de hand van een algemeen literatuur-overzicht te laten zien hoe beperkt onze kennis op dit gebied nog is. Ongetwijfeld is dit mede een gevolg van het feit dat er nog zoveel betreffende de fenomenologie van de gevolgen van hersenbeschadigingen onduidelijk is. Het is dan ook de bedoeling van dit proefschrift om, met behulp van een in het Rotterdams Fysiologisch Laboratorium uitvoerig bestudeerd preparaat (namelijk het konijn met een unilaterale ablatie van de occipitale hersenschors) een tweetal vragen te bestuderen :

1. Heeft de aard van de omgeving waarin het dier postoperatief verblijft invloed op het vermogen tot patroon-discriminatie ?
2. Heeft de leeftijd waarop genoemde hersenbeschadiging gemaakt wordt invloed op de prestaties bij de patroon-discriminatie ?

M E T H O D I E K

KEUZE VAN HET PREPARAAT

Voor het onderzoek werd gebruik gemaakt van konijnen met een unilaterale, corticale ablatie van de occipitaalkwab. In het Rotterdams Fysiologisch Laboratorium is in het verleden reeds veel onderzoek verricht betreffende het visuele systeem van het konijn, met name van het "Hollandertje". Dit ras is gemakkelijk te houden en te fokken en is bovendien erg geschikt voor patroondiscriminatie-experimenten. Alvorens op de gevolgen van de laesie in te gaan, zullen allereerst enkele anatomische- en fysiologische aspecten van het visuele systeem van het intacte dier worden behandeld.

Het konijn heeft lateraal geïmplanteerde ogen, waarbij de gezichtsvelden elkaar frontaal circa 30° overlappen (Hughes, 1971) : het binoculaire gezichtsveld. Van Hof en Lagersvan Haselen (1973) toonden aan dat een konijn tijdens patroondiscriminatie experimenten, in de hierna te beschrijven proefopstelling voorkeur heeft om naar de patronen te kijken via dit binoculaire gebied in het gezichtsveld. Werden namelijk de frontale gezichtsvelden afgedekt, dan bleken de resultaten voor een reeds geleerde discriminatietask zeer slecht te worden. Afdekken van de laterale gedeelten van de gezichtsvelden had daarentegen geen invloed op

de prestaties. De Graauw en Van Hof (1978) gingen zover dat zij postuleerden dat bij het konijn een fundamenteel onderscheid gemaakt moet worden tussen lateraal en frontaal zien. Dit werd gebaseerd op het feit dat het konijne oog in laterale richting enigszins hypermetroop is, terwijl er in de frontale richting sprake is van een sterke myopie. In de hypothese werd verondersteld dat het laterale zien te maken heeft met het detecteren van objecten op grote afstand, terwijl het frontale zien betrokken is bij visuele processen ten gevolge van prikkels die zich vlak voor het dier voordoen (dit laatste zou bijvoorbeeld een rol spelen bij het zoeken naar voedsel). Dit verschil in brekend vermogen zou dan bovendien compenseren voor de vermoedelijke afwezigheid van een vermogen tot accommoderen.

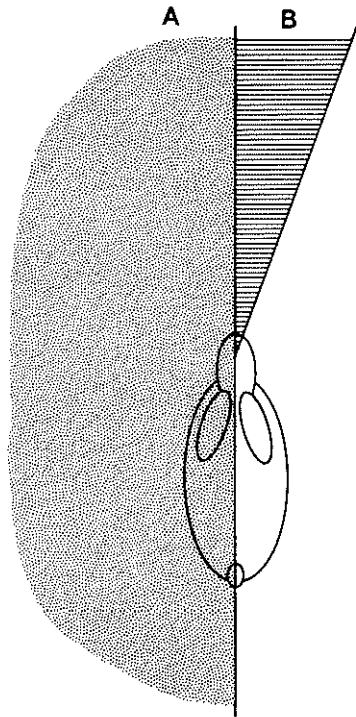
De met het frontale (= binoculaire) gezichtsveld corresponderende retina-delen hebben een relatief grote corticale projectie (Hughes, 1971). In dit corticale projectiegebied blijkt bijna 80% van de neuronen tot het binoculaire type te behoren, terwijl de retinale receptieve velden behorend bij deze binoculaire units gelokaliseerd zijn in het gebied 51° en 84° posterior van de papillae optica. Bovendien ontspringen uit dit retinale gebied alle niet-in-het-chiasma opticum kruisende vezels. Deze maken 10% uit van het totale aantal opticusvezels. Dit betekent dat het percentage ipsilaterale vezels uit het temporale gebied veel groter is dan 10%. Toch blijft er nog het probleem van de zeer gebrekkige "inter-oculaire overdracht". Dat wil zeggen dat via het ene oog opgenomen informatie niet zonder meer ter beschikking staat van het andere oog (Van Hof, 1970). Van Hof en Van der Mark (1976^a) onderzochten dit gegeven ook nog in meer kwantitatieve zin en vonden een "saving"-percentage van 22. Dit gebrek aan inter-oculaire overdracht zien we nog ondersteund door het feit dat de ogen afzonderlijk - bij monoculair trainen - totaal tegenstrijdige taken kunnen leren (Van Hof, 1970). Het konijn leert bijvoorbeeld gemakkelijk

om bij presentatie van horizontale versus verticale strepen aan het ene oog naar de verticale, en bij presentatie aan het andere oog naar de horizontale strepen te gaan. Hiermee is echter niet gezegd dat er totaal geen sprake is van binoculaire integratie. Van Hof en Steele Russell (1977) toonden namelijk aan dat er op centraal niveau wel degelijk sprake is van integratie. In dit onderzoek kregen de ogen elk een deel van de informatie aangeboden, die nodig was om de patronen te kunnen discrimineren. Hiertoe kregen de konijnen een masker op de kop, voorzien van kleurfilters voor de ogen. Zo kreeg bijvoorbeeld het rechter oog een rood en het linker oog een blauw filter. Tevens werden de patronen in deze kleuren aangeboden : rechts verscheen dan een rood patroon en links een blauw. Dit betekende dat het rechter oog alleen het rechter patroon kon waarnemen en het linker oog alleen het linker patroon. Door nu discriminatie problemen aan de bieden die alleen opgelost konden worden door de patronen, aan beide ogen tegelijkertijd aangeboden, met elkaar te vergelijken (Voneida en Robinson, 1970), kon worden vastgesteld dat de prikkels die aan ieder oog afzonderlijk werden aangeboden centraal werden geïntegreerd. Om nu toch de lage inter-oculaire overdracht te kunnen rijmen met de binoculaire integratie, werd als hypothese gesteld dat bij monoculair trainen de hemisfeer contra-lateraal aan het gesloten oog onderdrukt wordt door de andere hemisfeer. Dit werd onder andere al beschreven voor de duif (Robert en Cuénod, 1969^a en 1969^b), de rat (Goodale, 1973) en de kat (Sprague, 1966). Een dergelijke suppressie zou dan de lage inter-oculaire overdracht bij monoculair trainen kunnen verklaren, terwijl het ook de goede integratie bij binoculair trainen toelaat (Van Hof en Van der Mark, 1976^a; Van Hof en Steele Russell, 1977; De Graauw en Van Hof, 1978).

Voor wat betreft het eigenlijke patroondiscrimineren zij tenslotte nog het volgende samengevat : het konijn kan gemakkelijk zwart van wit leren onderscheiden. Evenzo leert

het dier snel onderscheid maken tussen verschillend georiënteerde streeppatronen, waarbij het geen verschil maakt of horizontale versus verticale streeppatronen worden aangeboden, dan wel 45° versus 135° streeppatronen (Van Hof, 1966). De minimale hoek die onderscheiden kan worden tussen twee verschillend georiënteerde streeppatronen, is rondom de horizontale en verticale assen $5 - 10^{\circ}$, terwijl dit rondom de diagonale assen $10 - 15^{\circ}$ bedraagt (Van Hof en Wiersma, 1967). Tevens werd gevonden dat de minimale visuele hoek waaronder de strepen op een afstand van 30 cm. voor het konijn nog herkenbaar zijn $20'$ bedraagt (Van Hof, 1967). Tenslotte zij nog vermeld dat de leercurves voor patroon-discriminaties voor de twee ogen asymmetrisch kunnen zijn, zonder dat de optische eigenschappen van de ogen hier enige verklaring voor geven (Van Hof en Van der Mark, 1976^b).

Gaan we nu over tot het beschouwen van de gevolgen van een unilaterale ablatie van de occipitale cortex, dan kan allereerst gesteld worden dat er, wat betreft de corticale projectie (met intact blijvende subcorticale structuren zoals de colliculus superior) een uitval ontstaat van het gezichtsveld contra-lateraal aan de laesie, met uitzondering van het frontale deel ($\pm 30^{\circ}$) van dit gezichtsveld (fig. 1). Het binoculaire trainen op streeppatroondiscriminaties na een dergelijke unilaterale ablatie geeft in het algemeen geen problemen : deze dieren leren vrijwel net zo snel als intacte dieren. Wordt de training echter monoclair uitgevoerd, dan blijkt dat met het ipsilaterale oog de taak goed vervuld wordt, terwijl met het oog contra-lateraal aan de laesie het gestelde criterium van 90% goede keuzen hoogstens pas na zeer langdurig trainen bereikt wordt (Van Hof en Lagervan Haselen, 1975) (fig. 2). Ook als de discriminatie al voor het aanbrengen van de laesie monoclair geleerd werd, blijkt dat het oog contra-lateraal aan de laesie dit als het ware weer vergeten is na de ablatie. Wederom kan de taak pas door middel van langdurig trainen opnieuw geleerd

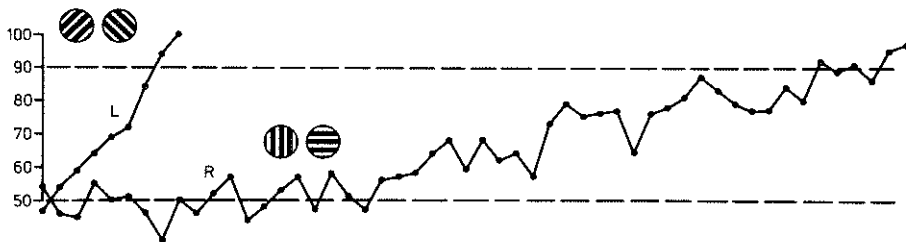


figuur 1

Resterende gezichtsvelden na ablatie van de linker occipitale cortex.

- A (gestippelde gebied) geeft het gedeelte van het gezichtsveld van het linker oog weer dat correspondeert met de contra-laterale projectie op de rechter occipitale cortex.
- B (gearceerde gebied) geeft het gedeelte van het gezichtsveld van het rechter oog weer dat correspondeert met de ipsilaterale projectie op de rechter occipitale cortex.

De tekening is schematisch en kwantitatief niet geheel juist wat betreft de mediale begrenzingen.



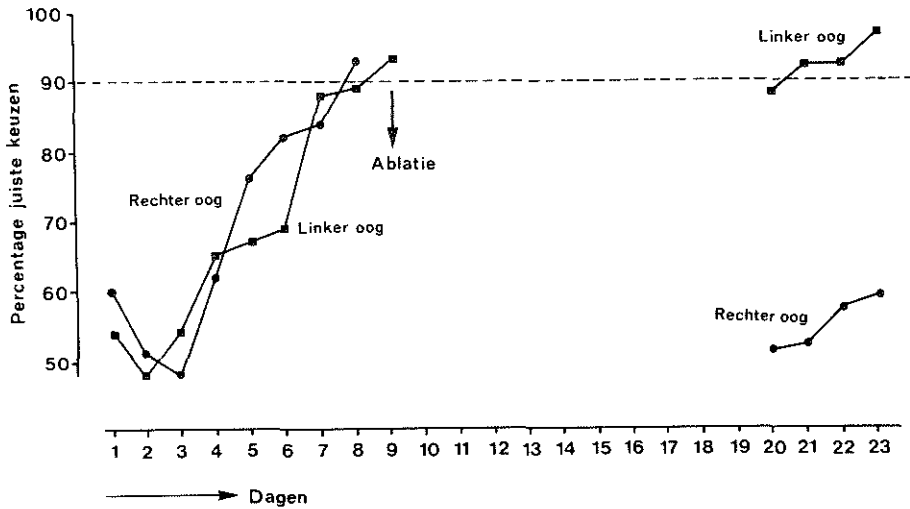
figuur 2

Monoculaire trainresultaten na een ablatie van de linker occipitale cortex van één konijn. Op de y-as is het percentage goede keuzen aangegeven en op de x-as de achtereenvolgende trairdagen. Elk punt in de grafiek geeft het aantal goede keuzen weer per 100 presentaties. Het linker oog kreeg diagonale streep patronen aangeboden, terwijl het rechter oog moest discrimineren tussen de horizontale versus verticale streep patronen (Van Hof en Lagers-van Haselen, 1975).

worden (niet-gepubliceerde onderzoeksgegevens uit het Rotterdams Fysiologisch Laboratorium) (fig. 3). In een ander onderzoek (Van Hof e.a., 1971) is gebleken dat de dieren ook na een unilaterale ablatie van de occipitale cortex voorkeur houden voor het kijken met het frontale gezichtsveld bij een patroondiscriminatie. Werd namelijk dit frontale gezichtsveld afgeschermd nadat het dier monoculair het criterium bereikt had, dan daalde de prestatie met het oog contra-lateraal aan de laesie tot het 50% niveau. Ook na langdurig trainen verbeterde dit niet (fig. 4). Dit toont aan dat de dieren ook na de ablatie dat gedeelte van het gezichtsveld op de patronen gericht hielden, dat overeenkomt met de ipsilaterale corticale projectie. Uit een nog niet in detail gepubliceerd onderzoek van De Vos-Korthals (1978) waarin bilaterale ablaties van de occipitaalkwabben in twee stappen werden uitgevoerd, is gebleken dat het waarschijnlijk is dat streeppatroondiscriminatie met het oog contra-lateraal aan de laesie via de ipsilaterale projectie verloopt, en niet via de contra-laterale subcorticale projectie.

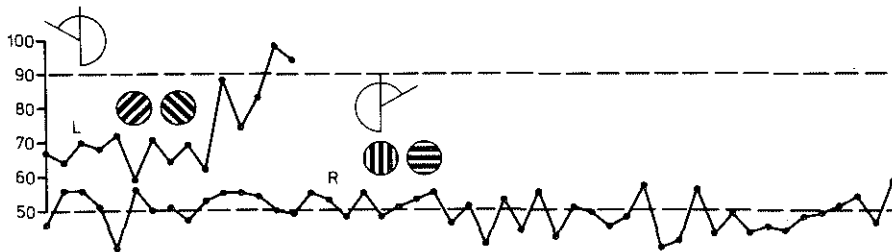
TRAINING

De trainopstelling zoals die in dit onderzoek werd gebruikt, werd geheel binnen het Rotterdams Fysiologisch Laboratorium ontwikkeld en heeft in de loop der jaren een aantal veranderingen ondergaan. De essentie is echter steeds dezelfde gebleven : het konijn krijgt gelijktijdig twee patronen visueel aangeboden en wordt gedwongen hiernaar eerst enige seconden te kijken alvorens een keuze te mogen maken (Van Hof, 1966). Vroeger werd hiertoe gebruik gemaakt van een manueel bediende opstelling (fig. 5). Eén van de wanden van een houten kist was voorzien van twee vierkante openingen. Aan de buitenzijde was voor elke opening een frame gemonteerd, zodanig dat het aan de bovenzijde draaibaar was en



figuur 3

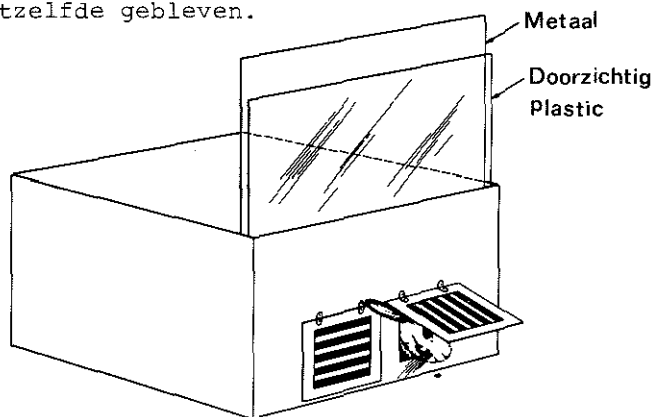
Monoculaire trainresultaten van één konijn. Op de y-as is het percentage goede keuzen aangegeven; op de x-as de achtereenvolgende trindagen. Elk punt in de grafiek komt overeen met het aantal goede keuzen per 100 presentaties. Het linker oog werd getraind met horizontale streepatronen en het rechter oog met schuine streepatronen (45° versus 135°). Zodra beide ogen het criterium van 90% goede keuzen bereikt hadden, werd een ablatie van de linker occipitale cortex uitgevoerd (dag 9). Na een herstelperiode van 10 dagen werd op dag 20 de monoculaire training hervat. Het linker oog vertoonde retentie voor de pre-operatief geleerde discriminatie. Het rechter oog niet (Rotterdams Fysiologisch Laboratorium, niet gepubliceerd).



figuur 4

Monoculaire trainresultaten van één konijn met ablatie van de linker occipitale cortex. Op de y-as is het percentage goede keuzen aangegeven; op de x-as de achtereenvolgende trindagen. Elk punt in de grafiek komt overeen met het aantal goede keuzen per 100 presentaties. Dit is in feite een vervolg op het in figuur 2 weergegeven experiment. Na het bereiken van het criterium (90% goede keuzen), werd de voorste 60° van de gezichtsvelden afgedekt. Het linker oog bereikte na enig hertrainen het criterium opnieuw, doch de prestaties van het rechter oog lagen zelfs na 4900 presentaties nog ongeveer op het 50% niveau (Van Hof e.a., 1971).

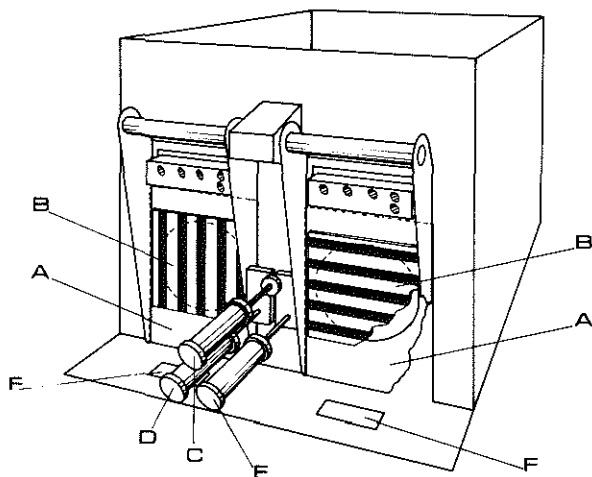
door een konijn van binnenuit met de snuit kon worden opengeduwd. In het frame konden doorschijnende plexiglas platen geschoven worden, waarop de patronen waren aangebracht. Aan de binnenzijde bevonden zich twee schuiven, één van doorzichtig plexiglas en één van metaal, die vlak voor de openingen langsschoven en van buitenaf bediend konden worden. Door nu eerst de metalen schuif omhoog te trekken kon het konijn de beide patronen zien, zonder nog de luiken te kunnen aanraken. Na enige seconden werd vervolgens ook de plexiglas plaat opgetrokken en kon het dier één van de luiken openen. Steeds was één van de luiken, willekeurig het linker of het rechter, vergrendeld. Achter de luiken lag een voedselkorrel. Via een beschreven methodiek (Van Hof, 1966) lukt het een konijn onderscheid te laten maken tussen twee patronen, door steeds één patroon (bijvoorbeeld verticale strepen) op het ontgrendelde luik te monteren en het tweede patroon (bijvoorbeeld horizontale strepen) op het vergrendelde luik. Er werd hierbij gebruik gemaakt van een "niet-correctie"-methodiek, dat wil zeggen dat bij aanraken van het vergrendelde luik het ontgrendelde luik onmiddellijk ontoegankelijk werd door de metalen schuif te laten zakken, zodat het dier geen correctie-kans kreeg. Deze opstelling nu is in de loop der jaren geheel geautomatiseerd, het principe is echter hetzelfde gebleven.



figuur 5

De oorspronkelijke, manueel bediende trainopstelling.
Op de bediening hiervan wordt in de tekst nader ingegaan.

De huidige trainopstelling (Van der Mark en Meijer, 1974) bestaat uit een metalen kist (46x46x35 cm.) voorzien van een klapdeksel en uitneembaar bodemrooster (fig. 6).



figuur 6

Voorraanzicht van de in dit onderzoek gebruikte, geautomatiseerde trainopstelling.

A : de luiken waarop de patronen B geprojecteerd worden.

C : de plunjer die beide luiken gelijktijdig sluit.

D en E : de plunjers die elk afzonderlijk een luik bedienen.

F : de gleuven waarin een voedselkorrel ligt.

Een verdere verklaring wordt in de tekst gegeven.

De voorzijde heeft twee rechthoekige openingen (12x17 cm. elk), waarvoor panelen bevestigd zijn, die aan de bovenzijde draaibaar zijn opgehangen. De beide panelen zijn voorzien van een ronde opening (diameter 10 cm.), welke afgedekt zijn door een glasplaat met Kodatrace-folie. Hierop kunnen dia's met patronen geprojecteerd worden, zodanig dat de patronen voor het konijn in de kist zichtbaar zijn. De panelen kunnen door het konijn met de snuit naar voren worden geduwd, waardoor het zich toegang verschaft tot één van de twee voedselschijven, die elk onder een luik doordraaien. Na elke luikopening kan het dier één voedsel-

korrel bemachtigen. Op een afstand van 100 cm. voor de kist staat de diapjector, uitgerust met een slee voor maximaal 4 dia's, welke in willekeurige volgorde geprojecteerd kunnen worden op de luiken. Elke dia bevat een patroon voor beide luiken. Dit gehele systeem nu is geautomatiseerd en wordt door een computer (P.D.P.8/e) via elektro-pneumatische plunjers bestuurd. Gegevens over het konijn en het trainprogramma worden ingetypt door middel van een decwriter en de resultaten van elk konijn worden na de training hierop ook weer uitgetypt.

Eén volledige presentatie gaat nu als volgt :

Willekeurig wordt één van de dia's voorgeschoven en even later wordt de sluiters van de projector geopend. Hiermee wordt op ieder luik één patroon zichtbaar. Tegelijk met het positioneren van de dia is door middel van de plunjers D en E (fig. 6) het luik waarop het beloonde en het luik waarop het niet-beloonde patroon geprojecteerd gaat worden, respectievelijk ontgrendeld en vergrendeld. Doordat plunjer C (fig. 6) die beide luiken gemeenschappelijk bedient, deze nog gesloten houdt, kan het dier de patronen wel zien, doch nog geen van beide luiken openen. Pas wanneer drie seconden na het begin van de projectie van de patronen plunjer C zich terugtrekt, kan het door plunjer D of E reeds ontgrendelde luik, door het konijn geopend worden. Wordt het vergrendelde luik aangeraakt dan blokkeert zuiger C onmiddellijk beide luiken en gaat de sluiters van de projector dicht. Bij het openen van het ontgrendelde luik kan het dier de daar achterliggende voedselkorrel opeten. Na 5 seconden vergrendelt plunjer C beide luiken weer en verdwijnt de projectie. De dia wordt dan verwisseld en de voedselschijven draaien door, waarop de volgende presentatie start. Dit gaat zo verder totdat het, van tevoren aan de computer opgegeven aantal presentaties is afgewerkt (meestal 100). Opgemerkt wordt nog dat van tevoren was vastgesteld dat het dier niet beïnvloed wordt door eventuele geluiden van de plunjers

of door olfactorische prikkels.

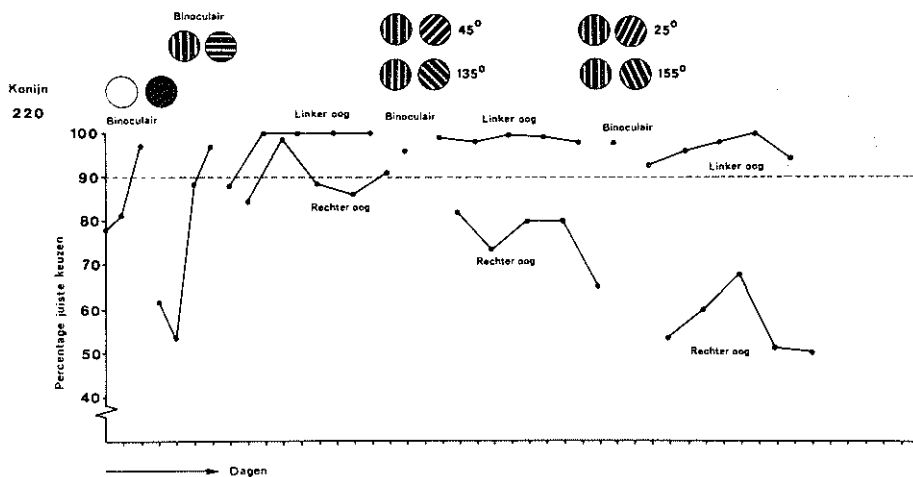
In dit verband was de vraag interessant op grond van welke gegevens een konijn de keuze maakt tussen het "positieve" en het "negatieve" patroon. Van Hof (1966) deed hiernaar een onderzoek. De dieren leerden eerst twee verschillende patroondiscriminaties : horizontale (A) versus verticale (B) streep patronen en strepen onder een hoek van 45° (C) versus strepen onder een hoek van 135° (D). De patronen B en C werden beloond. Werd nu één van deze vier oorspronkelijke patronen tezamen aangeboden met een blanco patroon, waarbij de blanco het positieve dan wel het negatieve patroon verving, dan daalde het percentage juiste keuzen. Hiervoor waren twee mogelijke verklaringen. Ten eerste was het mogelijk dat de dieren hun keuzen maakten op grond van de totale vorm van de twee patronen tezamen. Bijvoorbeeld bij de discriminatie van de diagonale streep patronen is de totale contour in het ene geval pyramidevormig (A) en in het andere geval V-vormig. De tweede mogelijkheid was dat de keuze als het ware berustte op een combinatie van een "aantrekkelijke kracht", uitgaande van het positieve patroon en een "afstotende werking" van het negatieve patroon. Werden nu van de oorspronkelijk geleerde discriminaties de patronen onderling verwisseld, zodanig dat het positieve van de ene combinatie werd samengevoegd met het negatieve van de andere en omgekeerd, dan bleven de resultaten goed. Met andere woorden : het leek niet waarschijnlijk dat er sprake was van een discriminatie op grond van de totale vorm. Mogelijkheid twee was dus de meest waarschijnlijke.

