

Períodos Sensíveis no Desenvolvimento do Cérebro e Comportamento

Eric I. Knudsen

Abstrato

& A experiência exerce uma influência profunda no cérebro e, portanto, no comportamento. Quando o efeito da experiência no cérebro é particularmente forte durante um período limitado de desenvolvimento, este período é denominado período sensível.

Tais períodos permitem que a experiência instrua os circuitos neurais a processar ou representar informações de uma forma que seja adaptativa para o indivíduo. Quando a experiência fornece informações essenciais para o desenvolvimento normal e altera permanentemente o desempenho, esses períodos sensíveis são chamados de períodos críticos.

Embora os períodos sensíveis sejam refletidos no comportamento, eles são, na verdade, uma propriedade dos circuitos neurais. São discutidos mecanismos de plasticidade no nível do circuito que demonstraram operar durante períodos sensíveis. É proposta uma hipótese de que a experiência durante um período sensível modifica a arquitetura

estrutura de um circuito de maneiras fundamentais, fazendo com que certos padrões de conectividade se tornem altamente estáveis e, portanto, energeticamente preferidos. A plasticidade que ocorre além do final de um período sensível, que é substancial em muitos circuitos, altera os padrões de conectividade dentro das restrições arquitetônicas estabelecidas durante o período sensível. As preferências em um circuito que resultam da experiência durante períodos sensíveis são ilustradas graficamente como mudanças em um "cenário de estabilidade", uma metáfora que representa as contribuições relativas das influências genéticas e experienciais na formação das capacidades de processamento de informações de um sistema neural. o circuito. Ao compreender os períodos sensíveis no nível do circuito, bem como ao compreender a relação entre as propriedades do circuito e o comportamento, obtemos uma visão mais profunda do papel crítico que a experiência desempenha na formação do desenvolvimento do cérebro e do comportamento. &

INTRODUÇÃO

A aprendizagem que ocorre durante períodos sensíveis estabelece as bases para a aprendizagem futura. Um exemplo clássico é o da impressão filial (Lorenz, 1937): durante um período limitado logo após o nascimento, um animal jovem (mamífero ou pássaro) aprende a reconhecer e a se relacionar com seu progenitor (Hess, 1973). O recém-nascido não pode conhecer a identidade de seu progenitor a priori, por isso imprime no indivíduo que está consistentemente próximo e que melhor satisfaz suas expectativas inatas quanto às características de um progenitor. Sob condições incomuns, esse indivíduo pode nem ser da mesma espécie. A aprendizagem que ocorre durante este período sensível exerce uma influência duradoura no desenvolvimento do comportamento social e emocional do indivíduo (Immelmann, 1972; Scott, 1962).

O termo "período sensível" é um termo amplo que se aplica sempre que os efeitos da experiência no cérebro são extraordinariamente fortes durante um período limitado de desenvolvimento. Os períodos sensíveis são de interesse para cientistas e educadores porque representam períodos de desenvolvimento durante os quais certas capacidades são facilmente moldadas ou alteradas pela experiência. Os períodos críticos são uma classe especial de períodos sensíveis que resultam em

mudanças na função cerebral. A identificação de períodos críticos é de particular importância para os médicos, porque os efeitos adversos da experiência atípica ao longo de um período crítico não podem ser remediados através da restauração da experiência típica mais tarde na vida. O período de impressão filial, por exemplo, é um período crítico.

A maioria de nós vê os períodos sensíveis e críticos da perspectiva do comportamento. Muitos aspectos de nossas capacidades perceptivas, cognitivas e emocionais são fortemente moldados por experiências que temos durante períodos limitados da vida. Por exemplo, a capacidade de perceber a profundidade estereoscópica requer experiência precoce com visão binocular fundida (Crawford, Harwerth, Smith, & von Noorden, 1996; Jampolsky, 1978); a capacidade de processar uma linguagem com proficiência requer exposição precoce à linguagem (Newport, Bavelier, & Neville, 2001; Weber-Fox & Neville, 1996; Kuhl, 1994; Oyama, 1976); e as capacidades para formar relações sociais fortes e exibir respostas típicas ao stress exigem interações positivas precoces com um prestador de cuidados primários (Thompson, 1999; Liu et al., 1997; Leiderman, 1981; Hess, 1973). Em cada caso, a experiência deve ser de um tipo particular e deve ocorrer dentro de um determinado período para que o comportamento se desenvolva normalmente.

Embora os períodos sensíveis sejam refletidos no comportamento, eles são, na verdade, uma propriedade dos circuitos neurais. Porque

Embora o comportamento resulte de informações que foram processadas através de hierarquias de circuitos neurais, as medidas comportamentais tendem a subestimar a magnitude e a persistência dos efeitos da experiência inicial nos circuitos neurais. Portanto, para definir períodos sensíveis e explorar por que ocorrem e como podem ser manipulados, devemos pensá-los no nível dos circuitos.

Exemplos de períodos sensíveis

Para ilustrar as propriedades dos períodos sensíveis, referir-me-ei principalmente aos dados de quatro sistemas que foram estudados com algum detalhe: os sistemas para (1) representação ocular no córtex de mamíferos, (2) processamento do espaço auditivo no mesencéfalo de corujas, (3) impressão filial no prosencéfalo de patos e galinhas e (4) aprendizado de canto no prosencéfalo de pássaros canoros. A seguir está uma breve introdução a cada um desses sistemas.

A representação ocular no córtex visual primário de macacos, gatos e furões é o mais exaustivamente estudado de todos os sistemas que exibem um período sensível (Katz & Shatz, 1996; Daw, 1994; Fox & Zahs, 1994; Shatz & Stryker, 1978; Hubel e Wiesel, 1977). Nesse circuito, as informações provenientes do olho esquerdo ou direito são transportadas para a camada cortical IV por axônios do tálamo. As conexões dos axônios talâmicos com os neurônios da camada IV são fortemente moldadas pela experiência visual durante os primeiros meses após o nascimento. Durante este período, o fechamento crônico de uma pálpebra (privação monocular) provoca uma eliminação seletiva das conexões do olho fechado e uma elaboração de novas conexões do olho aberto (Antonini & Stryker, 1993). Como resultado, o circuito na camada IV passa a ser dominado pela entrada do olho aberto.

Após o término do período, o padrão típico de representação ocular não pode ser recuperado, apesar da restauração da entrada visual para ambos os olhos (Wiesel & Hubel, 1965). Devido a esta última propriedade, a representação ocular no córtex visual é um exemplo de período crítico.

A impressão filial em patos e galinhas é outro exemplo de período crítico. Poucos dias após a eclosão, esses animais imprimem estímulos auditivos e visuais que identificam os pais (Bolhuis & Honey, 1998; Ramsay & Hess, 1954). A impressão faz com que os neurônios em um núcleo específico no prosencéfalo (o hiperstriatum ventrale intermediário e medial) sofram mudanças na arquitetura e na bioquímica e se tornem funcionalmente seletivos para o estímulo impresso (Horn, 1998, 2004; Scheich, 1987). Após o término do período de impressão, a preferência pelo estímulo impresso não muda com a experiência subsequente.

A memorização do canto em pássaros canoros ocorre durante um período crítico em algumas espécies, mas ao longo da vida em outras espécies intimamente relacionadas. Os pássaros canoros memorizam a música que irão cantar (Konishi, 1985; Marler, 1970a). Normalmente aprendem a música do pai (quando só o macho canta). Porém, na ausência da canção do pai, eles aprenderão outros dialetos musicais ou as canções do

algumas outras espécies. A aprendizagem musical está associada a mudanças arquitetônicas e funcionais em um núcleo do prosencéfalo (o núcleo magnocelular lateral do neocórtex anterior), que é essencial para a aprendizagem musical (Doupe, 1997; Wallhauser-Franke, Nixdorf-Bergweiler, & DeVoogd, 1995; Bottjer, Meisner e Arnold, 1984). Para algumas espécies, a aprendizagem do canto ocorre apenas durante um período limitado no início do desenvolvimento, enquanto para outras a aprendizagem do canto continua ao longo da vida.

O processamento auditivo de informações espaciais no mesencéfalo da coruja-das-torres é um exemplo de período sensível que não é crítico. O processamento de informações espaciais auditivas em corujas exibe um grau incomumente alto de plasticidade em animais juvenis (Knudsen, 2002). Um circuito no núcleo externo do colículo inferior integra informações de vários sinais de localização e forma associações entre valores de sinais auditivos e localizações no espaço. A conectividade neural é fortemente moldada pela experiência juvenil, à medida que o circuito calibra suas representações de sinais auditivos para criar um mapa do espaço que seja preciso para o indivíduo.

As manipulações da audição ou da visão da coruja (a visão calibra a representação dos sinais auditivos neste circuito) durante o período juvenil resultam na aquisição de representações altamente atípicas dos valores dos sinais auditivos. No entanto, representações típicas de valores de sinalização podem ser adquiridas mesmo após o término do período juvenil, restaurando a audição e a visão normais e proporcionando à coruja um ambiente suficientemente rico (Brainard & Knudsen, 1998). Devido a esta última propriedade, este período não é um período crítico.

Abertura de Períodos Sensíveis

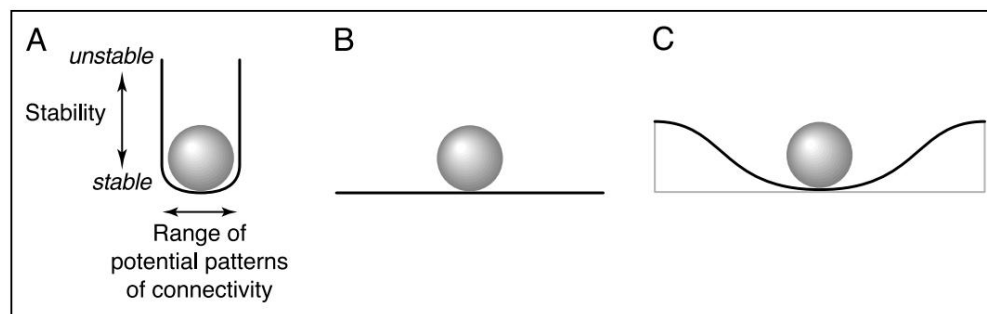
Condições iniciais

Nem todos os circuitos são moldados durante períodos sensíveis. Em alguns circuitos, a conectividade (padrão e forças de conexões) que existe no circuito maduro é estabelecida por mecanismos inatos, essencialmente sem nenhuma contribuição da experiência (Figura 1A). Este é o caso de muitos circuitos localizados perto da periferia sensorial ou motora, como na retina ou na medula espinhal, ou que operam automaticamente (Kania & Jessell, 2003; Dyer & Cepko, 2001; Meissirel, Wikler, Chalupa, & Rakic, 1997).

Outros circuitos mantêm um alto grau de plasticidade ao longo da vida, como no núcleo basolateral da amígdala, na camada molecular do córtex cerebelar ou na região CA1 do hipocampo (Medina, Christopher Repa, Mauk, & LeDoux, 2002; Malenka & Nicoll, 1999; Ito, 1984). Nestes circuitos, a gama de potenciais padrões estáveis de conectividade é ampla e permanece ampla ao longo da vida do animal (Figura 1B).

A maioria dos circuitos opera entre esses extremos. Para estes circuitos, as influências inatas estabelecem um padrão inicial de conectividade que é preferido (um vale no cenário de estabilidade; Figura 1C), mas o padrão não é especificado com precisão. Este tipo de circuito pode ser moldado por

Figura 1. As restrições impostas a diferentes circuitos neurais por influências inatas antes que a experiência exerça seus efeitos, representadas por um cenário de estabilidade. O eixo horizontal indica a gama de padrões de conectividade neural (força e padrão de conexões) que o circuito poderia adquirir sob quaisquer condições. O eixo vertical indica o grau em que cada padrão é estável. A linha grossa é a paisagem que mostra as estabilidades relativas dos vários padrões possíveis de conectividade e reflecte, portanto, o custo energético para mudar de um padrão de conectividade para outro. A localização da bola na paisagem indica o padrão particular de conectividade que existe no circuito. (A) Circuito completamente restringido por influências inatas. A gama de padrões potenciais de conectividade é estreita e os padrões alternativos não são estáveis e, portanto, não podem ser mantidos. Exemplos são projeções de células fotorreceptoras em células bipolares na retina ou aferentes olfativas em glomérulos no bulbo olfatório. (B) Circuito com alta capacidade de plasticidade orientada pela experiência. A gama de padrões potenciais de conectividade é ampla, embora definida por determinantes genéticos. Todos os padrões são igualmente estáveis, portanto, um padrão não é preferido a outros. Exemplos são a camada molecular do cerebelo, a região CA1 do hipocampo e a amígdala basolateral. (C) Circuito que tem a capacidade de adquirir uma gama de padrões, mas prefere uma certa gama de padrões. Exemplos são a entrada talâmica para a camada IV do córtex sensorial primário em mamíferos, o núcleo externo do colículo inferior em corujas, o núcleo magnocelular lateral do neocórtex anterior em pássaros canoros.



condições. O eixo vertical indica o grau em que cada padrão é estável. A linha grossa é a paisagem que mostra as estabilidades relativas dos vários padrões possíveis de conectividade e reflecte, portanto, o custo energético para mudar de um padrão de conectividade para outro. A localização da bola na paisagem indica o padrão particular de conectividade que existe no circuito. (A) Circuito completamente restringido por influências inatas. A gama de padrões potenciais de conectividade é estreita e os padrões alternativos não são estáveis e, portanto, não podem ser mantidos. Exemplos são projeções de células fotorreceptoras em células bipolares na retina ou aferentes olfativas em glomérulos no bulbo olfatório. (B) Circuito com alta capacidade de plasticidade orientada pela experiência. A gama de padrões potenciais de conectividade é ampla, embora definida por determinantes genéticos. Todos os padrões são igualmente estáveis, portanto, um padrão não é preferido a outros. Exemplos são a camada molecular do cerebelo, a região CA1 do hipocampo e a amígdala basolateral. (C) Circuito que tem a capacidade de adquirir uma gama de padrões, mas prefere uma certa gama de padrões. Exemplos são a entrada talâmica para a camada IV do córtex sensorial primário em mamíferos, o núcleo externo do colículo inferior em corujas, o núcleo magnocelular lateral do neocórtex anterior em pássaros canoros.

experiência durante um período sensível. O grau em que a experiência pode alterar o padrão inato de conectividade varia muito entre diferentes circuitos e, para o mesmo circuito, entre diferentes espécies. Quando um circuito pode selecionar entre uma grande variedade de padrões potenciais de conectividade, o efeito da experiência pode ter um impacto enorme na conectividade do circuito. Por outro lado, quando a gama de padrões potenciais de conectividade é altamente limitada por influências genéticas, o efeito da experiência é correspondentemente pequeno.

transcrição e tradução de genes e para ativar cascatas moleculares existentes para processos subjacentes à plasticidade (Zhou, Tao, & Poo, 2003; Kandel, 2001; Benson, Schnapp, Shapiro, & Huntley, 2000; Luscher, Nicoll, Malenka, & Müller, 2000). Por outro lado, foi demonstrado que privar os animais de experiência adequada atrasa a abertura de certos períodos sensíveis (Doupe & Kuhl, 1999; Daw, 1997; Mower & Christen, 1985). Assim, tanto o progresso do desenvolvimento como a actividade intensa, impulsionada pela experiência, podem desencadear o início de um período sensível.

