

## Nonsynaptic Diffusion Neurotransmission and Some Other Emerging Concepts

### 非シナプス性拡散神経伝達およびいくつかの新興の概念

PAUL BACH-Y-RITA

Center for Neuroscience, and Department of Rehabilitation Medicine, Medical School. University of Wisconsin, Madison

This paper is dedicated to Keith Killam. Keith was a wonderful pharmacologist, teacher and friend, who died recently. I had the privilege of working with him at UCLA in the 1950's, studying the newly discovered GABA neurotransmitter and other fascinating topics. One of our papers was published in volume 3 of these Proceedings [1]. With Keith, I learned about diffusion, which later led to the concept of nonsynaptic diffusion neurotransmission. Our Science paper [2] may have been the first ever to demonstrate the selective (and contrasting) action of pharmacological agents on different parts of the brain. For this, Keith should have received much more credit than he has.

この論文は Keith Killam に捧げられる。Keith は最近亡くなったが、素晴らしい薬理学者、教師、そして友人であった。

私は 1950 年代に UCLA で彼と共に働き、新しく発見された GABA 神経伝達物質やその他の魅力的なトピックスを研究するという恩恵に預かった。

私たちの論文の 1 つは、これらの議事録の第 3 巻[1]に掲載された。Keith と一緒に拡散について学んだが、それが後に非シナプス性拡散神経伝達概念につながった。

私たちの Science の論文[2]は、脳のさまざまな部分に対する薬剤の選択的（および対照的な）作用を実証した最初の例である可能性がある。

このため、Keith は彼が持っているよりもはるかに多くの名声を博すべきであった。

In the exciting environment of his laboratory, Keith loved to play with ideas. In that spirit, this paper will reflect emerging and possibly overly optimistic concepts of mechanism of brain function, especially those related to space and energy conservation, brain plasticity and recovery of function. I think Keith would have liked it.

Portions of the following have appeared in a number of publications.

彼の研究室の刺激的な環境の中で、Keith は着想を試すのが大好きだった。

その精神の中で、この論文は、脳機能のメカニズム、特に空間とエネルギーの節約、脳の可塑性、および機能の回復に関連する、新たな、そしておそらく過度に楽観的な概念を反映するであろう。Keith はそれを好んでくれると思う。

以下の一部は、多くの出版物に掲載されているものである。

**NONSYNAPTIC DIFFUSION NEUROTRANSMISSION 非シナプス性拡散神経伝達:** Nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) has emerged as a mechanism of information transmission that may play multiple roles in the brain, including normal and abnormal activity, brain plasticity and drug actions [3,4]. NDN, also called volume transmission [5], includes the diffusion through the extracellular fluid of neurotransmitters released at points that may be remote from the target cells, with the resulting activation of extrasynaptic receptors, as well as intrasynaptic receptors reached by diffusion into the synaptic cleft. NDN also includes the diffusion of substances such as nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO) through both the extracellular fluid and cellular membranes.

非シナプス性拡散神経伝達 (NDN) は、正常および異常な活動、脳の可塑性、薬物作用などを含む、脳内で複数の役割を果たす可能性のある情報伝達のメカニズムとして出現している[3,4]。

NDN はまた容量伝達[5]とも呼ばれ、標的細胞から離れた場所で放出される神経伝達物質の細胞外液を介した拡散が含まれ、シナプス外受容体とシナプス間隙への拡散によって到達するシナプス内受容体の活性化をもたらす。

NDN にはまた、細胞外液と細胞膜の両方を介した一酸化窒素 (NO) や一酸化炭素 (CO) などの物質の拡散も含まれる。

NDN may play a role in learning. The demonstration [6] of spreading potentiation, extended by Schuman and Madison [7], strongly suggests that a principal mechanism of brain plasticity (long-term potentiation; LTP) involves both selective synaptic changes as well as distributed potentiation by means of diffusion to nearby cells. News report, "Learning by diffusion" in *Science* has called attention to this mechanism [8].

NDN は学習において役割を果たす可能性がある。Schuman と Madison[7]によって拡張された増強の広がりの実証は、脳の可塑性の主要なメカニズム（長期増強; LTP）が選択的なシナプス変化と近くの細胞への拡散による分散増強の両方を含むことを強く示唆している。ニュースは、Science における「拡散による学習」が、このメカニズムに注意を喚起していることを報告している[8]。

Early studies on regional distribution of enkephalin in the brain pointed out discrepancies, or "mis-matches", between opiate peptide distributions and opiate receptors, such as those between dense enkephalin-containing terminals and sparse opiate receptors [9]. These were initially considered to be exceptional instances. However, Herkenham [10] has reviewed the evidence for mismatches for various neurotransmitters, including peptides, monoamines and amino acids, He concluded that, in the brain, mismatches are the rule rather than the exception (which could mean that synaptic transmission may not be quantitatively the principal neurotransmission mechanism). Studies from Basbaum's laboratory have demonstrated that mismatches in substance P receptors and sites of release (only 15% synaptic apposition was noted). This has been interpreted, in the presence of electron microscopic evidence of widespread (70%) coverage of the cell surface by substance P receptors, as supporting that "much of the surface of substance P receptor-expressing neurons can be targeted by substance P that diffuses a considerable distance from its site of release"[11].

脳内のエンケファリン（脳内生成物：モルヒネに似た作用）の局所分布に関する初期の研究では、オピオイドペプチド分布とオピオイド受容体、例えば高密度のエンケファリン含有末端と疎なオピオイド受容体の間の不一致つまり「ミスマッチ」が指摘されていた[9]。

これらは当初、例外的な事例と見なされていた。

しかし、Herkenham[10]は、ペプチド、モノアミン、アミノ酸など、さまざまな神経伝達物質の不一致の証拠を検討した。

彼は、脳では、不一致が例外というよりむしろ規則であると結論付けた（これは、シナプス伝達が定量的に主要な神経伝達の仕組みではない可能性があることを意味する）。

Basbaum の研究室の研究では、サブスタンス P 受容体と放出部位の不一致が示されている（15%のシナプス並置のみが認められた）。

これは、サブスタンス P 受容体による細胞表面の広範な（70%）被覆の電子顕微鏡的証拠の存在下で、「サブスタンス P 受容体を発現する神経の表面の多くは、その放出部位からかなりの距離を拡散するサブスタンス P の標的となる可能性がある」ことを支持するものとして解釈されている[11]。

オピオイド・ペプチド（英: Opioid peptide）類は、脳のオピオイド受容体に結合する短いアミノ酸配列である。オピエートおよびオピオイドはこれらのペプチドの効果を模倣する。オピオイドペプチドは体内で生産される（例: エンドルフィン）。これらのペプチドの効果はそれぞれ異なっているが、全てオピエートと似ている。脳オピオイドペプチドシステムは、意欲、感情、愛着行動、ストレスや痛みに対する応答、食物摂取の制御において重要な役割を果たしていることが知られている。

Recent studies on the extracellular space, calculating the diffusion of ions in the brain stem microenvironment in the living brain [12,13], confirm the conclusions of van Harreveld [14] and others that about 20% of brain tissue is extracellular space. Furthermore, work carried out in Routtenberg's laboratory in the late 1960s demonstrated that transmitters could readily move in the extracellular space [15]. Microdialysis studies show that virtually all the neurotransmitters are found in the extracellular fluid [16,17], confirming that the conditions exist for NDN.

生存している脳における、脳幹の微細環境内のイオンの拡散[12,13]を計算する細胞間隙の最近の研究では、van Harreveld [14]と他の人々は、脳の組織の約 20%は細胞外間隙であると述べている。さらに 1960 年後期に Routtenberg の研究室で実施された研究では、伝達物質は細胞外空間に容易に移動できる事を示した[15]。

微細透析の研究は、事実上全ての神経伝達物質が細胞外液に見られることを示しており[16,17]、NDN の状態が存在することを確認している。

The comparative efficiency of diffusion and "wiring" (synaptic) transmission in the massive, sustained activity with which the locus coeruleus is associated, has recently been discussed [18]. The coerulean system can activate over a long period of time at a relatively low energy cost. The varicosities are generally not part of a junction, and so release of norepinephrine must take time to diffuse through the extracellular fluid to extrasynaptic receptors.

Activity induced in the distant dendritic tree takes considerable time to reach the soma, where the influence is maintained over a period of time. In the absence of a junction, inactivation of the norepinephrine is slowed: the synapse has a full panoply of degradation enzymes and re-uptake mechanisms, while nonjunctional receptor sites possess few if any of these inactivating devices, Glial mechanisms provide still another mechanisms for affecting the time course of norepinephrine activation. We concluded, therefore, that the effect of nonjunctional norepinephrine is likely to be both more massive and longer lasting than a similar quantity of norepinephrine released at synapses [18]

青斑核と関連する大規模で持続的な活動における、拡散および「配線」(シナプスの)伝達の効率の比較が最近議論されている[18]。

青斑核のシステムは比較的低いエネルギーの消費で、長期に渡って活性化することが出来る。

膨大は一般的に接合部では無いため、ノルエピネフリンの放出は、細胞外液を介してシナプス外の受容体に拡散するのに時間を割かなければならない。

遠く離れた樹状突起において誘発された活動は、長期に渡ってその影響が維持される細胞体に辿り着くのにかなりの時間がかかる。

Katsumi さんから : Glial も前はカンマ (,) であろうとのこと。また possess は s ついて possess (所有する、抑える、維持するなど) であろうとのことでした。

別途、宇都宮先生が訳して下さいました。

『接合部がない場合、ノルエピネフリンの不活性化は遅くなる。シナプスには分解酵素と再取り込みメカニズムが完全に揃っているが、非接合性受容体サイトにはこれらの不活性化デバイスが(もしあるとしても)ほとんどない。

グリアメカニズムは、ノルエピネフリン活性化の時間経過に影響を与えるため、さらに別のメカニズムを提供している。』

したがって我々は、接合部のないノンエピネフリンの影響が、シナプスで放出された同量のノルエピネフリンより多大で長期に継続するのではないかと結論づけた[18]。

青斑核は橋上部背側、第 4 脳室底の外側に位置している。青斑核は外背側被蓋野 (アセチルコリン神経)、腹側被蓋野 (ドーパミン神経)、結節乳頭核 (ヒスタミン神経)、背側縫線核 (セロトニン神経)、外側視床下部 (オレキシン神経) などと上行性網様体賦活系を形成しており、大脳皮質の覚醒状態を制御している。

脊髄、脳幹、小脳、視床下部、視床中継核、扁桃核、終脳、大脳皮質などに広く投射している。青斑核とノルアドレナリンに影響を受ける部位はまとめて locus coeruleus-noradrenalin system または LC-NA system と呼ばれる

ノルエピネフリン: 「カテコールアミン」の一種であり、交感神経の神経伝達物質として放出される「ノルアドレナリン」は、アドレナリン受容体に作用して血圧上昇や心拍数増加

NDN may be the primary information transmission mechanism in certain normal mass, sustained functions, such as sleep, vigilance, hunger, brain tone and mood [19] and certain responses to sensory stimuli, as well as several abnormal functions, such as mood disorders, spinal shock, spasticity, shoulder-hand and autonomic dysreflexia syndromes, and drug addiction [3,4,20-22]. Very recent evidence that the serotonergic system may play a role in cocaine addiction [23] opens intriguing questions about the role of up-and down-regulation of nonsynaptic receptors, and possible opens an avenue for studies on addiction prevention and treatment.