TRAINPROCEDURE

Alvorens de dieren aan de eigenlijke training konden beginnen, moesten ze bekend gemaakt worden met de trainopstelling en de trainprocedure. Hiertoe ondergingen ze een voortraining

ofwel "shaping". Na twee dagen voedselonthouding (water ad libitum) kwam het dier in de trainopstelling waarvan beide luiken opengeklapt stonden, zodat de ca. 40 gram voedselkorrels die ervoor lag zonder meer gepakt kon worden. De volgende dag waren de luiken in dichte stand, doch ze konden beide door het konijn op elk willekeurig moment geopend worden om de erachter liggende voedselkorrels op te eten. Bij deze procedure verbleven de dieren in de opstelling, totdat het voedsel op was (maximum verblijf 2 uur). Zodra het konijn geleerd had het luikje weg te duwen om zijn voedsel te kunnen bereiken en dit voedsel binnen 20 minuten opgegeten had, begon de volgende fase. Er werd dan op beide luiken wit licht geprojecteerd terwijl deze vergrendeld waren. Na 3 seconden werden beide luiken ontgrendeld gedurende 5 seconden en kon het dier één korrel van de voedselschijf pakken. Hierna verdween het licht en werden de luiken weer vergrendeld. De dieren verbleven nu maximaal 40 minuten in de opstelling en pas als ze in die periode 50 van deze licht- en voedselaanbiedingen konden verwerken, kwam de volgende fase, waarin weer wit licht op beide luiken geprojecteerd werd, waarbij nu één luik vergrendeld was. Drukte het konijn tegen dit vergrendelde luik, dan werd het andere luik direct eveneens vergrendeld en verdween het licht. Het dier leerde nu dus dat het "zijn neus kon stoten". Deze laatste fase van de voortraining werd vervolgd totdat het dier 100 aanbiedingen binnen 40 minuten kon verwerken. In het algemeen waren de dieren na één week zover, dat met de eigenlijke training kon worden begonnen. De konijnen kregen vanaf dat moment weer meer voer : de hoeveelheid die zij bij de training verdienden (maximaal 25 gram per dag), gevolgd door circa 40 gram korrels per dag in de kooi. Tijdens de training kregen de dieren nu steeds 100 patroondiscriminaties per dag te verwerken. Zodra zij 90 of meer goede keuzen maakten, werd aangenomen dat zij het verschil tussen beide patronen konden onderscheiden.

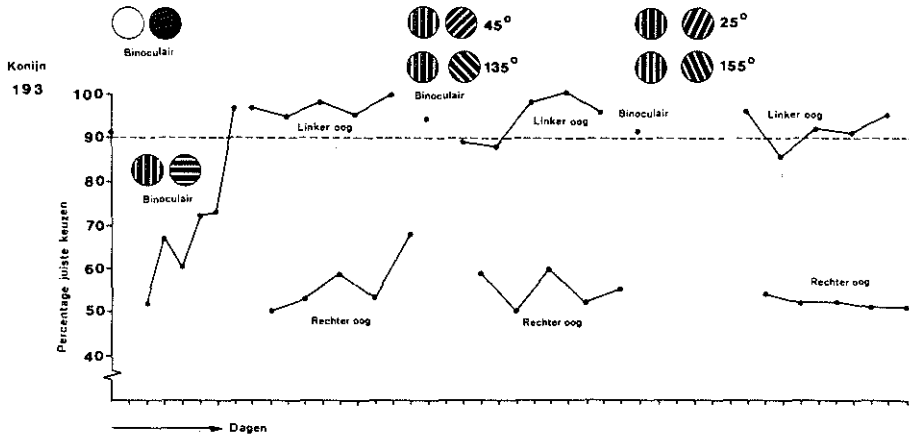
De verschillende fasen van de eigenlijke training, zowel in experiment 1 als experiment 2, zijn geïllustreerd in de bovenste gedeelten van de figuren 7 en 8.



figuur 7

Traincurve van konijn 220.

Op de y-as is het percentage goede keuzen aangegeven en op de x-as de achtereenvolgende trindagen. Elk punt in de grafiek geeft het aantal goede keuzen weer per honderd presentaties. De training begon met een zwart versus wit discriminatie binoculaire, welke werd voortgezet tot het criterium van 90% goede keuzen werd bereikt. Dan volgde een verticale versus horizontale streep patroon discriminatie, eveneens binoculaire, totdat het gestelde criterium bereikt werd. Daarna een monoculaire training voor dezelfde patroon discriminatie voor het linker en het rechter oog. Elk oog ontving 5 maal honderd presentaties. Dezelfde procedure werd vervolgens herhaald maar nu met hoekverschillen van 45° en tenslotte van 25° ten opzichte van de verticale strepen. Ter verduidelijking zij nog vermeld dat het verticale (beloonde) streep patroon willekeurig links of rechts stond en het schuine streep patroon willekeurig met de klok mee, dan wel tegen de klok in gedraaid was.

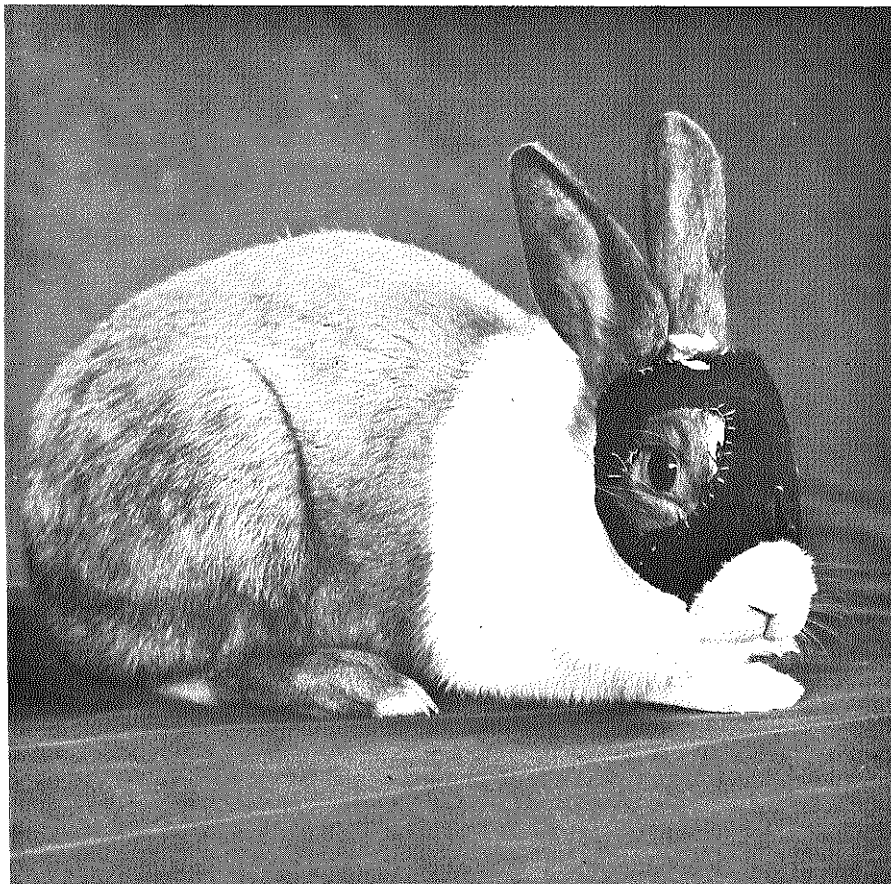


figuur 8

Traincurve van konijn 193

Op de y-as is het percentage goede keuzen aangegeven en op de x-as de achtereenvolgende trairdagen. Elk punt in de grafiek geeft het aantal goede keuzen weer per honderd presentaties. De training begon met een zwart versus wit discriminatie binoculair, welke werd voortgezet tot het criterium van 90% goede keuzen werd bereikt. Dan volgde een verticale versus horizontale streeppatroon discriminatie, eveneens binoculair, totdat het gestelde criterium bereikt werd. Daarna een monoculaire training voor dezelfde patroondiscriminatie voor het linker en het rechter oog. Elk oog ontving 5 maal honderd presentaties. Dezelfde procedure werd vervolgens herhaald maar nu met hoekverschillen van 45° en tenslotte van 25° ten opzichte van de verticale strepen. Ter verduidelijking zij nog vermeld dat het verticale (beloonde) streeppatroon willekeurig links of rechts stond en het schuine streeppatroon willekeurig met de klok mee, dan wel tegen de klok in gedraaid was.

In de monoculaire trainsituatie kregen de konijnen een masker op de kop (fig. 9), dat één oog vrijliet en geen belemmering vormde om de aangeboden voedselkorrels te pakken en te eten.



figuur 9

Afbeelding van een konijn met een zwart, dik-katoenen masker op de kop, dat één oog afdekte en het andere vrijliet, en gebruikt werd bij de monoculaire training. Twee veters gingen lateraal om de oren en werden, alvorens te worden gestrikt, door een lus gehaald, die vanaf het masker tussen de oren doorging. Door het kapje binnenstebuiten te keren kon het zowel voor het linker als voor het rechter oog dienen.

OPERATIEPROCEDURE

De operatie geschiedde onder algehele narcose, welke bereikt werd door middel van het toedienen van fluothaan in een mengsel van 1,5 liter zuurstof en 3 liter lachgas per minuut. Het instrumentarium werd gesteriliseerd en tijdens de operatie werden steriele operatiehandschoenen gedragen. Hogere steriliteitseisen bleken niet noodzakelijk te zijn. Na een mediale huidincisie werd in het os parietale een boorgat gemaakt, waarna het bot verwijderd werd met behulp van een knabbeltang, totdat het botdefect vrijwel het gehele os parietale (tot aan de caudale begrenzing van de cortex) besloeg. Na het verwijderen van de dura mater kon dan de onderliggende cortex worden weggezogen. Op de uitgebreidheid van de op deze wijze ontstane corticale laesie zal later worden ingegaan. Tenslotte werd de huid weer gesloten met behulp van agrafes en werden de dieren teruggebracht in hun kooien. In het algemeen zit een konijn 30 minuten na een dergelijke ingreep weer rechtop, terwijl het na enkele uren ook weer gaat eten en drinken. Na de operatie verbleven de dieren ongeveer drie weken in hun kooien voor verder herstel.

Wat betreft de operatieprocedure bij de jonge dieren kan vermeld worden dat deze in essentie hetzelfde was. In plaats van fluothaan werd echter ether als narcoticum gebruikt, daar dit gemakkelijker doseerbaar bleek bij konijntjes van deze jonge leeftijd. De boor en de knabbeltang, voor het maken van de botopening, konden worden vervangen door de schaar, waarmee eenvoudig een rechthoekje uit het nog zeer dunne bot weggeknipt kon worden. De dura mater scheurde vaak meteen mee weg, zodat de cortex direct vrij kwam te liggen. Het sluiten van de huid werd nu niet met agrafes verricht maar met behulp van atraumatisch hecht-draad (ethicon B, nr. 3-10). De einden werden kort afgeknipt. Dit alles om zo weinig mogelijk irritatie, met alle gevaar

van dien, bij de moederdieren op te wekken. Reeds enkele minuten na het staken van de ether-toevoer begonnen de dieren weer spontaan te bewegen.

Op de verdere bijzonderheden betreffende de pré- en post-operatieve behandeling van de jonge dieren wordt in een later hoofdstuk uitgebreid ingegaan.

HISTOLOGIE

Om de lokalisatie en de grootte van de aangebrachte corticale laesie te kunnen vaststellen en vooral ook om te controleren of het dorsale deel van het corpus geniculatum laterale rechts gedegenereerd was, werden alle hersenen microscopisch onderzocht. De dieren werden hiertoe geperfundeed met 10% formaline via een canule in de linker hartventrikel, nadat hen eerst intraveneus een overdosis Na-pentobarbital was toegediend (in het algemeen circa 2 cm^3 van een verzadigde oplossing). Na de perfusie werden de hersenen uitgeprepareerd en gefotografeerd. Na het doorlopen van de alcohol-chloroform reeks konden de hersenen worden ingebed in paraplast. De coupes werden gesneden met een dikte van 10μ en elke tiende werd gekleurd met cresylviolet (Nissl-kleuring).

E X P E R I M E N T 1

INLEIDING

Het eerste deel van de vraagstelling luidde : " heeft de aard van de omgeving waarin het dier postoperatief verblijft invloed op het vermogen tot patroondiscriminatie ?" In dit hoofdstuk wordt het eerste experiment behandeld, dat tot doel had een antwoord te geven op bovenstaande vraag.

UITVOERING

Dit onderzoek werd uitgevoerd met 33 volwassen, vrouwelijke konijnen (voedsters) van het ras "Hollandertje". De dieren waren tevoren niet aan enig experiment onderworpen geweest en opgegroeid in normale laboratoriumkooien. Water en voedsel (konijnekorrels van Hope Farms B.V., Woerden) waren steeds ad libitum beschikbaar en de dierenverblijven waren 12 uur per etmaal verlicht. Alle dieren ondergingen een linkszijdige ablatie van de occipitale cortex, zoals eerder omschreven. De dieren werden willekeurig in twee groepen verdeeld. De ene groep (18 dieren) bleef in de eigen kooien (controlegroep), terwijl de andere groep (15 dieren) gedurende drie maanden in een "prikkelrijke" omgeving verbleef vanaf gemiddeld drie weken na de operatie. Deze ruimte, waarin de dieren gezamenlijk verbleven, had een oppervlakte



figuur 10. "Prikkelrijke omgeving", waarin de dieren gedurende 3 maanden verbleven. De ruimte besloeg circa 40 m² en was afgeschermd door een omheining van 80 cm. hoogte. De vloer bestond uit platen board met daaroverheen zaagsel. In de ruimte waren obstakels en speelattributen aanwezig in de vorm van latten, planken, prullemanden, een gazen kooi, een tafel en een huishoudtrap. De ruimte was voorzien van waterbakken, waterflessen en rekken met voerbakjes, waarin steeds water respectievelijk voer in ruime mate aanwezig was.

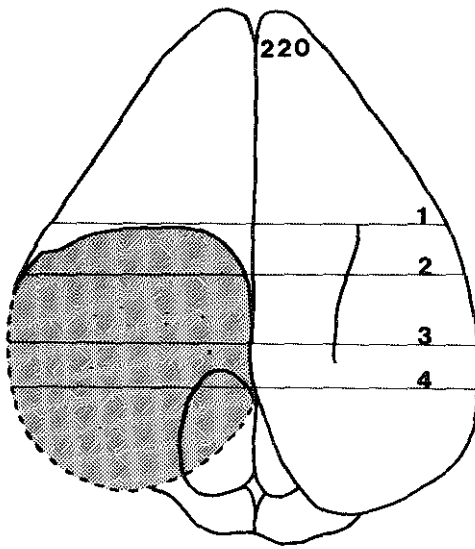
van circa 40 m² en bevatte allerlei obstakels en attributen waar de konijnen op en in konden (fig. 10). Na het verblijf van drie maanden in deze omgeving werden de dieren terug gezet in de normale kooien. Een week later startte de eerder geschetste trainprocedure. Na het beëindigen van de training werd van alle dieren histologisch onderzoek van de hersenen verricht. Voordat echter, na het uitprepareren, de hersenen verder werden verwerkt, werd een foto gemaakt van het dorsaal oppervlak en eventueel ook van lateraal indien de laesie zeer uitgebreid was.

RESULTATEN

Gedurende de trainprocedure moesten 3 konijnen wegens slechte lichamelijke conditie afvallen. Dit betekende dat de controlegroep uiteindelijk 16 dieren omvatte en de groep in de prikkelrijke omgeving 14 dieren.

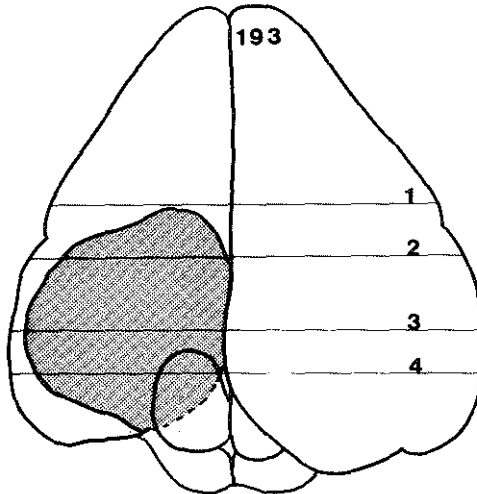
De gemiddelde duur van de "shaping-periode", dat wil zeggen de periode van voortraining totaan de dag dat met de zwart versus wit discriminatie gestart werd, leek voor de twee groepen nogal verschillend. Voor de controlegroep bedroeg deze gemiddeld 8,5 dag (standaardfout 1,5), terwijl de experimentele groep gemiddeld 12,6 dagen (standaardfout 1,4) nodig had. Volgens de Student t-toets is dit verschil echter niet significant ($\alpha=0,05$).

De figuren 7 en 8 geven voorbeelden van traincurven van 2 konijnen (respectievelijk 220 en 193). In de figuren 11 en 12 zijn de dorsaal-aanzichten van de hersenen van deze beide dieren weergegeven; de corticale laesies zijn hierin gestippeld aangegeven (fig. 11 behoort bij fig. 7 en fig. 12 bij fig. 8). Opvallend is dat konijn 220 binoculair snel leerde en monoculair met het rechter oog betere resultaten behaalde (fig. 7), dan konijn 193 (fig. 8), terwijl konijn



figuur 11

Dorsaal-aanzicht van de hersenen van konijn 220. De corticale laesie is gestippeld weergegeven. De horizontale lijnen 1 t/m 4 geven de niveau's aan van de microscopische doorsneden, welke in fig. 13 worden gegeven.



figuur 12

Dorsaal-aanzicht van de hersenen van konijn 193. De corticale laesie is gestippeld weergegeven. De horizontale lijnen 1 t/m 4 geven de niveau's aan van de microscopische doorsneden, welke in fig. 14 worden gegeven.

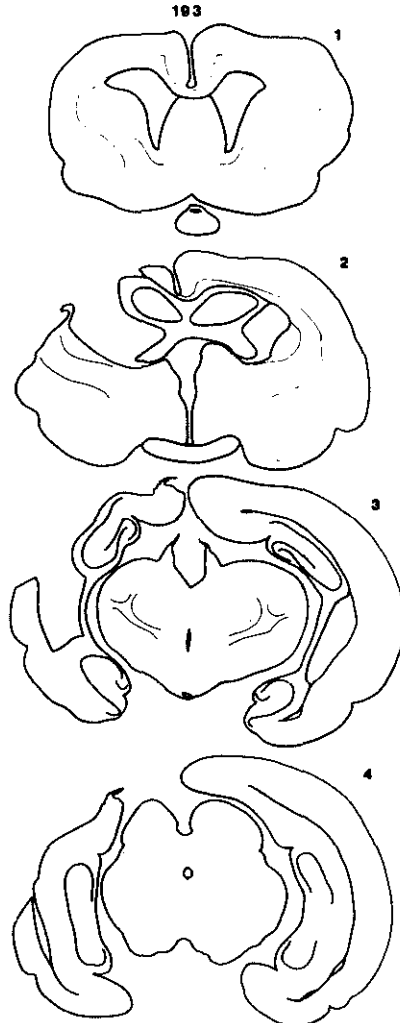


figuur 13

Microscopische doorsneden van de hersenen van konijn 220, op 4 niveau's.

De niveau's, die ook zijn aangegeven in fig. 11, zijn als volgt tot stand gekomen, gerekend van frontaal naar caudaal :

- niveau 1 - laatste doorsnede waarin de cortex nog onbeschadigd aanwezig was voordat de laesie begon.
- niveau 2 - eerste doorsnede waarin de laesie in medio-laterale richting ongeveer maximaal aanwezig was.
- niveau 3 - doorsnede waarin het dorsale deel van het corpus geniculatum laterale met een maximale omvang aanwezig was.
- niveau 4 - doorsnede door de colliculi anterioris.

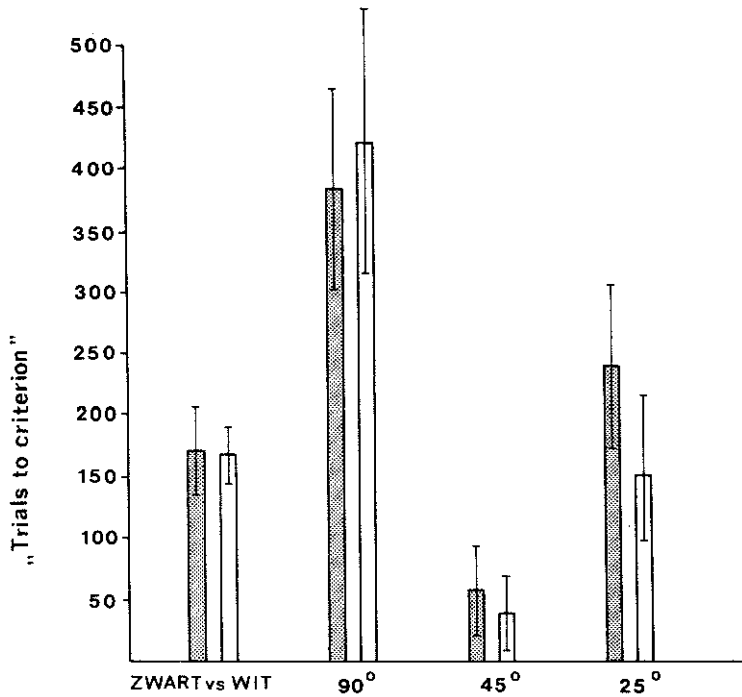


figuur 14

Microscopische doorsneden van de hersenen van konijn 193, op 4 niveau's.

220 een grotere corticale beschadiging had (fig. 11) dan konijn 193 (fig. 12). In de figuren 13 en 14 zijn een aantal dwarsdoorsneden van de hersenen geschetst van dezelfde konijnen 220 en 193 (van boven naar beneden \equiv van frontaal naar caudaal). Op de dwarsdoorsneden blijkt in de diepte van de twee laesies geen duidelijk verschil te zijn. Over het geheel genomen gold dat er geen eenvoudige relatie bestond tussen de laesiegrootte en de trainresultaten. Microscopisch kon worden vastgesteld dat in alle gevallen het dorsale deel van het corpus geniculatum laterale gedegene-reerd was, zodat we er vanuit konden gaan dat steeds de visuele cortex links geheel verwijderd was.

De behaalde trainresultaten zijn tenslotte grafisch weer-gegeven voor de twee groepen als geheel. Allereerst werd nagegaan hoe vaak gemiddeld een bepaalde patroondiscrimina-tie binoculair moest worden aangeboden, voordat het gestelde criterium van 90% goede keuzen bereikt werd, hetgeen in figuur 15 is aangegeven als "trials-to-criterion". Voor alle vier de patrooncombinaties werd dit uitgezet. Uit deze figuur is duidelijk af te lezen dat voor alle patronen gold dat er geen verschil was tussen de gemiddelde resultaten van de controle-groep en de groep uit de prikkelrijke omgeving. Figuur 16 is op dezelfde wijze opgezet als figuur 15, doch nu is het gemiddelde aantal presentaties vervangen door het gemiddelde aantal foutieve keuzen dat gemaakt werd voordat het criterium bereikt werd ("errors-to-criterion"). Ook in dit geval is in de figuur duidelijk te zien dat er tussen de beide groepen geen verschil bestond. De monoculaire test-resultaten zijn weergegeven in figuur 17. Zowel voor het linker als voor het rechter oog werden voor elk van de 5 testdagen voor ieder van de 3 patronen de resultaten per groep gemiddeld en met de standaardfout uitgezet. Het is duidelijk dat er geen verschillen waren tussen de twee groepen, noch voor het linker noch voor het rechter oog.

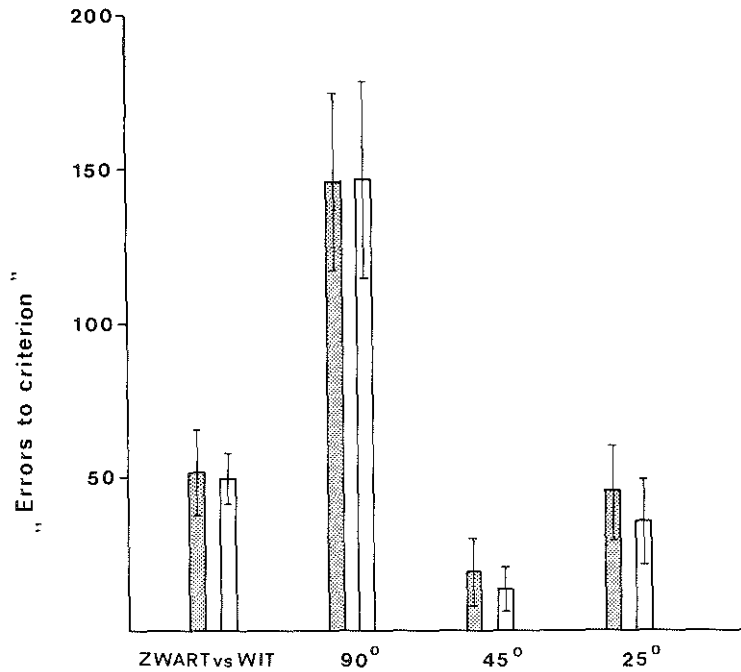


figuur 15

"Trials-to-criterion"

Op de y-as is het gemiddeld aantal benodigde presentaties (met de standaardfout) aangegeven, voordat het criterium van 90% goede keuzen binoculair bereikt werd.