Pré-requisitos

Um período sensível não pode ser aberto até que três condições sejam atendidas. Primeiro, a informação fornecida ao circuito deve ser suficientemente confiável e precisa para permitir que o circuito desempenhe a sua função (para circuitos de alto nível, isto pode não acontecer até relativamente tarde no desenvolvimento). Em segundo lugar, o circuito deve conter conectividade adequada, incluindo conexões excitatórias e inibitórias, para processar a informação (Fagioli & Hensch, 2000). Finalmente, deve ter mecanismos ativados que possibilitem a plasticidade, como a capacidade de alterar morfologias axonais ou dendríticas, de criar ou eliminar sinapses ou de alterar a força das conexões sinápticas. A experiência que ocorre antes que essas três condições sejam atendidas não terá efeito (positivo ou negativo) no circuito.

Comportamentos complexos podem compreender vários períodos sensíveis. Evidências experimentais sugerem que os períodos sensíveis para circuitos que realizam cálculos de baixo nível e mais fundamentais terminam antes daqueles que afetam circuitos que processam aspectos de ordem superior de estímulos sensoriais (Jones, 2000; Daw, 1997). Por exemplo, os períodos sensíveis para circuitos responsáveis pela fusão binocular e estereopsia terminam muito antes dos períodos sensíveis para circuitos que analisam objetos complexos (Le Grand, Mondloch, Maurer, & Brent, 2003; Rodman, 1994; LeVay, Wiesel, & Hubel, 1980). É provável que o mesmo princípio se aplique à linguagem, ao desenvolvimento social e a outros comportamentos complexos. Esta sequência de períodos sensíveis é lógica, porque os níveis superiores de uma hierarquia dependem de informações precisas e fiáveis dos níveis inferiores para cumprirem as suas funções. Portanto, a modelagem de circuitos de alto nível dependente da experiência não pode ocorrer até que os cálculos realizados pelos circuitos de nível inferior se tornem confiáveis.

Momento de Iniciação

As condições necessárias para a abertura de um período sensível podem resultar do progresso do desenvolvimento ou podem ser possibilitadas pela experiência do indivíduo. Em vários sistemas, foi demonstrado que a atividade impulsiva intensa, do tipo que pode resultar da experiência, desencadeia

Durante um período sensível

Propriedades do período sensível Plasticidade

A experiência durante um período sensível personaliza um circuito neural em desenvolvimento de acordo com as necessidades do indivíduo.

A experiência fornece informações precisas sobre o indivíduo ou sobre o ambiente que muitas vezes não podem ser previstas e, portanto, não podem ser geneticamente codificadas. Por exemplo, a experiência calibra os circuitos que processam informações estereoscópicas para a separação exata e as propriedades físicas dos olhos (Jampolsky, 1978) e personaliza os circuitos envolvidos no processamento dos sons da fala para o(s) idioma(s) específico(s) que será(ão) falado(s) (Newport et al., 2001).

Apenas certos tipos de estímulos são capazes de moldar um circuito específico durante um período sensível. A gama de estímulos que podem influenciar um circuito é determinada por predisposições genéticas incorporadas ao sistema nervoso (Knudsen, 1999; Konishi, 1985; Hess, 1973; Immelmann, 1972). Dentro desta faixa potencial, alguns estímulos são preferidos a outros (Figura 1C). A pré-disposição de um circuito para ser instruído pela experiência típica reflete tanto a seletividade das diversas entradas do circuito, que podem ser moldadas durante períodos sensíveis, quanto a conectividade inata do circuito.

Mecanismos de Plasticidade do Período Sensível

A elaboração de axônios e a formação de sinapses, bem como a eliminação de axônios e sinapses, são mecanismos que demonstraram alterar a arquitetura do circuito durante períodos sensíveis.

ah. Durante o desenvolvimento de um circuito, axônios e dendritos crescem e conexões entre muitos neurônios pré e pós-sinápticos são formadas e quebradas em curtos períodos (Niell & Smith, 2004). A experiência que ativa um circuito adequadamente pode fazer com que conexões específicas sejam fortalecidas de acordo com uma regra hebbiana como segue: Quando a atividade de um elemento pré-sináptico experimental antecipa consistentemente (e, portanto, contribui para impulsionar) a atividade de um neurônio pós-sináptico, essa sinapse é estabilizada e fortalecida. A distribuição de sinapses estabilizadas molda os padrões de crescimento de axônios e dendritos (Niell & Smith, 2004; Ruthazer & Cline, 2004).

A elaboração de axônios e a formação de sinapses estão associadas à plasticidade do período sensível tanto no córtex visual primário em mamíferos quanto no núcleo externo em corujas. No córtex visual primário, a experiência com a privação monocular faz com que os axônios talâmicos que transmitem a atividade do olho não privado se elaborem extensivamente em regiões da camada IV que são tipicamente ocupadas por axônios que representam o olho privado (Antonini, Gillespie, Crair, & Stryker, 1998). No núcleo externo da coruja-das-torres, novas conexões axonais podem ser formadas (DeBello, Feldman, & Knudsen, 2001) que permitem o estabelecimento de associações altamente atípicas entre valores de pistas de localização auditiva e localizações no espaço (Figura 2A). A capacidade de elaboração de axônios em camada

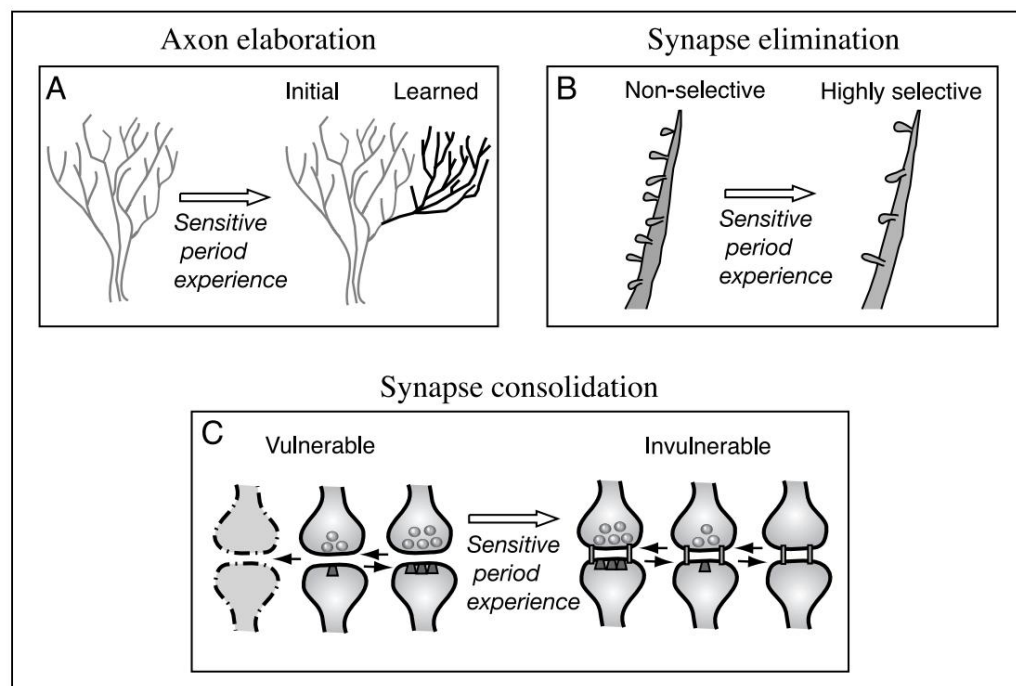
Figura 2. Mecanismos de mudança arquitetônica que podem estar subjacentes a mudanças sensíveis na plasticidade do período. (A) Elaboração de um novo campo de projeção axonal, estabelecendo novas conexões conforme instruído pela experiência. O esboço representa dados da análise do espaço auditivo no núcleo externo de corujas e da dominância ocular na camada IV do córtex visual primário em gatos (DeBello et al., 2001; Antonini & Stryker, 1993).

(B) Perda de espinhas dendríticas, sugerindo a eliminação seletiva de entradas sinápticas não utilizadas. O esboço representa dados de impressão filial em pintadas e memorização de canções em tentilhões-zebra

(Wallhauser-Franke et al., 1995; Scheich, 1987). (C)

Hipótese para consolidação de

sinapses por CAMs. A ativação repetida desta sinapse e do neurônio pós-sináptico pela experiência durante um período sensível resulta na inserção de CAMs (barras verticais que interligam as membranas sinápticas), que consolidam estruturalmente a sinapse, tornando-a invulnerável à eliminação subsequente. Mudanças na eficácia da sinapse, devido, por exemplo, à experiência após o final do período sensível, ainda são possíveis. Mudanças no número de vesículas pré-sinápticas (esferas no terminal superior) ou receptores de neurotransmissores (trapézios no terminal inferior) representam mudanças na eficácia da sinapse. As sinapses consolidadas representam um traço permanente do aprendizado ocorrido durante o período sensível.



IV do córtex visual primário se correlaciona com altos níveis de proteínas associadas ao crescimento e fatores neurotróficos, particularmente fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), baixos níveis de fatores que inibem o crescimento axonal e a ativação de uma subclasse especial de receptor de glutamato, o receptor NMDA (Huberman & McAllister, 2002; Katz & Shatz, 1996; McIntosh, Daw, & Parkinson, 1990). Foi demonstrado que alguns desses mesmos fatores estão presentes em outros circuitos durante a plasticidade do período sensível (Horn, 2004; Mooney, 1999; Bottjer & Arnold, 1997).

A eliminação de axônios e sinapses é um segundo mecanismo potencialmente independente que pode desempenhar um papel fundamental na formação da arquitetura do circuito durante períodos sensíveis. Na camada IV do córtex visual e do córtex somatossensorial, por exemplo, as conexões sinápticas que consistentemente falham em prever a atividade dos neurônios pós-sinápticos são enfraquecidas e eliminadas e os ramos do axônio são podados (Feldman, 2001; Antonini & Stryker, 1993). A capacidade de eliminar axônios com base na experiência só é aparente durante um período sensível.

A eliminação seletiva de sinapses durante um período crítico também molda a arquitetura dos circuitos envolvidos na impressão filial em aves (Figura 2B). Em patos e galinhas, a impressão auditiva faz com que os neurônios em um núcleo específico do prosencéfalo (o hiperestriado ventral medial) sejam fortemente ativados pelo estímulo impresso (Horn, 2004; Scheich, 1987). Os dendritos dos neurônios principais neste núcleo exibem cerca de metade da densidade de espinhos (locais para sinapses) que a mesma classe de neurônios em indivíduos que não receberam um estímulo auditivo, e as sinapses que permanecem tornaram-se mais poderosas. Os insumos eliminados são presumivelmente aqueles que não contribuem para a representação do estímulo aprendido (estreitando a gama de padrões potenciais de conectividade).

Evidências semelhantes (uma diminuição nas espinhas dendríticas) foram encontradas no caminho de aprendizagem do canto no prosencéfalo de pássaros canoros (Wallhauser-Franke et al., 1995), sugerindo que um mecanismo análogo pode estar subjacente ao seu período crítico para a memorização do canto. Ambos os comportamentos, a memorização do canto e a impressão filial nas aves, estão sujeitos a períodos críticos que podem terminar rapidamente com a experiência apropriada (Hess, 1973; Marler, 1970b).

A consolidação de sinapses é um terceiro mecanismo que poderia estar subjacente a mudanças arquitetônicas fundamentais que resultam da experiência durante períodos sensíveis. Ao contrário dos dois primeiros mecanismos (elaboração e eliminação de axônios), a consolidação de sinapses foi implicada, mas não foi demonstrada como influenciando a plasticidade do período sensível. Moléculas de adesão celular (CAMs) de diferentes tipos podem se inserir em sinapses que se tornaram funcionalmente fortes (potenciadas) (Ehlers, 2003; Benson et al., 2000; Tanaka et al., 2000). CAMs são moléculas altamente estáveis que podem interligar membranas pré e pós-sinápticas e ancorar as membranas sinápticas ao citoesqueleto. A hipótese é que a experiência durante um período sensível

período potencializa sinapses específicas e que essas sinapses são estruturalmente estabilizadas pela inserção de tipos específicos de CAMs (Figura 2C). Enquanto outras sinapses permanecem vulneráveis à eliminação, estas sinapses tornam-se invulneráveis à eliminação, mesmo que a eficácia funcional destas sinapses caia para zero (Figura 2C, lado direito).

Este mecanismo poderia explicar a persistência da aprendizagem que ocorre durante períodos sensíveis. Por exemplo, no núcleo externo da coruja-das-torres, múltiplas representações de sinais auditivos podem ser adquiridas através da experiência durante o período sensível. Múltiplas representações estão associadas à aquisição de novas projeções axonais neste núcleo (DeBello et al., 2001). As corujas que adquiriram representações alternativas quando jovens são capazes de reexpressar essas representações quando adultas (Knudsen, 1998). O aumento da capacidade de plasticidade nestes indivíduos reflete a aprendizagem ocorrida durante o período sensível. Além disso, uma porção substancial das alterações axonais e sinápticas (avaliadas pelas densidades de bouton) que resultam da experiência juvenil persistem em adultos (Linkenhoker & Knudsen, no prelo).

A persistência destas sinapses sugere que elas se tornaram relativamente invulneráveis à eliminação, talvez porque tenham sido consolidadas por um tipo particular de CAM que se insere em sinapses que impulsionam poderosamente os neurônios pós-sinápticos durante o período sensível.

A vantagem única da experiência inicial

A experiência que ocorre inicialmente durante um período sensível tem uma vantagem única na formação da conectividade de um circuito. O acúmulo de evidências sobre o desenvolvimento de sinapses e circuitos indica que antes de um circuito ter sido fortemente ativado, ele está em um estado que favorece a mudança: as sinapses excitatórias tendem a ser fracas, as sinapses são ocupadas por subclasses de receptores de neurotransmissores com cinética relativamente lenta que favorecem plasticidade e influências inibitórias são fracas e/ou não padronizadas (Luscher et al., 2000; Petralia et al., 1999; Hensch et al., 1998; Luhmann & Prince, 1991). A ativação intensa e repetida de um circuito, como pode resultar da experiência, altera essas condições dramaticamente. As sinapses que participam na condução dos neurônios pós-sinápticos tornam-se fortes e menos suscetíveis a alterações adicionais devido à inserção de proteínas estabilizadoras e diferentes subclasses de receptores de neurotransmissores (Si et al., 2003; Benson et al., 2000; Malenka & Nicoll, 1999). As sinapses que não participam da condução dos neurônios pós-sinápticos são deprimidas e, possivelmente, eliminadas (Bender, Rangel, & Feldman, 2003; Antonini & Stryker, 1993). As redes inibitórias tornam-se poderosas e organizadas de modo a suprimir padrões alternativos de excitação (Galarreta & Hestrin, 2001; Zheng & Knudsen, 2001; Hensch et al., 1998; Carandini & Heeger, 1994). Forças auto-organizadas,

agindo de acordo com a regra Hebbiana, tendem a reforçar padrões de conexões já fortalecidos (Feldman, 2000; Martin, Grimwood, & Morris, 2000; Katz & Shatz, 1996; Miller, 1990; Bear, Cooper, & Ebner, 1987).