非シナプス拡散神経伝達は、主要な情報伝達機構である可能性があり、特定の正常な大量の持続的な機能、例えば、睡眠、警戒、空腹、脳の緊張および気分などの情報伝達機構であり[19]、また、感覚刺激に対する特定の反応およびいくつかの異常な機能、例えば、気分障害、脊髄ショック、痙縮、肩手症候群および自律神経異反射症候群、麻薬中毒などの情報伝達機構である[3,4,20-21]。

セロトニン作動性システムが、コカイン中毒に役割を果たす可能性があるというごく最近の証拠は、非シナプス受容体の増大(アップレギュレーション)と減少(ダウンレギュレーション)の役割[23]について興味深い質問を開き、中毒に関する予防と治療に関する研究への道を開く可能性がある。

Even before the era of molecular biology, the exclusivity of the synapse as a means of transmitting information had been questioned, when results obtained from intra- and extracellular microelectrode studies of polysensory brain stem neurons could not be fit into the prevailing connectionistic theory of brain function[24]. I interpreted

the result as suggesting the presence of diffusion neurotransmission. Having worked in Keith Killam's laboratory with neuroactive substances injected into the ventricles that must have diffused through the brain to reach their sites of action (e.g.,[25]), the concept of diffusion neurotransmission followed naturally. Thus, I have Keith to thank for preparing me to develop the concept of NDN.

分子生物学の時代の前でさえ、情報を伝達する手段としてのシナプスの排他性は疑問視されており、多感覚脳幹ニューロンの細胞内外の微小電極研究から得られた結果は、脳機能の一般的な接続理論に当てはめることが出来なかった[24]。

私はそれらの結果を拡散神経伝達の存在を示唆していると解釈した。

Keith Killam の研究室で働き、脳室に神経活性物質を注入し、その作用部位に到達するために脳を介して拡散しなければならなかったため（例えば[25]）、拡散神経伝達概念は自然に続いた。

**Naturally : 当然**

したがって、NDN の概念を私に開発する準備をしてくれたことに対して、Keith に感謝する。

Following their demonstration of neurotransmitter filled varicosities distant from synapses, Beaudet and Descarries [26] suggested that the biogenic amines released from non-synaptic varicosities may act not only upon adjacent post-synaptic surfaces, but also in tissue of more distant receptor elements. More recent studies have confirmed and extended those findings [27-29]. These and other early diffusion neurotransmission studies have been summarized [4,5].

シナプスから離れた（軸索の）膨隆に神経伝達物質が溜まっていたという証明に続いて、Beaudet and Descarries は、非シナプス性膨隆から放出された生体アミンが、隣接するシナプス後表面だけでなく、より離れた受容体を構成する組織にも作用する可能性があることを示唆した。より最近の研究では、これらの発見が確認され拡張されてきている[27-29]。これらの研究およびその他の初期の拡散神経伝達研究は要約されてきている[4,5]。

Individual movements of functions, such as playing the piano, or watching a tennis game, require great selectivity, rapid initiation and rapid ending. For such function, synaptic action is essential. However, for mass sustained functions (e.g., sleep, mood, hunger), sustained, widespread activity (rather than speed and selectivity) is required, which appear to be largely mediated by NDN [4,19]. Many functions may be produced by combination of both types of neurotransmission.

個々の動きや機能、たとえば、ピアノを弾く、テニスの試合を観戦することなどには、優れた選択性、急速な開始、迅速な終了が必要である。

このような機能には、シナプスの活動が不可欠である。

しかし、大量の持続的な機能（例えば、睡眠、気分、空腹）には、（速度や選択性ではなく）持続的で広範な活動が必要であり、これは主に NDN によって媒介されていように見える[4,19]。

多くの機能は、両方のタイプの神経伝達の組み合わせによって、おそらく導きだされているのであろう。

**生体アミン**：低分子量の有機窒素化合物です。それらは、生細胞の通常の代謝プロセス中にアミノ酸の脱炭酸、またはアルデヒドおよびケトンのアミノ基転移によって形成されるため、動物、植物、微生物、および人間に遍在。

In the piano playing example presented above, in addition to the relevant synaptic mechanisms, the finger movements can be more precise in the presence of adequate preparation including changes in brain tone (probably mediated by norepinephrine). The visual perception of the tennis game may require neuronal receptivity to be set at a high level, probably involving several neurotransmitters, including nitric oxide [30] and dopamine [31] in the retina, serotonin and histamine in the lateral geniculate nucleus [32,33] and norepinephrine in the visual cortex [34,35]. These effects appear to be primarily non-synaptically mediated. Some of them have been called modulation; the modulation of synaptic activity by diffusion outside the synaptic gap is also a nonsynaptic, diffusion-mediated activity.

上記のピアノ演奏の例では、適切なシナプスの仕組みに加えて、脳の緊張の変化（おそらくノルエピネフリンによって影響を与えられる）を含む適切な準備の存在下で、指の動きをより正確にすることができる場合がある。

テニスゲームの視覚の知覚は、ニューロンの受容性を高いレベルに設定する必要があるかもしれない。おそらく、網膜の一酸化窒素[30]とドーパミン[31]、外側膝状体のセロトニンとヒスタミン[32,33]、視覚の知覚のノルエピネフリンなど[34,35]、いくつかの神経伝達物質が関与している。これらの効果は、主として非シナプス介在性のように見える。それらのいくつかは変調と呼ばれている；シナプス間隙の外側への拡散によるシナプス活動の変調は、非シナプス性であり、拡散媒介活動でもある。

NDN may play a role in the actions of neuroactive drugs, many of which may not act primarily on synapses, although only synaptic action is usually considered. For example, Barondes [36] discussed the changes in psychiatric practice that have occurred with the widespread use of prozac, and he commented on the possible mechanisms of action of prozac. These were considered strictly in terms of synaptic information transmission. Similarly, a Nature news and views commentary on the recent report of the role of serotonin in cocaine addiction refers only to synaptic transmission [37]. However, serotonin, which Barondes pointed out is involved in the action of prozac, is among the most highly nonsynaptic monoamines in the central nervous system; it may be as much as 96 % nonsynaptic in some systems [29,38-40]

NDN は神経活性薬剤の作用における役割を担っている可能性があり、それらの多くは主にシナプスに作用しない可能性があるが、通常はシナプス作用のみが考慮されている。

例えば、Barondes[36]は、プロザックの広範な使用に伴って発生した精神医学的経験の変化について議論し、プロザック（セロトニン再取り込み阻害薬）の作用機序の可能性についてコメントした。

これらは、シナプス情報伝達の観点から厳密に考慮された。

同様に、コカイン中毒におけるセロトニンの役割の最近の報告における「Nature」の報告と見解の解説は、シナプス伝達についてのみ言及している[37]。

しかしながら、Barondes が指摘したセロトニンは、プロザックの作用に関与しており、中枢神経系で最上位の非シナプス性モノアミンの 1 つである；幾つかのシステムでは、96% が非シナプスである可能性がある[29,38-40]。

Thus, other than the conceptual limitations imposed by the present synaptic-dominated model of brain function, there is no reason to consider that prozac or any of the drugs used in psychopharmacology operate exclusively via synaptic mechanisms [41]. In fact, accumulating evidence suggests the contrary [3,4]; the primary mechanisms may be by NDN.

したがって、脳機能の現在のシナプス支配モデルによって課せられる概念上の制限以外に、精神薬理学で使用されるプロザックまたは薬物のいずれかが、シナプスメカニズムを介してのみ機能すると考える理由はない[41]。

実際、裏付けの蓄積は反対を示唆している[3,4]；おそらくその主なメカニズムは NDN によるものだろう。

Within the context of the above discussion of NDN, this should not be a surprise. Mood is a mass sustained function [19]. It is more comparable to hunger, pain and sleep than it is visual perception and fine motor movements, which require synaptic activity (but which also have important NDN components at all levels [4]. Thus disorders of mood (and other psychiatric disorders) may be disorders of NDN mechanisms.

上記の NDN の議論の文脈では、これは驚くべきことではない。

気分は身体全体の持続機能である[19]。

それは、視覚的知覚とシナプス活動を必要とする繊細な運動よりも、空腹、痛み、睡眠に匹敵する（ただし、すべてのレベルで重要な NDN 構成要素をもっている）[4]。

したがって、気分障害（および他の精神障害）は、おそらく NDN メカニズムの障害であろう。

Vizi [42-45] noted that drug have difficulty reaching the receptors intrasynaptically. He noted that the sensitivity of nonsynaptic receptors is higher, and they are much more accessible to drugs. Receptors located presynaptically or prejunctionally (and thus, by definition, outside of the synaptic cleft) must be reached by means of diffusion through the extracellular fluid. Vizi suggested that diffusion neurotransmission may be the primary means of activation of receptors by externally applied or administered drugs.

Vizi[42-45]は、薬剤がシナプス内で受容器に到達するのが困難である事に注目した。

彼は、非シナプス性の感度が高く、より薬剤に影響を受けやすい事に注目した。

シナプス前か接合前（ゆえに定義としてはシナプス間隙の外）に位置されている受容体は、細胞外液を介する拡散によって到達しなければならない。

Vizi は拡散性神経伝達が、外部から適用あるいは投与された薬剤による受容体の活性化の主な手段となる可能性がある事を示唆した。

Thus, concepts of the effects of drugs on the CNS have progressed from a consideration of the effects of specific agents on the brain; to a consideration of their differential effects on specific regions of the brain [2], to an understanding of their effects on specific neurotransmitter systems, to knowledge of their specific intra- and extra-cellular mechanisms. The addition of an understanding of the mechanisms of transport within the brain and activation of synaptic and extra-synaptic receptors (as well as intracellular activation following diffusion across membranes, such as by NO; Snyder [46] has referred to NO as “one of the main neurotransmitters in the brain”) should aid in the development and in the evaluation of the mechanisms of action of effective drugs, such as prozac, for psychiatric disorders.