Op de x-as zijn de 4 te discrimineren patroon-combinaties aangegeven, te weten zwart versus wit, verticale versus horizontale streeppatronen, verticale strepen versus strepen onder een hoek van 45° en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 25°. De gestippelde staven vertegenwoordigen de dieren uit de prikkelrijke groep (n=14); de open staven komen overeen met de controlegroep (n=17).

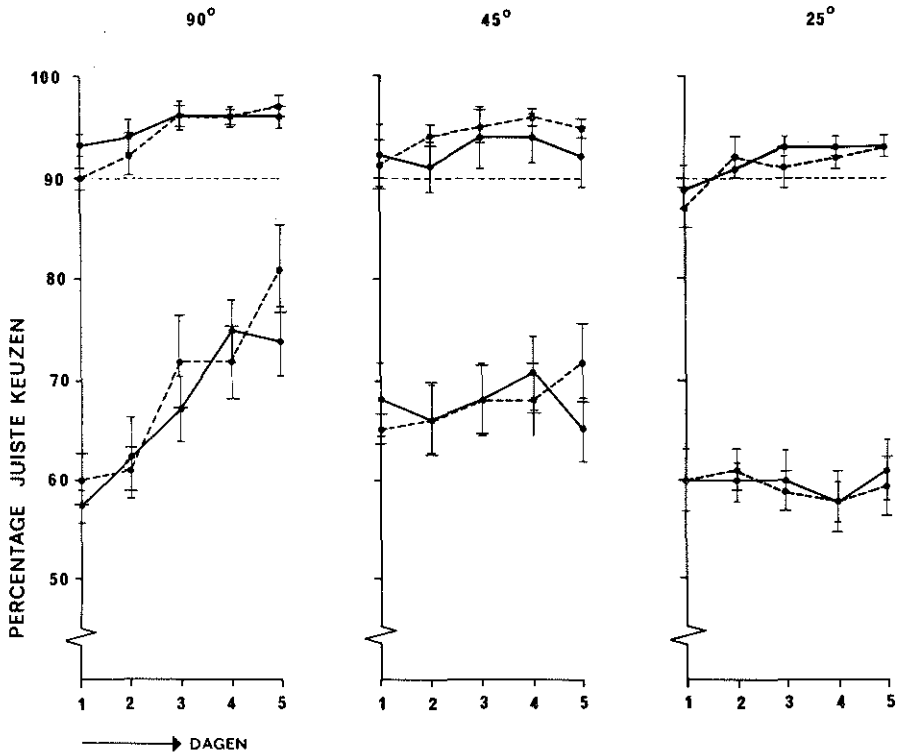


figuur 16

"Errors-to-criterion"

Op de y-as is het gemiddelde aantal gemaakte fouten (met de standaardfout) uitgezet, voordat het criterium van 90% goede keuzen binoculair werd bereikt.

Op de x-as zijn de 4 te discrimineren patroon-combinaties aangegeven, te weten zwart versus wit, verticale versus horizontale streeppatronen, verticale strepen versus strepen onder een hoek van 45° en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 25°. De gestippelde staven vertegenwoordigen de dieren uit de prikkelrijke groep (n=14); de open staven komen overeen met de controlegroep (n=17).



figuur 17

Monoculaire testresultaten.

De y-assen geven het percentage juiste keuzen en de x-assen de vijf opeenvolgende traindagen aan. Ieder punt in de grafiek stelt het aantal juiste keuzen per 100 presentaties voor (met de standaardfout).

De linker grafiek geeft de resultaten voor de verticale versus horizontale streepatruondiscriminatie. De middelste grafiek geeft de resultaten van de discriminatie tussen verticale strepen versus strepen onder een hoek van 45° hiermee. De rechter grafiek geeft de resultaten van de discriminatie tussen verticale strepen versus strepen onder een hoek van 25° hiermee.

De punten die door de ononderbroken lijn met elkaar zijn verbonden, vertegenwoordigen de groep uit de prikkelrijke omgeving, terwijl de punten die door de onderbroken lijn met elkaar worden verbonden de controlegroep weergeven. Voor beide groepen geldt dat de bovenste lijn in de grafieken de resultaten met het linker oog zijn en de onderste lijn die met het rechter oog.

DISCUSSIE

De unilaterale ablaties van de linker occipitale cortex waren bij alle dieren van zodanige aard, dat volledige degeneratie van het dorsale deel van het linker corpus geniculatum laterale optrad. Er kon geen relatie gelegd worden tussen de grootte van de corticale beschadiging en de trainresultaten in de zin dat een kleinere beschadiging gepaard zou gaan met betere resultaten bij het trainen en omgekeerd. Het is denkbaar dat de trainresultaten beïnvloed konden worden door de motorische strategie van de afzonderlijke konijnen. Zoals reeds werd besproken maakt het konijn bij patroondiscriminaties met het oog contralateraal van de laesie gebruik van de ipsilaterale projecties, welke ontspringen uit het temporale deel van de retina. Om deze projecties ten volle te kunnen benutten, is het noodzakelijk dat het konijn de kop in een zodanige positie houdt, dat het te discrimineren beeld ook werkelijk op het temporale retina gebied valt. Onderlinge verschillen tussen de dieren wat betreft deze "handigheid" in motorische strategie zou een verklaring kunnen zijn voor het feit dat er geen relatie aantoonbaar was tussen de laesiegrootte en de trainresultaten.

Zoals uit de figuren 15, 16 en 17 blijkt, waren de trainresultaten van de experimentele- en van de controlegroep niet significant verschillend. Dit betekent dat, zo er al sprake was van een reorganisatie van ipsilaterale corticale projecties, dan wel van contralaterale subcorticale projecties, deze functioneel gezien niet gunstiger is uitgevallen voor de dieren die in de prikkelrijke omgeving verbleven ten opzichte van de controle dieren.

We kunnen ons dan allereerst de vraag stellen of de dieren wel voldoende "training" hebben gehad met het rechter oog en de bijbehorende projectiegebieden. De dieren werden

namelijk niet gedwongen dit rechter oog ook werkelijk te gebruiken in de "prikkelrijke" omgeving, daar ze nog de beschikking hadden over het goede linker oog. Dat sluiting van het goede oog een gunstige invloed kan hebben op de prestaties met het andere oog blijkt bijvoorbeeld uit de onderzoeken van Van Hof-Van Duin (1977) en Sherman (1973). In deze onderzoeken werd het gezichtsveld bepaald van monoclair gedepriveerde ogen bij katten. In het onderzoek van Van Hof-Van Duin werd tegelijk met de opening van het gedepriveerde oog, in een aantal gevallen het goede oog blijvend gesloten. Sherman sloot dit oog echter alleen tijdens het testen. In dit laatste onderzoek bleek er een grotere uitval van het gezichtsveld te bestaan dan in het eerste onderzoek. Als mogelijke verklaring werd gegeven dat er wellicht een onderdrukking optreedt van visuele structuren aan de gedepriveerde zijde door de invloed van het opengebleven, goede oog. Deze onderdrukking zou wegvallen wanneer het goede oog gesloten blijft. Iets dergelijks vindt wellicht ook plaats in de situatie van de eenzijdige ablatie, waarin dan het goede, opengebleven oog de gelaedeerde zijde op de één of andere wijze onderdrukt.

Een volgend discussiepunt is het verblijf gedurende drie maanden in het prikkelrijke milieu exterieur. De vraag kan gesteld worden of deze periode wel voldoende lang is geweest om een functionele reorganisatie te hebben kunnen bewerkstelligen. Will e.a. (1975) vonden bij ratten echter al een gunstige invloed van de omgeving na een verblijf van 25 dagen in die omgeving. Met andere woorden, een periode van drie maanden lijkt ruim voldoende om een eventuele invloed hiervan te kunnen aantonen.

Als derde rijst de vraag in hoeverre de aard van de test-situatie zelf nog invloed heeft op de resultaten. Bland en Cooper (1970) vonden bij ratten met een bilaterale ablatie van de visuele cortex, die in verschillende omgevingen waren

opgegroeid, dat het al dan niet aanwezig zijn van testverschillen afhankelijk was van de gebruikte testmethoden. Ook Greenough e.a. (1976) noemen deze specificiteit tussen postoperatieve omgeving en testsituatie. Om deze reden zou het hier beschreven onderzoek mogelijk andere resultaten hebben opgeleverd indien andere testen waren gebruikt. Een zogenaamde "open field" testsituatie, zoals bijvoorbeeld door Ten Cate (1935) is beschreven, waarbij de dieren zowel postoperatief als tijdens het testen van reacties op visuele prikkels in een soort voliëre in de tuin verbleven, zou mogelijk geheel andere testresultaten te zien hebben gegeven en vormt een onderwerp van verdere studie.

Tenslotte moeten we bij vergelijking van onderzoekresultaten erop bedacht zijn dat verschillen in proefdiersoort een belangrijke oorzaak kunnen vormen voor het vinden van verschillende uitkomsten. Zo is bijvoorbeeld bekend dat wanneer katten tijdens de ontwikkeling een monoculaire lichtdeprivatie ondergaan dit het verdwijnen van de corticale binoculaire units tot gevolg heeft (Wiesel en Hubel, 1963; Chow en Stewart, 1972) terwijl dit bij het opgroeiende konijn niet het geval is (Van Sluyters en Stewart, 1974). Met andere woorden, het vinden van een gunstige invloed van postoperatieve stimulatie bij andere diersoorten dan het konijn, zoals bijvoorbeeld bij de rat gevonden is door Will e.a. (1975), betekent nog niet dat dit ook bij het konijn zo gevonden behoeft te worden.

ONTWIKKELING VAN HET ZENUWSTELSEL VAN HET KONIJN

De tweede vraag, die we ons in dit onderzoek stelden, luidde : "Heeft de leeftijd waarop een unilaterale ablatie van de occipitale hersenschors gemaakt wordt, invloed op de prestaties bij patroondiscriminatie?"

Voor dit tweede deel van het onderzoek wilden we de ablatie uitvoeren in een nog onrijp centraal zenuwstelsel. Daartoe was het allereerst van belang een literatuuronderzoek te verrichten met betrekking tot de postnatale ontwikkeling van het zenuwstelsel van het konijn. De nadruk werd hierbij gelegd op de ontwikkeling van het visuele systeem.

Wat betreft de meer algemene rijpingsaspecten (Harel e.a., 1972) geldt dat de snelste toename in het totale lichaamsgewicht rond de 33ste levensdag valt. De zogenaamde "groeispuurt" van de hersenen heeft reeds eerder plaats, namelijk in de periode vanaf 10 dagen voor de geboorte tot circa 5 dagen postnataal, waarna de groeisnelheid afneemt tot circa de 30ste levensdag. Het hersengewicht bedraagt dan circa 70% van het volwassen hersengewicht. Na de 30ste dag volgt een meer geleidelijke gewichtstoename tot het einde van de vierde levensmaand. De snelle toename van het hersengewicht gedurende de eerste maand loopt parallel

met de volume-toename der individuele neuronen, waarvan het aantal rond de geboorte al ongeveer zo groot is als bij het volwassen dier. Bij de snelle gewichtstoename speelt de vermeerdering van de oligodendroglia-cellen in deze periode ook een rol, evenals een geleidelijke toename van het neuropilium (bijvoorbeeld voor de visuele cortex is het percentage corticaal volume dat door het neuropilium in beslag wordt genomen bij de geboorte 84,0%, na twee weken circa 86,5% en op de volwassen leeftijd 89,5%; Vrensen e.a., 1977). Het myelinisatieproces speelt geen rol van betekenis bij de snelle gewichtstoename want dit proces komt pas goed op gang als de groeispurt al voorbij is, namelijk vanaf circa de tiende dag, doorlopend tot het einde van de derde maand. De concentraties van het cholesterol en van het cerebroside in de hersenen, als maat voor de myelinisatie, bereiken dan ongeveer de volwassen waarden (Harel, 1972). Ook in het elektro-encefalogram (E.E.G.) is een ontwikkelingsproces te onderkennen, hetgeen een idee geeft over de functionele rijping van de hersenschors. Schädé (1959) vond gedurende de eerste levensweek relatief hoog frequente oscillaties met lage amplitude, afgewisseld met onregelmatige golfbewegingen en stille perioden. Gedurende de tweede levensweek veranderde het E.E.G. over de gehele cortex : de frequentie nam af en de amplitude toe. Aan het begin van de derde week was het E.E.G. niet meer te onderscheiden van dat van een volwassen konijn.

Bepalen we ons verder tot de ontwikkeling van het visuele systeem dan zien we allereerst dat de ogen van het konijn zich openen rond de tiende levensdag. De media-troebeling verdwijnt in de hierop volgende week. De oogbol heeft rond dag 20 circa tweederde van de volwassen grootte bereikt en neemt verder geleidelijk in grootte toe tot het einde van de tweede maand (Noell, 1958). De histochemische differentiatie van de spiervezels van de uitwendige oogspieren (Schönfelder e.a., 1977) begint op de leeftijd van vier dagen en duurt tot dag 16. Alle histochemische kenmerken

van de volwassen oogspier zijn dan aanwezig. Echter de gemiddelde diameter van de spiervezels heeft zelfs op dag 50 de volwassen waarde nog niet helemaal bereikt.

Door McArdle e.a. (1977) werd gevonden dat de retina, die bij de geboorte histologisch immatuur is, een snelle rijping doormaakt gedurende de eerste drie levensweken. De celdifferentiatie vindt hierbij centrifugaal plaats, dat wil zeggen, de differentiatie begint bij de ganglioncellen en eindigt bij de fotoreceptoren rond dag 20. De ontwikkeling van de synapsen loopt tegengesteld. Met andere woorden, de ribbon-synapsen in de buitenste plexiforme laag (= de fotoreceptor synapsen) verschijnen het eerst (rond dag 6), gevolgd door de synapsen van de binnenste plexiforme laag (= de synapsen van de bipolaire cellen). Over de totale retina is er een snelle toename van de synapsdensiteit tussen dag 9 en dag 11, gevolgd door een meer geleidelijke toename tot circa dag 20. De retina is dan histologisch gezien geheel tot ontwikkeling gekomen. Gezien het feit dat de eerste synapsen in de binnenste plexiforme laag niet voor de achtste dag aanwezig zijn, zal stimulatie met licht vóór die tijd geen invloed kunnen hebben op de ganglion- en amacrine cellen. Dit is in overeenstemming met de resultaten van een elektro-fysiologisch onderzoek van de zich ontwikkelende konijneretina door Masland (1977). Hij nam inderdaad de eerste reacties van ganglioncellen op licht waar op dag 8, zij het nog zwak en snel adapterend. Er bleek overigens vanaf de eerste levensdag al wel een spontane activiteit van de ganglioncellen aantoonbaar te zijn : actiepotentialen met frequenties van 10-30 spikes per seconde gedurende 4-15 seconden, afgewisseld door stille intervallen van 1-6 minuten. Hoewel op dag 8 nog maar 9% van de ganglioncellen op licht reageerde nam dit percentage in de volgende twee dagen snel toe tot 60%. De actiepotentialen werden dan tevens sterker, adapteerden minder snel en het minimaal noodzakelijke interval tussen

twee prikkels (aanvankelijk 30-50 seconden) werd aanzienlijk kleiner. Aanvankelijk waren er twee typen receptieve velden te onderscheiden, beide van immatuur karakter, dat wil zeggen dat ze bij het volwassen dier niet als zodanig voorkomen. De ene soort had een groot response gebied, zonder antagonistische zone er omheen, terwijl bij de andere soort de omgeving wel het centrum kon inhiberen, doch in die omgeving zelf was geen activiteit op te wekken. Deze immature receptieve velden verdwenen geheel tussen de tiende en twintigste levensdag, terwijl tegelijkertijd de mature receptieve velden (concentrische en richtinggevoelige) tot ontwikkeling kwamen. Terwijl de eerste ganglioncellen dus op de achtste dag op lichtprikkels gaan reageren, werd de eerste reactie op licht van de retina als geheel al op de zesde dag gevonden in de vorm van een kleine cornea-negatieve potentiaal, de voorloper van de latere a-golf in het elektro-retinogram (E.R.G.). De gemiddelde amplitude (op dag 6: 20 μ V) verdrievoudigt zich in de volgende drie dagen. Op dag 10 ontstaan ook kleine cornea-positieve potentialen (de b-golf). In de weken hierna komt het E.R.G. verder tot ontwikkeling (Reuter, 1976; Legein, 1969) met latentie- en amplitude veranderingen van zowel a- als b-golf. Aan het einde van de eerste maand ziet het E.R.G. er uit als dat van een volwassen konijn, hoewel de a-golf zijn maximale amplitude bereikt met circa 40 dagen en de amplitude van de b-golf nog later zijn maximum bereikt.

Tot zover de ontwikkeling van het oog zelf. De nervus opticus ondergaat tussen de zesde dag en het einde van de eerste maand een lengte verdubbeling. Vervolgens zet de groei zich in een langzamer tempo voort tot de volwassen lengte bereikt wordt op de leeftijd van drie maanden. Hendrickson en Cowan (1971) onderzochten de veranderingen in de snelheid van het axoplasma transport in de nervus en tractus opticus tijdens de ontwikkeling. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen een zich snel voortbewegende

fractie (circa 220 mm. per dag bij het volwassen konijn) en een langzaam bewegende fractie (2 mm. per dag bij het volwassen konijn). Voor beide fracties gold dat de vierde levensweek een belangrijke periode is : de langzame fractie nam dan namelijk in voortbewegingssnelheid af van de oorspronkelijke 5 naar 2 mm. per dag, terwijl de snelle fractie dan juist een flinke toename in bewegingssnelheid vertoonde (6e dag 120 mm./dag, einde derde week 150 mm./dag en eind vierde week 200 mm./dag). Aan het eind van de vierde week zijn vrijwel volwassen waarden bereikt voor het axoplasma transport.

De volgende structuur die we bij de prikkelgeleiding in het visuele systeem tegenkomen is het corpus geniculatum laterale dorsale. De postnatale ontwikkeling hiervan werd onderzocht door Rapisardi e.a. (1975). Deze onderzoekers vonden de eerste reacties van enkelvoudige neuronen ("single units") op elektrische prikkeling van de nervus opticus reeds op dag 2 (de vroegst door hen onderzochte leeftijd), zij het nog erg immatuur, met actiepotentialen van lange duur, met lange latentietijden en snel adapterend. De eerste reactie van afzonderlijk "aangeprikte" neuronen op perifere lichtstimulatie werd aangetoond op dag 6. Op deze leeftijd reageerde circa 29% van de onderzochte neuronen op de lichtprikkeling, terwijl dit op dag 11 al bijna 100% was. De neuronen die op dag 6 al reageerden, hadden alle nog ondefinieerbare receptieve velden. Op dag 8 echter waren reeds drie van de vier volwassen typen receptieve velden aantoonbaar (de concentrische, uniforme en bewegingsgevoelige receptieve velden), naast de nog aanwezige ondefinieerbare velden. Deze laatste waren na dag 18 geheel verdwenen. De uniforme en bewegingsgevoelige typen bereikten al volwassen aantallen op dag 11 à 12, terwijl het percentage neuronen met concentrische receptieve velden bleef stijgen tot circa dag 20. Het vierde type neuronen (met richtingsgevoelige receptieve velden) was voor het eerst rond dag 11

te vinden in een, vrijwel direct, volwassen percentage.

De ontwikkeling van een andere structuur van het visuele systeem, namelijk de colliculus superior, werd onderzocht door Spear e.a. (1972). Elektrische stimulatie van de nervus opticus gaf ook in de colliculus superior al op de vroegste onderzoekdag (de tweede dag postnataal) reacties te zien. Deze reacties waren, evenals dat het geval was in het corpus geniculatum laterale, nog immatuur met lange latentietijden, lange duur van de actiepotentialen en snelle adaptatie. Eveneens als in het corpus geniculatum laterale werd de eerste reactie op lichtstimulatie via de ogen op de zesde levensdag waargenomen. Zowel in de vorm van reacties van afzonderlijke neuronen als in de vorm van veldpotentialen. Op dag 8 waren deze beide reacties bij alle onderzochte dieren aantoonbaar. Van dag 6 tot circa dag 10 trad er een snelle toename op van het aantal reagerende neuronen per dier. Van de 6 typen receptieve velden die bij het volwassen konijn voor de colliculus-neuronen gevonden zijn, waren er al 3 op dag 6 aanwezig (concentrische, uniforme en ondefinieerbare receptieve velden). Op dag 9 waren ook de andere 3 typen aanwezig (bewegingsgevoelige, richtingsgevoelige en hypercomplexe receptieve velden). Dit betekent dat alle receptieve velden zoals die in de colliculus superior van het volwassen konijn voorkomen, reeds aanwezig zijn in het jonge dier vóór het moment van oogopening.

Als laatste komen we dan bij de ontwikkeling van de visuele cortex. Vrensen e.a. (1977) vonden dat de dikte van de visuele cortex bij de geboorte 67% van de volwassen dikte bedroeg, terwijl deze op de 10e dag 96% was. De dichtheid der neuronen in de visuele cortex nam geleidelijk af gedurende de eerste levensmaand, terwijl het neuronvolume verdrie- of verviervoudigde in deze periode. Deze volume-toename berustte enerzijds op een toename van het celkernvolume (11 μm op dag 0 en 15 μm op dag 27) en anderzijds op

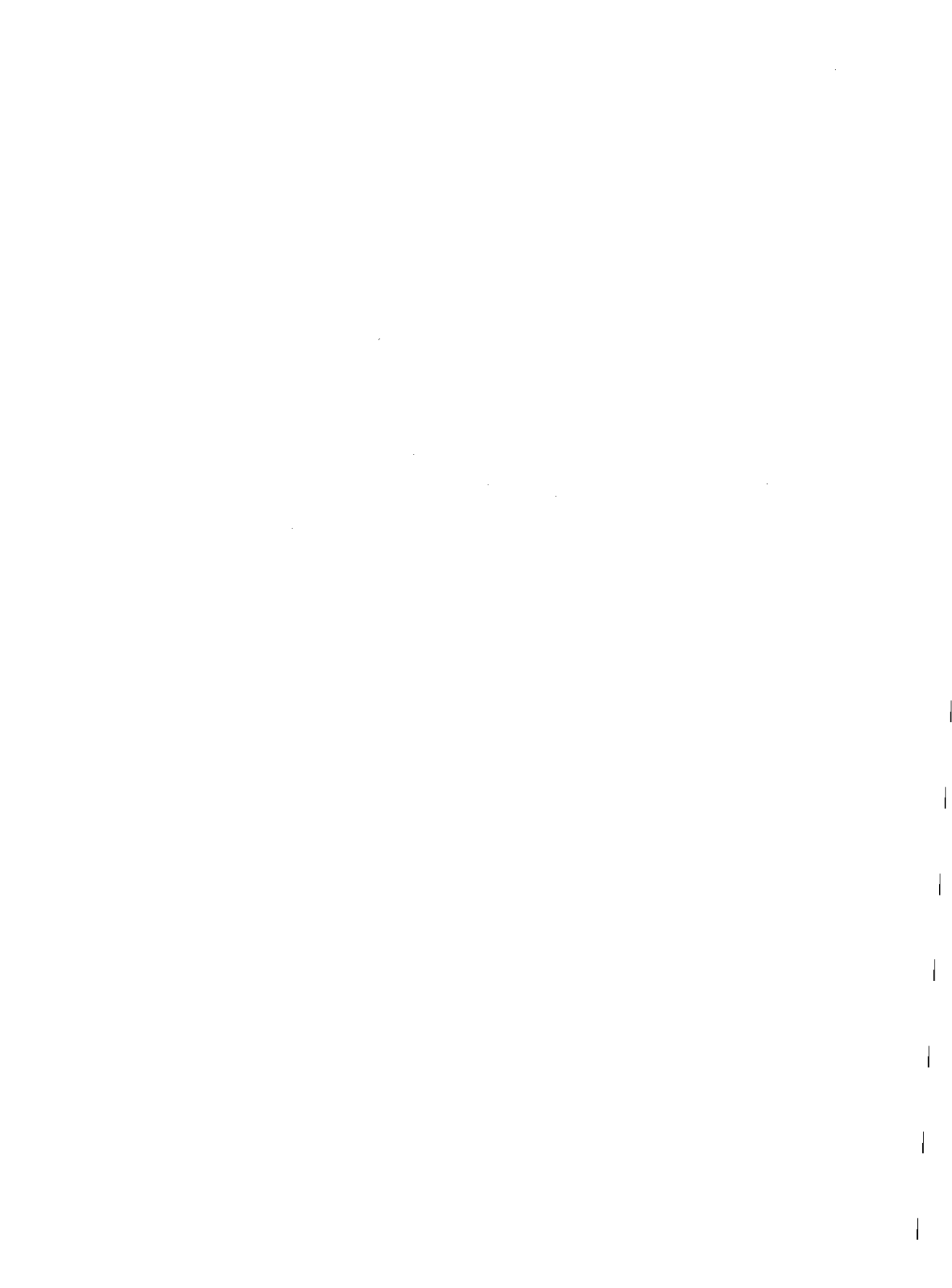
een sterke toename van het cytoplasmavolume. De verhouding kernvolume/cytoplasmavolume is als een maat voor de rijpingsgraad van de neuronen te beschouwen. Deze verhouding werd snel kleiner gedurende de eerste tien levensdagen, dat wil zeggen dat de neuronen in die periode een snelle rijping doormaken. De synapsdichtheid in de visuele cortex nam toe gedurende de eerste maand, met de grootste toename tussen dag 10 en 17. De fijnere structuren binnen de afzonderlijke synapsen maakten een rijpingsproces door gedurende deze eerste maand (De Groot en Vrensens, 1978). Elektrofysiologisch (Mathers e.a., 1974) bleek dat de neuronen in de visuele cortex weinig spontane activiteit vertoonden onder de leeftijd van vijf dagen. Evenals in de retina, het corpus geniculatum laterale en de colliculus superior was vanaf de eerste onderzoeksdag (=3e dag) een reactie van corticale neuronen op elektrische stimulatie van de nervus opticus waar te nemen. Wederom immatuur van aard met langdurige actiepotentialen, lange latentietijden en snelle adaptatie. Tussen dag 10 en 18 trad er een rijpingsproces op voor de op deze wijze opgewekte potentialen. De eerste reacties op lichtstimulatie via het oog werden waargenomen op de 8e dag : zowel veldpotentialen als reacties van afzonderlijke cellen. Dit is dus twee dagen later dan in het corpus geniculatum laterale en de colliculus superior. Latentietijden en duur van de actiepotentialen namen in de volgende tien dagen af tot volwassen waarden. Op dag 9 kon bij alle dieren tenminste één op licht reagerend neuron worden gevonden. Het totale aantal op licht reagerende neuronen bereikte op dag 11 het volwassen aantal. Echter op dag 18 waren pas alle typen receptieve velden zoals die bij het volwassen dier voorkomen aanwezig en de volwassen percentages voor de afzonderlijke typen werden tussen dag 21 en 25 bereikt. Dit betekent dat er tussen de 11e en de 21e dag nog verschuivingen tussen de groepen onderling plaatsvinden. In de volwassen visuele cortex zijn 7 typen receptieve velden aanwezig, onder te verdelen in 2 groepen plus

nog een groep met ondefinieerbare receptieve velden (Grobstein e.a., 1973; Mathers e.a., 1974). De eerste groep, bestaande uit drie zogenaamde symmetrische receptieve velden (concentrische, uniforme en bewegingsgevoelige) is aanwezig op het moment van de oogopening en bereikt binnen enkele dagen al volwassen percentages. De tweede groep, bestaande uit vier zogenaamde asymmetrische receptieve velden (richtingsgevoelige, eenvoudige, complexe en orientatie- en richtingsgevoelige) verschijnt rond dag 15 en volwassen aantallen worden bereikt rond dag 20. De ondefinieerbare receptieve velden bereiken hun maximale percentage tussen dag 9 en 12 en nemen geleidelijk af tot dag 20. Het lijkt hiermee waarschijnlijk dat er in de periode van dag 11 tot dag 20 een verschuiving optreedt tussen de groep met ondefinieerbare receptieve velden en de groep met de asymmetrische receptieve velden.