Embora a experiência inicial possa ter um efeito singularmente potente na formação de padrões de conectividade, a experiência subsequente tem a capacidade de causar mudanças estruturais e funcionais adicionais que se somam ou neutralizam os padrões de conectividade iniciais, desde que o período sensível permanece aberto (Blakemore & Van Sluyters, 1974; Blakemore, Vital-Durand, & Garey, 1981). Por exemplo, os circuitos corticais que processam informações da fala podem adquirir a capacidade de processar sons da fala de diferentes línguas com igual facilidade se o indivíduo aprender essas línguas numa idade precoce (Newport et al., 2001; Doupe & Kuhl, 1999).

Tal como acontece com a maioria das formas de aprendizagem, o estado comportamental e emocional pode ter um enorme impacto nas mudanças que resultam da experiência durante um período sensível. Sem atenção adequada ao estímulo ou excitação da experiência, a plasticidade não ocorre em muitos circuitos. Por outro lado, com níveis elevados de atenção e excitação, a plasticidade pode ocorrer em estágios de desenvolvimento muito posteriores em um determinado circuito. Por exemplo, muito depois de os pássaros canoros juvenis não aprenderem mais músicas de um gravador, eles ainda podem aprender músicas de pássaros adultos que interagem com eles enquanto cantam (Jones, Ten Cate, & Slater, 1996; Baptista & Petrino-vich, 1986). No caminho de localização sonora das corujas, muito depois de a experiência em gaiolas individuais não induzir mais a plasticidade, a exposição a condições mais naturais resulta em plasticidade substancial (Brainard & Knudsen, 1998).

O cenário de estabilidade como metáfora para o sensível Plasticidade do Período

A metáfora de uma "paisagem de estabilidade" ilustra graficamente as implicações funcionais destes eventos celulares e moleculares para o desempenho futuro de um circuito. Um cenário de estabilidade representa a gama de possíveis padrões de conectividade que um circuito pode adquirir e o grau em que qualquer padrão específico é preferido. De acordo com esta metáfora, um período sensível é um período restrito no desenvolvimento de um circuito quando a experiência altera prontamente a estabilidade de padrões particulares de conectividade.

A Figura 3 ilustra a influência da experiência na paisagem de um circuito. A bola começa num ponto baixo no centro da paisagem, representando a noção intuitiva de que mecanismos inatos estabelecem um padrão inicial de conectividade que é apropriado para processar a atividade neural que resulta da experiência típica. Uma vez iniciado um período sensível, os padrões espaço-temporais específicos de atividade neuronal que resultam da experiência (localização das setas descendentes em negrito na Figura 3) causam mudanças estruturais e funcionais, conforme descrito acima,

que pode modificar, refinar e reforçar esse padrão inicial.

As mudanças podem alterar a gama de padrões de conectividade que o circuito pode adquirir e criam pontos altos e baixos no cenário de estabilidade. O padrão de conectividade que é instruído pela experiência torna-se mais claramente definido e altamente preferido, mesmo que o padrão possa ser atípico (Figura 3B).

Alguns circuitos são capazes de adquirir a capacidade de expressar múltiplos padrões estáveis de conectividade (Figura 4A). Quando a experiência secundária instrui um novo padrão de conectividade, é necessário gastar energia extra para superar as influências que estabilizam o padrão inicial (a bola deve subir a encosta da paisagem). A experiência repetida que instrui o novo padrão de conectividade refina e estabiliza o novo padrão, criando um novo ponto baixo na paisagem. Por exemplo, no núcleo externo da coruja, diferentes tipos de experiência durante um período sensível podem estabelecer múltiplos conjuntos de associações entre valores de sinais auditivos e locais no espaço e, uma vez adquiridos esses padrões alternativos, o circuito pode alternar entre eles. com base em experiências recentes (Brainard & Knudsen, 1998; Knudsen, 1998). Analogamente, algumas espécies de pássaros canoros são capazes de aprender múltiplas canções e os humanos são capazes de aprender múltiplas línguas com igual facilidade durante um período sensível (Doupe & Kuhl, 1999).

Outros circuitos são capazes de manter apenas um único padrão de conectividade altamente preferido (Figura 4B). Por exemplo, os circuitos envolvidos na impressão adquirem uma forte preferência por um estímulo específico, e os circuitos envolvidos na memorização do canto estabelecem um modelo para apenas um único canto, em algumas espécies de pássaros canoros (Hess, 1973; Marler, 1970b).

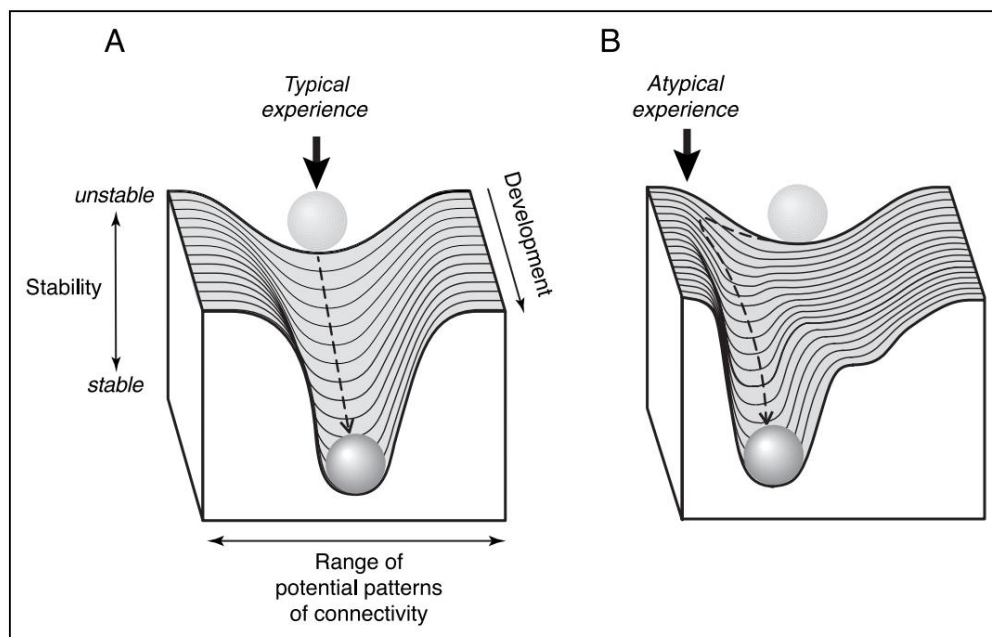
Fim dos períodos sensíveis

Após o término de um período sensível, muitos mecanismos independentes que apoiam a plasticidade continuam a operar. A quantidade de plasticidade que persiste em um circuito maduro varia amplamente, dependendo da função do circuito. A plasticidade que permanece permite que circuitos maduros modifiquem os seus padrões de conectividade dentro das restrições duradouras estabelecidas como resultado da experiência durante um período sensível.

Um período sensível termina quando os mecanismos responsáveis pelo estado invulgarmente elevado de plasticidade já não funcionam ou funcionam com uma eficiência muito menor. No modelo, este é o ponto do desenvolvimento em que a paisagem do circuito se torna resistente à mudança. Após o término de um período sensível, a mudança ainda pode ocorrer (desde que o período não seja um período crítico), mas é necessária energia extra para que um circuito mantenha um padrão de conectividade menos estável (Figura 5). Por exemplo, na via de localização auditiva da coruja-das-torres, a restauração da experiência típica após o final do período sensível não resulta em desempenho típico do circuito, a menos que a coruja experimente uma experiência suficientemente rica.

Figura 3. Metáforas do cenário de estabilidade para os efeitos da experiência típica (A) ou atípica (B) em um circuito neural durante um período sensível. O eixo horizontal indica a gama de padrões de conectividade neural que um circuito poderia potencialmente adquirir; o eixo vertical indica a estabilidade de cada padrão de conectividade. Cada linha de contorno é o cenário de estabilidade para o circuito em um determinado ponto de desenvolvimento. O desenvolvimento progride de cima para baixo e pode avançar rápida ou lentamente, dependendo do circuito e da qualidade da experiência. A localização da bola na paisagem indica o padrão de conectividade que existe naquele ponto do desenvolvimento.

A seta para baixo indica o padrão de conectividade instruído pela experiência. A linha tracejada representa a história dos padrões de conectividade que o circuito alcançou ao longo do desenvolvimento. Os circuitos começam com um padrão de conectividade geneticamente preferido (área baixa na paisagem) que está dentro de uma gama mais ampla de padrões potenciais. Durante um período sensível, a experiência molda aspectos fundamentais da conectividade de um circuito e, portanto, do seu cenário de estabilidade. (A) Efeito da experiência típica. Quando o padrão de conectividade instruído pela experiência é semelhante ao estabelecido inicialmente pelas influências inatas, esse padrão é ainda mais fortalecido e estabilizado. Ao mesmo tempo, a estabilidade dos padrões alternativos diminui, devido ao enfraquecimento sináptico e à eliminação de sinapses inadequadas e aos efeitos inibitórios laterais do padrão estabilizado. Assim, a experiência refina e reforça o padrão inato de conectividade no circuito neural. Após o término do período sensível, a experiência pode alterar o padrão de conectividade para um padrão menos estável apenas pelo gasto de grandes quantidades de energia. (B) Efeito da experiência atípica. A experiência atípica conduz a conectividade do circuito em direção a um padrão anormal, mesmo que o padrão seja inicialmente energeticamente menos favorável (a bola deve subir a encosta da paisagem). Uma vez que o circuito adquira esse padrão anormal, a continuação da experiência atípica fortalece esse padrão e ele se torna o padrão preferido (ponto baixo na paisagem). O padrão inicial inatamente preferido geralmente mantém um ponto relativamente baixo na paisagem (ombro à direita do ponto baixo), embora não tenha sido reforçado pela experiência. Se o padrão inato for suficientemente robusto e fornecer uma alternativa estável ao padrão aprendido, ele poderá ser alcançado após o final de um período sensível, como resultado de uma experiência normal restaurada (Brainard & Knudsen, 1998).



meio ambiente (Brainard & Knudsen, 1998). Após o término de um período crítico, padrões alternativos de conectividade não são mais possíveis devido às propriedades do cenário de estabilidade do circuito (Figura 6).

Muitos períodos sensíveis terminam gradualmente como resultado do progresso do desenvolvimento, como o ajuste da localização sonora em corujas ou a aquisição de proficiência linguística em humanos (Newport et al., 2001; Brainard & Knudsen, 1998). Os períodos sensíveis que terminam exclusivamente em função do estágio de desenvolvimento envolvem circuitos que têm o potencial de aprender padrões múltiplos e estáveis de conectividade durante o período sensível (Figura 4A).

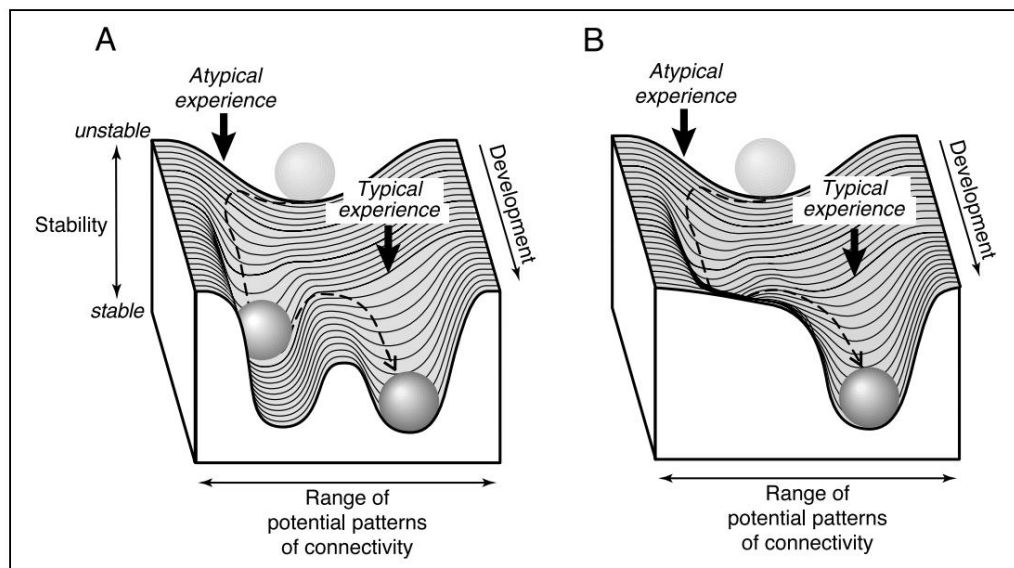
No entanto, foi demonstrado que alguns períodos sensíveis, especificamente certos períodos críticos, terminam rapidamente quando um indivíduo recebe experiência adequada. Os períodos que podem terminar rapidamente envolvem circuitos que têm fortes predisposições inatas para serem moldados por certos tipos de estímulos, como os circuitos para impressão filial em pássaros e mamíferos e aprendizagem de canções em certos pássaros canoros (Konishi, 1985; Hess, 1973). Esses circuitos aprendem a responder a um estímulo específico (estímulos que identificam

o pai para a impressão filial ou a canção de um específico para a aprendizagem da canção) e uma vez que o circuito adquira seletividade para esse estímulo, a experiência subsequente tem pouco ou nenhum efeito.

Um mecanismo responsável por encerrar um período sensível ainda não foi demonstrado para nenhum circuito. No córtex visual primário, onde os mecanismos foram estudados detalhadamente, numerosos fatores se correlacionam com a perda de plasticidade na camada IV após o período crítico (Berardi, Pizzorusso, & Maffei, 2000; Katz & Shatz, 1996; Fox & Zahs, 1994). Se mudanças fundamentais nos padrões de conectividade dependessem do crescimento axonal ou dendrítico, a perda de qualquer um dos vários mecanismos que permitem o crescimento de neuritos encerraria um período sensível (Lein & Shatz, 2001). Se as mudanças fundamentais exigirem a formação ou eliminação de sinapses, então a perda dos mecanismos-chave que sustentam esses processos encerraria o período sensível (Huberman & McAllister, 2002; Katz & Shatz, 1996; Fox & Zahs, 1994), e se as mudanças fundamentais dependem da estabilização estrutural de sinapses selecionadas por um CAM específico (Ehlers, 2003; Si et al., 2003; Kandel, 2001; Benson et al., 2000; Tanaka et al., 2000).

Figura 4. Metáfora da paisagem de estabilidade para os efeitos da experiência atípica seguida por experiência típica restaurada em um circuito neural durante um período sensível (ver legenda da Figura 3 para explicação dos símbolos). (A) Alguns circuitos são capazes de adquirir vários pontos baixos no cenário de estabilidade. A experiência inicial (atípica ou primeira experiência) instrui e fortalece um padrão de conectividade. Uma mudança na experiência devido, por exemplo, a uma mudança no ambiente ou a a correção da disfunção (típica ou segunda experiência) faz com que o circuito adquira um

segundo padrão estável de conectividade. Em alguns circuitos, dois ou mais padrões estáveis podem coexistir. Após o término do período sensível, esta paisagem permite que o circuito adote qualquer padrão de conectividade (mova-se entre pontos baixos da paisagem). Os exemplos incluem as representações de pistas espaciais auditivas na coruja-das-torres, aprendizagem de canções em espécies de pássaros canoros capazes de aprender múltiplas canções e aprendizagem de línguas em humanos. (B) Alguns circuitos podem conter apenas um único padrão estável de conectividade. Para estes circuitos, a estabilização do segundo padrão (típico ou segunda experiência) envolve a desestabilização do primeiro padrão (atípico ou primeira experiência). Os exemplos incluem projeções talâmicas para a camada IV no córtex visual primário, impressão filial e aprendizagem de canções em espécies de pássaros canoros capazes de memorizar apenas uma única canção.



a perda da capacidade de produzir esta molécula encerraria o período sensível.

