

Aus dem Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie
des Zentrums für Experimentelle Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas K. Engel

**Bilaterale Integration hochfrequenter vibratorischer
Signale von Tastaaren im somatosensorischen Cortex
der Ratte**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

CAROLYN DELE KOWALSKI

GEB. SOBO

aus Hamburg

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: **14.12.2009**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. Christiane Vahle-Hinz**

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: **PD Dr. E. Scharein**

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: **Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz**

IN GEDENKEN AN MEINEN VATER.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	6
1.1. Das Somatosensorische System	6
1.2. Somatosensorischer Cortex - Barrel Cortex	10
1.3. Bilaterale Integration	12
1.4. Zielsetzung der Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Präparationen	16
2.2. Ableitungen	17
2.3. Versuchsablauf	19
2.4. Methoden der Auswertung	21
2.4.1. Histogramme	22
3. Ergebnisse	24
3.1. Bilaterale Integration bei gleich- und gegenphasiger Stimulation	24
3.1.1. Analysen der Spikeraten.....	24
3.1.2. Analysen der Phasenhistogramme und Zeit-Frequenz-Diagramme	43
4. Diskussion	49
4.1. Bilaterale Integration vibratorischer Tastaarsignale ...	49
4.2. Einflüsse durch die Narkose	53
4.3. Phasen- und Frequenzkodierung	55
5. Zusammenfassung	59
6. Literaturverzeichnis	61
7. Abkürzungen	66
7. Danksagung	67
8. Lebenslauf	68
9. Erklärung	69

1. EINLEITUNG

1.1. Das Somatosensorische System

Der Tastsinn der Haut erteilt dem Menschen Kommunikationsfähigkeiten, die es ihm ermöglichen, Informationen über Raum, Form und Gestalt in seiner Umwelt wahrzunehmen. Entscheidend hierfür ist die Oberflächensensibilität, welche über verschiedenste Rezeptoren der Haut vermittelt wird und neben dem Tastsinn, den Temperatur- und Schmerzsinne umfasst.

Die Rezeptoren werden klassifiziert in Mechano-, Thermo- und Nozizeptoren. Je nach Körperregion besitzt der Mensch eine unterschiedliche Rezeptordichte und somit Sensibilität. Dabei spielen besonders die Handinnenflächen mit den Fingerbeeren eine große Rolle bei der stereognostischen Wahrnehmung, da ihre Zweipunktschwelle niedrig ist und sie ein äußerst hohes Auflösungsvermögen vermitteln. Die taktilen Informationen jedes einzelnen Fingers und das bilaterale Zusammenwirken beider Hände müssen im Zentralnervensystem (ZNS) räumlich integriert werden, um eine bewusste Wahrnehmung über Form, Gestalt und Raum zu erhalten. Um diese bilaterale somatosensorische Integration zu veranschaulichen, dient ein vergleichbares sensorisches System der Ratte: der Tastsinn vermittelt über deren Tasthaare.

Die Tasthaare (= Vibrissen) sind spezialisierte Haare der Ratte, die wie bei vielen terrestrischen Säugetieren aus einem Haarfollikel bestehen, der in einen zweigeteilten Sinus eingebettet ist, welcher aus einem Ringsinus, nahe des apikalen Endes des Follikels, und einem darunter liegenden höhlenartigen Sinus besteht. In diesem Bereich befindet sich eine sehr hohe Dichte an Mechanorezeptoren (Dehnhardt et al. 1999). Die Funktion der Vibrissen ist in etwa vergleichbar mit der von Fingerspitzen der Primaten. Durch die Tasthaare haben die Tiere die Möglichkeit, Objekte in ihrer Umgebung in Form, Größe und Oberflächenbeschaffenheit zu erfassen und sich räumlich zu orientieren (Petersen 2003). Durch die große Beweglichkeit und Sensitivität dienen diese Fähigkeiten teilweise als Kompensation für das geringe Sehvermögen der Tiere.

Die Vibrissen sind in einem bestimmten Muster angeordnet, welches genetisch determiniert ist. So befinden sich die Tasthaare in fünf dorsoventral orientierten

Reihen, die mit Versalien von A-E gekennzeichnet werden, und rostrocaudal gelegenen Bögen, die mit Ziffern von 1-6 versehen werden. Zusätzlich liegen caudal des Feldes zwischen den Reihen noch die Tasthaare α - δ (s. **Abb. 1.1.**).

Die Vibrissen innerhalb des Musters unterscheiden sich bezüglich ihrer Länge, wobei die posterioren bis zu einigen Zentimetern lang sein können, was der Ratte die Möglichkeit gibt, sich räumlich über Objekte in unmittelbarer Nähe ihres Kopfes zu informieren. Mit den anterioren Tasthaaren, die nur einige Millimeter messen, erfasst die Ratte die Textur von Oberflächen in Schnauzennähe (Petersen 2003).