このように、中枢神経系における薬剤の効果の概念は、特定の薬剤が脳に及ぼす影響の考察から前進している；脳の特定の領域に対する薬剤の異なる効果という考えへ[2]、特殊な神経伝達物質システムに対する薬剤の効果の理解へ、薬剤の特殊な細胞内外のメカニズムという知識へという具合に。

脳内の伝達メカニズムの理解の追加とシナプスとシナプス外の受容体の活性化は、(NO などによる膜を越えた拡散後の細胞内活性化も同様である、Snyder [46]は、NO を「脳内の主要な神経伝達物質の 1 つ」と呼んでいる。) 精神障害の為の prozac のような薬剤の効果的な作用メカニズムの開発および評価の助けになるに違いない。

Plasticity は、進化・発達・適応において、環境に合わせてどのような形にもなりうるものと捉えておく方が良い。これについては、実際は想像であるが、実験データから言えることがあり、古い概念から脱することへの示唆を含むと理解すればよいかも…。

臨界期 (critical period) :

Konrad Lorenz (1958) によって提唱された「刷り込み」の現象は、行動学からの臨界期への最初のアプローチと考えられる。ニワトリやカモなど早成性の鳥では、孵化の直後から目が見えており、数時間の内に近くにいる親鳥の姿を記憶する (刷り込む)。ヒヨコは鳥の形をした物に惹かれる傾向があるが、暗闇の中で飼育されるとその傾向を失う。興味深いことに、鳥類だけでなく、ヒトの新生児も顔の形に惹かれる傾向があり、数か月の内にヒトとサルを区別することが出来るようになることが知られている<sup>[2]</sup>。神経科学の分野では、Hubel と Wiesel (1963) によって示された「眼優位性可塑性 (ocular dominance plasticity)」が、半世紀以上にわたり臨界期研究の良いモデルとなっている

**LATE BRAIN PLASTICITY 最近の脳の可塑性:** Experimental design and experimental methodology is limited by the conceptual boundaries of the then-dominant paradigm (discussed extensively in Chapter 1 of [4]). The still-dominant localizationist concept of brain function is not compatible with adult brain plasticity, and even developmental plasticity fits with difficulty into that model. An example is the study by Nobel laureates Hubel and Wiesel [47] of the “permanent” amblyopia that results from eyelid suture during the critical period of visual development in kittens. Their conceptual framework evidently was the prevailing connectionist-localizationist model that did not include brain plasticity. They noted some recovery of vision in the deprived eye, especially when the normal eye was sutured, and one cat showed further progress during the 4 1/2 years of testing. However, they concluded: “The effects of monocular deprivation for the first three months of life tend to be permanent, with very limited morphological, physiological or behavioral recovery”

実験的なデザインと方法論は、その当時支配的な理論的枠組みの概念的な境界によって制限されている。( [4] の chapter1 で広範囲に議論されている。)

未だに支配的な脳機能の局在性主義者の概念は、大人の脳の可塑性と互換性が無く、発達的な可塑性でさえ、そのモデルに難易度で適合している。

ノーベル賞受賞者 Hubel と Wiesel[47]による、子猫の視覚の発達の臨界期の間に関節を縫合した結果生じた「永続的な」弱視の研究がその例である。

これらの概念的な枠組みは明らかに、脳の可塑性を含まない一般的なコネクショニスト (関連主義) -局在性主義者のモデルである。

彼らは、特に正常な目が縫合された時、剥奪された目の視力のいくらかの回復に注目した、そして、1匹の猫は4.5年の検査の間、さらなる進歩を示した。しかしながら彼らは単眼除去の最初の3か月の影響は永続的である傾向にあり、形態学的、生理学的、あるいは行動に関する回復は非常に制限されると結論づけた。

Furthermore, instead of considering the behavioral recovery (that occurred even in the absence of specific training) to be of importance, Dews and Wiesel [48] stated: "The partial recovery from the effects of deprivation should not be allowed to obscure the essentially permanent changes in the visual system..." The fact that they did not interpret their findings as supporting evidence for plasticity is consistent with the observations of Fleck [49]: "Evidence conforms to conceptions just as often as conceptions conform to evidence. After all, conceptions are not logical systems.... They are stylized units which either develop or atrophy just as they are or merge with their proofs into others. Analogously to social structures, every age has its own dominant conceptions as well as remnants of past ages and rudiments of those of the future".

さらに、Dews と Wiesel[48]は（特定の訓練を行わなくても生じた）行動の回復が重要であると考える代わりに、次のように述べている：「視覚が奪われた影響からの部分的な回復があるからといって、視覚システムの本質的で永続的な変化を覆い隠すことは、許されるべきではない。」

彼らが、その発見を可塑性の裏付けとなる証拠として解釈しなかったという事実は、Fleck[49]の観察と一致している。「概念が証拠に一致するのと同様に、証拠は概念と一致する。

結局のところ、概念は論理システムではないのであろう...

それらは、そのまま発達するかまたは萎縮するか、またはそれらの証明と他のものに融合する様式化されたユニットである。

社会構造と同様に、すべての時代には独自の支配的な概念があり、過去の時代の名残と未来の時代の兆しがある。」

Studies such as the excellent experiments of Hubel and Wiesel on the critical period emphasize the importance of the "conceptual substance" [50] of the neurosciences. Hubel and Wiesel [47] had concluded that, if the eyelids of one eye of a kitten are sutured closed for the duration of the critical period of normal visual development, that eye is permanently amblyopic following the removal of the sutures—even if the cat lives for 5 years or more with the eyelids functioning normally. However, Chow and Stewart [51] asked the critical plasticity question: can recovery of vision be obtained with an appropriate training (rehabilitation) program? Not only(were) they were able to demonstrate that it is possible to obtain some function (vision), but they also recorded concomitant physiologic changes (increased numbers of binocular cells in the visual cortex) and morphologic changes (in the lateral geniculate body). In addition to the brain plasticity findings, the description of procedures is pertinent to human rehabilitation. For example, it was noted that commonly used rewards were insufficient; the cats required periods of "gentling" and petting (to establish an affectionate bond with the experimenters), and the experimenters' approach to developing a demanding and intensive rehabilitation program while avoiding frustration is of particular interest.

臨界期における Hubel と Wiesel の優れた実験のような研究は、神経科学の「概念的実体」[50]の重要性を強調している。

Hubel と Wiesel[47]は、もし子猫の片眼のまぶたが正常な視覚発達の臨界期の間、縫合されて閉じられた場合、その眼は、たとえまぶたが正常に機能している状態で、猫が5年またはそれ以上生きるとしても、縫合糸の除去後は永久に弱視であると結論付けた。

しかしながら、Chow と Stewart[51]は、重大な可塑性の質問をした：視力の回復は適切な訓練(リハビリテーション)プログラムで得られるか？

彼らは、何らかの機能(視覚)が得られることを実証できただけでなく、付随する生理学的な変化(視覚皮質の両眼細胞数の増加)と形態的な変化(外側膝状体での)も記録した。

脳の可塑性の調査結果に加えて、手順の説明は人間のリハビリテーションに関連している。

たとえば、一般的に使用される報酬は不十分であることが指摘された；猫は、「優しく扱うこと」や撫でたりすること(実験者と愛情深い絆を築くため)の期間を必要として、フラストレーションを避けながら、要求の高い集中的なリハビリテーションプログラムを開発する実験者たちの取り組みは、特に興味深いものである。

In a pioneering rehabilitation study, Weiss and Brown [52] transposed the biceps femoris muscle (a flexor) to the extensor side of a knee joint to substitute for the weakened or lost action of a paralyzed quadriceps muscle (an

extensor). Initially the muscle contracted only in the flexor phase, but "surprisingly few trials were required to make the transplant suddenly contract in the extensor phase." After further trials the muscle operated only in the extensor phase. Even then, however, temporary lapses into the old flexor pattern occurred repeatedly, even years after the operation. These relapses seemed to be favored by fatigue, lack of concentration, automaticity of movement, etc. Weiss and Brown [52] suggested that the adjusted use of the transplant is based not on the substitution of a permanent extensor association for its former flexor association, but rather on the development in higher centers of a new type of action that can effectively override the innate coordinative associations without abolishing them.

先駆的なリハビリテーション研究で、Weiss と Brown [52]は、麻痺した大腿四頭筋 (伸筋) の機能が弱化したり、失われた作用を代用するために、膝関節の伸筋側に大腿二頭筋 (屈筋) を移植した。当初、筋は屈筋相にのみ収縮したが、「驚くべきことに、移植片を伸筋相に突然収縮させるための試行はほとんど必要なかった」。

さらに試行した後、筋は伸筋相でのみ作用した。

しかしながら、その後も、手術から何年も経過しても、古い屈筋パターンへの一時の過ちが繰り返された。

これらの再発は、疲労、集中力の欠如、運動の自動化などによって引き起こされるようであった。Weiss と Brown[52] は、移植筋の順応された使用は、それらの以前の屈筋連合に関する永続的な伸筋連合の代用に基づくのではなく、むしろそれらを廃止せずに、先天的な協調連合を効果的に無効にできる新しいタイプの作用の高次中枢での開発に基づくことを示唆した。

In a comparable context, we have studied the development of sensory substitution in blind persons (see below) and of coordinated face movements in patients who have had the XII cranial nerve (genetically programmed to control tongue, not face, muscles) connected to the peripheral portion of the VII nerve, following loss of facial nerve function, and following an appropriate rehabilitation program which can be initiated even many years after the damage [4].