Uma série de mecanismos que impedem mudanças na conectividade também podem contribuir para pôr fim a um período sensível. Os exemplos incluem um aumento dramático na eficácia do circuito inibitório (Zheng & Knudsen, 2001; Bear & Kirkwood, 1993), a mielinização dos axônios (Keirstead, Hasan, Muir, & Steeves, 1992; Sirevaag & Greenough, 1987), o aparecimento de moléculas que inibem o crescimento de neuritos (Lee, Strittmatter, & Sah, 2003), e a estabilização de sinapses por glia, matriz extracelular ou proteoglicanos (Ullian, Christopherson, & Barres, no prelo; Berardi et al., 2000). A capacidade da experiência de induzir mudanças fundamentais no circuito também pode ser perdida devido a fatores como uma diminuição da excitação ou da atenção dependente da idade, uma diminuição na liberação de neuromoduladores ou uma diminuição na capacidade de resposta dos neurônios a esses neuromoduladores.

Os vários mecanismos listados acima não são mutuamente exclusivos e podem atuar em conjunto para restringir a plasticidade após o final de um período sensível. Além disso, muitos deles poderiam ser desencadeados pela activação forte e repetida de neurónios pós-sinápticos num circuito e, portanto, poderiam contribuir para um encerramento rápido de um período sensível após experiência apropriada. Eles também podem surgir gradualmente em função da idade ou do estágio de desenvolvimento.

Vários períodos sensíveis parecem terminar à medida que os animais se aproximam da maturidade sexual, por exemplo, o aumento da plasticidade na via de localização do som em corujas, a aprendizagem do canto em alguns pássaros canoros e certos aspectos da

a aprendizagem de línguas em humanos diminui à medida que os jovens se aproximam da idade adulta (Newport et al., 2001; Knudsen, 1999; Immelmann, 1972). Em pássaros canoros, sabe-se que os hormônios esteróides exercem uma ampla gama de efeitos diretos e indiretos sobre os neurônios no caminho do canto (White, Livingston, & Mooney, 1999; Bottjer & Arnold, 1997) que poderiam estabilizar a conectividade nesses circuitos, tornando-os resistentes a novas mudanças através da experiência.

A ausência de estimulação relevante aumenta a Duração dos períodos sensíveis

Sob condições gravemente anormais, um indivíduo pode nunca ser exposto a estímulos adequados para moldar as propriedades inatas de um circuito neural. Essa completa ausência de estimulação relevante prolonga o período sensível. Por exemplo, pássaros canoros juvenis que são mantidos em isolamento acústico e, portanto, impedidos de ouvir o canto de outras aves, permanecem capazes de memorizar o canto de sua espécie muito mais tarde no desenvolvimento do que pássaros que ouvem e memorizam um canto anormal (Doupe & Kuhl, 1999). Analogamente, em gatinhos criados na escuridão total, a camada IV do córtex visual primário permanece capaz de uma mudança na representação da sua dominância ocular muito mais tarde no desenvolvimento do que em gatinhos criados na luz com uma ou ambas as pálpebras suturadas fechadas (Mower). Caplan, Christen e Duffy, 1985). Em ambos os sistemas, a privação completa atrasa o encerramento de um período crítico. Aparentemente, a ausência de estimulação relevante impede que o circuito

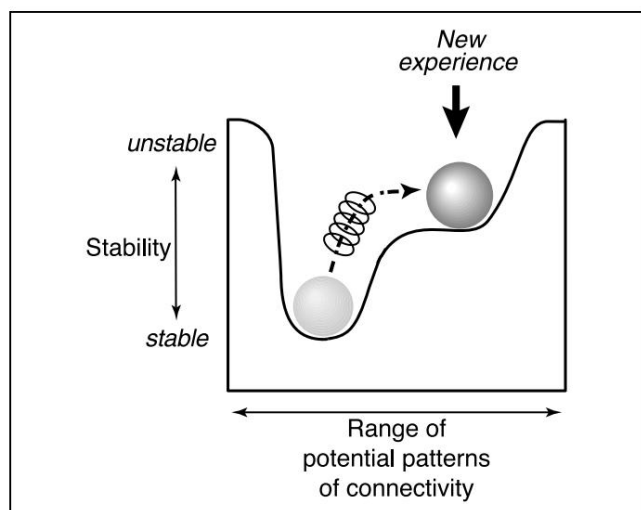


Figura 5. Após o término de um período sensível, atenção, excitação e/ou recompensa, quando combinadas com uma nova experiência (seta para baixo), podem fornecer a energia necessária (mola) para permitir que um circuito adquira um padrão de conectividade menos estável (seta tracejada), desde que o período sensível não seja um período crítico (ver Figura 6). Energia extra deve continuar a ser gasta para manter esse padrão menos estável de conectividade no circuito. Quando a experiência fez com que um padrão atípico de conectividade se tornasse o mais estável (como mostrado), então um padrão de conectividade inatamente preferido (ombro à direita da paisagem) requer menos energia adicional para ser mantido, porque fatores inatos geralmente ajudam a estabilizar esse padrão.

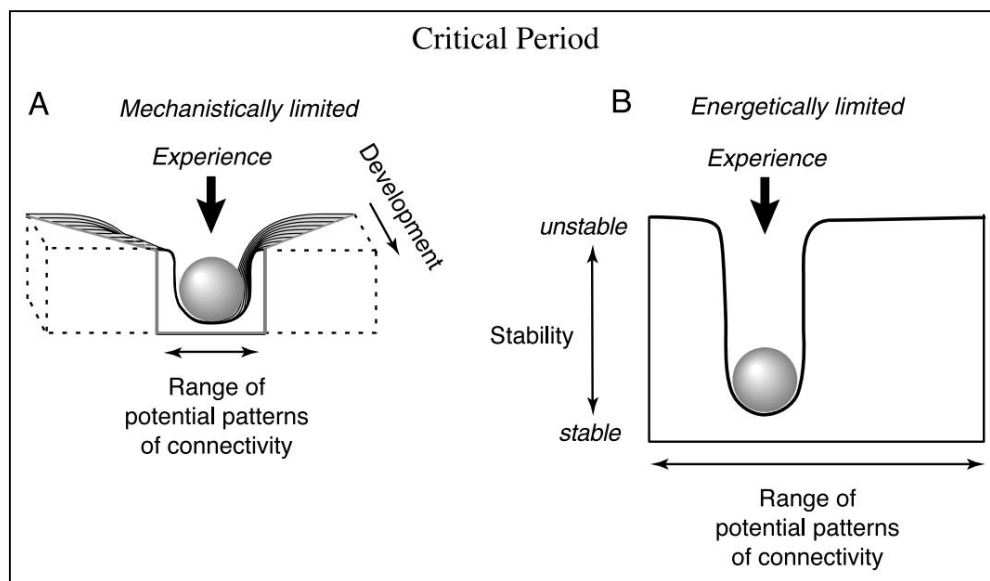
sempre sendo ativado poderosamente e, portanto, evita as transições celulares e moleculares, discutidas anteriormente, que fortalecem e consolidam as sinapses.

Mesmo com privação total, contudo, os períodos sensíveis eventualmente terminam como resultado do progresso do desenvolvimento. Sob estas condições, os circuitos adquirem padrões de conectividade altamente anormais e são incapazes mecanicamente (a extensão da paisagem diminui) ou energeticamente (a inclinação da paisagem torna-se

muito íngreme) para adquirir um padrão típico de conectividade (Figura 6). No caso de pássaros canoros que nunca ouviram canto durante um período crítico, os adultos cantam canções altamente anormais ("isoladas") (Konishi, 1985; Marler, 1970b); no caso de primatas ou aves que foram privados de interações com um cuidador primário atento, nunca respondem adequadamente aos sinais sociais oferecidos por membros da sua própria espécie (Thompson, 1999; Hess, 1973; Scott, 1962); no caso de humanos que não vivenciam a linguagem durante a vida juvenil, tornam-se incapazes de adquirir e usar os princípios da linguagem (Newport, 1990; Curtis, 1977; Lenneberg, 1967).

Do ponto de vista clínico, a privação completa proporciona um meio de prolongar um período crítico, alargando assim a janela de tempo em que a remediação de uma deficiência ou defeito físico ainda pode permitir o desenvolvimento normal do cérebro. O perigo, contudo, é que a privação pode levar à consolidação de uma conectividade de circuito altamente anormal. Os padrões altamente anormais de conectividade que podem surgir da privação podem resultar de mecanismos homeostáticos, intrínsecos aos neurônios e circuitos, que tentam manter um nível mínimo de atividade de impulso no desenvolvimento de circuitos neurais. Sob condições de privação, um circuito nunca é fortemente ativado pela experiência. Em resposta, os mecanismos homeostáticos fazem com que a força da inibição no circuito diminua (Morales, Choi & Kirkwood, 2002), o que aumenta a excitabilidade do circuito. Ao mesmo tempo, outros mecanismos homeostáticos dentro dos neurônios excitatórios aumentam sua excitabilidade e sensibilidade à entrada sináptica (Zhang & Linden, 2003; Turrigiano & Nelson, 2000). Consequentemente, os neurônios começam a responder a padrões anormais de entrada que, de outra forma, seriam fracos demais para acionar o circuito (os flancos no cenário de estabilidade afundam; Figura 7). Se o circuito não responde a esta entrada, as conexões ativas, que antes era

Figura 6. Metáforas do cenário de estabilidade para períodos críticos. A experiência durante um período crítico faz com que o padrão de conectividade fique irreversivelmente comprometido com o padrão instruído. (A) Mecanicamente limitado. Não existem mais padrões alternativos de conectividade. (B) Energeticamente limitado. Padrões alternativos de conectividade não podem ser mantidos devido às restrições energéticas impostas pelos efeitos da experiência.



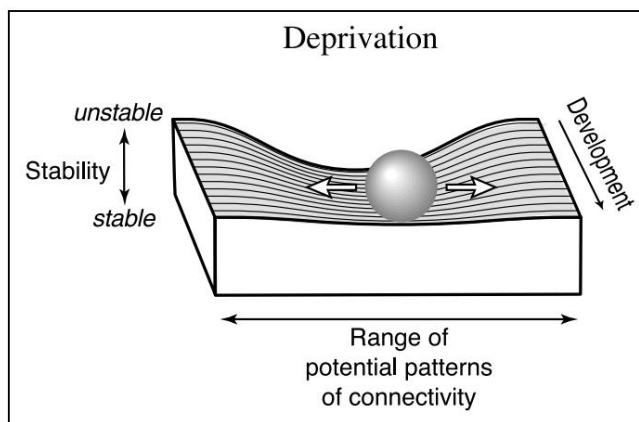


Figura 7. A ausência de estimulação relevante causa um achatamento no cenário de estabilidade de um circuito. A privação completa evita a ocorrência da intensa atividade impulsiva que um circuito necessita para impulsionar mudanças na paisagem. A ativação inadequada de um circuito faz com que os mecanismos homeostáticos aumentem a excitabilidade do circuito e diminuam a vantagem normal do padrão de conectividade inatamente preferido, tornando o circuito vulnerável (setas horizontais) à aquisição de um padrão de conectividade altamente anormal.

estabilizar. À medida que as conexões se fortalecem, os mecanismos homeostáticos diminuem agora a sensibilidade dos neurônios e, portanto, diminuem a sua capacidade de resposta às entradas normais não utilizadas, e a conectividade do circuito consolida um padrão atípico. Se um período crítico terminar, o circuito está agora comprometido em processar esta informação anormal e/ou processar a informação de uma forma anormal.

Períodos Críticos para Circuitos Versus Comportamento

A análise comportamental pode demonstrar a existência de períodos críticos no desenvolvimento do cérebro. Contudo, a análise comportamental tende a subestimar os períodos críticos. A razão é que, nas hierarquias de circuitos que produzem comportamentos complexos, a informação é processada em séries de circuitos que operam em paralelo.

Circuitos em níveis superiores em uma hierarquia que permanece plástica tendem a obscurecer mudanças irreversíveis em circuitos em níveis inferiores (Trachtenberg, Trepel, & Stryker, 2000; Daw, Fox, Sato, & Czepita, 1992; Jones, Spear & Tong, 1984) como os circuitos de nível superior são capazes de fazer ajustes que compensam parcialmente o processamento anormal em níveis inferiores. Assim, o desempenho comportamental pode melhorar com a experiência subsequente, mesmo que os circuitos em alguns níveis de um caminho tenham se tornado irreversivelmente comprometidos com o processamento anormal de informações.

Além disso, a organização paralela do processamento da informação no cérebro significa que informações semelhantes podem ser derivadas de caminhos alternativos. Por exemplo, crianças que não desenvolvem percepção estereoscópica de profundidade devido ao estrabismo precoce ainda podem adquirir excelente percepção de profundidade usando uma variedade de outras pistas. Somente testando especificamente a visão estereoscópica é que o déficit

aparente (Jampolsky, 1978). Assim, devido à capacidade do cérebro de explorar fluxos de processamento alternativos, o desempenho comportamental pode melhorar mesmo que certos circuitos neurais tenham sido irreversivelmente alterados pela experiência. Novamente, mudanças irreversíveis num circuito neural não se traduzem necessariamente em mudanças irreversíveis num comportamento complexo.

Como os comportamentos, como as habilidades linguísticas e sociais, resultam das interações de múltiplas hierarquias de circuitos neurais, cada um com sua própria regulação de desenvolvimento, as tentativas de identificar períodos críticos com base em observações comportamentais de diferentes tipos ou medidas sob diferentes condições provavelmente não funcionarão. levar a conclusões conflitantes. Um bom exemplo é o debate sobre períodos críticos no desenvolvimento da linguagem humana (Newport et al., 2001; Doupe & Kuhl, 1999; Flege & Yeni-Komshian, 1999). Embora seja conveniente falar sobre "o período crítico para a linguagem", esta abreviatura é demasiado simplista e pode levar a aparentes contradições.

A linguagem depende de uma ampla gama de habilidades sensoriais, motoras e cognitivas especializadas que envolvem muitas hierarquias neurais distribuídas por grande parte do prosencéfalo. Por exemplo, as análises de fonética, semântica, gramática, sintaxe e prosódia provavelmente serão realizadas por hierarquias distintas de circuitos neurais.