Choudhury (1978) tenslotte, onderzocht de representatie van het gezichtsveld op de visuele cortex gedurende de ontwikkeling van het konijn. De eerste representatie van het gezichtsveld bleek aanwezig rond dag 10. Het ging hier om de projectie van het meest nasale deel van het gezichtsveld ($\pm 25^\circ$) op een klein corticaal gebied dat in het antero-laterale deel van de latere volwassen gezichtsveldrepresentatie lag. Reeds op deze leeftijd was er een organisatie aan te tonen binnen dit corticale projectie gebied in de visuele area's I en II, waarbij de binoculaire response (dat wil zeggen de reacties op stimulatie van het ipsilaterale oog) in area I gelokaliseerd was. Op dag 12 à 13 was de uitbreiding van de gezichtsveldprojectie zodanig geworden dat de naso-temporale ligging ervan al herkenbaar werd. Slechts de nasale helft van het gezichtsveld werd nog maar geprojecteerd. Het projectiegebied had zich uitgebreid tot de volwassen begrenzingen op dag 16 à 17. Het nasale deel van het gezichtsveld werd nu geprojecteerd op het (grote) laterale deel van de visuele cortex, het onderste deel van

het gezichtsveld werd op het anteriore deel van de visuele cortex geprojecteerd en het temporale deel van het gezichtsveld op het (smalle) mediale deel.

Samenvattend kunnen we vaststellen dat elektrische stimulatie van de nervus opticus reacties teweeg brengt in het corpus geniculatum laterale, in de colliculus superior en in de visuele cortex op de eerste onderzoeksdagen (variërend van dag 1 tot dag 3 postnataal). Deze reacties werden echter in alle gevallen gekenschetst als immatuur. In de aangehaalde onderzoeken bleek dat de rijpingsprocessen op zijn vroegst vanaf dag 6 een aanvang namen, om dan veelal door te lopen tot in de derde of vierde levensweek. Hiermee kon dan de vraag beantwoord worden wanneer de hersenbeschadiging aangebracht diende te worden. Dit moest gebeuren vóór de zesde levensdag omdat we dan een zenuwstelsel zouden aantreffen dat nog een uitgebreide ontwikkeling had door te maken. Om aan de veilige kant te blijven, werd besloten de operaties uit te voeren op de derde en vierde levensdag van de dieren.



O N T W I K K E L I N G V A N D E
M O T O R I E K V A N H E T K O N I J N

INLEIDING

Tijdens de bestudering van de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel werd onze interesse gewekt voor de ontwikkeling van de motoriek van het konijn. Enkele bevindingen uit de literatuur hieromtrent worden in dit hoofdstuk aangehaald, gevolgd door de beschrijving van een eigen onderzoek in deze richting.

Strikt genomen staat dit hoofdstuk dus enigszins naast het onderwerp van dit proefschrift.

Franson en Hildebrand (1975) voerden een licht- en elektronenmicroscopisch onderzoek uit naar het myelinisatieproces van de pyramidebaanvezels. De eerste gemyeliniseerde vezels werden elektronenmicroscopisch waargenomen op de vijfde dag postnataal. Lichtmicroscopisch lag dit tijdstip enkele dagen later. In een elektrofysiologisch onderzoek van de zich ontwikkelende pyramidebaan (Conway e.a., 1969) werd gevonden dat de geleidingstijden in de pyramidebaanvezels snel afnamen van de geboorte tot dag 16. Daarna was er sprake van een langzame, geleidelijke afname tot de volwassen waarden. Uit deze twee onderzoeken bleek dat het begin van het myelinisatieproces en het begin van de snelle afname van de geleidingstijden niet samenvielen. Met andere woorden : de myelinisatie van de zenuwvezels in de pyramide-

baan kon geen verklaring vormen voor de snelle geleidings-
tijdvermindering van deze vezels. Het leek waarschijnlijker
dat deze veroorzaakt werd door de door Franson en Hildebrand
(1975) gevonden snelle toename van de diameter van de nog
ongemyeliniseerde zenuwvezels, gedurende de eerste dagen
na de geboorte. De myelinisatie van de vezels zou dan de
verdere, langzame afname van de geleidingstijden veroorzaken.
Een aanwijzing hiervoor was gelegen in het feit dat de dia-
meter van de dikste gemyeliniseerde vezels tussen dag 5 en
dag 16 zich circa 4 maal vergroot (Franson en Hildebrand,
1975), terwijl tegelijkertijd de gemiddelde latentietijd
zich 4 maal verkleint (Conway e.a., 1969), waarmee dus een
verband lijkt te bestaan tussen de myelinisatie en de afname
van de geleidingstijd. Na dag 16 veranderden de latentie-
tijden in de pyramidebaanvezels niet meer noemenswaardig
(Conway e.a., 1969), hetgeen overeenkwam met het feit dat de
groeisnelheid van de gemyeliniseerde vezels dan nog slechts
zeer langzaam was (grootste diameter is $\pm 3\mu$ op dag 16
en $3-3,5\mu$ op dag 30) (Franson en Hildebrand, 1975). Toch ble-
ken de vezels aan het einde van de eerste maand nog niet in
staat tot het volgen van frequente repetitieve prikkeling.
Dit was wel mogelijk aan het einde van de tweede maand
(grootste vezeldiameter $3,5-4,5\mu$). De vezels waren elektro-
fysiologisch gezien dan volwassen; echter de vezeldiameters
hadden hun uiteindelijke waarden nog niet bereikt (grootste
vezeldiameter op volwassen leeftijd $3,5-5\mu$).

Vervolgens richtten we ons op de ontwikkeling van de motoire
cortex, waarbij bleek dat al op de eerste postnatale dag
door middel van elektrische prikkeling van de pyramidebaan,
retrograad een corticale potentiaal was op te wekken
(Conway e.a., 1969). Hierbij waren echter de latentietijden
nog zeer lang (gemiddeld 30 msec., tegen 2-3 msec. in het
volwassen konijn) evenals de duur van de golf toppen. Boven-
dien was er een onvermogen tot het volgen van frequente

repetitieve prikkels. Gedurende de eerste maand voltrok zich een rijpingsproces, zodat deze antidroom opgewekte corticale potentiaal rond de 30e dag een volwassen beeld vertoonde. Van de afzonderlijke corticale, pyramidale neuronen (de pyramidale units) kon ook vanaf de geboorte via elektrische, antidrome stimulatie van de pyramidebaan, activiteit worden afgeleid, zij het dat deze reacties eveneens van immature aard waren. Echter vóór de tiende dag kon in deze corticale motoire neuronen geen spontane activiteit worden aangetoond en evenmin waren ze gedurende deze eerste tien dagen te activeren via elektrische of mechanische perifere prikkeling. Dit tijdsverschil tussen het aanwezig zijn van reacties op directe antidrome stimulatie en op perifere stimulatie pleitte ervoor dat de synapsen zich rond de tiende dag ontwikkelen. Deze zienswijze werd ondersteund door de bevindingen van Vrensen e.a. (1977) die een elektronenmicroscopische studie uitvoerden naar de ontwikkeling van de motoire cortex. De dichtheid van de synapsen in de motoire cortex nam zeer snel toe tussen dag 10 en 27, evenals het aantal synapsen per neuron. Wat betreft andere ontwikkelingsaspecten van de motoire cortex vonden deze onderzoekers dat de cortexdikte bij de geboorte 67% van de volwassen dikte bedroeg, tegen 93% op dag 10. De celdichtheid van de motoire cellen daalde vanaf de geboorte tot dag 27 en ook (in mindere mate) daalde het neuronvolume per volume eenheid cortex. Het volume der individuele neuronen verdriedvoudigde echter vanaf de geboorte tot dag 27, hetgeen voor rekening kwam van de toename van zowel kernvolume als cytoplasmavolume. De verhouding kernvolume-cytoplasmavolume, die als een maat voor de rijpingsgraad van de neuronen kon worden beschouwd, en in de visuele cortex sterk afnam gedurende de eerste tien dagen, veranderde in de motoire cortex nauwelijks na de geboorte. Met andere woorden : de neuronen van de motoire cortex waren bij de geboorte al in een verder ontwikkelingsstadium dan de neuronen van de visuele cortex.

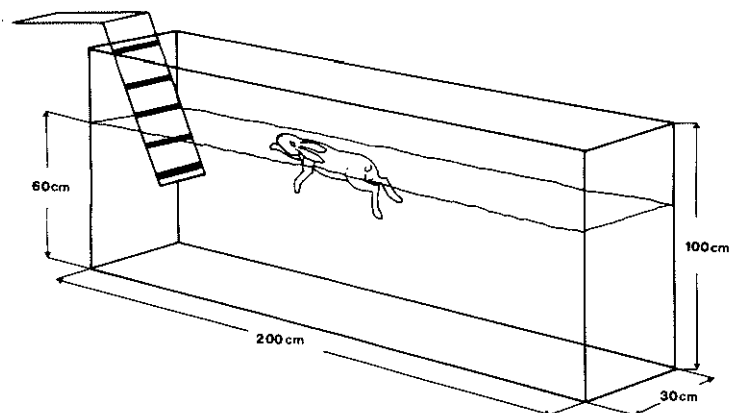
Gedragsonderzoek van de motorische ontwikkeling was een volgend onderwerp van studie. Het bleek echter dat de ontwikkeling van de omkeerreflex bij een vrije val in rugligging het vrijwel enig onderzochte aspect hiervan was (Schönfelder en Schwartze, 1970; Schönfelder, 1978). Een volwassen konijn dat men vrij liet vallen met als uitgangspositie de rugligging, draaide - als de valhoogte voldoende groot was - zich altijd zodanig tijdens de val om, dat het op vier poten neerkwam. Hierbij werd de draaiing ingezet door de kop, waarna, na een zekere latentie, de schouder- en bekkengordel volgden. Deze beide laatste draaiden in het algemeen eerst te ver door om vervolgens weer terug te draaien. In het onderzoek van Schönfelder (1978) werd de valhoogte gestandaardiseerd op 100 cm. Konijnen jonger dan 3 dagen vertoonden geen pogingen tot draaien. Op dag 5 maakte de kop een draaiing van circa 80° . Met het toenemen van de leeftijd draaide de kop verder door totdat op dag 10 de totale draaiing van 180° werd gemaakt. In de daarop volgende zes dagen nam de voor de draaiing benodigde tijdsduur af totdat de volwassen waarde op dag 16 bereikt werd (470 msec. op dag 10; 350 msec. op dag 16). De schoudergordel vertoonde op dag 5 vrijwel geen draaiing. Deze kwam tot ontwikkeling in de volgende 11 dagen, totdat op de 16e dag de draaiing van de schoudergordel het volwassen beeld vertoonde. Uit dit onderzoek zagen we dat de ontwikkeling van de omkeerreflex zich afspeelde tussen dag 5 en 16 met een zeer snelle rijping tussen dag 7 en 11. Dit was duidelijk in overeenstemming met de morfologische en elektrofysiologische ontwikkelingsaspecten van de centrale motoire structuren.

Gezien het feit dat zo weinig onderzoek naar de ontwikkeling van het motorisch gedrag van het konijn in de literatuur te vinden was, leek het interessant op dit gebied zelf nog iets te doen. De ontwikkeling van het lopen en springen van een konijn is echter moeilijk te onderzoeken, daar konijnen in een hen onbekende situatie vaak totaal verstarren. Een der-

gelijke reactie zou nog versterkt worden bij gebruik van een filmcamera en filmlampen. Een aspect van de motoriek waarvoor deze moeilijkheden niet gelden, is dat van het zwemgedrag.

UITVOERING

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een perspex waterbak van 200x30x60 cm (fig. 18), gevuld met water van circa 30° C.



figuur 18
Perspex zwembak.

De zwemmende dieren werden gefilmd met een super-8 filmcamera. Aan de hand van deze films konden de gedragingen van de dieren in het water bestudeerd worden, om naderhand in een schema verwerkt te worden: hiertoe werd dan speciaal gelet op de afzonderlijke bewegingen van de voorpoten en van de achterpoten en op de coördinatie tussen beide bewegingen. Ook de stand van kop en rug en de verplaatsing van het dier in het water werden geregistreerd.

RESULTATEN

Allereerst werd het zwemgedrag van zes volwassen konijnen bestudeerd. De resultaten hiervan waren als volgt (fig. 19):

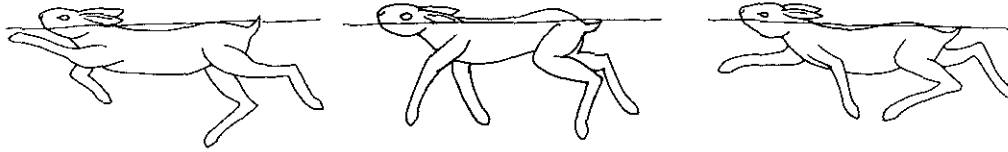
- voorpoten alternerende flexie-extensie beweging met meedoen van zowel elleboog- als schoudergewricht.
- achterpoten eveneens alternerende flexie-extensie beweging.
- coördinatie de voor- en achterpoten bewegen in het algemeen elk in een eigen ritme.
- kop horizontaal op het water met de neus juist boven het oppervlak.
- rug in het algemeen gestrekt, juist onder het wateroppervlak.
- verplaatsing kortste weg van de startplaats naar de loopplank aan het einde van de tank.

Het zwemgedrag van het volwassen konijn is vergelijkbaar met dat van hond en kat, niet met dat van de rat. Deze laatste houdt namelijk de voorpoten gestrekt voor zich uit.

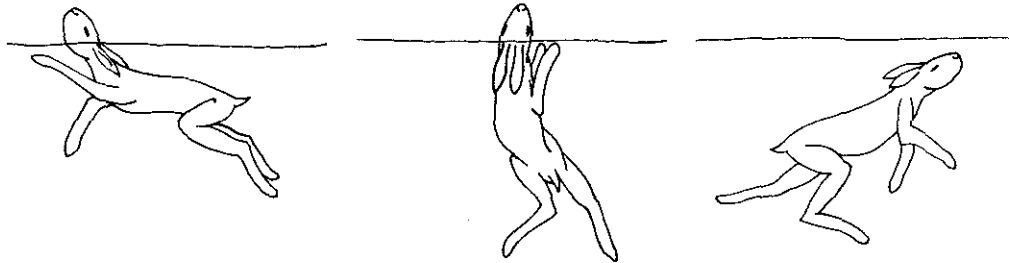
Voor het onderzoek naar de zwemontwikkeling werden zes konijnen vervolgd vanaf de tweede levensdag tot de zestigste dag. Deze dieren zwommen 2 à 3 keer per week onder de boven beschreven omstandigheden. Dit leverde de volgende resultaten op: (die eveneens zijn weergegeven in de figuren 20 en 21)

dag 2 - 8 postnataal :

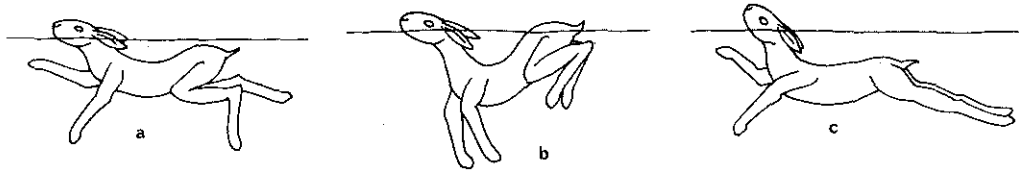
- voorpoten snelle, alternerende, op en neer gaande beweging, voornamelijk vanuit de schouders. Deze beweging is vergelijkbaar met de masserende beweging die het jong maakt tijdens het drinken aan de tepel.
- achterpoten veelal trappende bewegingen, die onregelmatig en ineffectief zijn, en veel langzamer dan de bewegingen van de voorpoten.
- kop en rug het achterlichaam zakt na enige seconden naar beneden, zodat het dier in een schuine stand in het water komt. Tenslotte zakt het dier geheel weg onder het oppervlak.



figuur 19. Momentopnamen van het zwempatroon van een konijn ouder dan 15 dagen.
Voor verdere verklaring zie tekst.



figuur 20. Momentopnamen van het zwempatroon van een konijn van 2-8 dagen.
Voor verdere verklaring zie tekst.



figuur 21. Momentopnamen van het zwempatroon van een konijn van 8-15 dagen.
Voor verdere verklaring zie tekst.

- verplaatsing in het algemeen geen, hooguit enkele ronddraaiende bewegingen.

dag 8 - 15 postnataal :

In deze periode zagen we het zwempatroon snel veranderen :

- voorpoten deze maken als eerste de snelle ontwikkeling door naar de bewegingen van het volwassen konijn.
- achterpoten hier zien we in deze periode twee mogelijkheden :
 - a. een directe overgang naar de alternerende flexie-extensie beweging zoals bij het volwassen konijn(fig.21a)
 - b. een tussenstadium, waarin de achterpoten een galopbeweging maken, welke gepaard gaat met sterke kromming van de rug (fig.21b), waarna de poten met kracht naar achteren worden geduwd (fig.21c).Een aantal dieren wisselden deze beweging af met de alternerende flexie-extensiebeweging.
- kop deze komt steeds meer horizontaal op het water.
- rug met de toename van de effectiviteit van de bewegingen van de achterpoten (uitgezonderd de situatie van fig. 21b), komt de rug steeds meer horizontaal onder het wateroppervlak.
- verplaatsing aanvankelijk veelal cirkels of een bochtige weg, welke geleidelijk een rechte baan wordt.

CONCLUSIE

Samenvattend kunnen we zeggen dat de zwemmotoriek zich ontwikkelt gedurende de tweede levensweek en dat het zwempatroon daarna niet meer afwijkt van dat van een volwassen konijn. De zwemmotoriek doorloopt hiermee dus eenzelfde ontwikkelingsschema als de omkeerreflex, hoewel hierbij vermeld dient te worden dat het onduidelijk is via welke hersenstructuren deze beide motorische processen verlopen.

Zeker is echter dat, zoals we ook hebben getest, volwassen konijnen enkele uren na het verwijderen van de cortex cerebri normaal zwemmen. Met andere woorden : het zwemmen verloopt blijkbaar via subcorticale structuren.

E X P E R I M E N T 2

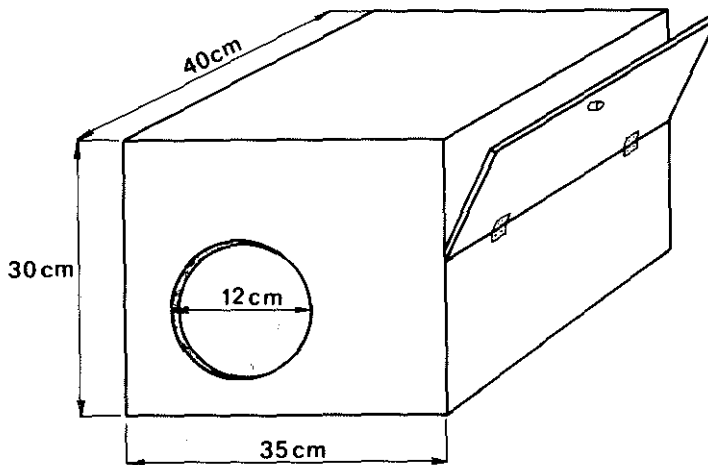
INLEIDING

Dit tweede experiment werd, zoals eerder besproken, opgezet om te onderzoeken of de leeftijd waarop een unilaterale ablatie van de occipitale hersenschors wordt aangebracht, invloed heeft op de prestaties bij het discrimineren van patronen. In hoofdstuk IV werd uiteengezet dat, om er zeker van te zijn dat het centrale zenuwstelsel van het konijn nog immatuur is, de ablaties gemaakt dienden te worden op de derde of vierde levensdag.

UITVOERING

Vijfentwintig voedsters en drie rammen, alle Hollandertjes, werden gebruikt voor het fokken van de jonge dieren. Het tijdstip van dekken van de voedsters was geen probleem, aangezien de ovulatie onder invloed staat van de coïtus (Ross e.a., 1963). De duur van de dracht bij dit ras bedraagt circa dertig dagen, gedurende welke tijd de gedekte voedsters in dubbele laboratoriumkooien (100x50x35 cm.) verbleven. Enkele dagen voor de verwachte datum waarop de voedsters hun jongen zouden werpen, kregen de dieren zogenaamde nestkastjes in hun kooien. Dit waren multiplex kastjes (40x35x30 cm.) met een ronde opening (diameter 12 cm.)

waar de voedster juist doorheen kon, en voorzien van een klep om het nest te kunnen inspecteren (fig. 22).



figuur 22

Nestkastjes waarin de voedsters hun jongen grootbrachten. De kastjes werden geplaatst in dubbele laboratoriumkooien (vloeroppervlak 50x100 cm.), en waren voorzien van een ronde ingangsoening en een klep waardoor de nesten geïnspecteerd konden worden.

De kastjes werden voorzien van zaagsel en wat hooi, waarmee de voedster tegen het eind van de dracht een nest maakte, aangevuld met eigen haar. Het haar van de voedster gaat dan namelijk gedurende een korte periode loszitten, vermoedelijk onder hormonale invloed (Zarrow e.a., 1962), zodat het dier zichzelf gemakkelijk kan "plukken". Het moederlijk gedrag in de vorm van bouw en verzorging van het nest, verzorging en bescherming van de jongen is volgens Ross e.a. (1963) sterk rasgebonden, maar ook endocriene invloeden en ervaring spelen een belangrijke rol. In het algemeen vertoonden de in

dit onderzoek gebruikte voedsters een goed moederlijk gedrag. (Slechts een enkele voedster verzorgde het nest niet goed of verwaarloosde één of meer jongen). Inspectie van het nest en het weghalen van jongen was soms moeilijk wegens de heftige verdediging van het nest door het moederdier. In die gevallen werd de voedster dan tijdelijk gescheiden van haar nest door middel van het in de kooi schuiven van een metalen plaat. Opvallend was dat er weinig kannibalisme voorkwam sinds de nestkastjes werden ingevoerd bij het fokken. Echter als een jong per ongeluk op het rooster buiten het kastje terecht kwam, werd het niet teruggebracht in het nest door de moeder, maar in het algemeen doodgebeten. De worpen varieerden van 3-6 jongen met enkele uitzonderingen naar boven en naar beneden. In de grotere nesten kwamen de kleinste jongen in het algemeen niet aan hun trekken en stierven. Een methode die wel met succes werd toegepast was het overzetten van jongen uit grotere nesten naar kleinere, indien nesten van diverse grootte, maar van dezelfde leeftijd, aanwezig waren. Om de jongen herkenbaar te houden werden ze aan de oren gemerkt met verschillende kleuren watervaste viltstiften. Op oudere leeftijd werd dit vervangen door de normale geperforeerde oornummers. Alle jongen werden dagelijks gewogen. Pre-operatief gebeurde dit om de in groei achterblijvende jongen te kunnen uitsluiten van de operatie. Een voorstudie had namelijk geleerd dat deze dieren een unilaterale ablatie van de occipitale cortex meestal niet overleefden. Post-operatief werden de dieren gewogen om achterblijvers te kunnen bijvoeden.