同様に、我々は、視覚障害の人の (以下参照) 知覚の代償の発達を研究した、そして、顔面神経の機能を損失した後に、第7脳神経の末梢部分に接続した第12脳神経 (顔面筋ではない舌筋のコントロールをするように遺伝的にプログラムされている) の患者の、受傷後何年も経ってからも始めることができる適切なリハビリテーションプログラムによる顔面の協調的な動きについて追跡する研究をした。

Comparably, persons with brain damage due to stroke, tumor or trauma have, in selected studies, shown the capacity to recover functions with appropriate rehabilitation even many years after the damage has occurred. As under the classical connectionist-localizationist model of brain function recovery is not usually expected, it is not pursued with sufficient effort in most cases. Recovery from brain damage is one of the most dramatic examples of the limiting effects of the existing conceptual framework on clinical treatment. A more plastic model of brain function creates opportunities for studies of the contributions of psychological, behavioral and pharmacologist interventions (in general, beyond the critical periods of development, the reorganization does not occur spontaneously) to the process of reorganization and recovery [4,53,54].

同様に、脳卒中、腫瘍、または外傷による脳損傷のある人は、選択された研究において、損傷が発生した後、何年経ってでも、適切なリハビリテーションによって機能を回復できることが示されている。

古典的なコネクショニズム-ローカリゼーション研究者の脳機能の回復モデルの下では、通常、回復は期待されないため、ほとんどの場合、十分な努力を払って追求されることはない。

脳損傷からの回復は、臨床治療において既存の概念的枠組みの制限効果の最も劇的な例の1つである。

脳機能のより可塑的なモデルは、再編成と回復のプロセスへの心理的、行動学および薬理学者の介入 (一般に、開発の臨界期を超えて、再編成は自発的には起こらない) の貢献の研究機会を創出する。

NDN というが、実は 1960 年台からグリア細胞 (調べてみると図解があり、分かりやすい) についての文献からも、同様な事柄であるように思える。グリア細胞は、ミエリン鞘ができてくる過程に必要なもので、NDN のシステムが子供にはなく、大人になってボーっとした感覚を伝え



るようになることは、このように関連しているようである。受容体増えると過敏となり心部痛などの持続的な痛みは、これによるだろう。増大すると CRPS typeI の痛みに関連する。

また、減少すると痺れのような感覚となるようである。

今は Ca (酵素) の伝達物質の電位差? で明確になってきている。

TVSS : Bach-y-Rita らによって行われた先駆的な仕事以来。[Nature 221 (1969)] 視覚の代わりに、触覚を利用して視覚障害者に提供できるデバイスを構築するために、いくつかの異なる技術が検討されてきました。このようなデバイスは、触覚代替システム (TVSS) と呼ばれます。一般に、機械触覚、電気触覚、熱触覚の 3 つのクラスの刺激が利用されてきました。

**SENSORY SUBSTITUTION 感覚代用:** As the first model of late brain plasticity, we have previously developed tactile vision substitution systems (TVSS) to deliver visual information to the brain via arrays of stimulators in contact with the skin of one of several parts of the body (abdomen, back, thigh, fingertip). Optical images picked up by a TV camera are transduced into a form of energy (vibratory or direct electrical stimulation) that can be mediated by the skin receptors. The visual information reaches the perceptual levels for analysis and interpretation via somatosensory pathways and structures.

最近の脳の可塑性の最初のモデルとして、私たちは以前に、体のいくつかの部分 (腹部、背中、大腿、指先) の皮膚と接触する刺激装置の配列を介して視覚情報を脳に配信する触覚視覚代用システム (TVSS) を開発した。

TV カメラで撮影された光学画像は、皮膚の受容体によって媒介されるある形式のエネルギー (振動または直接電気刺激) に変換される。

視覚情報は、体性感覚の系路と構造を介して、分析と解釈のための知覚レベルに達する。

After sufficient training with the TVSS, our blind subjects reported experiencing the images in space, instead of on the skin. They learned to make perceptual judgments using visual means of analysis, such as perspective, parallax, looming and zooming, and depth judgments. Our studies with the TVSS have been extensively described [4,55]

TVSS で、十分な訓練を受けた後、私たちの視覚障害のある被験者は、皮膚上の感覚より空間画像を経験したことを報告した。

彼らは、遠近法、視差、迫り来るおよび拡大する、奥行の判断などの視覚的な分析手段を使用して知覚的な判断を行うことを学んだ。

TVSS を使用した私たちの研究は、広範囲にわたって説明されてきている。

After training, our blind subjects using the TVSS system do not feel anything on the skin on which the interface is placed; rather they perceive it out in three dimensional space they control the camera movement. Although the TVSS systems have only had between 100 and 1032 point arrays, the low resolution has been sufficient to perform complex perception and "eye"-hand co-ordination tasks. These have included facial recognition, accurate judgment of speed and direction of a rolling ball with over 95% accuracy in batting the ball as it rolls over a table edge, and complex inspection-assembly tasks.

訓練後、TVSS システムを使用している盲目の被験者は、接続器が置かれている皮膚では何も感じない; むしろ、彼らがカメラの動きを制御する 3 次元空間でそれを知覚する。

TVSS システムには 100 から 1032 のポイント配列しかないにもかかわらず、複雑な知覚と「目」と手の協調性課題を行うためには、低解像度で十分である。

これらは、顔の認識やボールがテーブルの端を転がるときにボールを打つ際に、95%以上の精度でボールの速度と方向の正確な判断、および複雑な検査と組立作業が含まれる。

The tactile system is as capable as the visual and auditory systems for information transmission [4,55,56], but it has largely been ignored. One reason may be man machine interface problems; we have developed a tongue interface, which overcomes many of those problems [57]. In addition to vision substitution, this approach may also have applications to deaf persons, persons with high quadriplegia or limb prostheses, and for augmented communications systems in aviation, perception in dark environments, robotics, and underwater exploration.

触覚システムは、情報伝達のための視覚および聴覚システムと同じぐらい能力があるが[4,55,56]、ほとんど無視されている。

理由の 1 つは、人間と機械の接続器の問題かもしれない: これらの問題の多くを克服する舌の接続器を開発した[57]。

視覚代用に加えて、このアプローチは、聴覚障害者、高位の四肢麻痺を有する患者または義肢装着者への適応、および航空産業や暗い環境での知覚、ロボット工学、および水中探査における拡張通信システムへの応用もある。

**man machine interface** : 人間とコンピューターなどの機械との情報のやり取りを媒介する、キーボード・タッチパネル・ディスプレイなどの入出力装置。また、そのためのプログラムや仕組み、考え方などを広く指している。

For the brain to correctly interpret information from devices, it is not necessary that it be presented in the same form as in natural sensory information systems. We do not see with the eyes [55]; the visual image does not go beyond the retina, where it is turned into patterns of pulses along nerves. Those individual pulses are not different from the pulses from the big toe. it is the brain that recreates the image from the patterns of pulses. We have demonstrated that the brain is able to recreate "visual" images that originate in an artificial receptor (a TV camera), are transduced into a tactile display (the TVSS system), and carried to the brain via tactile nerve pathways. Thus, it is only necessary to present the information from a device in a form of energy that can be mediated by the receptors at the man-machine interface, and for the brain, through a motor system (e.g., a head-mounted camera under the motor control of the neck muscles), to know the origin of the information.

脳がデバイス（装置）からの情報を正確に解釈するために、それが自然的な（生来の）感覚情報システムと同じ形で提示される必要はない。

私たちは目で見ない[55]；すなわち視覚的画像は網膜を超えていかず、神経に沿った刺激のパターンに変換される。

それらの個々の刺激は、足の母趾からの刺激と同じである。

刺激のパターンから画像を再現するのは脳である。

脳は、人工受容体（TVカメラ）から発生し、触覚ディスプレイ（TVSSシステム）に変換され、触覚神経系を介して脳に運ばれる「視覚」画像を再現できることを実証した。

したがって、人間と機械の接続器での受容体によって、そして脳に関しては、情報の起源を知るために、運動システム（たとえば、頸部筋の運動制御下での頭部装着型カメラなどのような）を通して媒介できることは、ある形式のエネルギーにおけるデバイス（装置）からの情報を提示するために必要なだけである。

**ASSEMBLES OF NEURONS 神経の集合体**: In 1949 Hebb [58] developed the concept of the "cell-assembly", with enormous numbers of individual cells simultaneously aroused by extensive activity, and with every point connected to every other point. It has had an impact on later brain scientists [59-61]. Its impact continues unabated after almost 50 years. Hebb wished to lay the foundations for a theory of the mental values of behavior (such as thought, expectancy, interest, volition, emotion and attention) that would also comprise the main facts of perception and learning, and would relate to neurosis, psychosis and recovery from brain damage.

1949年にHebb[58]は、膨大な数の個々の細胞が広範な活動によって同時に刺激され、すべての点が他のすべての点に接続されるという「cell assembly」の概念を開発した。

それは後の脳科学者に衝撃を与えた[59-61]。

その衝撃は、ほぼ50年後も衰えることなく続いている。

Hebbは、行動の精神的価値（思考、期待、関心、意志、感情、注意など）の理論の基礎を築きたいと考えていた、これは、知覚と学習の主要な事実も含み、神経症、精神病、脳損傷からの回復に関連がある。

**セル・アセンブリ (cell assembly)** : 心理学者 Donald. O. Hebb 博士が 1949 年に提唱した概念である。これを簡単に定義すれば、ニューロン(神経細胞)間の機能的な結合に基づき随時形成される集団であり、情報を脳内で表現する基本単位である。その仮説にいたる Hebb 博士の問題意識は、脳における知覚の体制化から出発した。体制化とは、たとえばいろいろな形や大きさをもつ三角形は、網膜上を刺激する点がそれぞれ違うにもかかわらず、1つの「三角形」というカテゴリーとして知覚されるという機能である。Hebb 博士は、Lorente de No 博士が当時発見した神経系におけるフィードバック回路の存在をヒントとして、この知覚の体制化を説明しようとしたが、その中心が、同時に活動するニューロン間の機能的シナプス結合が強化されることで作られる機能的なニューロン集団、すなわちセル・アセンブリであった。そしてこのような機能的なニューロン集団が脳内で情報を表現する単位であり、だからこそ、複数の異なる刺激に基づく知覚や記憶の体制化、断片的な刺激に基づく全体像の知覚、記憶の想起、さらには、外的な刺激を要しないイメージ

の形成や思考などが可能となると考えた。(脳の情報表現を担うセル・アセンブリ: 局所的セル・アセンブリの検出 櫻井芳雄 京都大学大学院文学研究科・科学技術振興機構 CREST より抜粋)

Hebb considered his cell-assembly theory to be a form of connectionism, with the individual cells joined by means of nerve fibers and synapses. This does not appear to be materially possible. Our calculations revealed that in a cell-assembly of 100,000 cells, to connect every cell to every other cell with just one fiber of the shortest possible length with a single synapse (in contrast to exclusive NDN innervation which would have no fibers connecting the cells), would require 8000 km of nerve and would increase the volume of the cell-assembly by 200 times [62]. The energetic costs would be unreasonably large, leading to excessive heat production (Aiello and Bach-y-Rita, submitted). We also analyzed the role of the extracellular space (ECS), and of changes in neuronal excitability with ECS reduction accompanying neuronal swelling with activity [63]. We have suggested in those publications that cell assemblies are connected by a combination of nerve fibers and NDN.