As propriedades funcionais de cada uma dessas hierarquias são moldadas pela experiência com a linguagem. Enquanto a hierarquia subjacente à análise semântica permanece totalmente plástica ao longo da vida, a hierarquia subjacente à análise fonética contém circuitos neurais que passam por períodos sensíveis. As hierarquias subjacentes à análise da gramática e da sintaxe também parecem conter circuitos sujeitos a períodos sensíveis (Newport et al., 2001; Weber-Fox & Neville, 1996; Ne-ville, Mills, & Lawson, 1992). Assim, o desenvolvimento da linguagem envolve múltiplos períodos sensíveis que afetam certos, mas não outros, aspectos deste comportamento complexo.

Para minimizar as contradições na interpretação das observações comportamentais, é essencial analisar o comportamento em componentes elementares que reflitam, tanto quanto possível, os níveis específicos de processamento neural que são moldados pela experiência. Um princípio semelhante é válido quando se caracterizam períodos críticos em termos de fisiologia cerebral: como os períodos críticos actuam ao nível de circuitos neurais específicos, para evitar contradições aparentes é essencial analisar um período crítico no circuito em que ocorre. Por exemplo, o período crítico para a representação da dominância ocular no córtex visual foi analisado inicialmente combinando dados registrados de todas as camadas do córtex (Hubel & Wiesel, 1965). Como o córtex compreende vários níveis de processamento na via visual, a combinação de dados através das camadas corticais levou a diferentes caracterizações do período crítico. Entendemos agora que o período crítico para a representação ocular reflete predominantemente o período crítico para a entrada do tálamo na camada IV (Trachtenberg & Stryker, 2001; Antonini et al., 1998; Daw et al., 1992). Plasticidade em

outras camadas persistem muito mais tarde no desenvolvimento, permitindo-lhes responder à experiência binocular alterando suas conexões de uma forma que compensa parcialmente uma representação ocular anormal na camada IV. Com esta constatação, a busca por mecanismos subjacentes ao período crítico para a representação da dominância ocular no sistema visual concentrou-se na camada IV do córtex visual primário.

Os períodos críticos podem ser reabertos?

A questão de saber se um período crítico pode ser reaberto é de particular interesse do ponto de vista terapêutico. Por definição, os efeitos da experiência do período crítico no desempenho de um circuito são permanentes. Ou seja, persistem durante toda a vida do animal.

Mudanças no ambiente ou remediação de disfunções que restauram a entrada normal de um circuito não permitem que a experiência restaure a função normal desse circuito após o término do período crítico. Embora tenha sido demonstrado que os mecanismos ativados pela atenção e pela excitação permitem grandes mudanças na conectividade dos circuitos adultos (Kilgard & Merzenich, 1998), é improvável que as mudanças que foram induzidas envolvam a mesma gama de mudanças celulares e moleculares que aquelas que ocorrem durante períodos críticos (Feldman, 2003; Francis, Diorio, Plotsky, & Meaney, 2002; Zhang, Bao, & Merzenich, 2001).

Para que a experiência normal restaure a função completamente normal após o término de um período crítico, os fatores que impõem as restrições energéticas ou mecânicas a um circuito (Figura 6) devem tornar-se, mais uma vez, modificáveis pela experiência. Inúmeros fatores provavelmente contribuem para a perda de plasticidade após o período crítico na maioria dos circuitos, como no córtex visual primário (Berardi et al., 2000; Katz & Shatz, 1996; Fox & Zahs, 1994). Se assim for, então para restabelecer a capacidade total de plasticidade que existe durante um período crítico exigiria a reativação de toda uma série de mecanismos iniciais de plasticidade, bem como a inativação de muitos fatores que impedem a plasticidade em circuitos maduros (Lee et al., 2003). Em alguns circuitos, contudo, um período crítico pode ser controlado por um ou alguns fatores-chave. Esta possibilidade é sugerida, por exemplo, para os circuitos responsáveis pela aprendizagem do canto em pássaros canoros, nos quais a plasticidade é limitada a um período crítico em algumas espécies, mas não em outras espécies intimamente relacionadas (Konishi, 1985). Nesses casos, o restabelecimento da plasticidade do período crítico em adultos pode ser possível.

Embora a capacidade total de plasticidade que existe durante um período crítico possa não ser restabelecida, é possível aumentar dramaticamente a plasticidade de circuitos maduros através de várias manipulações experimentais. Por exemplo, a plasticidade da dominância ocular no córtex visual foi aumentada em gatos ou ratos adultos pela injeção de astrócitos fetais, degradação enzimática de proteoglicanos da matriz extracelular ou pelo aumento dos níveis de BDNF, NE ou ACh (Huberman & McAllister,

2002; Pizzorusso et al., 2002; Lein & Shatz, 2001; Berardi et al., 2000; Greuel, Luhmann e Singer, 1988; Urso e Cantor, 1986). Outra técnica que aumenta a plasticidade funcional no córtex é a estimulação elétrica do núcleo basal, fonte do neuromodulador ACh no prosencéfalo. O núcleo basal torna-se ativo quando os indivíduos são despertados e atendem a estímulos específicos. A estimulação elétrica desse núcleo, ao mesmo tempo que expõe ratos adultos a uma determinada frequência sonora, por exemplo, aumenta dramaticamente a representação dessa frequência no córtex auditivo primário (Kilgard & Merzenich, 1998).

Intervenções como estas, quando combinadas com a experiência apropriada e aplicadas aos circuitos corretos, podem ter o potencial de restaurar a função normal de um circuito, mesmo que o período crítico não possa ser reaberto. Com uma maior compreensão de (1) os componentes fundamentais do comportamento que são afetados por períodos críticos, (2) os circuitos nas vias subjacentes onde a plasticidade permitiria a recuperação do comportamento típico e (3) os mecanismos que controlam e limitam a plasticidade em nesses circuitos, pode ser possível a aquisição de comportamento típico em animais adultos que experimentaram condições atípicas ou de privação durante períodos críticos.

Observações Finais

O sistema nervoso central requer instruções provenientes da experiência durante períodos sensíveis para se desenvolver adequadamente. Os períodos sensíveis no desenvolvimento de comportamentos complexos (como comportamento social e linguagem) refletem períodos sensíveis no desenvolvimento dos circuitos neurais que fundamentam esses comportamentos.

Os efeitos da experiência operam dentro das restrições impostas pela genética a um circuito. Esses efeitos incluem a capacidade de orientar mudanças na arquitetura e na bioquímica do cérebro e, em alguns circuitos, de desencadear e/ou encerrar a plasticidade do período sensível.

Durante um período sensível, tipos específicos de experiência moldam a conectividade de um circuito de maneiras fundamentais, fazendo com que certos padrões de conectividade se tornem preferidos energeticamente ou especificados mecanicamente. Embora a plasticidade persista após o final de um período sensível, esta plasticidade residual altera a conectividade de um circuito dentro das restrições que foram estabelecidas como resultado da experiência durante o período sensível.

Os períodos críticos são um subconjunto de períodos sensíveis para os quais a influência instrutiva da experiência é essencial para o desempenho típico do circuito e os efeitos da experiência no desempenho são irreversíveis. Uma questão clínica de importância central é: para um animal que sofre os efeitos adversos de uma experiência atípica crônica ao longo de um período crítico, o período crítico pode ser reaberto para permitir a restauração do comportamento típico numa fase posterior? Evidências experimentais indicam que, para a maioria dos circuitos, uma série de alterações moleculares e celulares

contribuir para a redução da plasticidade do circuito após o término de um período crítico. É pouco provável que todas estas mudanças possam ser revertidas numa fase posterior, de tal forma que a plena capacidade de plasticidade, que existiu durante o período crítico, seja restabelecida. No entanto, experiências demonstraram que certas alterações moleculares e celulares podem ser revertidas, e foram encontradas várias intervenções que aumentam dramaticamente a plasticidade em circuitos adultos que são moldados pela experiência inicial. Em princípio, então, se formos capazes de identificar precisamente quais circuitos são responsáveis pelos componentes do comportamento que foram afetados negativamente pela experiência atípica durante um período crítico, e aprendermos a manipular a capacidade de plasticidade de aspectos-chave desses circuitos em adultos, pode ser possível restaurar a função normal desses circuitos e, portanto, restaurar o comportamento típico dos indivíduos após o final de um período crítico.

Agradecimentos

Agradeço a J. Bergan, A. Fernald, P. Knudsen, C. Nelson e L. A. McCarthy. Stryer pela revisão do manuscrito e P. Knudsen pela preparação das figuras. Este trabalho foi apoiado por doações da Fundação MacArthur, através da Rede de Pesquisa sobre Experiência Precoce e Desenvolvimento do Cérebro, e dos Institutos Nacionais de Saúde (NIDCD R01DC00155 e R01DC0560).

Solicitações de reimpressão devem ser enviadas para Eric I. Knudsen, Department of Neurobiology, Stanford University School of Medicine, Sherman Fairchild Sciences Building, Stanford, CA 94305-5125, EUA, ou via e-mail: eknudsen@stanford.edu.

REFERÊNCIAS

- Antonini, A., Gillespie, DC, Crair, MC, & Stryker, MP (1998). Morfologia de aferentes geniculocorticais únicos e recuperação funcional do córtex visual após privação monocular reversa no gatinho. *Jornal de Neurociências*, 18, 9896–9909.
- Antonini, A. e Stryker, MP (1993). Remodelação rápida de mandris axonais no córtex visual. *Ciência*, 260, 1819–1821.
- Baptista, L., & Petrino, L. (1986). Desenvolvimento do canto no pardal-de-coroa-branca: fatores sociais e diferenças sexuais. *Comportamento Animal*, 34, 1359–1371.
- Bear, MF, Cooper, LN e Ebner, FF (1987). Uma base fisiológica para uma teoria de modificação de sinapses. *Ciência*, 237, 42–48.
- Urso, MF e Kirkwood, A. (1993). Neocortical a longo prazo potenciação. *Opinião Atual em Neurobiologia*, 3, 197–202.
- Urso, MF e Singer, W. (1986). Modulação da plasticidade cortical visual por acetilcolina e noradrenalina. *Natureza*, 320, 172–176.
- Bender, KJ, Rangel, J. e Feldman, DE (2003). Desenvolvimento da topografia colunar na projeção da camada excitatória 4 para a camada 2/3 no córtex do barril de rato. *Jornal de Neurociências*, 23, 8759–8770.
- Benson, DL, Schnapp, LM, Shapiro, L., & Huntley, GW (2000). Fazendo as memórias durarem: moléculas de adesão celular na plasticidade sináptica. *Tendências em Biologia Celular*, 10, 473–482.
- Berardi, N., Pizzorusso, T., & Maffei, L. (2000). Períodos críticos durante o desenvolvimento sensorial. *Opinião Atual em Neurobiologia*, 10, 138–145.
- Blakemore, C. e Van Sluysers, R. (1974). Reversão do efeitos fisiológicos da privação monocular em gatinhos: mais evidências de um período sensível. *Journal of Physiology (Londres)*, 237, 195–216.
- Blakemore, C., Vital-Durand, F., & Garey, L. (1981). Recuperação da privação monocular no macaco: I. Recuperação dos efeitos fisiológicos no córtex visual. *Anais da Royal Society de Londres. Série B, Ciências Biológicas*, 213, 399–423.
- Bolhuis, JJ e Honey, RC (1998). Impressão, aprendizagem e desenvolvimento: do comportamento ao cérebro e vice-versa. *Tendências em Neurociências*, 21, 306–311.
- Bottjer, SW e Arnold, AP (1997). Plasticidade de desenvolvimento em circuitos neurais para um comportamento aprendido. *Revisão Anual de Neurociência*, 20, 459–481.
- Bottjer, SW, Meisner, EA e Arnold, AP (1984). Lesões no prosencéfalo prejudicam o desenvolvimento, mas não a manutenção do canto em pássaros passeriformes. *Ciência*, 224, 901–903.
- Brainard, MS e Knudsen, EI (1998). Períodos sensíveis para calibração visual do mapa do espaço auditivo no teto óptico da coruja-das-torres. *Jornal de Neurociências*, 18, 3929–3942.
- Carandini, M. e Heeger, DJ (1994). Soma e divisão por neurônios no córtex visual dos primatas. *Ciência*, 264, 1333–1336.
- Crawford, ML, Harwerth, RS, Smith, EL e von Noorden, GK (1996). Perda de estereopsia em macacos após dissociação binocular prismática durante a infância. *Pesquisa Comportamental do Cérebro*, 79, 207–218.
- Curtis, S. (1977). *Genie: Um estudo psicolinguístico de uma 'criança selvagem' moderna*. Nova York: Academic Press.
- Daw, NO (1994). Mecanismos de plasticidade no visual córtex. *Oftalmologia Investigativa e Ciências Visuais*, 35, 4168–4179.
- Daw, NO (1997). Períodos críticos e estrabismo: que questões permanecem? *Optometria e Ciência da Visão*, 74, 690–694.
- Daw, NW, Fox, K., Sato, H. e Czepita, D. (1992). Período crítico para privação monocular no córtex visual do gato. *Jornal de Neurofisiologia*, 67, 197–202.
- DeBello, WM, Feldman, DE, & Knudsen, EI (2001). Remodelação axonal adaptativa no mapa do espaço auditivo do mesencéfalo. *Jornal de Neurociências*, 21, 3161–3174.
- Doupe, AJ (1997). Neurônios seletivos de música e ordem em o prosencéfalo anterior das aves canoras e seu surgimento durante o desenvolvimento vocal. *Jornal de Neurociências*, 17, 1147–1167.
- Doupe, AJ e Kuhl, PK (1999). Canto dos pássaros e humano discurso: Temas e mecanismos comuns. *Revisão Anual de Neurociência*, 22, 567–631.
- Dyer, MA e Cepko, CL (2001). Regulando a proliferação durante o desenvolvimento da retina. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 333–342.
- Ehlers, MD (2003). O nível de atividade controla o pós-sináptico composição e sinalização através do sistema ubiquitina-proteassoma. *Natureza Neurociência*, 6, 231–242.
- Fagioli, M. e Hensch, TK (2000). Limiar inibitório para ativação do período crítico no córtex visual primário. *Natureza*, 404, 183–186.
- Feldman, DE (2000). LTP e LTD baseados em temporização em entradas verticais para células piramidais da camada II/III no córtex do barril de rato. *Neurônio*, 27, 45–56.
- Feldman, DE (2001). Um novo período crítico para o mapa sensorial plasticidade. *Neurônio*, 31, 171–173.
- Feldman, DE (2003). Plasticidade de dominância ocular em camundongos maduros. *Neurônio*, 38, 846–848.
- Flege, JE e Yeni-Komshian, GH (1999). Restrições de idade na aquisição de uma segunda língua. *Jornal de Memória e Linguagem*, 41, 78–104.