Als minimum gewicht voor de operatie werd aangehouden dat het dier 60 gram moest wegen op de dag van operatie. Per nest werden de jongen over twee dagen verdeeld geopereerd (dag 3 en dag 4), teneinde te voorkomen dat het moederdier tijdelijk al haar jongen kwijt zou zijn. De operatiemethode werd reeds eerder besproken (hoofdstuk II, Methodiek).

Direct na de operatie werd elk dier in een perspex bakje (17x11x12 cm.) in een incubator met luchtventilatie gezet, waarin de temperatuur 35° C bedroeg. Dit werd gedaan om de dieren rustig van hun narcose te laten bijkomen, aangezien ze de eerste uren na de narcose weinig verweer zouden hebben tegen eventuele agressie van de moeder. Een bijkomend voordeel was dat de bloedlucht en de penetrante etherlucht die het konijntje bij zich droeg al wat was verminderd bij terugplaatsing in het nest. De jongen verbleven 4-6 uur in de incubator, waardoor zij weliswaar waren verstoken van voeding en van moederlijke zorg en warmte, doch dit is nauwelijks afwijkend van de normale situatie. Zarrow e.a. (1965) beschreven namelijk een onderzoek, waarin voedsters slechts één- of tweemaal per etmaal of voortdurend vrije toegang tot hun jongen hadden. In alle gevallen bleek dat de jongen toch maar eens in de 24 uur te drinken kregen en verzorgd werden gedurende enkele minuten. De groeicurven voor de drie groepen waren identiek. Deze éénmalige verzorging is mogelijk omdat de jongen een reservoir-maag hebben, zodat er toch voortdurend toevloed van voedsel naar de darmen is. Bovendien zijn de jonge konijnen ruim voorzien van bruinvetweefsel, wat hen in staat stelt het gebrek aan moederlijke warmte te overleven (Widdowson, 1974).

Voordat de jongen teruggezet werden in de nesten kregen ze één voeding. Dit gebeurde enerzijds om te testen of de dieren al levendig genoeg waren - indien dit niet het geval was, bleven ze ook de nacht over in de incubator -, anderzijds om de jongen op deze wijze welgevoed naar het nest te laten terug gaan, zodat ze de eerste uren rustig zouden slapen en geen agressief gedrag van de moeder zouden opwekken. De kunstmatige voeding werd aanvankelijk als volgt gegeven: het moederkonijn werd op de rug gelegd, waarbij het stevig in het nekvel werd vastgehouden; het jong werd dan op de buik gezet in de buurt van één van de tepels. Het probleem hierbij was dat het lang kon duren eer het jong genoeg te

drinken had gehad (normaal drinkt een jong van deze leeftijd 5-10 ml. moedermelk per dag). Helemaal moeilijk werd het indien meerdere jongen uit één nest geopereerd waren. Het was dan ook een hele verbetering toen we in de loop van het onderzoek de beschikking kregen over een beproefde kunstmelk samenstelling voor konijnen, welke per fles gegeven kon worden. Deze voeding bestond uit een mengsel van 15 g. S.M.A. (S-26) en 5 g. Casilan per 100 ml. water, hetgeen de samenstelling van konijnmoedermelk¹ redelijk benaderde (Widdowson, 1974). S.M.A.² is een baby-poedermelkproduct van "Wyeth" (Wyeth Laboratoria N.V., Amsterdam) op basis van afgeroomde melk, melksuiker en melkvreemd vet. Casilan³ is een product met veel melk-eiwitten van "Glaxo-Farley Foods Ltd." (Plymouth, Engeland). In plaats van Casilan gebruikten we ook wel het eiwitrijke Protifar van Nutricia (60% eiwit). De voeding werd toegediend door middel van flesjes met spenen, welke speciaal voor dit doel in de handel zijn (Catac, Foster Feeding Bottle, 1 Newnhamstreet, Bedford, Engeland).

De dieren werden verdeeld in 3 groepen, die onder verschillende condities opgroeiden. De verdeling van de dieren over de drie groepen gebeurde om praktische redenen vaak per nest. Het is daardoor denkbaar dat genetische factoren een rol mee zouden kunnen spelen in de latere testresultaten. Daarentegen was het aantal konijnen zo groot dat dit risico minimaal leek te zijn.

¹ eiwit 130 g/l; vet 150 g/l, voornamelijk korte-keten vetzuren; koolhydraten 20 g/l; Ca 125 mmol/l; P 110 mmol/l.

² vet 28,0%; eiwitten 12,0%; koolhydraten 56,0%; mineralen 2,0%; vocht 2,5%; vitaminen; 505 cal. per 100 g droge stof.

³ eiwit 90,0%; vet 1,8%; vocht 4,0%; mineraalzouten 3,8%; glycerol mono-oleaat 0,4%.

Groep A groeide op in een prikkelrijke omgeving. Deze was dezelfde als die gebruikt werd bij het eerste experiment (fig. 10). Groep A bevatte oorspronkelijk 20 dieren die een linkszijdige ablatie van de occipitale cortex ondergingen en 23 niet-geopereerde dieren. Gedurende de eerste drie levensweken verbleven al deze dieren in de eerder beschreven nestkastjes in de kooien. De daarop volgende drie weken verbleven de dieren overdag in de prikkelrijke omgeving zonder de moederdieren en werden ze voor de nacht teruggebracht in de nesten. Vanaf de zesde week (dit is de leeftijd waarop konijnen gespeend kunnen worden) verbleven de dieren continu in de prikkelrijke omgeving gedurende de volgende drie maanden.

Groep B groeide op in een prikkelarme omgeving. Dat wil zeggen dat elk dier afzonderlijk werd ondergebracht in een melkwitte, licht doorlatende, stapelbare plastic bak van 50x30x25 cm. In elke bak waren een waterfles en een voerbakje aanwezig. Ook de dieren van deze groep verbleven de eerste drie weken in de nesten, daarna drie weken overdag solitair in de plastic bakken en alleen 's nachts bij de moederdieren in de nesten, en tenslotte drie maanden voortdurend in de bakken. Groep B bevatte oorspronkelijk 26 geopereerde en 26 niet-geopereerde dieren.

Groep C bestond uit dieren die in totale duisternis verbleven. Enkele dagen voor de oogopening, die rond de tiende dag plaatsvindt, werden de dieren uit deze groep met de volledige nesten in een donker dierenverblijf geplaatst. De nesten bleven compleet tot en met de zesde week, waarna de moederdieren werden weggehaald. Eén week later werden de nesten gesplitst en nog een week later werd elk dier afzonderlijk in een kooi gezet, hetgeen zo bleef tot de leeftijd van 4½ maand. De gehele verzorging der dieren gebeurde in totale duisternis en ook de controle geschiedde op de tast. Bij twijfel over de gezondheid van een konijn werd gebruik ge-

maakt van een infrarood kijker. Groep C bevatte 24 geoper-
eerde dieren. Er waren in deze groep geen dieren die niet
geopereerd waren, daar vroegere onderzoeken naar de gevolgen
van postnatale lichtdeprivatie bij het normale konijn al
hadden aangetoond dat het vermogen tot het discrimineren van
patronen en de minimale hoek die nog onderscheiden kon wor-
den tussen twee streeppatronen niet verstoord waren (Van Hof,
1969, 1970; Van Hof en Kobayashi, 1972). De "visual acuity"
was wel verminderd (Van Hof, 1971) namelijk van minimaal 20'
nu 36'. Dit speelde echter geen rol bij de in ons onderzoek
gebruikte discriminatiepatronen.

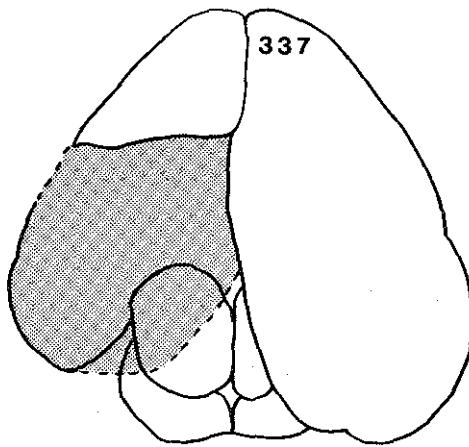
Elk dier ontwikkelde zich dus van de zesde week tot vier en
een halve maand onder één van de drie beschreven condities.
Water en voer waren steeds ad libitum aanwezig. Op de leef-
tijd van 4½ maand werden alle dieren weer afzonderlijk on-
dergebracht in de normale laboratoriumkooien. De dieren van
groep A en B waren na één week weer grotendeels gewend. De
dieren van groep C waren aanvankelijk erg schuw en agressief,
doch na twee weken konden ze met enige voorzichtigheid weer
gehanteerd worden. Na deze periode van gewenning startte de
voortraining, gevolgd door de training. Deze verliepen zo-
als reeds beschreven (hoofdstuk II, Methodiek). Na afloop
van de training werden alle dieren geperfundeerd op de wijze
zoals eerder aangegeven, teneinde verder histologisch onder-
zoek van de hersenen mogelijk te maken. Van alle uitgeprepa-
reerde hersenen werd van dorsaal en eventueel ook van late-
raal een foto gemaakt alvorens tot verdere verwerking werd
overgegaan.

RESULTATEN

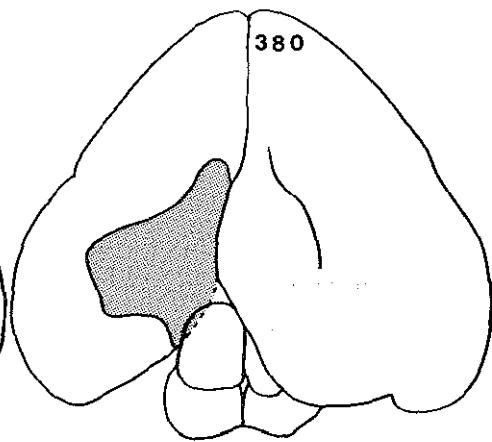
H i s t o l o g i e

De corticale laesies varieerden enorm, zowel in fronto-
caudale als in medio-laterale richting. Een voorbeeld van

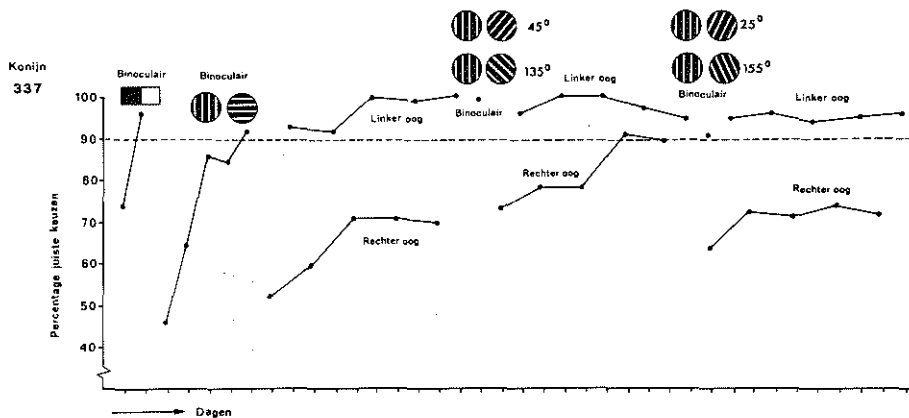
een dergelijk verschil in laesiegrootte wordt weergegeven in de figuren 23 en 24, waarin het dorsaal aanzicht van de hersenen van twee dieren is getekend met daarin aangegeven de laesie. Evenals bij de volwassen dieren (experiment I) gold voor de jonge dieren dat er geen relatie kon worden aangetoond tussen de grootte van de corticale beschadiging en de trainresultaten. Ter illustratie zijn in de figuren 25 en 26 tevens de traincurven van de twee dieren gegeven. Hierbij zij overigens vermeld dat beide dieren tot dezelfde omgevingsgroep behoorden (prikkelarm). Het is in dit voorbeeld duidelijk dat de trainresultaten niet gunstiger zijn voor het dier met de kleinste laesie ten opzichte van het dier met de grotere laesie.



Figuur 23
Dorsaal aanzicht van de hersenen van konijn 337. De corticale laesie is gestippeld aangegeven.



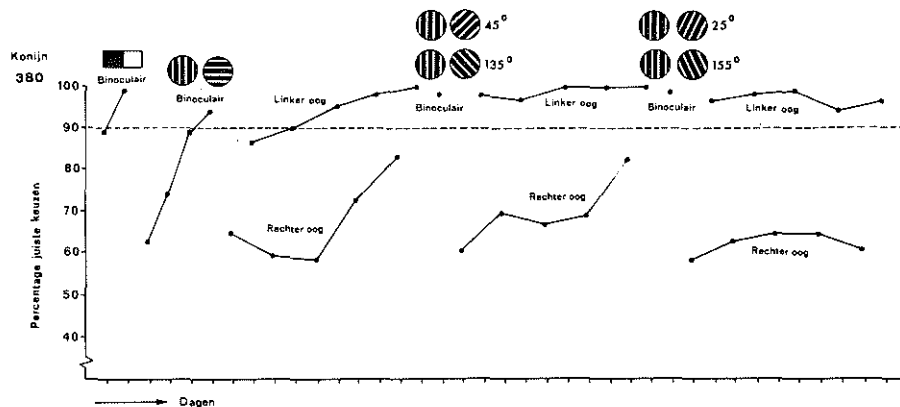
Figuur 24
Dorsaal aanzicht van de hersenen van konijn 380. De corticale laesie is gestippeld aangegeven.



Figuur 25

Traincurve van konijn 337.

Op de y-as is het percentage juiste keuzen aangegeven; op de x-as de achtereenvolgende traindagen. Ieder punt in de grafiek geeft het aantal juiste keuzen per 100 presentaties. Het gevolgde trainschema is als eerder beschreven in de tekst (hoofdstuk II, Methodiek).

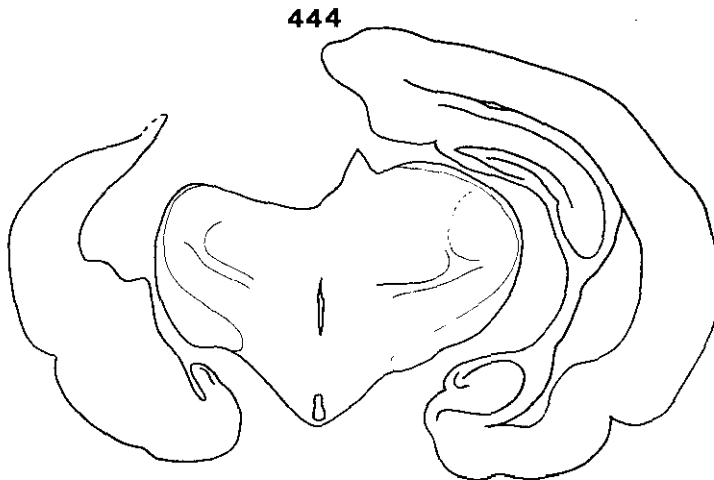


Figuur 26

Traincurve van konijn 380.

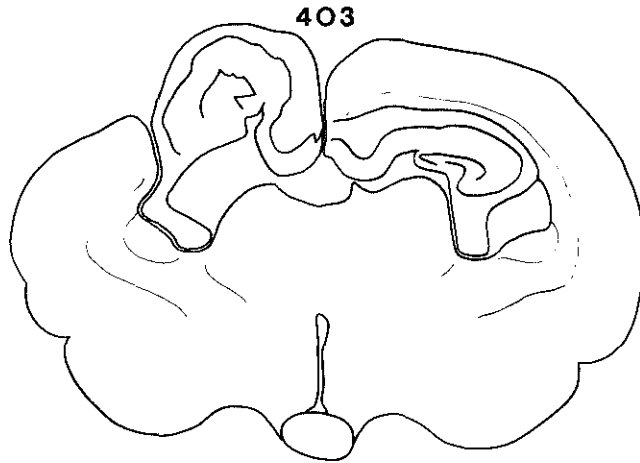
Op de y-as is het percentage juiste keuzen aangegeven; op de x-as de achtereenvolgende traindagen. Ieder punt in de grafiek geeft het aantal juiste keuzen per 100 presentaties. Het gevolgde trainschema is als eerder beschreven in de tekst (hoofdstuk II, Methodiek).

Het histologisch beeld dat in de dieper gelegen structuren werd aangetroffen was, voor wat betreft bijvoorbeeld de hippocampus, nogal wisselend. De linker hippocampus vertoonde in de meeste gevallen een beschadiging, welke kon variëren van oppervlakkig tot het geheel afwezig zijn van de dorsale hoorn van de hippocampus (fig. 27, konijn 444). Bovendien was deze structuur vaak enigszins opgebold boven de thalamus blijven liggen in plaats van zich langs de laterale thalamus in ventrale richting uit te breiden. In een aantal gevallen was de hippocampus zelfs door de corticale laesie heen omhoog gekomen, waarbij hij bizarre vormen kon aannemen (fig. 28, konijn 403). Ook werd wel gezien dat de rechter hippocampus zich in de richting van de corticale laesie had uitgebreid (fig. 29, konijn 430).



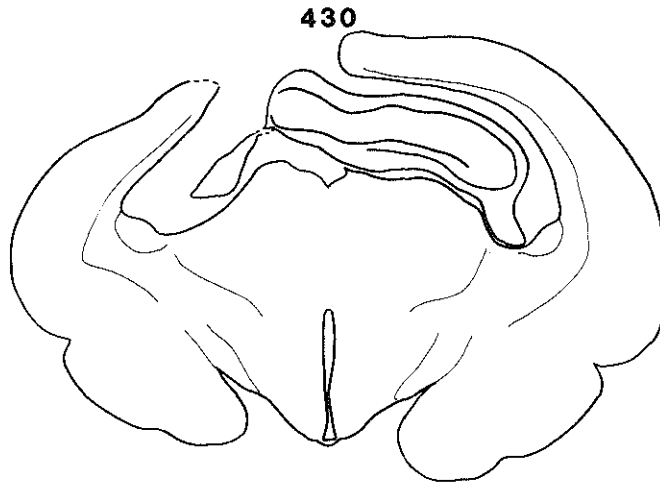
Figuur 27

Dwarsdoorsnede van de hersenen van konijn 444 ter hoogte van het corpus geniculatum laterale. De dorsale hoorn van de linker hippocampus is geheel afwezig. Tevens is duidelijk te zien dat de linker helft van de thalamus in vorm en grootte afwijkend is van de rechter.



Figuur 28

Dwarsdoorsnede van de hersenen van konijn 403 ter hoogte van de voorste thalamuskernen. De linker hippocampus is door de corticale laesie heen naar boven gekomen.



Figuur 29

Dwarsdoorsnede van de hersenen van konijn 430 ter hoogte van de nucleus dorsalis-lateralis thalami. De rechter hippocampus heeft zich over de middellijn heen naar links uitgebreid. Van de linker hippocampus is slechts een deel van de fimbria hippocampi aanwezig.

In de thalamus werd in het algemeen een forse asymmetrie gevonden tussen de linker en de rechter helft. Deze berustte op degeneraties of mogelijk op het niet tot ontwikkeling gekomen zijn van diverse dorso-laterale kernen. De nuclei anterior dorsalis, anterior ventralis, lateralis dorsalis en posterior lateralis waren in alle gevallen gedegeneerd. De degeneratie van de thalamuskernen liep, in fronto-caudale richting, in het algemeen van de meest frontaal gelegen kernen tot ongeveer het corpus geniculatum mediale. Als gevolg van deze forse asymmetrie in de thalamus was de lokalisatie en benaming van nog wel aanwezige kernen vaak moeilijk. Ook de uitbreiding van het pars dorsale van het corpus geniculatum laterale was om deze reden vaak moeilijk vast te stellen. Toch kon in het algemeen wel beoordeeld worden of deze kern gedegeneerd was. Twijfel rees soms indien bij de vermoedelijke grenzen van het gedegeneerde geniculatum nog normaal kleurende neuronen werden gezien. Er werd aangenomen dat het pars dorsale van het corpus geniculatum laterale volledig gedegeneerd was indien er minder dan het arbitrair gekozen aantal van 10 normaal kleurende neuronen per gezichtsveld aanwezig was (bij een vergroting van tien maal). Vanwege het, volgens deze maatstaf, niet volledig gedegeneerd zijn van het corpus geniculatum laterale pars dorsale werden in de drie geopereerde groepen de volgende aantallen dieren uitgesloten van verdere berekeningen :

- van de groep uit de prikkelrijke omgeving - 3 dieren
- van de groep uit de prikkelarme omgeving - 4 dieren
- van de groep uit de donkere omgeving - 4 dieren.

Ook de colliculus superior en de radiatio tractus optica werden op beschadigingen gecontroleerd. Bij alle dieren, die al niet om een andere reden werden uitgesloten, waren deze structuren steeds beiderzijds intact. De radiatio tractus optica was echter in vrijwel alle gevallen aan de linker, dat wil zeggen de gelaedeerde zijde, aanzienlijk dikker

dan aan de rechter zijde. Een ander (ook macroscopisch) opvallend verschijnsel was dat in het achterste gedeelte van de grote hersenen, van boven gezien, de breedte van de linker hemisfeer steeds aanzienlijk kleiner was dan van de rechter (zie bijvoorbeeld fig. 24, konijn 380).

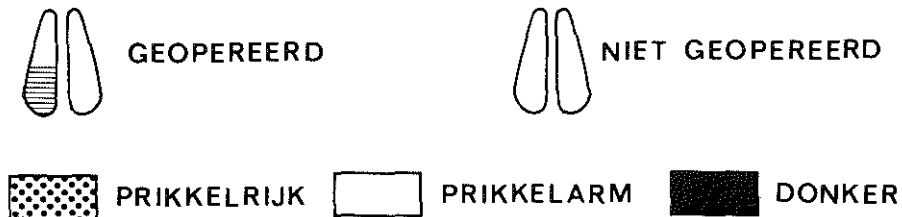
T r a i n i n g

De zwart versus wit discriminatie en de binoculaire discriminatie tussen horizontale en verticale streeppatronen werd voortgezet totdat het dier het criterium van 90% goede keuzen had bereikt. Van zowel de verticale versus $45^{\circ}/135^{\circ}$ als verticale versus $25^{\circ}/155^{\circ}$ streeppatroon discriminaties werden maximaal 10 maal 100 aanbiedingen gegeven. Hoewel in totaal vijf dieren (twee uit de prikkelarme, geopereerde groep; één uit de prikkelarme niet-geopereerde groep en twee uit de donkere groep) voor 25° binoculair het criterium van 90% goede keuzen niet behaalden, werd bij deze dieren na de tien binoculaire trindagen toch overgegaan op het monoculaire testen. Er werd besloten deze vijf dieren wel bij de berekeningen te betrekken daar uitsluiting van deze vijf dieren een "te gunstig beeld" zou kunnen geven van de resultaten van de betreffende groepen ten opzichte van de twee groepen uit de prikkelrijke omgeving. Tenslotte moesten er nog twee dieren wegens ziekte worden verwijderd tijdens de training, één uit de geopereerde groep uit de prikkelarme omgeving en één uit de donker-groep.

Voor de berekeningen hielden we tenslotte de volgende aantallen dieren in de groepen over, waarbij tussen haakjes achter iedere groep tevens de gemiddelde duur van de "shaping"-periode (met de standaardfout) in dagen is vermeld (waarvoor geen significante verschillen werden gevonden) :

prikkelrijk - geopereerd	17 dieren	(9,1 ± 1,8)
prikkelrijk - niet-geopereerd	23 dieren	(10,4 ± 0,9)
prikkelarm - geopereerd	21 dieren	(7,0 ± 0,4)
prikkelarm - niet-geopereerd	26 dieren	(8,2 ± 0,5)
donker - geopereerd	19 dieren	(9,9 ± 1,2)

Ter vereenvoudiging van de bespreking van de resultaten werden symbolen ingevoerd, welke zijn weergegeven in figuur 30.



Figuur 30

Verklaring van de in de volgende figuren gebruikte symbolen, voor de drie typen milieu exterieur en voor het al dan niet aanwezig zijn van een unilaterale ablatie van de occipitale cortex.