Hebb は、彼の cell assembly を個々の細胞は神経線維とシナプスによって結合されているという接続主義 (コネクショニズム) の一形態であると考えた。

これは実質的に可能ではないようである。

我々の計算では、100,000 個の細胞の cell-assembly において、(細胞を接続する線維がない排他的な NDN 神経支配とは対照的に) 単一のシナプスで可能な限り短い長さの 1 本の線維ですべての細胞を、他のすべての細胞に接続することが明らかになった。それは、8000 km の神経を必要とし、細胞集合体の体積を 200 倍に増加させるであろう[62]。

エネルギーコストが不当に大きくなり、過度の熱生成につながる (Aiello と Bach y-Rita、提出済み)。

我々はまた、細胞外空間 (ECS) の役割、および活動を伴う神経膨張に付随する ECS の低下を伴う神経興奮性の変化の役割を分析した[63]。

我々はこれらの出版物において、cell-assembly が神経線維と NDN の組み合わせによって接続されていることを示唆している。

コネクショニズム (**connectionism**) : 人工知能研究においてニューラルネットワークモデルに基づいた知能体を実現・実装する立場のこと。あるいは認知科学・心理学において、同モデルでのシミュレーションなどの研究手法によって人間の認知や行動をモデル化しようとする立場のことである。

The dependence on timing that Hebb considered to be necessary for optimal function of the cell-assemblies was difficult for him to explain in his synaptic model. However, delays are a characteristic of NDN models of cell-assemblies. The initial NDN studies revealed delays of up to 4s, which were considered to be related to multiplexing of polysensory pontine cells that could have the effect of reducing the numbers of cells needed for sensory messages [24,64]. NDN has been proposed for mass sustained functions such as mood, wakefulness, and sustained pain [19]. These are comparable to the cell assembly-related functions mentioned by Hebb: thought, expectancy, interest, emotion and attention. NDN would easily provide for the 0.5-1.0s time delay, which Hebb related to perception.

Hebb は最適な cell-assemblies (細胞集合体) の機能のために必要と考えたタイミングの依存性 (いつがいいのか) は、彼のシナプスモデルで説明することは難しかった。

しかし、遅延は cell-assembly の NDN モデルの特性である。

初期の NDN 研究は、最大 4 秒遅れることが見られ、これは感覚メッセージに必要な細胞の数を減少させる効果がある多感覚橋細胞の多重通信が関連しているためだと考えられる[24,64]。

NDN は、気分、覚醒、持続する痛みのような大量持続機能に対して提案されている。

これらは、Hebb によって述べられた cell-assembly 関連の機能と類似する。: つまり思考、期待、感心、情動、注意などである。NDN は 0.5~1.0 秒の時間遅延を容易に提供するが、これは Hebb のいう知覚に関係している。

Delays in NDN systems can be due to: the size and irregular geometry of diffusion channels in the ECS (tortuosity); extracellular matrix molecules (ECM); fine neuronal and glial processes; changes in the extracellular volume fraction, such as due to astrocyte and cellular swelling ions, and to other ECS constituents [12,13,65]. Sykova [66] noted that large molecules in the ECS can slow down the movement (diffusion of various neuroactive substances through the ECS...(and) can hinder diffusion of molecules so that they are confined to certain places, while diffusion to other brain regions will be facilitated".

NDN システムにおける遅延は次の原因が考えられる：ECS 内の拡散チャンネルの大きさや不規則な形状（蛇行性）；細胞外マトリックス分子（ECM）；微細な神経細胞やグリアの過程；アストロサイトや細胞の膨張したイオンおよびその他の ECS 構成要素によるような細胞外体積分率の変化などである[12,13,65]。

Sykova [66]は、ECS 内の大きな分子は「運動を遅らせる可能性があることに注目した、（ECS を介した様々な神経活性物質の拡散は、他の領域への拡散が促進されると同時に特定の場所に閉じ込められ、分子の拡散を妨げる可能性がある）」

A strong role for NDN does not in any way diminish the importance of synaptic connectivity, which is essential and possibly exclusive for some functions, although even in such synaptic-dominated functions as vision, there are many NDN mechanisms in the retina, lateral geniculate nucleus and visual cortex [4]. Mitcheson [67] suggested that connectivity appears to be minimized in the brain. Cell-assemblies that are a combination of synaptic and NDN connectivity would be consistent with that view.

NDN の強いシナプス結合の重要性は決して損なわれることは無い、一部の機能には不可欠であり、おそらく排他的であるが、視覚のようなシナプスが主体の機能においても、網膜、外側帯状核、視覚野には多くの NDN メカニズムが存在している[4]。Mitcheson[67]は、脳において連結性が最小化されているように見えることを示唆している。

シナプスと NDN 接続の組み合わせである cell-assemblies は、この見解と一致するだろう。

**MULTIPLEXING 多重化:** Multiplexing in the brain consists of the multiple uses of neurons and fibers so that they participate in various functions. Studies have demonstrated multiple sensory [24,68,69] and motor [70] representations of a single brain region, and overlap of representation. This may provide the neural substrates for plastic changes with training. Examples include the greatly increased cortical representation of a fingertip area in monkeys following training in haptic exploration reported by Jenkins et al. [71], and the expanded finger motor cortex representation in piano players and in the sensorimotor cortex in Braille readers [72]. Human functional magnetic resonance imaging studies [68] have strongly suggested that in the primary hand region around the central sulcus, the same neuronal population is active in the three tasks studied (active finger apposition, texture on fingers, and haptic exploration).

脳における多重化は、ニューロンと線維の複合的な使用で成り立っていて、さまざまな機能に関与している。

研究により、単一の脳領域の複合的な感覚[24,68,69]と運動[70]の表現、および表現の重複がしめされている。

これは、訓練による可塑性変化のための神経基質を提供する可能性がある。

例としては、Jenkins ら[71]によって報告された、触覚探査のサル訓練後において指先局所の大幅に増加した皮質表出、そしてピアノ奏者における指運動皮質の表出および点字読者[72]における感覚運動皮質における拡張を含んでいる。

人間の機能的核磁気共鳴画像（MRI）の研究[68]は、中心溝の周りの主要な(1次)手の領域において、研究された3つのタスク（積極的な指の並置、指の手触り、および手探り）で同じニューロン集団が活動的であることを強く示唆している。

Lesions or temporary suppression of a sensory input can unmask multiple sensory inputs to a cell [73,74], which may be mobilized in motor and sensory recovery following peripheral nerve or brain damage. The nonvisual (auditory and tactile) sensory representation demonstrated in primary visual cortex [69] has been shown to be active in the visual cortex of adult congenitally blind persons [75]. This may represent the unmasking of previously weak tactile and auditory inputs to the primary visual cortex demonstrated by Murata, Cramer and Bach-y-Rita [69]. Almost half of the primary visual cortex cells that responded to visual stimuli also responded to tactile and auditory stimuli, but with longer latencies, and those nonvisual inputs were more easily blocked.

感覚入力の病変または一時的な抑制は、細胞への複数の感覚入力を明らかにすることができ[73,74]、末梢神経または脳の損傷後の運動および感覚の回復に動員される可能性がある。

一次視覚野で実証された非視覚（聴覚および触覚）感覚表出[69]は、成人の先天性盲人の視覚野で活動的であることが示されている[75]。

これは、Murata と Cramer、Bach-y-Rita によって実証された一次視覚野へ、前もって弱い触覚および聴覚入力のマスキング解除を表している可能性がある[69]。

視覚刺激に反応した一次視覚野の細胞のほぼ半分は、触覚および聴覚刺激にも反応したが、潜時が長くなり、これらの非視覚入力により簡単にブロックされた。

**経頭蓋磁気刺激法**（けいとうがいじきしげきほう、英: **Transcranial magnetic stimulation, TMS**）は、おもに 8 の字型の電磁石によって生み出される、急激な磁場の変化によって（ファラデーの電磁誘導の法則により）弱い電流を組織内に誘起させることで、脳内のニューロンを興奮させる非侵襲的な方法である。この方法により、最小限の不快感で脳活動を引き起こすことで、脳の回路接続の機能が調べられる。

The nonvisual pathways to the visual cortex may also be unmasked in Braille readers, in whom transcranial magnetic stimulation has shown a robust tactile representation in the visual cortex [76]. In the normal cat visual cortex, in addition to visual inputs, weak auditory somatosensory responses can be recorded [69]. These appear to be unmasked by the loss of the visual input [75], resulting in significant PET scan activity in response to auditory and tactile inputs in blind persons.

視覚野への非視覚系路は、経頭蓋磁気刺激が視覚野において、強力な触覚の表出が示される点字読者でもマスキング解除される可能性がある[76]。正常な猫の視覚野では、視覚入力に加えて、弱い聴覚体性感覚反応を記録することができる[69]。これらは視覚入力の喪失によってマスキング解除されるようであり[75]、その結果、視覚障害者の聴覚および触覚入力に対する反応において有意な PET スキャン活動が発生する。

Multiplexing of sensory convergent cells was demonstrated in the pontine brain stem in 1964 [23]. A large number of those neurons showed both early and late responses, with latencies of up to four seconds and more. The late response latencies were essentially the same to all types of stimuli to which the cell responded, although the latency of the early responses were dependent on the conduction distance to the cell (e.g., longer to tail or hind limb stimulation than to anterior limb or whisker stimulation). Analysis of the data from ablation and other destructive lesion studies did not support the possibility that the late responses were due to conduction along slow pathways.