- Fox, K. e Zahs, K. (1994). Controle do período crítico no córtex sensorial. *Opinião Atual em Neurobiologia*, 4, 112–119.
- Francis, DD, Diorio, J., Plotsky, PM e Meaney, MJ (2002). O enriquecimento ambiental reverte os efeitos da separação materna na reatividade ao estresse. *Jornal de Neurociências*, 22, 7840–7843.
- Galarreta, M., & Hestrin, S. (2001). Transmissão de pico e detecção de sincronia em redes de interneurônios GABAérgicos. *Ciência*, 292, 2295–2299.
- Greuel, JM, Luhmann, HJ e Singer, W. (1988). Indução farmacológica de modificações de campo receptivo dependentes do uso no córtex visual. *Ciência*, 242, 74–77.
- Hensch, TK, Fagiolini, M., Mataga, N., Stryker, MP, Baekkeskov, S. e Kash, SF (1998). Controle local do circuito GABA da plasticidade dependente da experiência no desenvolvimento do córtex visual. *Ciência*, 282, 1504–1508.
- Hess, EH (1973). Imprinting: Experiência inicial e a psicobiologia do desenvolvimento do apego. Nova York: Van Nostrand Reinhold.
- Chifre, G. (1998). Impressão visual e mecanismos neurais de memória de reconhecimento. *Tendências em Neurociências*, 21, 300–305.
- Chifre, G. (2004). Caminhos do passado: a marca da memória. *Avaliações da natureza*. *Neurociência*, 5, 108–120.
- Hubel, DH e Wiesel, TN (1965). Interação binocular no córtex estriado de gatinhos criados com estrabismo artificial. *Jornal de Neurofisiologia*, 28, 1041–1059.
- Hubel, DH e Wiesel, TN (1977). *Palestra Ferrier: Arquitetura funcional do córtex visual do macaco macaco*. Anais da Royal Society de Londres. Série B, Ciências Biológicas, 198, 1–59.
- Huberman, AD e McAllister, AK (2002). Neurotrofinas e plasticidade cortical visual. *Progresso na Pesquisa do Cérebro*, 138, 39–51.
- Immelmann, K. (1972). Impressão sexual em aves. *Avanços o Estudo do Comportamento*, 4, 147–174.
- Ito, M. (1984). O cerebelo e o controle neural. Nova Iorque: Apple-Century-Crofts.
- Jampolsky, A. (1978). Insumos visuais desiguais e manejo do estrabismo: uma comparação entre estrabismo humano e animal. No *Simpósio sobre estrabismo*. Transações da Academia de Oftalmologia de Nova Orleans (Cap. 26, pp. 358–492).
- Jones, AE, Ten Cate, C., & Slater, PJB (1996). Cedo experiência e plasticidade do canto em tentilhões-zebra machos adultos (*Taeniopygia guttata*). *Jornal de Psicologia Comparada*, 110, 354–369.
- Jones, EG (2000). Contribuições corticais e subcorticais para a plasticidade dependente de atividade no córtex somatossensorial de primatas. *Revisão Anual de Neurociência*, 23, 1–37.
- Jones, KR, Spear, PD e Tong, L. (1984). Períodos críticos para efeitos da privação monocular: Diferenças entre o córtex estriado e extraestriado. *Jornal de Neurociências*, 4, 2543–2552.
- Kandel, ER (2001). A biologia molecular da memória armazenamento: Um diálogo entre genes e sinapses. *Ciência*, 294, 1030–1038.
- Kania, A. e Jessell, TM (2003). Motor topográfico projeções no membro impostas pela regulação da proteína do homeodomínio LIM das interações efrina-A:EphA. *Neurônio*, 38, 581–596.
- Katz, LC e Shatz, CJ (1996). Atividade sináptica e construção de circuitos corticais. *Ciência*, 274, 1133–1138.
- Keirstead, HS, Hasan, SJ, Muir, GD, & Steeves, JD (1992). A supressão do início da mielinização estende o período permissivo para o reparo funcional da medula espinhal embrionária. *Anais da Academia Nacional de Ciências, EUA*, 89, 11664–11668.
- Kilgard, MP e Merzenich, MM (1998). Mapa cortical reorganização possibilitada pela atividade do núcleo basal. *Ciência*, 279, 1714–1718.
- Knudsen, EI (1998). Capacidade de plasticidade no sistema auditivo de coruja adulta ampliada pela experiência juvenil. *Ciência*, 279, 1531–1533.
- Knudsen, EI (1999). Mecanismos de plasticidade dependente da experiência na via de localização auditiva da coruja-das-torres. *Jornal de Fisiologia Comparada*, 185, 305–321.
- Knudsen, EI (2002). Aprendizagem instruída no auditório via de localização da coruja-das-torres. *Natureza*, 417, 322–328.
- Konishi, M. (1985). Canto dos pássaros: do comportamento ao neurônio. *Revisão Anual de Neurociência*, 8, 125–170.
- Kuhl, P. (1994). Aprendizagem e representação na fala e na linguagem. *Biologia Atual*, 4, 812–822.
- Le Grand, R., Mondloch, CJ, Maurer, D., & Brent, HP (2003). O processamento facial especializado requer entrada visual para o hemisfério direito durante a infância. *Natureza Neurociência*, 6, 1108–1112.
- Lee, DH, Strittmatter, SM e Sah, DW (2003). Visando o receptor Nogo para tratar lesões do sistema nervoso central. *Avaliações da natureza*. *Descoberta de Drogas*, 2, 872–878.
- Leiderman, P. (1981). Laço social mãe-bebê humano: existe uma fase sensível? Em K. Immelmann, G. Barlow, L. Petrinovich, & M. Main (Eds.), *Desenvolvimento comportamental* (pp. 454–468). Cambridge: Cambridge University Press.
- Lein, ES e Shatz, CJ (2001). Neurotrofinas e refinamento dos circuitos visuais. Em WM Cowan, TC Sudhof e CF Stevens (Eds.), *Sinapses* (pp. 613–649). Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Lenneberg, EH (1967). *Fundamentos biológicos da linguagem*. Nova York: Wiley.
- LeVay, S., Wiesel, TN e Hubel, DH (1980). O desenvolvimento de colunas de dominância ocular em macacos normais e com deficiência visual. *Jornal de Neurologia Comparada*, 191, 1–51.
- Linkenheker, BA e Knudsen, EI (no prelo). *Anatômico vestígios de aprendizagem juvenil no sistema auditivo da coruja-das-torres*. *Neurociência da Natureza*.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, PM, & Meaney, MJ (1997). Cuidados maternos, receptores de glicocorticóides do hipocampo e respostas hipotálamo-hipófise-adrenais ao estresse. *Ciência*, 277, 1659–1662.
- Lorenz, K. (1937). Impressão. *Auk*, 54, 245–273.
- Luhmann, HJ e Prince, DA (1991). Maturação pós-natal do sistema GABAérgico no neocórtex de ratos. *Jornal de Neurofisiologia*, 65, 247–263.
- Luscher, C., Nicoll, RA, Malenka, RC e Muller, D. (2000). Plasticidade sináptica e modulação dinâmica da membrana pós-sináptica. *Natureza Neurociência*, 3, 545–550.
- Malenka, RC e Nicoll, RA (1999). Potencialização a longo prazo—Uma década de progresso. *Ciência*, 285, 1870–1874.
- Marler, P. (1970a). O canto dos pássaros e o desenvolvimento da fala: poderia haver paralelos? *Cientista Americano*, 58, 669–673.
- Marler, P. (1970b). Uma abordagem comparativa à aprendizagem vocal: Desenvolvimento do canto em pardais de coroa branca. *Jornal de Psicologia Comparada e Fisiológica*, 71, 1–25.
- Martin, SJ, Grimwood, PD e Morris, RG (2000). Plasticidade sináptica e memória: uma avaliação da hipótese. *Revisão Anual de Neurociência*, 23, 649–711.
- McIntosh, J., Daw, NW e Parkinson, D. (1990). GAP-43 no córtex visual do gato durante o desenvolvimento pós-natal. *Neurociência*, 4, 585–594.
- Medina, JF, Christopher Repa, J., Mauk, MD, & LeDoux, JE (2002). Paralelos entre o condicionamento dependente do cerebelo e da amígdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 122–131.

- Meissirel, C., Wikler, KC, Chalupa, LM e Rakic, P. (1997). Divergência precoce dos subsistemas funcionais magnocelulares e parvocelulares no sistema visual embrionário de primatas. *Anais da Academia Nacional de Ciências, EUA*, 94, 5900–5905.
- Miller, KD (1990). Modelos neurais baseados em correlação desenvolvimento. Em MA Gluck & DE Rumelhart (Eds.), *Neurociência e teoria conexionista* (pp. 267–352). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Mooney, R. (1999). Períodos sensíveis e circuitos para aprender o canto dos pássaros. *Opinião Atual em Neurobiologia*, 9, 121–127.
- Morales, B., Choi, SY e Kirkwood, A. (2002). A criação no escuro altera o desenvolvimento da transmissão GABAérgica no córtex visual. *Jornal de Neurociências*, 22, 8084–8090.
- Mower, G. e Christen, W. (1985). Papel da experiência visual na ativação do período crítico no córtex visual do gato. *Jornal de Neurofisiologia*, 53, 572–589.
- Cortador, GD, Caplan, GJ, Christen, WG e Duffy, FH (1985). A criação no escuro prolonga a plasticidade fisiológica, mas não anatômica, do córtex visual do gato. *Jornal de Neurologia Comparada*, 235, 448–466.
- Neville, HJ, Mills, DL e Lawson, DS (1992). Linguagem fracionada: Diferentes subsistemas neurais com diferentes períodos sensíveis. *Córtex Cerebral*, 2, 244–258.
- Newport, E.L. (1990). Restrições maturacionais na aprendizagem de línguas. *Ciência Cognitiva*, 14, 11–28.
- Newport, EL, Bavelier, D. e Neville, HJ (2001). Pensamento crítico sobre períodos críticos: Perspectivas sobre um período crítico para aquisição da linguagem. Em E. Doupoux (Ed.), *Linguagem, cérebro e desenvolvimento cognitivo: Ensaios em homenagem a Jacques Mehler* (pp. 481–502). Cambridge, MA: MIT Press.
- Niell, CM e Smith, SJ (2004). Imagens ópticas ao vivo de desenvolvimento do sistema nervoso. *Revisão Anual de Fisiologia*, 66, 771–798.
- Oyama, S. (1976). Um período delicado para a aquisição de um sistema fonológico não nativo. *Jornal de Pesquisa Psicolinguística*, 5, 261–283.
- Petralia, RS, Esteban, JA, Wang, YX, Partridge, JG, Zhao, HM, Wenthold, RJ, & Malinow, R. (1999). A aquisição seletiva de receptores AMPA durante o desenvolvimento pós-natal sugere uma base molecular para sinapses silenciosas. *Neurociência da Natureza*, 2, 31–36.
- Pizzorusso, T., Medini, P., Berardi, N., Chierzi, S., Fawcett, JW, & Maffei, L. (2002). Reativação da plasticidade da dominância ocular no córtex visual adulto. *Ciência*, 298, 1248–1251.
- Ramsay, AO e Hess, EH (1954). Uma abordagem laboratorial para o estudo da impressão. *Boletim Wilson*, 66, 196–206.
- Rodman, RH (1994). Desenvolvimento do córtex temporal inferior no macaco. *Córtex Cerebral*, 4, 484–498.
- Ruthazer, ES e Cline, HT (2004). Informações sobre formação de mapas dependentes de atividade a partir do sistema retinotectal: uma perspectiva do meio do cérebro. *Jornal de Neurobiologia*, 59, 134–146.
- Scheich, H. (1987). Correlatos neurais da filial auditiva impressão. *Jornal de Fisiologia Comparada A*, 161, 605–619.
- Scott, JP (1962). Períodos críticos no desenvolvimento comportamental. *Ciência*, 138, 949–958.
- Shatz, CJ e Stryker, M. (1978). Dominância ocular na camada IV do córtex visual do gato e os efeitos da privação monocular. *Jornal de Fisiologia*, 281, 267–283.
- Si, K., Giustetto, M., Etkin, A., Hsu, R., Janisiewicz, AM, Miniaci, MC, Kim, JH, Zhu, H. e Kandel, ER (2003). Uma isoforma neuronal de CPEB regula a síntese proteica local e estabiliza a facilitação de longo prazo específica da sinapse na aplysia. *Célula*, 115, 893–904.
- Sirevaag, AM e Greenough, WT (1987). Efeitos de criação diferencial nas sinapses do córtex visual de ratos: III. Núcleos neuronais e glias, botões, dendritos e capilares. *Pesquisa do Cérebro*, 424, 320–332.
- Tanaka, H., Shan, W., Phillips, GR, Arndt, K., Bozdagi, O., Shapiro, L., Huntley, GW, Benson, DL e Colman, DR (2000). Modificação molecular da N-caderina em resposta à atividade sináptica. *Neurônio*, 25, 93–107.
- Thompson, RA (1999). Apego precoce e desenvolvimento posterior. Em J. Cassidy & PR Shaver (Eds.), *Manual de apego: Teoria, pesquisa e aplicações clínicas* (pp. 265–286). Nova York: Guilford.
- Trachtenberg, JT e Stryker, MP (2001). Plasticidade anatômica rápida de conexões horizontais no córtex visual em desenvolvimento. *Jornal de Neurociências*, 21, 3476–3482.
- Trachtenberg, JT, Trepel, C. e Stryker, MP (2000). Plasticidade extragranular rápida na ausência de plasticidade tálamo-cortical no córtex visual primário em desenvolvimento. *Ciência*, 287, 2029–2032.
- Turrigiano, GG e Nelson, SB (2000). Hebb e homeostase na plasticidade neuronal. *Opinião Atual em Neurobiologia*, 10, 358–364.
- Ullian, E., Christopherson, K. e Barres, B. (2004). Controle da sinaptogênese do SNC pela glia. *Glia*, 64, 209–216.
- Wallhausser-Franke, E., Nixdorf-Bergweiler, BE, & DeVoogd, TJ (1995). O isolamento da música está associado à manutenção de altas frequências da coluna vertebral nos neurônios IMAN do tentilhão-zebra. *Neurobiologia da Aprendizagem e Memória*, 64, 25–35.
- Weber-Fox, C. e Neville, HJ (1996). Restrições maturacionais em especializações funcionais para processamento de linguagem: ERP e evidências comportamentais em falantes bilíngues. *Jornal de Neurociência Cognitiva*, 8, 231–256.
- White, SA, Livingston, FS e Mooney, R. (1999). Os andrógenos modulam os EPSCs mediados pelo receptor NMDA no sistema de canto do tentilhão-zebra. *Jornal de Neurofisiol*, 82, 2221–2234.
- Wiesel, TN e Hubel, DH (1965). Grau de recuperação dos efeitos da privação visual em gatinhos. *Jornal de Neurofisiologia*, 28, 1060–1072.
- Zhang, LI, Bao, S. e Merzenich, MM (2001). Influências persistentes e específicas de ambientes acústicos iniciais no córtex auditivo primário. *Natureza Neurociência*, 4, 1123–1130.
- Zhang, W. e Linden, DJ (2003). O outro lado do engrama: Mudanças impulsionadas pela experiência na excitabilidade intrínseca neuronal. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 885–900.
- Zheng, W. e Knudsen, EI (2001). Inibição GABAérgica antagoniza o ajuste adaptativo do mapa do espaço auditivo da coruja durante a fase inicial de plasticidade. *Jornal de Neurociências*, 21, 4356–4365.
- Zhou, Q., Tao, HW e Poo, MM (2003). Reversão e estabilização de modificações sinápticas em um sistema visual em desenvolvimento. *Ciência*, 300, 1953–1957.