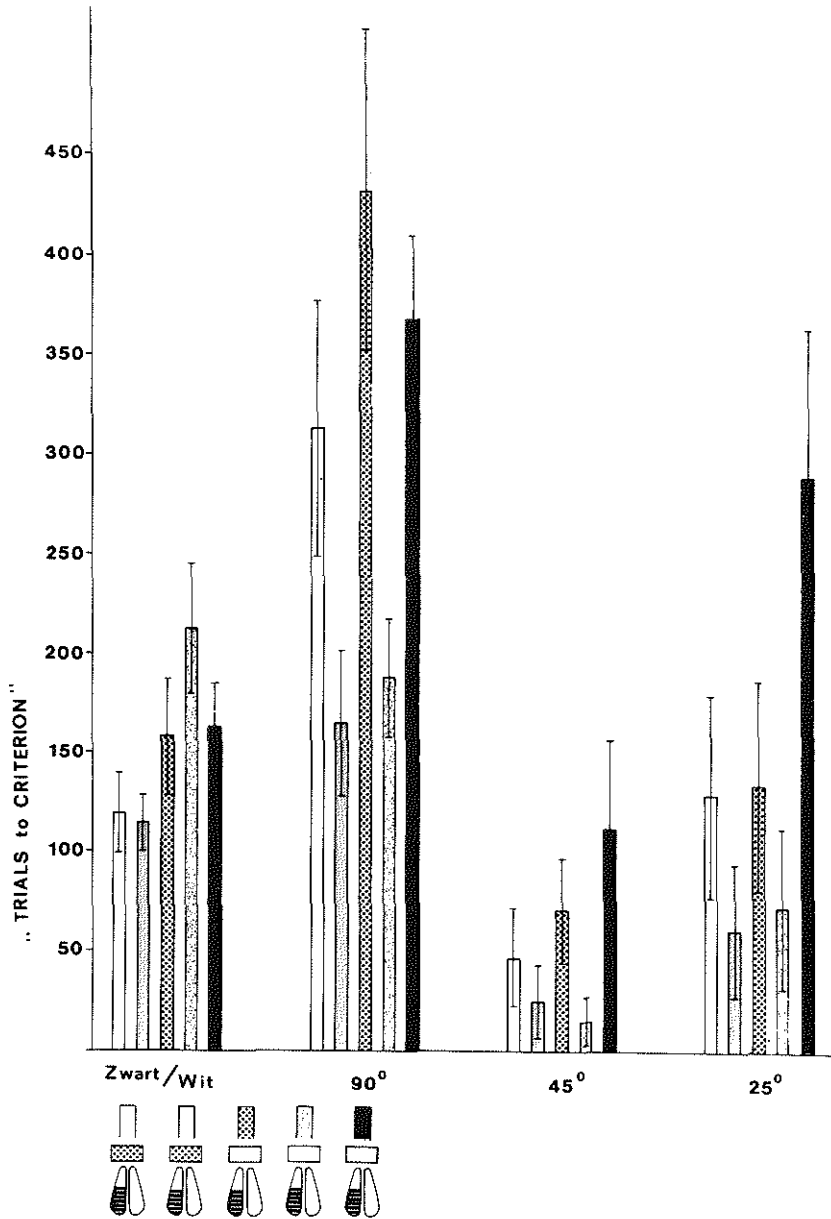
Figuur 31 geeft de grafische weergave van het gemiddeld aantal benodigde presentaties alvorens het criterium van 90% goede keuzen binoculair bereikt werd, voor elk van de vijf groepen ("trials-to-criterion").

Figuur 32 is een op dezelfde wijze samengestelde voorstelling, doch op de y-as is nu het aantal gemaakte foutieve keuzen weergegeven, voordat het 90% criterium bereikt werd ("errors to criterion").

Zowel voor de "trials-to-criterion" als voor de "errors-to criterion" werden de volgende combinaties bekeken op een onderling significant verschil (door middel van de Student-t-toets).

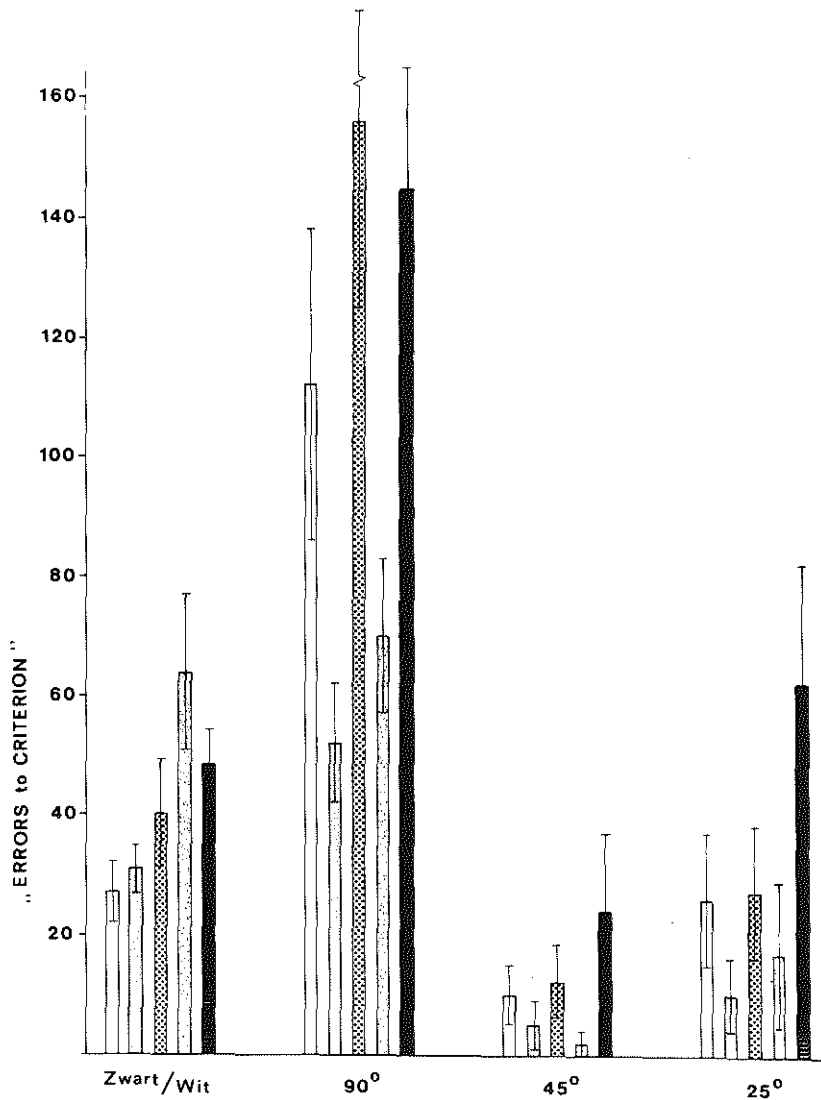
- | | | |
|--------------------------------|-----|-----------------------------|
| 1. prikkelrijk-geopereerd | met | prikkelarm-geopereerd |
| 2. prikkelrijk-geopereerd | met | donker-geopereerd |
| 3. prikkelarm-geopereerd | met | donker-geopereerd |
| 4. prikkelrijk-niet geopereerd | met | prikkelarm-niet geopereerd |
| 5. prikkelrijk-geopereerd | met | prikkelrijk-niet geopereerd |
| 6. prikkelarm-geopereerd | met | prikkelarm-niet geopereerd |

Figuur 33 geeft hiervoor de gevonden resultaten (met behulp van de symbolen welke in figuur 30 worden verklaard), zowel voor de "trials"- als voor de "errors-to-criterion".



























Figuur 31

"Trials-to-criterion". Op de y-as is het gemiddeld aantal benodigde presentaties aangegeven (met de standaard fout), voordat het criterium van 90% goede keuzen binoculair werd bereikt. Op de x-as zijn de vier te discrimineren patroon-combinaties aangegeven, te weten zwart versus wit, verticale versus horizontale streep patronen en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 45° en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 25° . In de figuur is tevens aangegeven hoe de 5 groepen corresponderen met de verschillende staven (zie voor verklaring symbolen fig.30).



Figuur 32

"Errors-to-criterion". Op de y-as is het gemiddeld aantal gemaakte fouten uitgezet (met de standaard fout), voordat het criterium van 90% goede keuzen binoculair bereikt werd. Op de x-as zijn de vier te discrimineren patroon-combinaties aangegeven, te weten zwart versus wit, verticale versus horizontale streeppatronen en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 45° en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 25° . In de figuur is tevens aangegeven hoe de 5 groepen corresponderen met de verschillende staven (zie voor verklaring symbolen fig.30).

ONDERLING VERGELEKEN GROEPEN		■ □		90°		45°		25°	
		TRIALS TO CRITERION	ERRORS TO CRITERION	TRIALS	ERRORS	TRIALS	ERRORS	TRIALS	ERRORS
1			-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
2			-	+	-	-	-	-	-
			-	+	-	-	-	-	-
3			-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
4			+	+	-	-	-	-	-
			+	+	-	-	-	-	-
5			-	-	+	+	-	-	-
			-	-	+	+	-	-	-
6			-	-	+	+	+	-	-
			-	-	+	+	+	-	-

Figuur 33

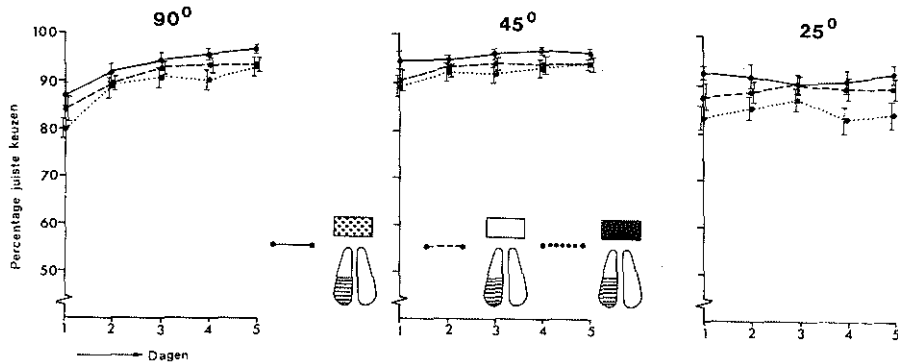
Vergelijking van de binoculaire trainresultaten van de 5 groepen van experiment 2 (zie tevens de figuren 31 en 32). De door middel van symbolen aangegeven groepen (fig. 30) werden met behulp van de Student-t-toets onderling vergeleken op significante verschillen. De toets werd uitgevoerd voor alle vier de patrooncombinaties en zowel voor de "trials"- als voor de "errors-to-criterion". Een significant verschil in de trainresultaten werd met een + teken aangegeven, terwijl het niet significant verschillend zijn werd aangeduid met een - teken.

In de figuren 34, 35, 36 en 37 zijn tenslotte de monoculaire testresultaten weergegeven voor de verticale versus horizontale, verticale versus $45^{\circ}/135^{\circ}$ en verticale versus $25^{\circ}/155^{\circ}$ streeppatroon discriminaties. Op de x-as zijn steeds de vijf trindagen aangegeven, terwijl de y-as het gemiddelde percentage goede keuzen weergeeft.

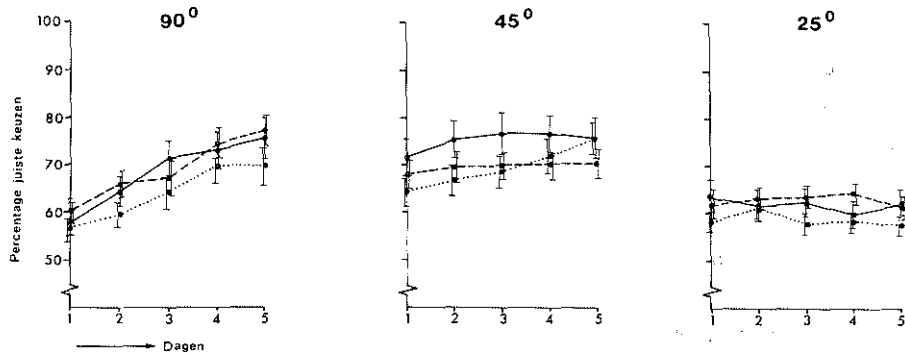
Figuur 34 heeft betrekking op de resultaten van het linker oog van de drie geopereerde groepen (prikkelarm, prikkelrijk en donker). Bij de horizontale versus verticale streeppatroondiscriminatie (90°) bleek de groep uit de prikkelrijke omgeving significant betere prestaties te leveren dan de groep uit het donker op de dagen 1 en 4. Voor de verticale versus $45^{\circ}/135^{\circ}$ bleken deze twee groepen alleen op dag 3 significant verschillend te presteren en voor de verticale versus $25^{\circ}/155^{\circ}$ discriminatie was dit het geval op de dagen 1, 4 en 5. De groep uit de prikkelarme omgeving gaf geen significant verschillende resultaten ten opzichte van de prikkelrijke groep, noch ten opzichte van de groep uit het donker.

De testresultaten van het rechter oog (fig. 35) gaven in het geheel geen significante verschillen te zien tussen de drie groepen.

Ditzelfde geldt voor de monoculaire testresultaten van de twee niet geopereerde groepen (fig. 36 en fig. 37).

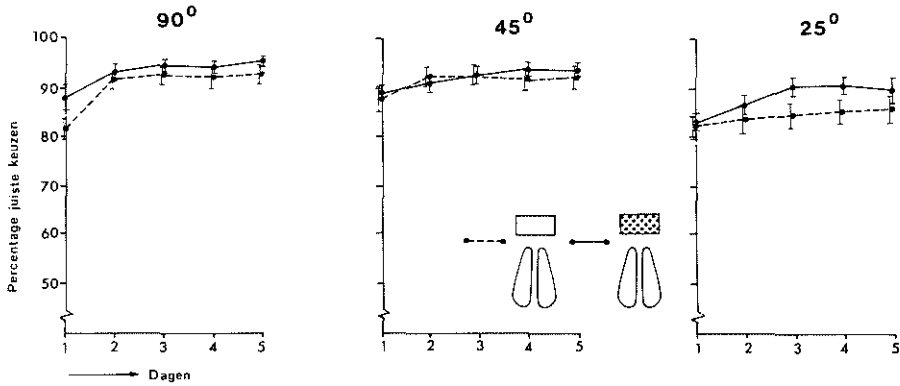


Figuur 34

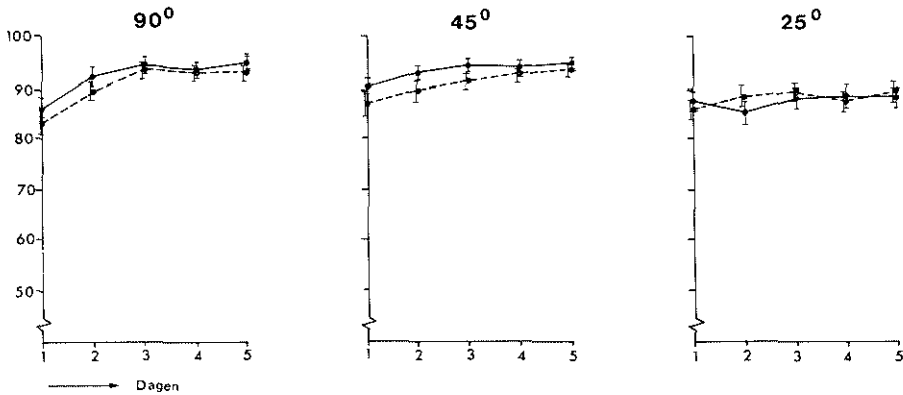


Figuur 35

Monoculaire testresultaten met het linker oog van de 3 geopereerde groepen, waarbij figuur 34 betrekking heeft op de resultaten met het linker oog en figuur 35 de resultaten verkregen met het rechter oog weergeeft. Op de y-as is het percentage juiste keuzen aangegeven, op de x-as de 5 achtereenvolgende traindagen. Elk punt in de grafiek geeft het aantal juiste keuzen weer per 100 presentaties (met de standaardfout). De linker grafiek geeft de resultaten verkregen bij de discriminatie tussen horizontale en verticale streeppatronen. De middelste grafiek geeft de resultaten van de discriminatie tussen verticale strepen en strepen onder een hoek van 45°, terwijl de rechter grafiek de resultaten geeft van de discriminatie tussen verticale strepen en strepen onder een hoek van 25° hiermee. In de figuur is tevens met behulp van symbolen (zie fig. 30) aangeduid hoe de drie groepen zijn weergegeven.



Figuur 36



Figuur 37

Monoculaire testresultaten van de twee niet-geopereerde groepen, waarbij figuur 36 betrekking heeft op de resultaten met het linker oog en figuur 37 de resultaten verkregen met het rechter oog weergeeft. Op de y-as is het percentage juiste keuzen aangegeven, op de x-as de vijf achtereenvolgende trindagen. Elk punt in de grafiek geeft het aantal juiste keuzen per 100 presentaties (met de standaardfout). De linker grafiek geeft de resultaten verkregen bij de discriminatie tussen horizontale en verticale streeppatronen. De middelste grafiek geeft de resultaten van de discriminatie tussen verticale strepen en strepen onder een hoek van 45° , terwijl de rechter grafiek de resultaten geeft van de discriminatie tussen verticale strepen en strepen onder een hoek van 25° hiermee. In de figuur is tevens met behulp van symbolen (zie fig. 30) aangeduid hoe de twee groepen zijn weergegeven.

DISCUSSIE

Nadat de dieren, waarbij het pars dorsale van het corpus geniculatum laterale niet was gedegenerieerd, uit de diverse groepen waren verwijderd, bleek dat bij de overige dieren de grootte van de corticale laesie aanzienlijk kon variëren. Nonneman (1970), die deze grootte-verschillen eveneens waarnam na unilaterale corticale beschadigingen, noemde als mogelijke oorzaken hiervoor verschillen in de mate van retractie van de laesies, het in de laesie groeien van de hippocampus en de soms waargenomen ontwikkeling van een hydrocephalus. Het eerst genoemde aspect, de mate van retractie van de laesie, zou afhankelijk zijn van de duur van het postoperatieve interval. Nonneman werkte echter in zijn onderzoek met intervallen van 3-14 weken en vond dan grote verschillen in de mate van retractie. In het hier beschreven onderzoek lijkt dit punt echter nauwelijks een rol te spelen, daar de postoperatieve intervallen vrijwel steeds ongeveer driekwart jaar bedroegen, zodat we mogen veronderstellen dat een verschil van enkele dagen tot weken weinig invloed zal hebben op de mate van retractie. Het is niet onmogelijk te achten dat uitgroei van de hippocampus in de laesie of het aanwezig zijn van een hydrocephalus invloed hadden op de mate van retractie en daarmee op de uiteindelijke laesie-omvang. Vast staat in elk geval dat er, net zomin als bij de volwassen dieren in experiment I, een relatie aantoonbaar was tussen de uiteindelijke omvang van de laesie en de trainresultaten.

Wat betreft de uitgroei van de hippocampus naar dorsaal toe, stelde Nonneman dat het niet mag verbazen dat een, in deze periode zo snel groeiende structuur als de hippocampus, doorschiet in zijn groei als hij daartoe ten gevolge van het ontbreken van een bovenliggende cortex de gelegenheid krijgt. Hoewel de dorsale hoorn van de linker hippocampus vaak een beschadiging vertoonde (of zelfs geheel afwezig was), kon

niet worden aangetoond dat dit invloed had op de trainresultaten. Bovendien was er een gelijkmatige verdeling over de drie groepen van dieren met hippocampusbeschadigingen, zodat het niet waarschijnlijk is dat één van de groepen hierdoor werd benadeeld ten opzichte van een andere groep.

Zowel door Bland en Cooper (1969) als door Nonneman werd de forse asymmetrie beschreven tussen de linker en rechter thalamus, wat het herkennen van de nog aanwezige kernen en het beoordelen van degeneraties moeilijk maakte. Het is overigens in het algemeen niet duidelijk of er sprake is van degeneratie van de meest dorso-lateraal gelegen kernen, danwel van een niet tot ontwikkeling gekomen zijn van deze kernen, danwel van destructie als direct of indirect gevolg van de operatie. Nonneman gaf als mogelijke verklaring dat de axonen en dendrietten in de gelaedeerde hersenhelft in de periode van snelle hersenrijping niet voldoende kunnen meegroeien als gevolg van bijvoorbeeld metabole verstoringen, verstoring van de bloedvoorziening, ontwikkeling van een hydrocephalus en dergelijke.

Hoe de verdikking van de radiatio tractus optica aan de gelaedeerde zijde verklaard moet worden, is niet duidelijk. Mogelijk moet aan een vorm van "sprouting" gedacht worden. Dat zou betekenen dat er sprake is geweest van reorganisatie naar aanleiding van een hersenlaesie, doch zonder dat dit functioneel duidelijke gevolgen heeft gehad. Dit onderzoek leende zich helaas niet voor een verdere nauwkeurige bestudering van deze overigens interessante bevinding.

Overstappend naar de bevindingen bij de trainresultaten blijkt uit de figuren 31,32 en 33 dat er wat betreft de binoculaire prestaties van de geopereerde dieren slechts geringe verschillen bestaan tussen de drie groepen. In de zwart versus wit discriminatie bleek er voor het aantal "errors-to-criterion" een significant verschil te zijn

tussen de groep uit de prikkelrijke omgeving en die uit het donker (fig. 33, rij 2). Bij de daarop volgende binoculaire streeppatroon discriminaties was dit verschil niet meer aanwezig.

De twee niet geopereerde groepen, uit de prikkelrijke en uit de prikkelarme omgeving, vertoonden eveneens alleen verschil voor zover het de zwart versus wit discriminatie betrof (fig. 33, rij 4).

Dat we tweemaal zien dat een groep uit de prikkelrijke omgeving de zwart versus wit discriminatie significant beter doet dan een groep uit het donker, respectievelijk uit de prikkelarme omgeving, terwijl dit voor de streeppatroon discriminaties niet meer opgaat, zou ermee te maken kunnen hebben dat de dieren in de prikkelrijke omgeving toch meer ervaring hebben opgedaan in het maken van een dergelijke zwart-wit keuze. Dit specificiteits-aspect zou weer kunnen passen in de stelling van Greenough (1976) hieromtrent.

Vergelijking van de wel- en niet-geopereerde dieren zowel uit de prikkelrijke- als uit de prikkelarme omgeving (fig. 33, rij 5 en 6) toont een verschil in het binoculaire leren van de verticale versus horizontale streeppatroon discriminatie. Dat wel- en niet-geopereerde dieren uit een gelijke omgevingsomstandigheid geen verschil te zien geven bij een zwart versus wit discriminatie, maar wel bij een discriminatie tussen horizontale en verticale streeppatronen, zou mogelijk als volgt verklaard kunnen worden. Een zwart versus wit discriminatie met wit als beloond object, is een discriminatietask waarbij het dier slechts eenvoudig "op het licht behoef af te gaan". Verticale versus horizontale streeppatroon discriminatie daarentegen, vereist een meer gecompliceerde visuomotoriek, omdat zowel het beloonde als het niet-beloonde patroon hierin een rol spelen, waarbij het dier beide patronen gelijktijdig of na elkaar op het netvlies moet krijgen. Men kan zich voorstellen dat een dier dat de beschikking heeft over één oog hiermee

meer moeite heeft dan een dier met twee "goede" ogen. Bij de zwart versus wit discriminatie speelt dit probleem in veel mindere mate een rol, daar elke beweging van het dier, waarbij de lichtfluxus door de pupil toeneemt, helpt bij het vinden van het verlichte luik.

In de monoculaire testsituatie werd alleen gevonden dat met het oog ipsilateraal aan de laesie (het "goede" oog) door de dieren uit de prikkelrijke omgeving, iets betere prestaties werden geleverd dan door de dieren uit het donker. Met het oog contralateraal aan de laesie werden geen prestatieverschillen gevonden. Evenmin werden verschillen gevonden tussen de monoculaire testresultaten van de twee niet-geopereerde groepen. Bij de bespreking van de dieren waarbij de laesie op volwassen leeftijd werd gemaakt (hoofdstuk III, experiment I) kwam reeds naar voren dat de dieren niet gedwongen werden het oog contralateraal aan de laesie ook werkelijk langdurig te gebruiken. Men zou zich kunnen voorstellen dat, waar het dier tijdens zijn ontwikkeling slechts van één ("goed") oog gebruik leert maken, de omgeving hierop een zekere invloed kan uitoefenen, terwijl deze invloed dan wellicht veel minder is op die helft van het visuele systeem die niet "gebruikt" wordt, zodat bij het testen met het "slechte" oog er geen invloed van de omgevingsverschillen naar voren komt. Daar we echter juist geïnteresseerd zijn in een mogelijke invloed van de omgeving op het functioneren van de structuren achter het "slechte" oog, met andere woorden de contralaterale subcorticale en de ipsilaterale corticale structuren, lag het voor de hand om een onderzoek op te zetten, waarin de intacte helft van het visuele systeem vroegtijdig wordt uitgeschakeld. Dit onderzoek wordt besproken in het hierna volgende hoofdstuk.

Een vergelijking van de testresultaten van de dieren die op jonge leeftijd en de dieren die op volwassen leeftijd werden gelaedeerd, was alleen goed mogelijk voor de dieren opge-

groeid in de prikkelrijke omgeving. Deze vergelijking toonde aan dat er geen significante verschillen bestonden (Student-t-toets) tussen de twee groepen. Dit gold voor alle vier de patrooncombinaties en zowel voor de "trials-to-criterion" (fig. 15 en 31) als voor de "errors-to-criterion" (fig. 16 en 32). Ook wat betreft de monoculaire testresultaten van de geopereerde groepen uit de prikkelrijke omgeving (fig. 17, 34 en 35) bleken er geen aanwijzingen te bestaan voor een effect van de leeftijd waarop de occipitale corticale laesie werd aangebracht op de prestaties bij patroondiscriminatie naderhand, noch met het intacte oog ipsilateraal aan de laesie, noch met het oog contralateraal aan de laesie.

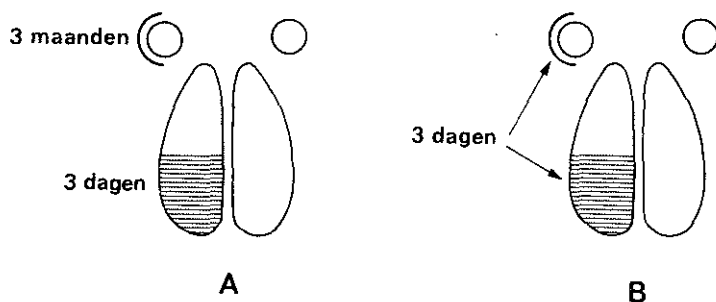
E X P E R I M E N T 3

INLEIDING

Dit experiment werd uitgevoerd naar aanleiding van hetgeen aangehaald werd in de discussie van hoofdstuk VI. De vraagstelling is : bereikt het konijn betere resultaten bij patroondiscriminatie met het oog contralateraal aan de occipitale laesie indien het dier reeds geruime tijd gedwongen werd dit oog ook werkelijk voortdurend te gebruiken, en niet alleen wanneer het andere oog met een kap wordt afgedekt tijdens de training.