感覚収束細胞の多重化は、1964年に橋の脳幹で実証された。

それらのニューロンの多くは、4秒以上の潜時で、初期応答と後期応答の両方を示した。

後期応答潜時は、細胞が反応したすべてのタイプの刺激に対して本質的に同じであったが、初期応答潜時は、細胞への伝導距離に依存していた（例えば、前肢またはほおひげ刺激よりも尾または後肢刺激までの方が長い）。

切除および他の破壊的病変研究からのデータ分析は、遅い反応が遅い系路に沿った伝導によるものであったという可能性を支持しなかった。

The interaction of the responses to stimulation of more than one modality or area demonstrated occlusion in many highly convergent brainstem cells. Furthermore, repetitions of the same stimulus during the silent period between the early and late responses not only failed to modify the original late response but failed to evoke further late responses.

※以下、ゲートセオリーに関連がある内容のようだ

複数の感覚の種類または領域の刺激に対する応答の相互作用は、多くの高度に収束した脳幹細胞での閉塞した状態を示した。

刺激を通さないから脳幹細胞では閉塞した状態と記されている。

さらに、初期応答と後期応答の間の沈黙期間中に同じ刺激を繰り返すと、元の後期応答を修正できなかつただけでなく、さらに後期応答を呼び起こすことができなかつた。

脳幹細胞では閉塞した状態で、刺激を通さないから。

These results suggested a mechanism with a long time course that allowed the convergent cell and its related structures to elaborate the information from the original stimulus and temporarily to block the responses from various types of sensory receptors in various part of the body for a period of time that, in those studies, ranged from hundreds of milliseconds to several seconds. Although this class of cells is convergent, this would allow serial rather than simultaneous responses to the various potentially activating inputs, thus allowing the same cell to be involved in information analysis and transmission from many inputs, but to only one input at a time. This could greatly reduce the number of cells required to process the sensory information; instead of separate cells for each sensory input from each part of the body, a small number of highly convergent cells could perform the same

operations. However, such cells would require the temporary blockage of other sensory information while elaborating the sensory information from one modality from one body locus.

これらの結果は、収束細胞とその関連構造が元の刺激からの情報を精巧化し、身体のさまざまな部分におけるさまざまな様式の感覚受容体からの応答を、一時的にブロックすることを可能にする長時間経過の仕組みを示唆したそれらの研究では、数百ミリ秒から数秒の範囲の期間だった。

このクラスの細胞は収束性であるが、これにより、活動的になる可能性のあるさまざまな入力への同時応答ではなく連続的な応答が可能になるため、同じ細胞が情報分析と多くの入力からの伝達に関与できるようになるが、一度に一つの入力のみになる。

これにより、感覚情報の処理に必要な細胞の数を大幅に減らすことができる；つまり身体の各部分からの感覚入力ごとに別々の細胞を使用する代わりに、少数の高度に収束した細胞が同じ操作を実行できる。

しかし、そのような細胞は、1つの身体領域から1つの種類の感覚情報を生成する一方で、他の感覚情報の一時的な遮断を必要とするだろう。

In that early study [24], diffusion (NDN) mechanisms were considered to play a role in the inhibition of the sensory responses. A comparable inhibitory diffusion mechanism has recently been demonstrated in the hippocampus: dynorphin, which is co-stored with glutamate in mossy fibers, can cause a long-lasting inhibition of mossy fiber synaptic responses by decreasing glutamate release [77]. The authors consider the distant heterosynaptic effects to be mediated by dynorphin diffusing in the extra-cellular fluid.

この初期の研究では[24]、拡散（NDN）メカニズムが、感覚反応の抑制の役割を果たすと考えられていた。

これに匹敵する抑制的拡散メカニズムが最近海馬で実証された：苔状線維の中にグルタミン酸塩とともに共同保存されたダイノルフィンは、グルタミン酸塩放出を減少させることによって、苔状線維のシナプスの反応の長期間にわたる抑制を引き起こす事ができる[77]。

ダイノルフィン、前駆体タンパク質であるプロダイノルフィンから生じるオピオイドペプチドのクラスです。アヘンに近い作用：モルヒネ

著者らは、細胞外液中に拡散するダイノルフィンによって媒介される遠位の異シナプスの作用を検討している。ヘテロ：片方、異

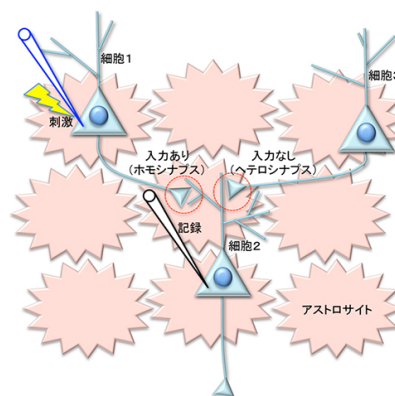
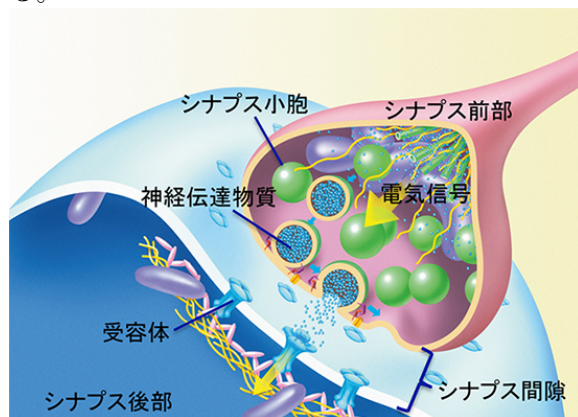
[https://www.riken.jp/press/2016/20160426\\_2/](https://www.riken.jp/press/2016/20160426_2/)

シナプス強度の調節機構を発見 ー複数のシナプスはアストロサイトにより相互作用するー

\*情報の入力があったシナプス（ホモシナプス）の近傍の入力のないシナプス（ヘテロシナプス）

Some nerve fibers may also be multiplexed, and thus rather than simple conductors of information, at least some of them appear to be complex computational structures [61].

いくつかの神経線維も多重化されているものもあるかもしれない、そのため、むしろ単純な情報の伝導体というよりは、少なくともこれらのいくつかは複雑なコンピュータの構造のように見える。



EXTRACELLULAR SPACE VOLUME FRACTION 細胞外空間の体積分率: The extracellular space (ECS) in the brain plays a role in many functions, including nonsynaptic diffusion neurotransmission. In an assembly of cells in the brain, the distance between neurons can be reduced by 50% with neuron activity that causes them to

swell. This has an effect on the excitability and metabolism of the cells by means of changes in the distance between the neurons and, which produces, among other things, changes in ionic concentrations and dynamics [63].

脳の細胞外空間（ECS）は、非シナプス拡散神経伝達を含む多くの機能に参与している。脳内の細胞集合体では、膨張の原因となるニューロンの活動によってニューロン間の距離が50%短縮される。

これはニューロン間の距離の変化によって、細胞の興奮性と代謝に影響を与え、とりわけイオン濃度と動力学的変化をもたらす[63]。

Changes in the size of the extracellular compartment (volume fraction; VF) may play a role in membrane excitability in pathological brain states such as brain damage, epileptiform discharges and pain, and in the survival of partially denervated neurons during the post-injury period of receptor up-regulation that can lead to reorganization of brain function by unmasking and other mechanisms. Glial cells, which have receptors and release sites for neurotransmitters, play a role in neurotransmission via diffusion through the extracellular space [4].

細胞外コンパートメントのサイズ（体積分率；VF）の変化は、脳損傷、てんかん様放電、痛みなどの病的な脳状態における膜興奮性、およびマスキング解除やその他のメカニズムによって脳機能の再編成につながる可能性のある受容体のアップレギュレーションが起こる損傷後の期間において、部分的に除神経されたニューロンの生存に役割を果たす可能性がある。

神経伝達物質の受容体と放出部位を持つグリア細胞は、細胞外間隙での拡散を介しての神経伝達において役割を果たしている [4]。

※コンパートメント：体内は水の分布する場所は、細胞内と細胞外の2つの分画（コンパートメント）に分かれる。細胞外（間質：3と血管内：1）細胞内：8で分布する。

※すべての細胞は、細胞膜の外側から発生する信号を受信して処理する能力を持っている。これは、細胞膜に埋め込まれた細胞の表面にあることが多い受容体と呼ばれるタンパク質によって行われる。そのような信号が受容体と相互作用するとき、それらは細胞に、分裂、死、または物質の生成を可能にするなどの何かをするように、または細胞に出入りするように効果的に指示する。化学的メッセージに応答する細胞の能力は、そのメッセージに合わせて調整された受容体の存在に依存する。メッセージに合わせて調整された細胞の受容体が多ければ多いほど、細胞はそれに反応する。

受容体は、細胞のDNAの指示から作成または発現され、シグナルが弱い場合は増加またはアップレギュレーションされ、強い場合は減少またはダウンレギュレーションされる。それらのレベルは、細胞がもはや必要としないときに受容体を分解するシステムの調節によって上下に調節することもできる。

ダウンレギュレーションの例：ホルモンや神経伝達物質などの分子による活性化の増加に応答した特定の受容体の発現の細胞減少であり、これは分子に対する細胞の感受性を低下させます。これは、局所的に作用する（負のフィードバック）メカニズムの例。

アップレギュレーションの例：ダイオキシンなどの生体異物分子にさらされた肝細胞の反応である。この状況では、細胞はシトクロム P450 酵素の産生を増加させ、それが次にこれらのダイオキシン分子の分解を増加させる。

Under pathological conditions, such as anoxia and spreading depression, the EVF is reduced [78-80], and it is also reduced (by up to 50%) in hyperexcitability, changes in the concentration of potassium, and with epileptiform discharges [81,82]. Hochman et al. [83] noted that the neuronal synchronization involved in epileptiform activity can be disassociated from synaptic excitability, and proposed that the nonsynaptic mechanisms that underlie the action of furosemide (a chloride cotransporter antagonist) are related to cell volume regulation and in particular to glial swelling.

酸素欠乏症や広汎性うつ病などの病的状態では、細胞外容積の大きさ（EVF）は減少し[78-80]、過剰興奮、カリウム濃度の変化、てんかん様放電も低下する（最大50%）[81,82]。

Hochman らは[83]、てんかん様活動に参与する神経性の同期が、シナプスの興奮性から切り離される可能性があることを指摘し、フロセミド（塩化物共輸送体拮抗薬）の作用の根底にある非シナプスメカニズムが、細胞体積調節、特にグリア細胞の膨大に関連していると提案した。

Brain cell swelling due to anoxia and brain trauma, leading to a decreased EVF, may aid in the survival of partially denervated neurons during the post-injury period of receptor up-regulation (shown to follow damage to the brain in animal models [84] and in humans [85]). Those cells may respond to previously sub-threshold stimuli,

either synaptically, or by NDN, which generally involves activation of membrane surface receptors [4]. However, it is also possible that hyperexcitability due to a volume fraction decrease, either independently or in combination with excitotoxic activity, may increase secondary cell death following brain damage [63].