Este artigo foi citado por:

1. Lindsay Manor, David L. Streiner, Winnie KL Yam, Peter L. Rosenbaum, Leonard H. Verhey, Lucyna Lach, Gabriel M. Ronen. 2013. Variáveis relacionadas à idade na epilepsia infantil: como se relacionam entre si e com a qualidade de vida?. *Epilepsia e Comportamento* 26:1, 71-74. [\[RefCruz\]](#)
2. Brandon Towl. 2012. Leis e tipos restritos: uma lição da neurociência motora. *Síntese* 189:3, 433-450. [\[RefCruz\]](#)
3. Mark S. Scher. 2012. Consultas periparto ampliam o papel do neurologista fetal/neonatal. *Neurologia Pediátrica* 47:6, 411-418. [\[RefCruz\]](#)
4. Syske Besemer. 2012. O impacto do momento e da frequência do comportamento criminoso dos pais e dos fatores de risco na prole ofensivo. *Psicologia, Crime e Direito* 1-22. [\[RefCruz\]](#)
5. P. Guevara-Fiore, P. Andreas Svensson, John A. Endler. 2012. Sexo como moderador da experiência da primeira infância: interação entre ambiente de criação e experiência sexual em guppies machos. *Comportamento Animal* 84:4, 1023-1029. [\[RefCruz\]](#)
6. Rebecca J. Landa, Alden L. Gross, Elizabeth A. Stuart, Ashley Faherty. 2012. Trajetórias de Desenvolvimento em Crianças com e sem transtornos do espectro do autismo: os primeiros 3 anos. *Desenvolvimento Infantil* n/an/a. [\[RefCruz\]](#)
7. Shinji Yamaguchi, Naoya Aoki, Takaaki Kitajima, Eiji Iikubo, Sachiko Katagiri, Toshiya Matsushima, Koichi J. Homma. 2012. O hormônio tireoidiano determina o início do período sensível de impressão e estimula o aprendizado posterior. *Nature Communications* 3, 1081. [\[CrossRef\]](#)
8. Corina Nagy, Gustavo Turecki. 2012. Períodos sensíveis em epigenética: aproximando-nos de fenótipos comportamentais complexos. *Epigenômica* 4:4, 445-457. [\[RefCruz\]](#)
9. Andrew K. Birnie, Shelton E. Hendricks, Adam S. Smith, Ross Milam, Jeffrey A. French. 2012. Os andrógenos gestacionais maternos estão associados à diminuição das brincadeiras juvenis em saguis-de-cara-branca (*Callithrix geoffroyi*). *Hormônios e Comportamento* 62:2, 136-145. [\[RefCruz\]](#)
10. Pico Caroni, Flávio Donato, Dominique Muller. 2012. Plasticidade estrutural na aprendizagem: regulação e funções. *Natureza Avaliações Neurociências* 13:7, 478-490. [\[RefCruz\]](#)
11. Marina de Lima Marcolin, André de Noronha D. Benitz, Danusa Mar Arcego, Cristie Noschang, Rachel Krolow, Carla Dalmaz. 2012. Efeitos de intervenções precoces e dieta palatável na ansiedade e no estresse oxidativo em ratos jovens. *Fisiologia e Comportamento* 106:4, 491-498. [\[RefCruz\]](#)
12. Xin Yu, Seungsoo Chung, Der-Yow Chen, Shumin Wang, Stephen J. Dodd, Judith R. Walters, John TR Isaac, Alan P. Koretsky. 2012. Entradas talamocorticais mostram plasticidade pós-período crítico. *Neurônio* 74:4, 731-742. [\[RefCruz\]](#)
13. Derek M. Houston, Jessica Stewart, Aaron Moberly, George Hollich, Richard T. Miyamoto. 2012. Aprendizagem de palavras em crianças surdas com implante coclear: efeitos da experiência auditiva precoce. *Ciência do Desenvolvimento* 15:3, 448-461. [\[RefCruz\]](#)
14. Hermann Wagner, Lutz Kettler, Julius Orłowski, Philipp Tellers. 2012. Neuroetologia da captura de presas na coruja-das-torres (*Tyto alba* L.). *Revista de Fisiologia-Paris*. [\[RefCruz\]](#)
15. Roi Cohen Kadosh, Neil Levy, Jacinta O'Shea, Nicholas Shea, Julian Savulescu. 2012. A neuroética da estimulação cerebral não invasiva. *Biologia Atual* 22:4, R108-R111. [\[RefCruz\]](#)
16. J. Ronald Lally. 2012. Quer sucesso na escola? Comece com bebês! *Registro Kappa Delta Pi* 48:1, 10-16. [\[RefCruz\]](#)
17. Salomé Kurth, Reto Huber. Oscilações Lentas do Sono e Maturação Cortical 227-261. [\[RefCruz\]](#)
18. Nils Skotara, Uta Salden, Monique Kügow, Barbara Hänel-Faulhaber, Brigitte Röder. 2012. A influência da privação de linguagem na primeira infância no processamento de L2: uma comparação ERP de sinalizadores surdos nativos e sinalizantes surdos com atraso na aquisição da linguagem. *BMC Neurociência* 13:1, 44. [\[CrossRef\]](#)
19. Charles H. Zeanah, Megan R. Gunnar, Robert B. McCall, Jana M. Kreppner, Nathan A. Fox. 2011. VI. CONFIDENCIAL PERÍODOS. *Monografias da Sociedade para Pesquisa em Desenvolvimento Infantil* 76:4, 147-162. [\[RefCruz\]](#)
20. ERIN M. INGVALSON, LORI L. HOLT, JAMES L. MCCLELLAND. 2011. Os ouvintes japoneses nativos podem aprender a diferenciar /r – l/ com base na frequência de início de F3? *Bilinguismo: Linguagem e Cognição* 1-20. [\[RefCruz\]](#)
21. Barbara L. Ganzel, Pamela A. Morris. 2011. Alostase e o cérebro humano em desenvolvimento: consideração explícita de implícito modelos. *Desenvolvimento e Psicopatologia* 23:04, 955-974. [\[RefCruz\]](#)
22. Jeremiah B. Wills, Jonathan R. Brauer. 2011. As crianças se adaptaram ao trabalho das mães ou a adaptação foi desnecessária? Efeitos de coorte e a relação entre emprego materno e bem-estar infantil. *Pesquisa em Ciências Sociais*. [\[RefCruz\]](#)
23. Patricia K. Kuhl. 2011. Aprendizagem e alfabetização precoce de línguas: implicações da neurociência para a educação. *Mente, Cérebro e Educação* 5:3, 128-142. [\[RefCruz\]](#)

24. Ella Striem-Amit, Reja Bubic, Amir Amedi. Mecanismos neurofisiológicos subjacentes às alterações plásticas e à reabilitação após perda sensorial em cegueira e surdez **2011** **54**:395-422. [\[RefCruz\]](#)
25. Sophie Bouton, Pascale Colé, Willy Serniclaes. 2011. A influência do conhecimento lexical na discriminação de fonemas em surdos crianças com implante coclear. *Comunicação por Fala*. [\[RefCruz\]](#)
26. Y. Yang, F. Roussotte, E. Kan, K. Sulik, S. Mattson, E. P. Riley, K. L. Jones, C. M. Adnams, P. A. May, M. J. O'Connor, K. L. Narr, E. R. Sowell. 2011. Alterações anormais da espessura cortical em distúrbios do espectro alcoólico fetal e suas relações com a dismorfologia facial. *Córtex Cerebral*. [\[RefCruz\]](#)
27. Leher Singh, Jacqueline Liederman, Robyn Mierzejewski, Jonathan Barnes. 2011. Rápida reaquisição de contrastes de fonemas nativos após desuso: nem sempre se perde o que não se utiliza. *Ciência do Desenvolvimento*, não, não. [\[RefCruz\]](#)
28. Virginia B. Penhune. 2011. Períodos sensíveis no desenvolvimento humano: Evidências da formação musical. *Córtex*. [\[RefCruz\]](#)
29. Olav Moberg, Victoria A. Braithwaite, Knut Helge Jensen, Anne Gro Veia Salvanes. 2011. Efeitos do enriquecimento do habitat e da disponibilidade de alimentos no comportamento de forrageamento de juvenis de bacalhau do Atlântico (*Gadus morhua* L). *Biologia Ambiental de Peixes* [\[CrossRef\]](#)
30. Jaanus Harro, Evelyn Kiive. 2011. Gotículas de bile negra? Desenvolvimento de vulnerabilidade e resiliência à depressão em idade jovem. *Psiconeuroendocrinologia* 36:3, 380-392. [\[RefCruz\]](#)
31. Filip Asp, Gunnar Eskilsson, Erik Berninger. 2011. Localização sonora horizontal em crianças com cóclea bilateral. *Implantes. Otolgia e Neurologia* 1. [\[CrossRef\]](#)
32. Nina Sajaniemi, Eira Suhonen, Elina Kontu, Pekka Rantanen, Harri Lindholm, Sirpa Hyttinen, Ari Hirvonen. 2011. Padrões de cortisol das crianças e a qualidade do ambiente de aprendizagem inicial. *Jornal Europeu de Pesquisa em Educação na Primeira Infância* 19:1, 45-62. [\[RefCruz\]](#)
33. Kathrin Cohen Kadosh. 2011. O que as redes emergentes de faces corticais podem nos dizer sobre a organização cerebral madura? *Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento*. [\[RefCruz\]](#)
34. Paloma Rohlfs Domínguez. 2011. O estudo do desenvolvimento pós-natal e posterior dos sistemas gustativo e olfativo usando o abordagem de mapeamento do cérebro humano: uma atualização. *Boletim de Pesquisa do Cérebro* 84:2, 118-124. [\[RefCruz\]](#)
35. Katja Coneus, Manfred Laucht, Karsten Reuß. 2011. O papel dos investimentos parentais na formação de competências cognitivas e não cognitivas – Evidências para os primeiros 11 anos de vida. *Economia e Biologia Humana*. [\[RefCruz\]](#)
36. Eric E. Nelson, Amanda E. Guyer. 2011. O desenvolvimento do córtex pré-frontal ventral e flexibilidade social. *Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento*. [\[RefCruz\]](#)
37. Valerie L. Shafer, Yan H. Yu, Hia Datta. 2011. O desenvolvimento da percepção vocálica do inglês em bebês monolíngues e bilíngues: correlatos neurofisiológicos. *Revista de Fonética*. [\[RefCruz\]](#)
38. Jack P. Shonkoff, Susan Nall Bales. 2011. A ciência não fala por si: traduzindo a pesquisa sobre desenvolvimento infantil para o público e seus formuladores de políticas. *Desenvolvimento Infantil* 82:1, 17-32. [\[RefCruz\]](#)
39. Nils Skotara, Monique Kügow, Uta Salden, Barbara Hänel-Faulhaber, Brigitte Röder. 2011. Correlatos ERP de intramodal e aquisição crossmodal de L2. *BMC Neurociência* 12:1, 48. [\[CrossRef\]](#)
40. Elena Nava, Brigitte Röder. Adaptação e má adaptação **191**, 177-194. [\[RefCruz\]](#)
41. Bidisha Chattopadhyaya. 2011. Mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento e plasticidade da sinapse GABAérgica dependente de atividade e suas implicações para distúrbios do neurodesenvolvimento. *Plasticidade Neural* **2011**, 1-8. [\[RefCruz\]](#)
42. Blake S. Wilson, Michael F. Dorman, Marty G. Woldorff, Debara L. Tucci. Implantes cocleares **194**, 117-129. [\[RefCruz\]](#)
43. Stephen G. Lomber, M. Alex Meredith, Andrej Kral. Plasticidade crossmodal adaptativa no córtex auditivo surdo **191**, 251-270. [\[RefCruz\]](#)
44. Anthony M. Norcia. Desenvolvimento da Visão na Infância 713-724. [\[RefCruz\]](#)
45. DJ Davidson. 2010. Plasticidade gramatical de curto prazo em alunos adultos de línguas. *Aprendizagem de línguas* **60**, 109-122. [\[RefCruz\]](#)
46. AE Denburg. 2010. Ética Global em Saúde Infantil: Testando os Limites das Comunidades Morais. *Ética em Saúde Pública* 3:3, 239-258. [\[RefCruz\]](#)
47. Matthijs G. Bossong, Raymond JM Niesink. 2010. Maturação cerebral do adolescente, o sistema canabinoide endógeno e a neurobiologia da esquizofrenia induzida por cannabis. *Progresso em Neurobiologia* 92:3, 370-385. [\[RefCruz\]](#)
48. Oswald JN Bloemen, Quinton Deeley, Fred Sundram, Eileen M. Daly, Gareth J. Barker, Derek K. Jones, Therese AMJ van Amelsvoort, Nicole Schmitz, Dene Robertson, Kieran C. Murphy, Declan GM Murphy. 2010. Integridade da substância branca