UITVOERING

Op de derde levensdag ondergingen alle konijnen een unilaterale ablatie van de occipitale cortex, zoals reeds werd beschreven voor de experimenten 1 en 2. Bij de helft van de dieren (fig. 38, groep B) werd tijdens dezelfde operatie het oog ipsilateraal van de cortexablatie (= het linker oog) gesloten. Dit gebeurde door het boven- en onderooglid te hechten, nadat hiervan eerst een smal reepje was weggesneden. Bij de overige dieren werd het linker oog gesloten na de derde levensmaand (fig. 38, groep A). Beide groepen dieren verbleven vanaf dag 12 tot circa dag 100 in de prikkelrijke omgeving, zoals beschreven in experiment 1 (fig. 10). Deze



Figuur 38

Schema van de uitgevoerde operaties bij de twee groepen dieren van experiment 3.

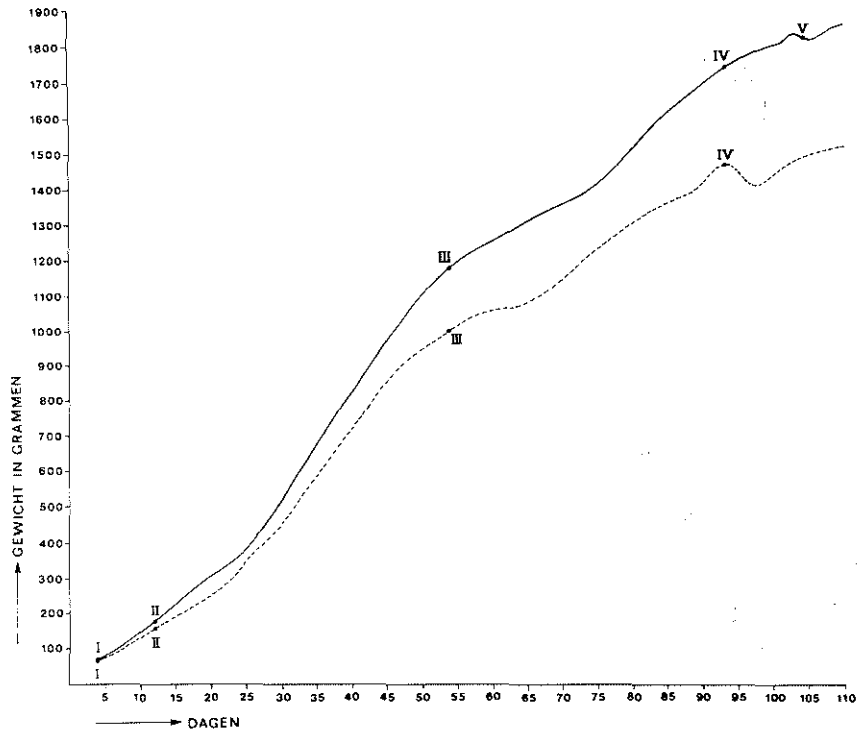
Groep A : bij deze dieren werd de linker occipitale cortex verwijderd op de derde levensdag. Tussen de dagen 100 en 105 werd het linker oog gesloten door middel van het hechten van de oogleden.

Groep B : bij de dieren van deze groep werd op dag 3 postnataal zowel de linker occipitale cortex verwijderd als, tijdens dezelfde operatie, het linker oog gesloten.

ruimte was nu echter door middel van gaas in tweeën verdeeld, om beter het oog te kunnen houden op de ontwikkeling van de dieren met het reeds gesloten oog. Alle dieren werden frequent gewogen, hetgeen de groeicurven opleverde van figuur 39. Circa twee weken na deze operatie gingen alle dieren, dus ook die van groep B, gelijktijdig in training. Uiteraard was dit een monoculaire training met het rechter oog. De te discrimineren patronen waren dezelfde als in de voorgaande experimenten. Elke patrooncombinatie werd maximaal 1500 keer aangeboden. Indien een dier het criterium van 90% goede keuzen dan nog niet bereikt had, werd het uit de training genomen.

RESULTATEN

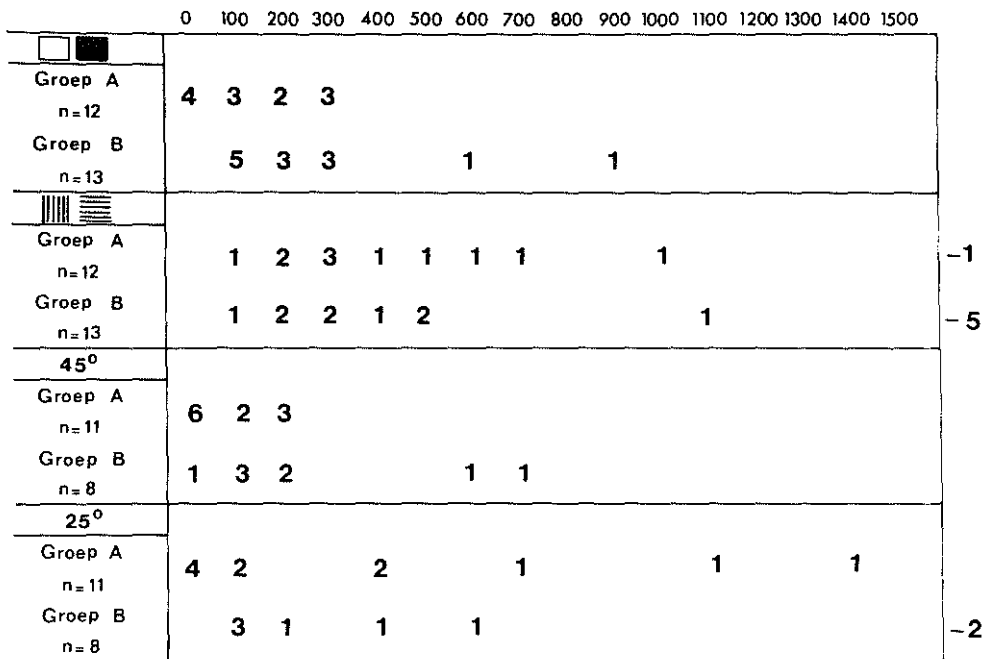
Groep A omvatte bij het begin van de training 12 dieren en groep B 13 dieren. De duur van de shaping was voor groep A gemiddeld 6 dagen en voor groep B gemiddeld ruim 10 dagen (volgens de Student-t-toets niet significant verschillend).



Figuur 39

Gewichtscurven van de twee groepen dieren van experiment 3. De y-as geeft het lichaamsgewicht in grammen, de x-as de leeftijd in dagen. De ononderbroken lijn geeft het gemiddelde gewicht van de dieren van groep A, de onderbroken lijn het gemiddelde gewicht van de dieren van groep B. Door middel van punten en Romeinse cijfers zijn de gemiddelde leeftijden aangegeven waarop :

- I. de dieren geopereerd werden (groep A ablatie linker occipitale cortex; groep B tevens sluiting van het linker oog)
- II. de dieren naar de prikkelrijke omgeving gingen
- III. de moederdieren werden weggehaald
- IV. de konijnen weer werden teruggezet in de normale laboratoriumkooien
- V. bij de dieren van groep A het linker oog werd gesloten.



Figuur 40

Schema van de trainresultaten van de groepen A en B (zie fig. 38) in experiment 3.

De bovenste rij getallen geeft het aantal presentaties in honderdtallen dat gegeven moest worden voordat het gestelde criterium van 90% juiste keuzen bereikt werd. Verticaal zijn de vier te discrimineren patrooncombinaties aangegeven (zwart versus wit, verticale versus horizontale strepen, verticale strepen versus strepen onder een hoek van 45° en verticale strepen versus strepen onder een hoek van 25°). Voor beide groepen (A en B) is nu telkens het aantal dieren aangegeven dat na het in de bovenste rij aangegeven aantal presentaties het criterium van 90% juiste keuzen bereikte. De dieren die het gestelde criterium na 1500 presentaties niet hadden bereikt zijn aangegeven met een - teken voor het aantal, helemaal rechts in de figuur.

De resultaten van de eigenlijke training zijn samengevat in figuur 40. Zowel voor groep A als voor groep B is telkens het aantal dieren vermeld dat het 90% criterium behaalde na het erboven aangegeven aantal presentaties. Het aantal dieren dat het criterium na 1500 presentaties niet bereikt had, is met een min-teken, helemaal rechts in de figuur, aangegeven. We zien dat groep A, gestart met 12 dieren, eindigde met 11; groep B, gestart met 13, eindigde met 8 dieren. Hieruit blijkt dat, zo er verschil is tussen de twee groepen ten aanzien van de patroondiscriminatie, dit zeker niet ten gunste is van de groep waarbij het linker oog vanaf de derde dag gesloten is geweest.

DISCUSSIE

In de discussie van de experimenten 1 en 2 was de vraag naar voren gekomen of de trainresultaten met het oog contralateraal van de occipitale laesie gunstig zouden kunnen worden beïnvloed indien het dier gedwongen werd dit oog ook werkelijk te gebruiken, door middel van het sluiten van het oog ipsilateraal van de laesie. Deze vraag werd door de uitkomsten van dit experiment beantwoord : de groep dieren, waarbij het oog op jonge leeftijd werd gesloten (groep B) behaalde zeker geen betere resultaten dan de groep waarbij het oog op oudere leeftijd werd gesloten.

Door Van Hof-Van Duin (1977, zie discussie experiment 1) werd gewezen op bepaalde gunstige invloeden van "reverse-suturing". Het is echter de vraag of een dergelijke blijvende sluiting van het oog ipsilateraal van de cortex laesie, ook een gunstige invloed heeft op de prestaties bij patroondiscriminatie. Een vergelijking van de resultaten van de experimenten 2 en 3 kan hierop een antwoord geven. De best vergelijkbare groepen zijn dan groep A uit experiment 3 en

de geopereerde groep uit de prikkelrijke omgeving van experiment 2, waarbij het oog ipsilateraal van de cortex laesie alleen tijdens de monoculaire training met een kap werd afgedekt. Deze laatste groep heeft echter geen zwart versus wit discriminatie monoculair verricht. In experiment 3 werden de dieren bovendien steeds getraind totdat ze het criterium bereikten (met een maximum van 1500 aanbiedingen per patroon-discriminatie). Om deze redenen zijn eigenlijk alleen de eerste 5 dagen van het monoculaire testen op de horizontale versus verticale streep patroon discriminatie vergelijkbaar. Daarbij bleek dat 7 van de 12 dieren uit groep A van experiment 3 het criterium van 90% goede keuzen behaalden binnen 500 presentaties, terwijl dit voor 5 van de 17 dieren uit experiment 2 het geval was. Met behulp van de χ^2 -toets kon berekend worden dat dit geen significant verschil was. Gelet op het gemiddelde aantal fouten per 100 presentaties, gerekend over de eerste vijf trindagen met het oog contralateraal aan de laesie voor de horizontale versus verticale streep patroon discriminatie, zagen we dat groep A gemiddeld 32,2 (standaardfout \pm 4,1) fouten maakte en de groep uit experiment 2 gemiddeld 31,8 (standaardfout \pm 3,0) fouten maakte. Ook dit verschil is niet significant volgens de χ^2 -toets.

Wat betreft de invloed van het verschil in groeisnelheid tussen de groepen A en B op de trainresultaten kan gezegd worden dat gesignaleerd werd dat de dieren van groep B wel bij de voerbakken zaten te eten. Het is echter mogelijk dat ze de voerbakken telkens slechts bij toeval vonden. Hoewel de gewichten van de dieren uit groep B achterbleven ten opzichte van de dieren uit groep A, kan toch gezegd worden dat hun conditie goed leek. Een aanwijzing hiervoor was ook dat de tijd die de dieren nodig hadden tijdens de training voor de verwerking van de 100 presentaties normaal was. Met andere woorden, afgaande op de normale activiteit van de dieren, lijkt het niet waarschijnlijk dat de niet-betere resultaten van groep B een gevolg zouden zijn van een slechtere algemene conditie.

A L G E M E N E D I S C U S S I E

Tijdens het voeren van de konijnen in de prikkelrijke omgeving kregen we de indruk dat de dieren met het "blinde" rechter oog wel degelijk het één en ander konden waarnemen. Wanneer namelijk de dieren aan hun rechterkant door een persoon benaderd werden, renden ze in een adequate richting weg. Uiteraard zal in -latere - proeven nog moeten worden vastgesteld dat dit wegrennen niet veroorzaakt werd door auditieve en/of olfactorische prikkels. Aannemende dat dit wegrennen ten gevolge van visuele prikkels was, dan zou dit gegeven goed aansluiten bij het door verschillende auteurs (bijvoorbeeld Schneider, 1969) bepleite onderscheid in twee soorten visuele informatie verwerking. Het ene systeem lokaliseert objecten in de ruimte en verloopt subcorticaal, terwijl het andere voornamelijk een identificatiesysteem is dat corticaal verloopt. Het is te overwegen om het konijn met een unilaterale laesie als preparaat te gebruiken voor verdere bestudering van dit controversiële onderwerp.

In de discussie naar aanleiding van de experimenten 1 en 2 is reeds gesuggereerd dat de gebruikte proefopstelling wellicht "onnatuurlijk" is, waardoor geen inzicht zou kunnen worden verkregen in de mate van functioneel herstel van de

achter het "blinde" oog liggende visuele structuren. Voor wat betreft het discrimineren tussen zwart-wit streep patronen van verschillende oriëntatie lijkt dit punt echter niet op te gaan. Konijnen hebben immers onder natuurlijke omstandigheden voortdurend te maken met zwart-wit contrasten van verschillende hellingen, zij het niet zo fraai parallel als in de proefopstelling. Tevens is ook elektrofysiologisch gebleken dat het konijn oriëntatie-gevoelige units heeft (zie bijvoorbeeld hoofdstuk IV). Het mogelijk onnatuurlijke aan de door ons gebruikte trainopstelling is veeleer gelegen in het feit dat het een leeropstelling is en niet één waarin het dier gebruik kan maken van een aangeboren gedragspatroon, zoals de "voedselpak-reflex", die we zien bij de kikker en de hamster. Schneider (1969) bijvoorbeeld bestudeerde de gevolgen van laesies in het visuele systeem van hamsters aan de hand van deze reflex op aangeboden zonnebloempitten. Hoe aan dit probleem tegemoet moet worden gekomen bij het konijn is echter een moeilijke vraag. Het enige duidelijke (waarschijnlijk aangeboren) visuele gedragspatroon dat onder andere werd beschreven door Lockley (1954) is het wegvlugten in een donkere ingang van het hol bij naderend onraad.

In een recent literatuuroverzicht van Goldman en Lewis (1978) werd de vraag behandeld in hoeverre de suggestie van Greenough e.a. (1976) verdedigbaar is, dat de omgevingsprikkel na hersenbeschadiging zeer specifiek moeten zijn om tot functieverbetering aanleiding te kunnen geven. Met dit specifiek zijn werd bedoeld dat het verblijf in een prikkelrijke omgeving alleen dan een gunstig effect heeft, wanneer de testsituatie elementen bevat van de vaardigheden waarin het dier zich heeft kunnen bekwamen tijdens zijn verblijf in die prikkelrijke omgeving. Greenough e.a. baseerden deze stelling voornamelijk op onderzoek verricht aan ratten. Vóór de stelling pleiten bijvoorbeeld de onderzoeken van Schwartz (1964) en Will e.a. (1976) : ratten met

corticale laesies, getest in een doolhofsituatie, leverden duidelijk betere prestaties wanneer ze postoperatief een zekere tijd in een prikkelrijke omgeving hadden doorgebracht. Eveneens voor de stelling pleiten twee experimenten (Bland en Cooper, 1969; Tees, 1975), waarin een postoperatief verblijf in een prikkelrijke omgeving geen enkel effect had op de prestaties bij patroondiscriminatie. Hiertegenover staan bijvoorbeeld de bevindingen van Dru, Walker en Walker (1974) die wel een invloed konden aantonen op het herstel van het vermogen tot streeppatroon discriminatie na totale ablatie van de visuele cortex in twee stadia, door middel van het vrij laten bewegen van de dieren in een prikkelrijke omgeving. Een andere uitzondering op de stelling van Greenough e.a. voor de rat, zien we in het onderzoek van Harrel e.a. (1974). Na het maken van een laesie in de laterale hypothalamus kon hij het functieherstel (gemeten aan de duur van de afagie) versnellen door middel van elektrisch prikkelen van het beschadigde gebied.

Hoewel er bij de rat sprake is van een enkele uitzondering op de stelling van Greenough e.a. en voorbijgaande aan de problematiek hoe men kan vaststellen wanneer er wel of geen gemeenschappelijke elementen in de postoperatieve en in de trainsituatie zijn, zien we dat bij andere zoogdieren de zaak toch geheel anders kan liggen. Bijvoorbeeld voor de aap is zeker geen reden om aan te nemen dat er sprake is van specificiteit (Goldman en Lewis, 1978). Bij deze dieren bleek dat het effect van de omgeving op de mate van functieherstel na een hersenbeschadiging zeer uitgesproken is, terwijl specificiteit hierbij zeker niet noodzakelijk is. Goldman en Lewis concludeerden in hun overzicht dan ook dat het niet uitgesloten geacht mag worden dat er soortverschillen bestaan. Niet alleen wat betreft de mate waarin de omgeving een gunstig effect heeft op functieherstel na hersenbeschadiging, maar ook wat betreft de specificiteitsregel zouden deze soort verschillen kunnen bestaan.

Pleitend voor het bestaan van soortverschillen zijn tevens de volgende argumenten. Ten eerste is het bij het doornemen van de literatuur betreffende apen opvallend dat met deze dieren testen uitgevoerd en proefopstellingen gebruikt kunnen worden die conceptueel de capaciteiten van bijvoorbeeld het konijn verre te boven gaan. Ten tweede kan men elektrofysiologisch vaststellen dat omgevingsinvloeden bij verschillende diersoorten totaal verschillende effecten sorteren. Een goed vergelijkbaar fenomeen vormen de binoculaire corticale units na monoculaire lichtonthouding.

Wiesel en Hubel (1963) vonden bij de kat dat monoculaire lichtonthouding tijdens de ontwikkeling een totaal verdwijnen van de binoculaire corticale units tot gevolg had. Na enucleatie van het niet-gedepriveerde oog kon circa 45% van de corticale cellen binnen enkele uren weer tot activiteit worden gebracht via het gedepriveerde oog (Kratz e.a., 1976).

Bij de aap (Vital-Durand e.a, 1978) werd gezien dat het gedepriveerde oog na monoculaire lichtonthouding tijdens de ontwikkeling toch een zekere invloed houdt op de corticale units : er konden namelijk via het gedepriveerde oog steeds corticale neuronen tot ontlading worden gebracht. Indien na een monoculaire deprivatieperiode van 5½ week het gedepriveerde oog geopend werd en gelijktijdig het andere gesloten ("reverse-suturing") bleek dat het gedepriveerde oog de corticale neuronen als het ware geheel overnam. Met andere woorden : de synaptische input vanuit het gedepriveerde oog werd alsnog functioneel en de cellen kregen een normale oriëntatiegevoeligheid. Echter "reverse-suturing" na 9 weken monoculaire deprivatie, gaf slechts gedeeltelijk herstel van de input van het gedepriveerde oog naar de corticale units en "reverse-suturing" na 38 weken gaf in het geheel geen veranderingen meer, dat wil zeggen vrijwel alle corticale units bleven gedomineerd door het aanvankelijk ziende oog.

Bij de muis werd weer een ander beeld gevonden (Dräger, 1978) als gevolg van monoculaire lichtonthouding tijdens de ontwikkeling. Het bleek dat het merendeel der binoculaire units in de hemisfeer contralateraal van het gedepriveerde oog nog door elk van de ogen tot ontlading kon worden gebracht. Echter de aanvankelijke dominantie-verhouding (contralaterale oog : ipsilaterale oog = 2:1) was verschoven naar een totale dominantie van het ipsilaterale oog. Daarentegen had het gedepriveerde oog zijn invloed op de binoculaire corticale units van de ipsilaterale hemisfeer geheel verloren. Morfologisch was echter de geniculo-corticale verbinding intact. Deze bleek weer functioneel te kunnen worden enkele dagen na enucleatie van het niet-gedepriveerde

oog. Vrijwel alle corticale units gingen weer reageren op stimulatie via het gedepriveerde oog, waarbij de receptieve velden echter een abnormaal karakter behielden.

Tenslotte werd bij het konijn gevonden (Van Sluyters en Stewart, 1974) dat het percentage binoculaire corticale units vrijwel niet veranderde onder invloed van monoculaire lichtonthouding tijdens de ontwikkeling. Ook waren er geen aanwijzingen voor het bestaan van abnormale receptieve velden. Wel werd een dominantieverschuiving in de binoculaire units waargenomen in de richting van het ipsilaterale oog.

Wat betreft het in dit proefschrift beschreven onderzoek, met als voornaamste conclusie dat het oog contralateraal aan de laesie onder invloed van een prikkelrijke omgeving geen enkele prestatieverbetering vertoont bij patroondiscriminatie, noch bij een volwassen, noch bij een jong geoper-eerd dier, zou men kunnen zeggen dat dit een bevestiging is van de gevonden onderzoeksresultaten bij de rat. Toch kan dit niet zonder meer gesteld worden, daar in het in dit proefschrift beschreven onderzoek gewerkt werd met unilaterale laesies en niet, zoals in het algemeen bij de rat, met bilaterale. Dit maakt veel verschil, omdat een dier met een unilaterale laesie aan de "slechte kant" nog altijd de beschikking heeft over de ipsilaterale projectie. Afgaande op de regel, ontleend aan ruggemergsonderzoek "systems destroyed do not regenerate" (Goldberger en Murray, 1978) zou het wel eens te veel gevraagd kunnen zijn van de invloed van het milieu exterieur om bij een dier waar de visuele cortex totaal is weggenomen te verwachten dat een patroondiscriminatie (wat welhaast een corticale functie genoemd mag worden) weer mogelijk wordt. Daarentegen zou men zich kunnen voorstellen dat het dier met een unilaterale ablatie van de visuele cortex nog van alles kan gaan doen met de ipsilaterale projectie, eventueel met behulp van de invloed van de omgeving.

Tenslotte nog enige opmerkingen met betrekking tot de anatomische bevindingen. Het meest opvallend waren de forse verschillen in vorm en afmeting tussen de thalamus aan de kant van de cortex laesie en de thalamus van de

niet gelaedeerde zijde, bij de jong-geopereerde dieren. Of deze afwijkingen een gevolg waren van degeneratie dan wel berustten op een niet tot ontwikkeling gekomen zijn van de diverse kernen is uit dit onderzoek niet op te maken. Dergelijke afwijkingen na een op jonge leeftijd gemaakte hersenbeschadiging werden ook door Nonneman (1970) in zijn dissertatie beschreven. Hij meende dat er sprake was van groei-belemmering van de axonen en de dendrietten, veroorzaakt door allerlei meer of minder van elkaar afhankelijke mechanismen (metabole verstoringen, verstoring van de bloedvoorziening, ischaemie, anoxie, ontwikkeling van hydrocephalus) in een periode waarin de hersenen normaal juist zeer snel tot rijping komen. Nonneman vond ook dat het uiteindelijke verschil in grootte tussen de twee hemisferen groter was naarmate de hersenbeschadiging op een vroeger tijdstip in de ontwikkeling werd aangebracht.

Eveneens bij de jong geopereerde dieren werd, in tegenstelling tot bij de volwassen geopereerde dieren, gevonden dat de radiatio tractus optica aan de kant van de cortexlaesie aanzienlijk dikker was dan aan de andere kant. Hoewel dit onderzoek zich niet leende voor verdere nauwkeurige bestudering van de morfologische veranderingen, kunnen we wel zeggen dat er blijkbaar sprake is van leeftijds-afhankelijke morfologische veranderingen in aansluiting aan een hersenbeschadiging bij het konijn. Ook voor de rat (Lund e.a., 1973; Baisinger e.a., 1977) en voor de hamster (So en Schneider, 1978) is beschreven hoe hersenlaesies (zowel enucleatie als tectale laesies) bij pasgeboren dieren kunnen leiden tot een abnormale morfologische organisatie van het visuele systeem. Wat dit functioneel betekent, blijft een open vraag. Echter als zodanig kan dit preparaat (het konijn met de unilaterale ablatie van de occipitale cortex) dienen voor verdere bestudering en integratie van anatomische, (elektro-)fysiologische en gedragsgegevens.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Veel onderzoek werd reeds verricht betreffende functieherstel na hersenbeschadiging en naar factoren die hierop invloed zouden kunnen uitoefenen. De uitkomsten van de diverse onderzoeken geven grote verschillen te zien.

De vraagstelling voor dit proefschrift was of het milieu exterieur de prestaties bij patroondiscriminatie na een éénzijdige ablatie van de occipitale cortex bij het konijn gunstig zou kunnen beïnvloeden.

Experiment 1 werd uitgevoerd met twee groepen volwassen dieren, waarvan de ene groep gedurende een zekere tijd postoperatief in een "prikkelrijke omgeving" verbleef en de andere in normale laboratoriumkooien. De resultaten verkregen in beide groepen wezen niet op enig verschil in de prestaties bij patroondiscriminatie.

In de literatuur wordt herhaaldelijk gesuggereerd dat de invloed van het milieu exterieur op functieherstel groter is wanneer de laesie op jonge leeftijd, dat wil zeggen in een nog immatuur zenuwstelsel, wordt aangebracht. Het centraal zenuwstelsel van het konijn is immatuur tot het einde van de eerste levensweek.