無酸素症と脳外傷による脳細胞の膨大は、細胞外容積 (EVF) の低下につながり、受容体のアップレギュレーション (動物実験[84]でもヒトの実験[85]でも、脳の損傷後に見られている) の損傷後の期間中に、部分的に除神経された神経の生存に役立つ可能性がある。

これらの細胞は、シナプスまたは一般に膜表面受容体の活性化を伴う NDN によって、以前の閾値以下の刺激に応答する可能性がある[4]。

しかし、体積分率の低下による過興奮は、単独でも生じるし、また興奮毒性活性と組み合わせても生じ、二次的に脳損傷後の細胞死を増加させる可能性もある[63]。

**Spreading depression** : (拡延性抑制) 脳局所の神経細胞やグリア細胞に起こる脱分極とその後の機能抑制で、約 2~3mm/分の速さで周囲に伝播し、片頭痛の前兆に関与すると考えられている。広汎性うつ

フロセミド : 強力な NKCC2 (Na-K-2Cl 共輸送体) 阻害剤であり、浮腫や慢性腎不全に使用される。

**グリア細胞** : 1854年に Rudolph Ludwig Carl Virchow (1821/10/13~1902/9/5, ドイツの病理学者・人類学者) が命名した。glia は、膠 (英語: glue) を意味するギリシャ語に由来するので、神経膠細胞とも呼ばれる。

1993年に亡くなった Bach-y-Rita は、いろいろな実験を重ねていたが、電気信号では証明する事ができなかった。2005年以降に日本で Ca<sup>+</sup>のイオンの変化について研究が進み NDN の研究が一気に明らかになってきている。

1951年の BY B. FEINSTEIN による痛みの系路は、実験によって神経を介さない事は分かったが、系路については不明であると記載された。それを受けての NDN の論文であり、それはグリア細胞の機能に大きく関わっている事が近年 (20年前くらい) 、明らかになってきており、深部痛は、これらによって起こっていることも研究の中で言われてきている。

LOW THRESHOLD PATHS FOR TRANSMISSION OF NEURAL ACTIVITY CREATED BY NEURONAL AND GLIA SWELLING DURING ACTIVITY 活動中に神経およびグリアの膨張によって作成された神経活動の伝達のための低閾値系路: VF studies [63] suggest a role for glial cells in the transmission of information in the brain. Previously, NDN studies showed how glia could participate in neurotransmission by diffusion of neurotransmitters through the extracellular fluid [4]. The VF studies suggest that changes in the volume of glial cells may alter the extracellular space volume fraction, thus influencing membrane excitability. Change in the volume of glial cells (and neurons) that alter the ECS-VF in specific areas of the brain may provide a pathway for information transmission. Thus, if cells in a particular region of the brain swell, they will facilitate the direction taken by neural activity, and thus messages can be directed through those swollen cells. This offers the possibility of another, biophysical, mechanism of neurotransmission in addition to those that have been described. It may also be a mechanism of selective regional activation.

体積分率研究[63]は、脳内の情報伝達におけるグリア細胞の役割を示唆している。

以前、NDN 研究は、グリアが細胞外液を介した神経伝達物質の拡散によって、神経伝達にどのように関与できるかを示した[4]。

体積分率研究は、グリア細胞の体積の変化が細胞外空間の体積分率を変化させ、膜の興奮性に影響を与える可能性があることを示唆している。

脳の特定の領域で、細胞外空間一体積分率を変化させるグリア細胞 (およびニューロン) の体積の変化は、情報伝達の系路を提供するかもしれない。

このようにして、脳の特定の領域の細胞が膨張すると、それらは神経活動によってもたらされる方向を促通し、このようなメッセージはそれらの膨張した細胞を通して方向づけられることができる。

これは、説明されているものに加えて、神経伝達の別の生物物理学的メカニズムの可能性を提供している。

それはまた、選択的な局所的活性化のメカニズムかもしれない。



SPACE AND ENERGY CONSERVATION IN THE BRAIN 脳内の空間とエネルギーの節約: There appears to be a law of space and energy conservation in the brain [57]. A wasteful arrangement of neural processes could significantly increase the volume of the cortex. Some of the mechanisms discussed above such as NDN and multiplexing, appear to save space; and in a recent study we have calculated the enormous energy utilization differences with synaptic versus nonsynaptic diffusion neurotransmission (Aiello and Bach-y-Rita, submitted). The plastic mechanisms that subserve space and energy conservation are among those that appear to provide the neural substrates for recovery of function (with appropriate rehabilitation) following brain damage.

脳には空間とエネルギーの節約の法則があるようである[57]。神経プロセスの無駄な配置は、皮質の体積を大幅に増加させる可能性がある。NDN や多重化など、上記で説明したメカニズムのいくつかは、空間を節約するように見える。そして、最近の研究でシナプスと非シナプスの拡散神経伝達によるエネルギー利用の大きな違いを計算した (Aiello と Bach-y-Rita、提出済み)。空間とエネルギーの節約を維持する塑性メカニズムは、脳損傷後の機能の回復 (適切なりハビリテーションを伴う) のための神経基質を提供するように見えるメカニズムの1つである。

EARLY EXPERIENCE, VESTIGIAL PATHWAYS AND ADULT PLASTICITY 小児期の経験、痕跡系路と成人の可塑性: A recent report that late plasticity in the adult owl auditory system is dependent upon early exposure to similar experiences, which leave enduring traces [86] raise interesting questions as to the nature of the factors that provide the basis for the adult plasticity.

大人のフクロウの聴覚システムにおける後期の可塑性は、小児期類似した経験の発覚に依存しているという最近の報告[86]は、成人の可塑性の基礎を提供している要素の性質に関して興味深い疑問を提起している。

Studies demonstrating the absence of polyneuronal innervation of the multiply-innervated extraocular muscle fibers in adult cats, in spite of evidence of polyneuronal innervation of muscle fibers from embryonic state though early infancy [88], led to speculation that the pruning back of the polyneuronal nerve fibers may leave trace, or “vestigial” pathways that could be accessed by future functional demands [89]. In the case of muscle innervation, polio produces the loss of motor neurons, which leads to giant muscle units; the surviving motor neurons develop pathways to the denervated muscle fibers. Could the new innervation use these “vestigial” pathways? Could pruning back, a common event in the developing brain, leave traces that can be beneficial when plasticity is required?

胎児期から乳児期初期までの筋線維の多神経支配の証拠があるにもかかわらず[88]、成猫の多数神経支配されている外眼筋線維に、多神経支配がない事を実証した研究は、多数神経の神経線維が切り離される事が、将来の機能的要求に応じて接続される可能性のある痕跡、あるいは「痕跡」の系路を残すのではないかという推測を導いた[89]。

筋神経支配のケースにおいて、ポリオでは巨大な筋群を支配している運動ニューロンの喪失を導き、残存している運動ニューロンは脱神経された筋線維の系路を開発する。

新しい神経支配は、この「退化した」系路を利用するのだろうか？

発達中の脳でよく見られる切り取りは、可塑性が必要なときに有益になるに違いない痕跡を残すのだろうか？

We have analyzed the possible microenvironment mechanisms for specific neural activity, due to volume fraction changes and changes in cellular excitability [63]. Other factors that merit exploring include the “traces” left in the form of up-or down-regulation neurotransmitter receptor sites on nerve cells, and glial changes.

私達は、体積分率の変化と細胞の興奮性の変化による、特定の神経活動の可能な微小環境メカニズムを分析した[63]。

探索に値する他の要因には、神経細胞上のアップレギュレーションまたはダウンレギュレーションされた神経伝達物質受容体部位の形で残された「痕跡」、およびグリアの変化が含まれる。

Knudsen's results are important for an understanding of the mechanisms of plasticity. However, laboratory animals with limited early experiences may not be appropriate for studies of adult function and plasticity [87]. They may have fewer such traces than animals raised in their natural habitat, where multiple experiences and stimuli may produce more “trace pathways” and opportunities for adult brain plasticity. Indeed, these studies could provide a rationale for Head Start and other human early intervention programs.

Knudsen の結果は、可塑性のメカニズムを理解するために重要である。

しかし、幼少期の経験が制限された実験動物は、成体の機能と可塑性の研究には適さないかもしれない[87]。

それらは、自然の生息地で飼育された動物よりも「痕跡」が少ない可能性がある。自然の生育地では、複数の経験と刺激がより多くの「痕跡系路」と成体の脳の可塑性の機会を生み出す可能性がある。

実際、これらの研究は、Head Start や他のヒトでの早期介入プログラムの理論的根拠を提供する可能性がある。

ヘッドスタート (Head Start) : [アメリカ合衆国の保健福祉省 \(Department for Health and Human Services、略称 HHS\)](#) が 1960 年代の半ばから行っているプログラムで、低所得者層の 3 歳から 4 歳の子供 ([環境不遇児](#)) を対象としたものである。

CONCLUDING COMMENTS **結論コメント**: In the neurosciences, the absence of a formal structure for theoretical studies, in contrast to physics and chemistry where theoreticians form a well-accepted branch of the specialty, has led to the persistence of mainstream concepts well beyond the time when accumulating experimental evidence demands a change.

神経科学では、理論的研究のための形式的構造の欠如は、理論家が専門分野の広く受け入れられた分岐を形成する物理学や化学と対照的に、実験的証拠の蓄積が変化を要求する時期をはるかに超えて、主流の概念に固執している。

Since the beginning of this century, the synaptic model of information transmission has been firmly established, and has virtually excluded other concepts of neurotransmission in the brain. The connectionist-localizationist model of brain function has led to a concept of a rigidly wired brain that has virtually excluded plasticity concepts. 今世紀の初め以来、情報伝達のシナプスモデルはしっかりと確立され、そして脳内の神経伝達の他の概念を事実上排除してきた。

脳機能の関連主義者-局限化主義者のモデルは、可塑性の概念を事実上排除した固く結ばれた脳の概念をもたらした。

However, there is increasing evidence that extra-synaptic diffusion may be a major space and energy conserving mechanism of information transmission, especially for mass sustained functions such as vigilance mood and pain, and may play a role in pathological state such as the shoulder-hand syndrome and drug addiction. Furthermore, accumulating evidence demonstrates malleable brain, able to reorganize at all stages of life. Thus, recovery of function following brain damage becomes more achievable, and the contributions of psychological, behavioral, physical and pharmacological interventions in the process of recovery can be extensively explored.