- na síndrome de Asperger: um estudo preliminar de ressonância magnética por tensor de difusão em adultos. *Pesquisa sobre Autismo* 3:5, 203-213. [\[RefCruz\]](#)
49. KM Neufeld, N. Kang, J. Bienenstock, JA Foster. 2010. Redução do comportamento semelhante à ansiedade e alteração neuroquímica central em ratos livres de germes. *Neurogastroenterologia e motilidade* não-não. [\[RefCruz\]](#)
50. Karen J. Parker, Dario Maestripieri. 2010. Identificação de características-chave de experiências estressantes iniciais que produzem vulnerabilidade e resiliência ao estresse em primatas. *Avaliações de neurociências e biocomportamentais* . [\[RefCruz\]](#)
51. JM Najman, MR Hayatbakhsh, A. Clavarino, W. Bor, MJ O'Callaghan, GM Williams. 2010. Pobreza familiar no início da vida e ansiedade e depressão recorrentes em adolescentes e jovens adultos: um estudo longitudinal. *Jornal Americano de Saúde Pública* 100:9, 1719-1723. [\[RefCruz\]](#)
52. Jennifer A. Bailey, Virginia B. Penhune. 2010. Desempenho de sincronização de ritmo e memória operacional auditiva em crianças e músicos com formação tardia. *Pesquisa Experimental do Cérebro* 204:1, 91-101. [\[RefCruz\]](#)
53. EAR Losin, M. Dapretto, M. Iacoboni. 2010. Cultura e neurociência: aditivas ou sinérgicas?. *Cognitivo Social e Neurociência Afetiva* 5:2-3, 148-158. [\[RefCruz\]](#)
54. C. Shilyansky, YS Lee, AJ Silva. 2010. Mecanismos Moleculares e Celulares de Dificuldades de Aprendizagem: Um Foco na NF1. *Revisão Anual de Neurociência* 33:1, 221-243. [\[RefCruz\]](#)
55. Vladimir Miskovic, Louis A. Schmidt, Katholiki Georgiades, Michael Boyle, Harriet L. Macmillan. 2010. Adolescentes expostas a maus-tratos infantis apresentam coerência EEG atípica e comprometimento psiquiátrico: Ligando a adversidade precoce, o cérebro e a psicopatologia. *Desenvolvimento e Psicopatologia* 22:02, 419. [\[CrossRef\]](#)
56. Moritz Haupt, Andrea TU Schaefer. 2010. Efeitos da privação social e física pós-desmame nos padrões de atividade locomotora e comportamento exploratório em camundongos fêmeas CD-1. *Psicobiologia do Desenvolvimento* 52:4, 383-393. [\[RefCruz\]](#)
57. CK Tamnes, Y. Ostby, AM Fjell, LT Westlye, P. Due-Tønnessen, KB Walhovd. 2010. Maturação cerebral na adolescência e na idade adulta jovem: mudanças regionais relacionadas à idade na espessura cortical e no volume e microestrutura da substância branca. *Córtex Cerebral* 20:3, 534-548. [\[RefCruz\]](#)
58. Sharon E. Fox, Pat Levitt, Charles A. Nelson III. 2010. Como o momento e a qualidade das primeiras experiências influenciam o desenvolvimento da arquitetura cerebral. *Desenvolvimento Infantil* 81:1, 28-40. [\[RefCruz\]](#)
59. Douglas Davidson, Peter Indefrey. 2009. [imagem omitida] Plasticidade da recursão gramatical em alunos alemães de holandeses. *Linguagem e Processos Cognitivos* 24:9, 1335-1369. [\[RefCruz\]](#)
60. Akemi Tomoda, Carryl P. Navalta, Ann Polcari, Norihiro Sadato, Martin H. Teicher. 2009. O abuso sexual infantil está associado à redução do volume de substância cinzenta no córtex visual de mulheres jovens. *Psiquiatria Biológica* 66:7, 642-648. [\[RefCruz\]](#)
61. Judy Sng, Michael J Meaney. 2009. Regulação ambiental do epigenoma neural. *Epigenômica* 1:1, 131-151. [\[RefCruz\]](#)
62. Jennifer L. Hogsden, Hans C. Dringenberg. 2009. Aumento da potenciação de longo prazo dependente da subunidade NR2B no sistema auditivo cortical de rato in vivo após mascaramento da entrada auditiva padronizada pela exposição ao ruído branco durante o início da vida pós-natal. *Jornal Europeu de Neurociências* 30:3, 376-384. [\[RefCruz\]](#)
63. Carlos Zeanah. 2009. A importância das primeiras experiências: perspectivas clínicas, de pesquisa e políticas. *Diário de Perdas e Trauma* 14:4, 266-279. [\[RefCruz\]](#)
64. David R Moore, Robert V Shannon. 2009. Além dos implantes cocleares: despertando o cérebro surdo. *Neurociência da Natureza* 12:6, 686-691. [\[RefCruz\]](#)
65. Peter J. Marshall, Justin W. Kenney. 2009. Perspectivas biológicas sobre os efeitos da experiência psicossocial precoce. *Revisão de Desenvolvimento* 29:2, 96-119. [\[RefCruz\]](#)
66. Roi Cohen Kadosh, Avishai Henik, Vincent Walsh. 2009. Sinestesia: aprendida ou perdida?. *Ciência do Desenvolvimento* 12:3, 484-491. [\[RefCruz\]](#)
67. Tal Savion-Lemieux, Jennifer A. Bailey, Virginia B. Penhune. 2009. Contribuições de desenvolvimento para a aprendizagem da sequência motora. *Pesquisa Experimental do Cérebro* 195:2, 293-306. [\[RefCruz\]](#)
68. Jan Thornton, Julia L. Zehr, Michael D. Loose. 2009. Efeitos dos andrógenos pré-natais em macacos rhesus: Um sistema modelo para explorar a hipótese organizacional em primatas. *Hormônios e Comportamento* 55:5, 633-644. [\[RefCruz\]](#)
69. Kalynn M. Schulz, Heather A. Molenda-Figueira, Cheryl L. Sisk. 2009. De volta para o futuro: O organizacional-ativacional hipótese adaptada à puberdade e adolescência. *Hormônios e Comportamento* 55:5, 597-604. [\[RefCruz\]](#)
70. Yuri I. Arshavsky. 2009. Duas funções da experiência linguística inicial. *Revisões de Pesquisa do Cérebro* 60:2, 327-340. [\[RefCruz\]](#)

71. Pat Levitt, Daniel B. Campbell. 2009. A bússola genética e neurobiológica aponta para disfunções de sinalização comuns em transtornos do espectro do autismo. *Jornal de Investigação Clínica* 119:4, 747-754. [\[RefCruz\]](#)
72. 2009. Declaração de posição da Associação Nacional de Educadores de Professores da Primeira Infância (NAECTE) sobre certificação na primeira infância para professores de crianças de 8 anos ou menos em escolas públicas. *Jornal de Formação de Professores na Primeira Infância* 30:2, 188-191. [\[RefCruz\]](#)
73. Peter Mundy, Lisa Sullivan, Ann M. Mastergeorge. 2009. Um modelo de processamento paralelo e distribuído de atenção conjunta, cognição social e autismo. *Pesquisa sobre Autismo* 2:1, 2-21. [\[RefCruz\]](#)
74. Barbara L. Thompson, Gregg D. Stanwood. 2009. Efeitos pleiotrópicos da neurotransmissão durante o desenvolvimento: moduladores da modularidade. *Jornal de Autismo e Transtornos do Desenvolvimento* 39:2, 260-268. [\[RefCruz\]](#)
75. L REARDON, E LEENFELDNER, C HAYWARD. 2009. Uma revisão crítica da literatura empírica sobre a relação entre ansiedade e puberdade. *Revisão de Psicologia Clínica* 29:1, 1-23. [\[RefCruz\]](#)
76. Maya Yossifoff, Tatiana Kisliouk, Noam Meiri. 2008. Mudanças dinâmicas na metilação do DNA durante o estabelecimento do controle térmico afetam a ligação do CREB ao promotor do fator neurotrófico derivado do cérebro. *Jornal Europeu de Neurociências* 28:11, 2267-2277. [\[RefCruz\]](#)
77. R COHENKADOSH, V WALSH. 2008. Sinestesia e conexões corticais: causa ou correlação?. *Tendências em Neurociências* 31:11, 549-550. [\[RefCruz\]](#)
78. Judy H. Song, Erika Skoe, Patrick CM Wong, Nina Kraus. 2008. Plasticidade no tronco cerebral auditivo humano adulto após treinamento linguístico de curto prazo. *Jornal de Neurociência Cognitiva* 20:10, 1892-1902. [\[Abstrato\]](#) [\[PDF\]](#) [\[PDF mais\]](#)
79. Madhu Kalra. 2008. Desenvolvimento do cérebro: anatomia, conectividade, plasticidade adaptativa e toxicidade. *Metabolismo* 57, S2-S5. [\[RefCruz\]](#)
80. Diane Branson, Debra C. Vigil, Ann Bingham. 2008. O papel dos prestadores comunitários de cuidados infantis na detecção precoce do autismo Transtornos do Espectro. *Diário de Educação Infantil* 35:6, 523-530. [\[RefCruz\]](#)
81. MS Malmierca, J. Storm-Mathisen, NB Cant, DRF Irvine. 2008. Da cóclea ao córtex: uma homenagem a Kirsten Kjelberg Osen. *Neurociência* 154:1, 1-9. [\[RefCruz\]](#)
82. Fiona M. Richardson, Michael SC Thomas. 2008. Períodos críticos e efeitos catastróficos de interferência no desenvolvimento de mapas de recursos auto-organizáveis. *Ciência do Desenvolvimento* 11:3, 371-389. [\[RefCruz\]](#)
83. P. K Kuhl, BT Conboy, S. Coffey-Corina, D. Padden, M. Rivera-Gaxiola, T. Nelson. 2008. Aprendizagem fonética como caminho para a linguagem: novos dados e teoria magnética da língua nativa expandida (NLM-e). *Transações Filosóficas da Royal Society B: Biological Sciences* 363:1493, 979-1000. [\[RefCruz\]](#)
84. ELIZABETH B. ISAACS, DAVID G. GADIAN, STUART SABATINI, WUI K. CHONG, BRIAN T. QUINN, BRUCE R. . FISCHL, ALAN LUCAS. 2008. O efeito da dieta humana precoce nos volumes caudados e no QI. *Pesquisa Pediátrica* 63:3, 308-314. [\[RefCruz\]](#)
85. Hirofumi Morishita, Takao K Hensch. 2008. Período crítico revisitado: impacto na visão. *Opinião Atual em Neurobiologia* 18:1, 101-107. [\[RefCruz\]](#)
86. Noam Meiri. 2008. 14-3-3# A expressão é induzida durante o período crítico de estabelecimento do controle térmico. *Neurobiologia do Desenvolvimento* 68:1, 62-72. [\[RefCruz\]](#)
87. JAMES J. HECKMAN, FREDRICK FLYER, COLLEEN LOUGHLIN. 2008. UMA AVALIAÇÃO DE INFERÊNCIA CAUSAL NA PESQUISA DE INICIAÇÃO DO FUMO E UMA ESTRUTURA PARA PESQUISAS FUTURAS. *Investigação Econômica* 46:1, 37-44. [\[RefCruz\]](#)
88. Judith L Rapoport, Nitin Gogtay. 2008. Neuroplasticidade cerebral em crianças saudáveis, hiperativas e psicóticas: percepções de Neuroimagem. *Neuropsicofarmacologia* 33:1, 181-197. [\[RefCruz\]](#)
89. E David Leonardo, René Hen. 2008. Ansiedade como Transtorno do Desenvolvimento. *Neuropsicofarmacologia* 33:1, 134-140. [\[RefCruz\]](#)
90. P. Shaw, K. Eckstrand, W. Sharp, J. Blumenthal, JP Lerch, D. Greenstein, L. Clasen, A. Evans, J. Giedd, JL Rapoport. 2007. Da capa: O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade é caracterizado por um atraso na maturação cortical. *Anais da Academia Nacional de Ciências* 104:49, 19649-19654. [\[RefCruz\]](#)
91. Bryan M. Ganchos, Chinfai Chen. 2007. Períodos Críticos no Sistema Visual: Mudança de Visões para um Modelo de Plasticidade Dependente da Experiência. *Neurônio* 56:2, 312-326. [\[RefCruz\]](#)
92. Leonard E. White, David Fitzpatrick. 2007. Visão e Desenvolvimento de Mapa Cortical. *Neurônio* 56:2, 327-338. [\[RefCruz\]](#)
93. Filipe Silva 2007. Inteligência e o cérebro humano em desenvolvimento. *BioEssays* 29:10, 962-973. [\[RefCruz\]](#)

94. J DAHMEN, UM REI. 2007. Aprendendo a ouvir: plasticidade do processamento auditivo cortical. *Opinião Atual em Neurobiologia* 17:4, 456-464. [\[RefCruz\]](#)
95. N Stettler. 2007. Natureza e força das evidências epidemiológicas sobre as origens da obesidade infantil e adulta no primeiro ano de vida. *Jornal Internacional de Obesidade* 31:7, 1035-1043. [\[RefCruz\]](#)
96. A KEUROGHLIAN, E KNUDSEN. 2007. Plasticidade auditiva adaptativa em animais em desenvolvimento e adultos. *Progresso em Neurobiologia* 82:3, 109-121. [\[RefCruz\]](#)
97. Edward T. Auer, Lynne E. Bernstein, Witaya Sungkarat, Manbir Singh. 2007. Ativação vibrotátil dos córtices auditivos em adultos surdos versus ouvintes. *NeuroReport* 18:7, 645-648. [\[RefCruz\]](#)
98. Sharon Tirosch, Alina Elkobi, Kobi Rosenblum, Noam Meiri. 2007. Um papel para o fator de iniciação da tradução eucariótica 2B (eIF2B) na consolidação da memória gustativa e no estabelecimento do controle térmico durante o período crítico para o desenvolvimento sensorial. *Neurobiologia do Desenvolvimento* 67:6, 728-739. [\[RefCruz\]](#)
99. J KIMCOHEN. 2007. Resiliência e Psicopatologia do Desenvolvimento. *Clínicas Psiquiátricas Infantis e Adolescentes do Norte América* 16:2, 271-283. [\[RefCruz\]](#)
100. Kurt E. Weaver, Alexander A. Stevens. 2007. Atenção e interações sensoriais dentro do córtex occipital no início Cego: um estudo de fMRI. *Jornal de Neurociência Cognitiva* 19:2, 315-330. [\[Abstrato\]](#) [\[PDF\]](#) [\[PDF mais\]](#)
101. D GESCHWIND, P LEVITT. 2007. Transtornos do espectro do autismo: síndromes de desconexão do desenvolvimento. *Opinião Atual em Neurobiologia* 17:1, 103-111. [\[RefCruz\]](#)
102. Donald Watanabe, Tal Savion-Lemieux, Virginia B. Penhune. 2007. O efeito do treinamento musical precoce no desempenho motor de adultos: evidências de um período sensível na aprendizagem motora. *Pesquisa Experimental do Cérebro* 176:2, 332-340. [\[RefCruz\]](#)
103. Rebecca E. Watson, John M. DeSesso, Mark E. Hurtt, Gregg D. Cappon. 2006. Crescimento pós-natal e desenvolvimento morfológico do cérebro: uma comparação de espécies. *Pesquisa de defeitos congênitos, parte B: Toxicologia do desenvolvimento e da reprodução* 77:5, 471-484. [\[RefCruz\]](#)
104. HBM Uylings. 2006. Desenvolvimento do Córtex Humano e o Conceito de Períodos "Críticos" ou "Sensíveis". *Linguagem Aprendendo* 56, 59-90. [\[RefCruz\]](#)
105. David Canção dos Pássaros. 2006. Aquisição e processamento de idade e segunda língua: uma visão geral seletiva. *Aprendizagem de línguas* 56, 9-49. [\[RefCruz\]](#)
106. Peter Indefrey, Marianne Gullberg. 2006. Introdução. *Aprendizagem de línguas* 56, 1-8. [\[RefCruz\]](#)
107. Y ARSHAVSKY. 2006. "Raízes científicas" do dualismo na neurociência. *Progresso em Neurobiologia* 79:4, 190-204. [\[RefCruz\]](#)
108. ED Leonardo, René Hen. 2006. Genética dos Transtornos Afetivos e de Ansiedade. *Revisão Anual de Psicologia* 57:1, 117-137. [\[RefCruz\]](#)
109. Andrej Kral, Jochen Tillein, Silvia Heid, Rainer Klinke, Rainer Hartmann. Implantes cocleares: plasticidade cortical na privação congênita **157**, 283-402. [\[RefCruz\]](#)
110. Flavio Cunha, James J. Heckman, Lance Lochner, Dimitriy V. Masterov. Capítulo 12 Interpretando as Evidências sobre o Ciclo de Vida Formação de Habilidades 1, 697-812. [\[RefCruz\]](#)
111. Suzanne I. Sollars. 2005. A transecção do nervo corda do tímpano em diferentes idades de desenvolvimento produz efeitos diferenciais no volume das papilas gustativas e na morfologia das papilas no rato. *Jornal de Neurobiologia* 64:3, 310-320. [\[RefCruz\]](#)
112. Michael Rutter. 2005. Múltiplos significados de uma perspectiva de desenvolvimento em psicopatologia. *Jornal Europeu de Psicologia do Desenvolvimento* 2:3, 221-252. [\[RefCruz\]](#)
113. Patricia Kuhl, Barbara Conboy, Denise Padden, Tobey Nelson, Jessica Pruitt. 2005. Percepção inicial da fala e desenvolvimento posterior da linguagem: implicações para o "período crítico". *Aprendizagem e Desenvolvimento de Línguas* 1:3, 237-264. [\[RefCruz\]](#)