In experiment 2 ondergingen de dieren op de derde of vierde dag postnataal de eenzijdige ablatie van de occipitale cortex, waarna ze opgroeiden in één van de volgende omgevingstypen : "prikkelrijk", "prikkelarm" of donker. Tevens waren niet-geopereerde controle dieren aanwezig. De prestaties van de verschillende groepen bij het patroondiscrimineren naderhand bleken bij het binoculaire testen slechts geringe verschillen te vertonen : de geopereerde groep uit de prikkelrijke omgeving maakte significant minder fouten bij een zwart versus wit discriminatie voordat het criterium bereikt werd, dan de geopereerde groep uit het donker. Bij eenzelfde zwart versus wit discriminatie bleek tevens de niet-geopereerde groep uit de prikkelrijke omgeving betere prestaties te leveren dan de niet-geopereerde groep uit de prikkelarme omgeving. Zowel in de prikkelrijke- als in de prikkelarme omgeving kwam de niet-geopereerde groep binoculair tot betere prestaties dan de geopereerde groep met de streeppatroon discriminaties, doch bij de zwart versus wit discriminatie was er geen verschil. De monoculaire testresultaten gaven geen verschillen te zien voor het oog contralateraal van de cortexlaesie. Met het oog ipsilateraal van de laesie werden minimale verschillen gevonden tussen de groep uit de prikkelrijke omgeving en die uit het donker, ten gunste van de eerste groep.

Er wordt beargumenteerd dat het wellicht zinvol is om het dier met een unilaterale laesie te dwingen het oog contralateraal van de laesie langdurig te gebruiken door middel van het sluiten van het ipsilaterale oog.

In experiment 3 werd bij twee groepen dieren, die op de derde of vierde dag postnataal een eenzijdige ablatie van de occipitale cortex ondergingen op verschillende leeftijden (3-4 dagen en 3 maanden postnataal) het oog ipsilateraal van de corticale laesie gesloten. Het verwachte gunstige resultaat van het gedwongen gebruik van het oog contralateraal van de laesie vanaf zeer jonge leeftijd bleef echter uit.

In antwoord op de vragen gesteld in de inleiding kon uit de beschreven onderzoeken geconcludeerd worden dat een verblijf in een prikkelrijke omgeving in aansluiting aan een éézijdige ablatie van de occipitale cortex nōch bij het volwassen nōch bij het jong geopereerde konijn, verbetering geeft van de prestaties bij patroondiscriminatie met het oog contralateraal van de laesie.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In this thesis a study is described in rabbits in which an unilateral lesion of the occipital cortex was made. After the operation the animals were kept in environments of different complexity. Subsequently the ability to discriminate patterns was determined.

In the rabbit some 90 per cent of the optic fibers cross in the chiasm. This means that after an unilateral ablation of the occipital cortex, the eye contralateral to the lesion has access to only a relatively small, ipsilateral, cortical projection. On the other hand, the visual field of the eye ipsilateral to the lesion is almost complete. In previous studies it was shown that pattern discrimination learning is extremely slow with the eye contralateral to the lesion.

In the first experiment two groups of adult rabbits were used. In all animals the left occipital cortex was removed. After that half of the animals remained day and night in a 40 m² enclosure with all sorts of obstacles in it. The other animals were housed in regular laboratory cages. After three months all animals were trained to discriminate black versus white and vertical versus horizontal striations binocularly. After this the animals were tested monocularly.

During a ten-day period each eye received 5 x 100 trials. Thereafter the animals were trained binocularly and monocularly with vertical versus 45° striations (45°, randomly clock-wise and counter clock-wise). The same procedure was repeated with vertical versus 25° striations. No difference was found between the performance of the animals kept in the enriched environment and in the regular cages.

Experiment 2.

The same experiment was repeated but now the lesion was made in immature rabbits (3-4 days after birth). One group of animals was raised in the same enriched environment. Another group was raised in translucent white plexiglass boxes and a third group in cages in a completely dark room. After three months the animals were brought into normally illuminated animal rooms with standard cages. The animals were trained to discriminate patterns in the same way as in experiment 1. In spite of the fact that the lesions were made in immature rabbits, and that the three groups were raised under completely different conditions, the performance with the eye contralateral to the lesion did not differ between the groups.

Experiment 3.

In this experiment two groups of animals were studied. In all animals the left occipital lobe was removed 3-4 days after birth. In one group the eyelids of the left eye were sutured at the same time. Both groups grew up in the enriched environment for three months. After that the eyelids of the left eye of the second group of animals were sutured. Both groups were trained to discriminate the same patterns as in the previous experiments. No difference was found between the results obtained in the animals with early and late eyelid suturing.

From these experiments it was concluded, as far as pattern

discrimination is concerned, that neither in adult nor in immature rabbits the complexity of the environment has any influence on the functional defects caused by unilateral ablation of the occipital cortex.

L I T E R A T U U R

- AXELSSON, J. en S. THESLEFF (1959) A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.* 149, 178-193.
- BAISINGER, J., R.L. LUND en B. MILLER (1977) Aberrant retinothalamic projections resulting from unilateral tectal lesions made in fetal and neonatal rats. *Exp. Neurol.* 54, 369-382.
- BAUER, R.H. (1974) Brightness discrimination of pretrained and non-pretrained hippocampal rats, reinforced for choosing brighter or dimmer alternatives. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 87 : 5, 987-996.
- BERG, D.K. en Z.W. HALL (1975) Increased extrajunctional acetylcholine sensitivity produced by chronic post-synaptic neuromuscular blockade. *J. Physiol.* 244, 659-676.
- BIEMOND, A. (1961) *Hersenziekten. Diagnostiek en Therapie.* uitg. De Erven F. Bohn N.V., Haarlem.
- BLAND, B.H. en R.M. COOPER (1969) Posterior neocortication in the rat : age at operation and experience. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 69 : 2, 345-354.
- BLAND, B.H. en R.M. COOPER (1970) Experience and vision of the post-neocorticate rat. *Physiol. Behav.* 5, 211-214.
- CANNON, W.B. en A. ROSENBLUETH (1949) *The supersensitivity of denervated structures.* Eds. The McMillan Company, New York.
- CATE, J. ten (1935) Weitere Beobachtungen an Kaninchen nach beiderseitiger Extirpation der Area striata. *Arch. Neerl. Physiol. de l'Homme et des Animaux* 20, 467-476.
- CHOU DHURY, B.P. (1978) Visual field representation in the newborn rabbit's cortex. *Brain Res.* 153, 27-37.
- CHOW, K.L. en D.L. STEWART (1972) Reversal of structural and functional effects of long-term visual deprivation in cats. *Exp. Neurol.* 34, 409-433.

- CONWAY, C.J., F.S. WRIGHT en W.E. BRADLEY (1969) Electro-physiological maturation of the pyramidal tract in the postnatal rabbit. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 26, 565-577.
- DRÄGER, U.C. (1978) Observations on monocular deprivation in mice. *J. Neurophysiol.* 41, 28-42.
- DRU, D., J.P. WALKER en J.B. WALKER (1974) Self-produced locomotion restores visual capacity after striate lesions. *Science* 187, 265-266.
- FRANSON, P. en C. HILDEBRAND (1975) Postnatal growth of nerve fibres in the pyramidal tract of the rabbit. *Neurobiology* 5, 8-22.
- FRITSCH, G. en E. HITZIG (1870) Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 37, 300-332.
- GO, K.G. (1970) Studies over hersenoedeem. Dissertatie Groningen.
- GOLDBERGER, M.E. en M. MURRAY (1978) Recovery of movement and axonal sprouting may obey some of the same laws. In : *Neuronal Plasticity*. Ed. C.W. Cotman, Raven Press, New York.
- GOLDMAN, P.S. en M.E. LEWIS (1978) Developmental biology of brain damage and experience. In : *Neuronal Plasticity*. Ed. C.W. Cotman, Raven Press, New York.
- GOODALE, M.A. (1973) Cortico-tectal and intertectal modulation of visual responses in the rat's superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 17, 75-86.
- GRAAUW, J.G. de en M.W. van HOF (1978) Relation between behavior and eye-refraction in the rabbit. *Physiol. Behav.* 21, 257-259.
- GREENOUGH, W.T., B. FASS en T.J. DEVOOGD (1976) The influence of experience on recovery following brain damage in rodents : hypotheses based on development research. In : *Environments as therapy for brain dysfunction*. Eds. R.N. Walsh and W.T. Greenough. Plenum Press.
- GROBSTEIN, P., K.L. CHOW, P.D. SPEAR en L.H. MATHERS (1973) Development of rabbit visual cortex : late appearance of a class of receptive fields. *Science* 180, 1185-1187.
- GROOT, D. de en G. VRENSSEN (1978) Postnatal development of synaptic contact zones in the visual cortex of rabbits. *Brain Res.* 147, 362-369.
- HAREL, S., K. WATANABE, I. LINKE en R.J. SCHAIN (1972) Growth and development of the rabbit brain. *Biol. Neonate* 21, 381-399.
- HARREL, L.E., R. RAUBESON en S. BALAGURA (1974) Acceleration of functional recovery following lateral hypothalamic damage by means of electrical stimulation in the lesioned area. *Physiol. Behav.* 12, 897-899.

- HENDRICKSON, A.E. en W.M. COWAN (1971) Changes in the rate of axoplasmic transport during postnatal development of the rabbit's optic nerve and tract. *Exp. Neurol.* 30, 403-422.
- HOF, M.W. van (1966) Discrimination between striated patterns of different orientation in the rabbit. *Vision Res.* 6, 89-94.
- HOF, M.W. van en C.A.G. WIERSMA (1967) The angular threshold of discrimination for striated patterns of different orientation in the rabbit. *Vision Res.* 7, 265-270.
- HOF, M.W. van (1967) Visual acuity in the rabbit. *Vision Res.* 7, 749-751.
- HOF, M.W. van (1969) Discrimination of striated patterns of different orientation in rabbits deprived of light after birth. *Exp. Neurol.* 23, 561-565.
- HOF, M.W. van (1970) Interocular transfer in the rabbit. *Exp. Neurol.* 26, 103-108.
- HOF, M.W. van (1971a) Orientation discrimination in normal and light-deprived rabbits. *Doc. Ophthalmol.* 30, 299-311.
- HOF, M.W. van, A.D. TREURNIET-DONKER en G.C. LAGERS-van HASELEN (1971b) The role of the rabbit's visual cortex in the discrimination of striations of different orientation. *Pflügers Arch.* 328 : 3, 252.
- HOF, M.W. van en K. KOBAYASHI (1972) Pattern discrimination in rabbits deprived of light for 7 months after birth. *Exp. Neurol.* 35, 551-557.
- HOF, M.W. van en G.C. LAGERS-VAN HASELEN (1973) The retinal fixation area in the rabbit. *Exp. Neurol.* 41, 218-221.
- HOF, M.W. van en G.C. LAGERS-van HASELEN (1975) Monocular pattern discrimination in rabbits after unilateral ablation of the visual cortex. *Exp. Neurol.* 46, 257-259.
- HOF, M.W. van en F. van der MARK (1976a) A quantitative study on interocular transfer in the rabbit. *Physiol. Behav.* 17, 715-717.
- HOF, M.W. van en F. van der MARK (1976b) Monocular pattern discrimination in normal and monocularly light-deprived rabbits. *Physiol. Behav.* 16, 775-781.
- HOF, M.W. van en I. STEELE RUSSELL (1977) Binocular vision in the rabbit. *Physiol. Behav.* 19, 121-128.
- HOF-van DUIN, J. van (1977) Visual field measurements in monocularly deprived and normal cats. *Exp. Brain Res.* 30, 353-368.
- HUGHES, A. (1971) Topographical relationships between the anatomy and physiology of the rabbit's visual system. *Doc. Ophthalmol.* 30, 33-159.
- ISAACSON, R.L. (1975) The myth of recovery from early brain-damage. In : *Aberrant development in infancy*. Ed. N.R. Ellis, Lawrence Erlbaum Ass., Hillsdale, New Jersey.

- KRATZ, K.E., P.D. SPEAR en D.C. SMITH (1976) Postcritical-period reversal of effects of monocular deprivation on striate cortex cells in the cat. *J. Neurophysiol.* 39, 501-511.
- KUFFLER, S.W., M.J. DENNIS en A.J. HARRIS (1971) The development of chemosensitivity in extrasynaptic areas of the neuronal surface after denervation of parasympathetic ganglion cells in the heart of the frog. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 177, 555-563.
- LANGFITT, Th.W. en D.A. BRUCE (1975) Microcirculation and brain edema in head injury. In : *Handbook of Clinical Neurology*. Eds. P.J. Vinken en G.W. Bruyn. Deel 23, hoofdstuk 7, 133-161.
- LASHLEY, K.S. (1929) *Brain mechanisms and intelligence; a quantitative study of injuries to the brain*. Herdruk 1963, Dover Publications Inc., New York.
- LASHLEY, K.S. (1938) Factors limiting recovery after central nervous lesions. *J. Nerv. Ment. Dis.* 88, 733-755.
- LEGEIN, Ch.P.J.J.M.M. (1969) *De postnatale ontwikkeling van het electroretinogram bij de cavia en het konijn*. Dissertatie - Rotterdam.
- LEVERE, T.E. (1975) Neural stability, sparing, and behavioral recovery following brain damage. *Psychol. Rev.* 82 : 5, 344-358.
- LIU, C.N. en W.W. CHAMBERS (1958) Intraspinal sprouting of dorsal root axons. *Arch. Neurol. Psychiat.* 79, 46-61.
- LOCKLEY, R.M. (1954) *The private life of the rabbit*. Gorgi Books. Nederlandse vertaling : *Het leven der konijnen*. Het Spectrum, 1976.
- LUND, R.D., T.J. CUNNINGHAM en J.S. LUND (1973) Modified optic projections after unilateral eye removal in young rats. *Brain Behav. Evol.* 8, 51-72.
- MARK, F. van der en J.H.C. MEIJER (1974) Automatic control of installations for experiments relating to physiological research of the visual system. *Comput. Programs Biomed.* 4:1.
- MASLAND, R.H. (1977) Maturation of function in the developing rabbit retina. *J. Comp. Neurol.* 175, 275-286.
- MATHERS, L.H., K.L. CHOW, P.D. SPEAR en P. GROBSTEIN (1974) Ontogenesis of receptive fields in the rabbit striate cortex. *Exp. Brain Res.* 19, 20-35.
- McARDLE, C.B., J.E. DOWLING en R.H. MASLAND (1977) Development of outersegments and synapses in the rabbit retina. *J. Comp. Neurol.* 175, 253-274.
- MEIJER, A. en R. HIERONS (1965) On Th. Willis's concepts of neurophysiology. *Med. Hist.* 9, 1-15.
- MONAKOW, C. von (1914) *Die Lokalisation im Grosshirn, und der Abbau der Funktion durch Kortikale Herde*. Ed. J.F. Bergmann, Wiesbaden.

- MUNK, H. (1881) Ueber die Funktionen der Grosshirnrinde. Gesammelte Mitteilungen aus den Jahren 1877-1880. August Hirshwald, Berlin.
- MURPHY, E.H., R.R. MIZE en P.B. SCHECHTER (1975) Visual discrimination following infant and adult ablation of cortical areas 17, 18 and 19 in the cat. *Exp. Neurol.* 49, 386-405.
- NOELL, W.K. (1958) Differentiation, metabolic organization and viability of the visual cell. *Arch. Ophthalmol.* 60, 702-733.
- NONNEMAN, A. (1970) Anatomical and behavioral consequences of early brain damage in the rabbit. (Dissertatie) University Microfilms International, Ann Arbor, Michigan, U.S.A.
- RAPISARDI, S.C., K.L. CHOW en L.H. MATHERS (1975) Ontogenesis of receptive field characteristics in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rabbit. *Exp. Brain Res.* 22, 295-305.
- RATLIFF, F. (1961) Inhibitory interaction and the detection and enhancement of contours. In : *Sensory Communication*. Ed. W.A. Rosenblith, 183-203, The M.I.T. Press and John Wiley and Sons, Inc. New York-London.
- REUTER, J.H. (1976) The development of the electroretinogram in normal and light deprived rabbits. *Pflügers Arch.*, 363, 7-13.
- ROBERT, F. en M. CUÉNOD (1969a) Electrophysiology of intertectal commissures in the pigeon, I: analysis of the pathways. *Exp. Brain Res.* 9, 116-122.
- ROBERT, F. en M. CUÉNOD (1969b) Electrophysiology of intertectal commissures in the pigeon, II :inhibitory interaction. *Exp. Brain Res.* 9, 123-136.
- ROSNER, B.S. (1974) Recovery of function and localization of function in historical perspective. In : *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*. Eds. D.G. Stein, J.J. Rosen en N. Butters, Academic Press, Inc., New York.
- ROSS, Sh., P.B. SAWIN, M.X. ZARROW en V.H. DENENBERG (1963) Maternal behavior in the rabbit. In : *Maternal behavior in mammals*, 94-121. Ed : H. Rheingold, Wiley, New York.
- SCHADÉ, J.P. (1959) Maturational aspects of EEG and of spreading depression in rabbit. *J. Neurophysiol.* 22, 245-257.
- SCHNEIDER, G.E. (1969) Two visual systems. Brain mechanisms for localization and discrimination are dissociated by tectal and cortical lesions. *Science* 163, 895-902.
- SCHNEIDER, G.E. en S.R. JHAVERI (1974) Neuroanatomical correlates of spared or altered function after brainlesions in the newborn hamster. In : *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*, 65-109, Eds. D.G. Stein, J.J. Rosen en N. Butters, Academic Press, Inc., New York.

- SCHÖNFELDER, J. en P. SCHWARTZE (1970) Die Entwicklung des Fallumkehrreflexes in der Ontogenese des Kaninchens. Acta biol. med. ger. 25, 109-114.
- SCHÖNFELDER, J., G. ASMUSSEN en P. SCHAAF (1977) Zur post-natalen Ontogenese der äusseren Augenmuskeln des Kaninchens. Verh. Anat. Ges. 71, 1187-1191.
- SCHÖNFELDER, J. (1978) The postnatal development of rabbit's air-righting reflex. Agressologie 19, <<A>>, 5-6.
- SCHWARTZ, S. (1964) Effects of neonatal cortical lesions and early environmental factors on adult behavior. J. Comp. Physiol. Psychol. 57, 72-77.
- SHERMAN, S.M. (1973) Visual defects in monocularly and binocularly deprived cats. Brain Res. 49, 25-45.
- SHERRINGTON, C. (1906) The integrative action of the nervous system. Yale University Press, New Haven.
- SLUYTERS, R.C. van en D.L. STEWART (1974) Binocular neurons of the rabbit's visual cortex : effects of monocular sensory deprivation. Exp. Brain Res. 19, 196-204.
- SO, K.F. en G.E. SCHNEIDER (1978) Abnormal recrossing retino-tectal projections after early lesions in Syrian hamsters : age-related effects. Brain Res., 147, 277-295.
- SPEAR, P.D., K.L. CHOW, R.H. MASLAND en E.H. MURPHY (1972) Ontogenesis of receptive field characteristics of superior colliculus neurons in the rabbit. Brain Res. 45, 67-86.
- SPRAGUE, J.M. (1966) Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visual guided behavior in the rat. Science 153, 1544-1547.
- TAYLOR, J. (1958) Selected writings of J.H. Jackson. 2 vols., Staples, London.
- TEES, R.C. (1975) The effects of neonatal striate lesions and visual experience on form discrimination in the rat. Can. J. Psychol. 29, 66-85.
- THOMPSON, V.E. (1970) Visual decortication in infancy in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 72:3, 444-451.
- TSANG, Y.C. (1937) Maze learning in rats hemidecorticated in infancy. J. Comp. Psychol. 24:2, 221-254.
- VERJAAL, A. (1972) In : Neurologie voor de algemene praktijk. 216-232. Eds. R. v.d. Bergh en J.F. Folkerts, Agon Elsevier, Amsterdam-Brussel.
- VITAL-DURAND, F., C. BLAKEMORE en L.J. GAREY (1978) The sensitive period of the monkey's visual cortex. Arch. Ital. Biol. 3/4, 61-63.
- VONEIDA, T.J. en J.S. ROBINSON (1970) Effect of brain bisection on capacity for cross comparison of patterned visual input. Exp. Neurol. 26, 60-71.
- VOS-KORTHALS, W. de en M.W. van HOF (1978) Two-stage bilateral removal of the occipital cortex of the rabbit. Exp. Brain Res. 32, R1-R56.

- VRENSEN, G., D. de GROOT en J. NUNES-CARDOZO (1977) Postnatal development of neurons and synapses in the visual and motor cortex of rabbits : a quantitative light and electronmicroscopic study. Brain Res. Bull. 2, 405-416.
- WIDDOWSON, E.M. (1974) Feeding the newborn : comparative problems in man and animals. Proc. Nutr. Soc. 33, 97-102.
- WIESEL, T.N. en D.H. HUBEL (1963) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. J. Neurophysiol. 26, 1003-1017.
- WILL, B.E., M.R. ROSENZWEIG en E.L. BENNETT (1976) Effects of differential environments on recovery from neonatal brain lesions, measured by problem-solving scores and brain dimensions. Physiol. Behav. 16, 603-611.
- YOUNG, R.M. (1970) Mind, brain and adaptation in the nineteenth century. Clarendon Press, Oxford.
- ZARROW, M.X., P.B. SAWIN, Sh. ROSS en V.H. DENENBERG (1962) Maternal behavior and its endocrine basis in the rabbit. In : Roots of behavior, 187-197, Ed.: E.L. Bliss, New York, Hoeber.
- ZARROW, M.X., V.H. DENENBERG en C.O. ANDERSON (1965) Rabbit : frequency of suckling in the pup. Science 150, 1835-1836.

POSTSCRIPTUM

Het gereedkomen van dit proefschrift is een goed moment om al diegenen te bedanken die aan de totstandkoming ervan hebben bijgedragen.

Allereerst gaat mijn dank uit naar mijn promotor, Professor Ries van Hof, voor zijn enthousiaste en kritische begeleiding bij het uitvoeren van de experimenten en bij het schrijven van dit proefschrift. Behalve voor de daadwerkelijke hulp en tijd hieraan besteed, is vooral het in mij gestelde vertrouwen van erg veel waarde geweest. Erkentelijk ben ik beide co-referenten, Professor Dr J.J. van der Werff ten Bosch en Professor Dr H.F.R. Prechtl, voor het kritisch lezen van het manuscript en voor hun waardevolle suggesties.

"Francis v.d. Plasse-Lengkeek, Nelly van Rooy-Bouts, Karen van Harten-Gunst, Hans Dudart en Henk Dronk, allemaal geweldig bedankt voor de zorgvuldige manier waarop jullie "mijn" konijnen hebben getraind en verzorgd en voor de plezierige samenwerking".

I am very much indebted to Mrs. J. Adamova-Labudova for the cheerful way in which she performed the seemingly endless preparing of the microscopic slides.

Jan Hobbelen bood steeds enthousiaste hulp bij het bestuderen van "moeilijke" microscoop-coupes.

Ben Weijer vervaardigde met grote zorgvuldigheid alle figuren voor dit proefschrift.

De Audio-Visuele Dienst van de Medische Faculteit droeg zorg voor de fotografische weergave van deze figuren, terwijl de Heer G.A.F. Maatje van deze dienst de beide "life"-foto's maakte.

Hanny Kouer typte alle versies van dit proefschrift, waarvoor ik haar zeer dankbaar ben. Het meedenken, de adviezen en de morele steun in deze laatste hectische periode heb ik geweldig gewaardeerd.

Mijn beide paranimfen, Wil de Vos-Korthals en Ron van Harten waren een grote steun tijdens (opbeurende) gesprekken en bij de organisatie van de feestelijke kant van het gebeuren. Alle genoemde en niet-genoemde medewerkers van de Afdeling Fysiologie I wil ik bedanken voor de plezierige tijd en de prettige samenwerking die ik, als tijdelijk medewerker, op deze afdeling heb ondervonden.

Graag wil ik tenslotte ook hier mijn ouders bedanken voor hun jarenlange begeleiding (vaak geen gemakkelijke opgave), die de basis heeft gelegd voor hetgeen ik thans heb kunnen bereiken. Zij lieten mij steeds de ruimte mijn eigen weg te vinden.

Paula

C U R R I C U L U M V I T A E

Paula Marie Stuurman

- 1948 Geboren te Amsterdam
- 1964 - 1967 Rijks-H.B.S. Gouda, afgerond met
H.B.S.-B examen
- 1967 - 1974 Medische studie aan de Erasmus
Universiteit te Rotterdam,
 1970 kandidaats-examen
 1972 doctoraal-examen
 1974 artsexamen
- 1974 - 1975 Arts-assistent, afdeling Neurologie
van het St. Franciscus Gasthuis te
Rotterdam (hoofd : Dr Th. Berkvens)
- 1975 - 1976 Arts-assistent, afdeling Kinder-
psychiatrie, Sophia Kinderziekenhuis
Rotterdam (hoofd : Mevr. Prof. Dr
J.A.R. Sanders-Woudstra)
- 1976 - heden in dienst van Fungo (Z.W.O.), werkzaam
in het Instituut Fysiologie I van de
Medische Faculteit van de Erasmus
Universiteit Rotterdam (hoofd : Prof.
Dr M.W. van Hof).
- Onder leiding van Prof. Dr M.W. van Hof
werd dit proefschrift bewerkt.
-

ERRATUM

Literatuur :

VITAL-DURAND, F., L.J. GAREY en C. BLAKEMORE (1978)
Reversal of deprivation effects in the monkey's visual
system. Arch. Ital. Biol. 116, 444-447