しかし、シナプス外拡散が主要な空間とエネルギーを保存する情報伝達のメカニズムとなる可能性があり、特に警戒心や気分、痛みのような、大量な持続する機能の可能性があり、肩手症候群および薬物依存症のような病的状態に関係しているかもしれないという証拠が増加している。それだけでなく、証拠の蓄積は、生命のすべての段階で認める事ができる、より順応性のある脳であることを示している。

それゆえ、脳損傷後の機能回復がより達成可能になり、回復過程において心理学、行動学、物理学と薬理学の介在の寄与を広範囲に詳しく調査することができる。

## REFERENCES

1. Bach-y-Rita P, Hance AJ & Winters WD: Proc Western Pharmacol Soc 3: 69 (1960).
2. Olds J, Killam KF & Bach-y-Rita P: Science 124 256 (1956)
3. Bach-y-Rita P: Neurochem Int 23:297 (1993)'
4. Bach-y-Rita P: Nonsynaptic Diffusion Neurotransmission and Late Brain Reorganization, Demos-Vermande, New York (1995)
5. Fuxe K & Agnati LF: Volume transmission in the Brain. Raven Press, New York (1991).
6. Bonhoeffer T, Staiger V & Aertsen A: Proc Natl Acad Sci USA 86:8113 (1989).
7. Schuman EM & Madison DV: Science 263:532 (1994)
8. Barinaga M: Science 263: 466 (1994)'
9. Herkenham M: Neurosci 23: 1 (1987)'
10. Herkenham M: Volume Transmission in the Brain. (eds) K Fuxe & LF Agnati, Raven Press, New York. 1991 p 53.
11. Liu H, Brown JL, Jasmin L, Maggio JE, Vigna SR, Mantyh PW & Basbaum AI: Proc Nat Acad Sci USA 91: 1009 (1994)
12. Nicholson C & Phillips JM' L Physiol 321'225 (1981)
13. Nicholson C & Rice ME, Volume Transmission in the Brain (ed5) K Fuxe & L Agnati, Raven' New York' 1991. p 279
14. Harrevelld AV: The Structure and Function of Nervous Tissue Vol IV. (ed) GH Bourne, Academic Press New York. 1912. p 447.
15. Routtenberg A: Volume Transmission in the Brain. (eds) K Fuxe & LF Agnati, Raven. New York. 1991. p 295.
16. Di Chiara C: Trends Pharmacol Sci 11: 116 (1990)
17. Ungerstede U: Measurement of Neurotransmitter Release in Vivo. (ed) CA Marsden. John Wiley & Sons, Chichester, 1984, p8.
18. Bach-y-Rita P & Smith CUM: Scand J Rehab Med 25: 3 (1993)
19. Bach-y-Rita P: Volume Transmission in the Brain. (eds) K Fuxe & LF Agnati, Raven Press, New York 1991. p 489.
20. Bach-y-Rita P: NeuroReport 4: 343 (1993)
21. Bach-y-Rita P: Cephalalgia 14: 396 (1994)
22. Bach-y-Rita P: Scand J Rehab Med 26:33(1994)
23. Rocha BA, Searce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon JC, Nestles EJ & Hen R: Nature 293: 175 (1998)
24. Bach-y-Rita P: Exp Neurol 9: 327 (1964)
25. Hance AJ, Winters WD, Bach-y-Rita P & Kiliam KF: J Pharmacol Expe Therap 140: 385 (1963).
26. Beaudet A & Descarries L: Neuroscience 3: 35 I (1978).
27. Descarries L, Seguela P & Watkins KC: (1991). Volume Transmission in the Brain, (eds) K Fuxe & LF Agnati Raven Press, New York, 1991, P 53.
28. Ridei J-L, Sandition F, Rajaofetra N, Ceffard M & Privat A: Brain Res 598: 233 (1992).
29. Ridet J-L, Najaofetra N, Tielhac JR, Ceffard M & Privat A: Neurosci 52: 143 (1993).
30. Bredt DS, Hwang P & Snyder SH: Nature 347:768(1990).
31. Daw NW, Brunken WJ & Parkinson D: Ann Rev Neurosci 12:205 (1989).
32. McCormick DA & Williamson A: Neurosci 11: 3188 (1991)
33. Wilson JR & Hendrickson AE: Visual Neurosci 1: 125 (1988)
34. Kasamatsu T & Pettigrew JD: Science 194:206 (1976)
35. Pettigrew JD: Trends in Neurosci 1(Sept): 73 (1978)
36. Barondes SH: Science 263:1102 (1994)
37. White FJ: Nature 293: 118 (1998).
38. Maxwell DJ, Leranath C & Verhofstad AAJ: Brain Res 266: 253(1983).
39. Marlier L, Sandillon S, Poulat P, Pajaofetra N, Ceffard M & Privat A: J Neurocytol 20:310 (1991).
40. Rajaofetra N, Ridet JL, Poulat P, Marlier L, Sandillon F, Ceffard M & Privat A: J Neurocytol 21 481 (1992).
41. Bach-y-Rita P: Science 264:642 (1994).
42. Vizi ES: Progress in Neurobiology 12: 181 (1979)
43. Vizi ES: Trends in Pharmacol Sci 2: 172 (1980)
44. Yizi ES: Volume Transmission in the Brain, (ed5) K Fuxe & LF Agnati, Raven, New York, 1991 P 89.
45. Vizi ES, Gyires K, Somogyi CT & Ungvary G: Neuroscience 10:967 (1983).
46. Snyder SH: Nature 364:577 (1993).
47. Hubel DH & Wiesel TN: J Physiol (London) 206: 419 (1970).
48. Dews PB & Wiesel T N: J Physiol 206: 431 (1970).
49. Fieck L: Genesis and Development of a Scientific Fact. Univ Chicago, Chicago (1979).
50. Frank RC: Fed Proc 45:2665 (1986)
51. Chow KL & Stewart DL: Exp Neurol 34: 409 (1972).
52. Weiss PA. & Brown P: Proc Soc Exper Biol 48:284 (1941).
53. Bach-y-Rita P & Wicab Bach-y-Rita E: Can J Psychol 44: 148 (1990)
54. Bach-y-Rita P & Wicab Bach-y-Rita E: Arch Phys Med Rehab 71 : 1084 (1990).
55. Bach-y-Rita P: Brain Mechanisms in Sensory Substitution, Academic Press, New York (1912).
56. Bach-y-Rita P: Europa Med Phs 25: 107 (1989).
57. Bach-y-Rita P, Kaczmarek K, Tyler M & Garcia-Lara J: J Rehab Res Develop, in press (1998).
58. Hebb DO: The Organization of Behavior, John Wiley & Sons, Now York (1949).
59. Sholl DA: The Organization of the Cerebral Cortex Methuen. London (1956).

60. Freeman WJ: Societies of Brains, Lawrence Erlbaum Assoc. New York (1995).
61. Edelman CM: Bright Air, Brilliant Fire, Basic Books. New York (1992).
62. Bach-y-Rita P & Aiello CL: NeuroReport 7:1502 (1996).
63. Aiello CL & Bach-y-Rita P: NeuroReport 8: 1165 (1997)
64. Bach-y-Rita P: Restor Neurol Neurosci 10: 1 (1996).
65. Nicholson C: Acta Morph Neerl-Scand 26: 69 (1988).
66. Sykova E: The Neuroscientist 3: 28 (1997).
67. Mitchison G: Trends in Neurosci 15:122(1992)
68. Anton JL, Benali H, Guigon E, Paola MD, Bittoun J, Jolivet O & Burnod Y: NeuroReport 7: 17 (1996)
69. Murata K, Cramer H & Bach-y-Rita P: J Neurophysiol 28:1223 (1965).
70. Leyton AS & Sherrington CS: Q J Expil Physiol 11: 135 (1917).
71. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T & Guic-Robles E: J Neurophysiol 63: 82 (1990)
72. Pascual-Leone A & Torres F: Brain 116: 39 (1993)
73. Wall PD: Recovery of Function: Theoretical Considerations for Brain Injury Rehabilitation. (ed) P Bach-y-Rita Hans Huber, Ber, Switzerland, 1980, p 91.
74. Merzenich MM, Kaas JH Wall JH. Nelson RJ, Sun M & Felleman D: Neurosci 8:33 (1983).
75. Waner-Defalque MC, Veraart C. DeVolder A. Metz R, Michel C, Doods G & Goffinet A: Brain Res 446: 369 (1988).
76. Cohen L. Celnik P, Pascual-Leone A, Faiz L, Cornwell B, Honda M, Sadato H, Geriuff C, Catata MD & Hallet M: Nature 389: 180 (1977).
77. Weisskopf CP, Zalutski RA & Nicoli RA: Nature 662:423 (1993).
79. Lipton P: J Physiol 231:365 (1973)
80. McBain CJ, Traynelis SF & Dingledine R: Science 249: 674 (1990).
81. Dietzel MA, Heinemann I, Hofmeier U & Lux HD: Exp Brain Res 40:432 (1980).
82. Dietzel MA & Heinemann I: Ann NY Acad Sci 481: 72 (1986).
83. Hochman DW. Baraban SC, Owens JWM & Schwartzkroin PA: Science 270: 99 (1995).
84. Westerberg E, Monaghan DT. Kalimo H. Cotman CW & Wieloch TW: J Neurosci 9: 798 (1989).
85. De Keyser JD. Ebinger C & Vauquelin C: Neurosci Leu 104: (1989).
86. Knudsen EI: Science 279. 1531 (1988).
87. Bach-y-Rita P & de Pedro-Cuesta J: Rehabilitation, Medicine, (eds) A Molina, J Parreno. JS Martin. E Robies & A Morel, Exerpta Medica. Amsterdam, 1991. P 5.
88. Bach-y-Rita P & Lennrstrand C: J Physio) 244:61 (1975).
89. Bach-y-Rita P: Clinical Advances in Physical Medicine and Rehabilitation, (eds) FJ Kottke & EA Amate. Pan American Health Organization, Washington, DC, 1991, p 58.