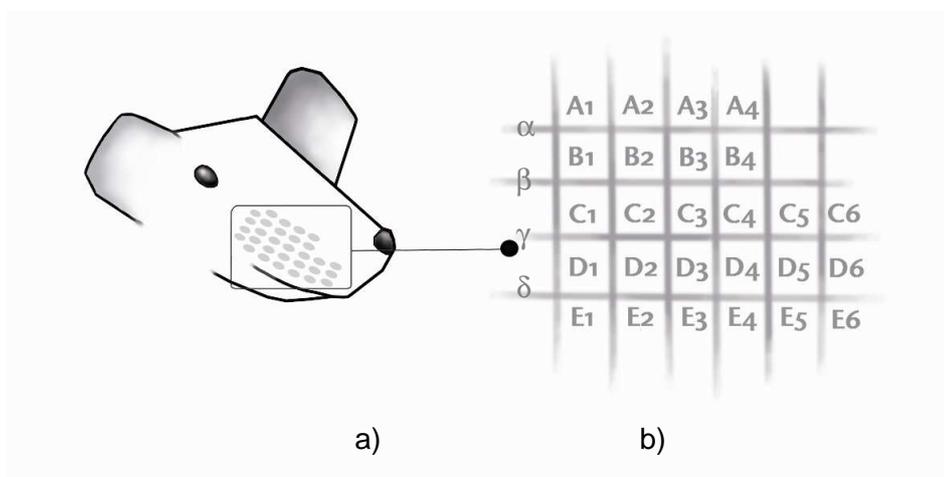


Abb. 1.1. Schematische Darstellung der Anordnung der Tasthaare in der Schnauzenregion der Ratte (a) und ihre Nomenklatur (b). Die Vibrissen sind in fünf Reihen (A-E) und in Bögen (1-6) regelmäßig angeordnet. Caudal liegen zwischen den Reihen die Tasthaare α - δ .

Die Tasthaare liegen im Innervationsgebiet des Nervus trigeminus (N.V), der neben einem geringen motorischen, mit einem überwiegend sensorischen Part über seinen zweiten Ast, dem N. maxillaris (N.V₂), hier hinzieht. Die Motorik der Tasthaare befähigt die Ratte zum sog. „Whisken“ (Welker 1964), bei dem die Tiere die Vibrissen in einer Frequenz um 10 Hz rhythmisch vor und zurück bewegen, um Objekte ihres Interesses in ihrer Umgebung zu erkunden. Durch diesen Bewegungsprozess wird womöglich die Sensitivität gesteigert. Vergleichbar sind diese Bewegungen mit dem Erfassen von

Oberflächenbeschaffenheiten mit den Fingerspitzen: beim Bestreichen der Oberfläche ist die Textur leichter zu erkennen als mit unbewegten Fingern (Petersen 2003).

Jeder Haarfollikel wird von zahlreichen (ca. 250) profunden und superficialen Fasern (N. infraorbitalis) versorgt, von denen etwa ein Drittel unmyelinisiert sind. Die Fasern enden hier entweder als freie Nervenendigungen oder als Mechanorezeptoren, wie Ruffini-Körperchen, Merkelzell-Komplexe und lanzettförmige Nervenendigungen, durch welche die Bewegungen der Vibrissen registriert werden können (Paxinos 1995). Beim Menschen unterscheiden sich die Rezeptoren der Haut in ihrer Lage und ihrer Adaptationsfähigkeit und infolgedessen in ihrer Funktion. Die Ruffini-Körperchen sind tief gelegene (großes RF), spontan aktive, SA-II-Rezeptoren (= slowly-adapting, Typ II), die auf Druck und Dehnung sensibel reagieren, und Berührungsempfindungen vermitteln. Merkelzell-Komplexe gehören auch zu den SA-Rezeptoren (SA-I, Typ I), sind aber ohne Reiz nicht aktiv, oberflächlich lokalisiert (kleines RF) und antworten auf anhaltende Druckreize. Die lanzettförmigen Nervenendigungen sind unterhalb der Talgdrüsen pallisadenartig um die Haarfollikel herum lokalisiert und sind RA-Rezeptoren (= rapidly adapting), die nur auf die Änderung eines Reizes reagieren, wie z.B. durch das Berühren der Haare und Vibrationen verursacht. Diese RA-Rezeptoren werden auch als Differentialrezeptoren (D-Rezeptoren) bezeichnet. Gibt der Rezeptor aber den zeitlichen Verlauf eines Reizes komplett wieder, so handelt es sich um einen Proportionalrezeptor (P-Rezeptor). Bewegungen der Vibrissen führen über die verschiedenen Rezeptortypen zu einer Kodierung der Bewegungsamplitude, Geschwindigkeit und Beschleunigung.

Nach Stimulation der Sinushaare läuft die Reizweiterleitung von den Rezeptoren über die Nervenfasern nach zentral zum Ganglion trigeminale, in welchem das Soma des ersten Neurons der sensorischen Bahn lokalisiert ist (s. **Abb. 1.2., 1 + 2**). Es handelt sich hierbei um pseudounipolare Nervenzellen, die mit ihrem zentralen Axon Richtung Hirnstamm ziehen, um dort in zwei allgemein-somatosensiblen Kernen des N.V am zweiten Neuron zu enden: Nucleus principalis n. trigemini (PrV) und Nucleus spinalis n. trigemini (SpV; s. **Abb. 1.2, 3 + 4**). Die Neurone sind hier in Gruppen (Barrelettes) somatotopisch angeordnet. Die Axone aus dem Nucleus principalis ziehen über den Lemniscus trigeminalis mit anschließender Vereinigung mit dem Lemniscus medialis, der die Fasern der Hinterstrangbahn des Rückenmarks führt, auf die contralaterale Seite überwiegend in den Nucleus ventralis posteromedialis (VPM; s. **Abb. 1.2., 5**) und in den Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) des Thalamus im Diencephalon.

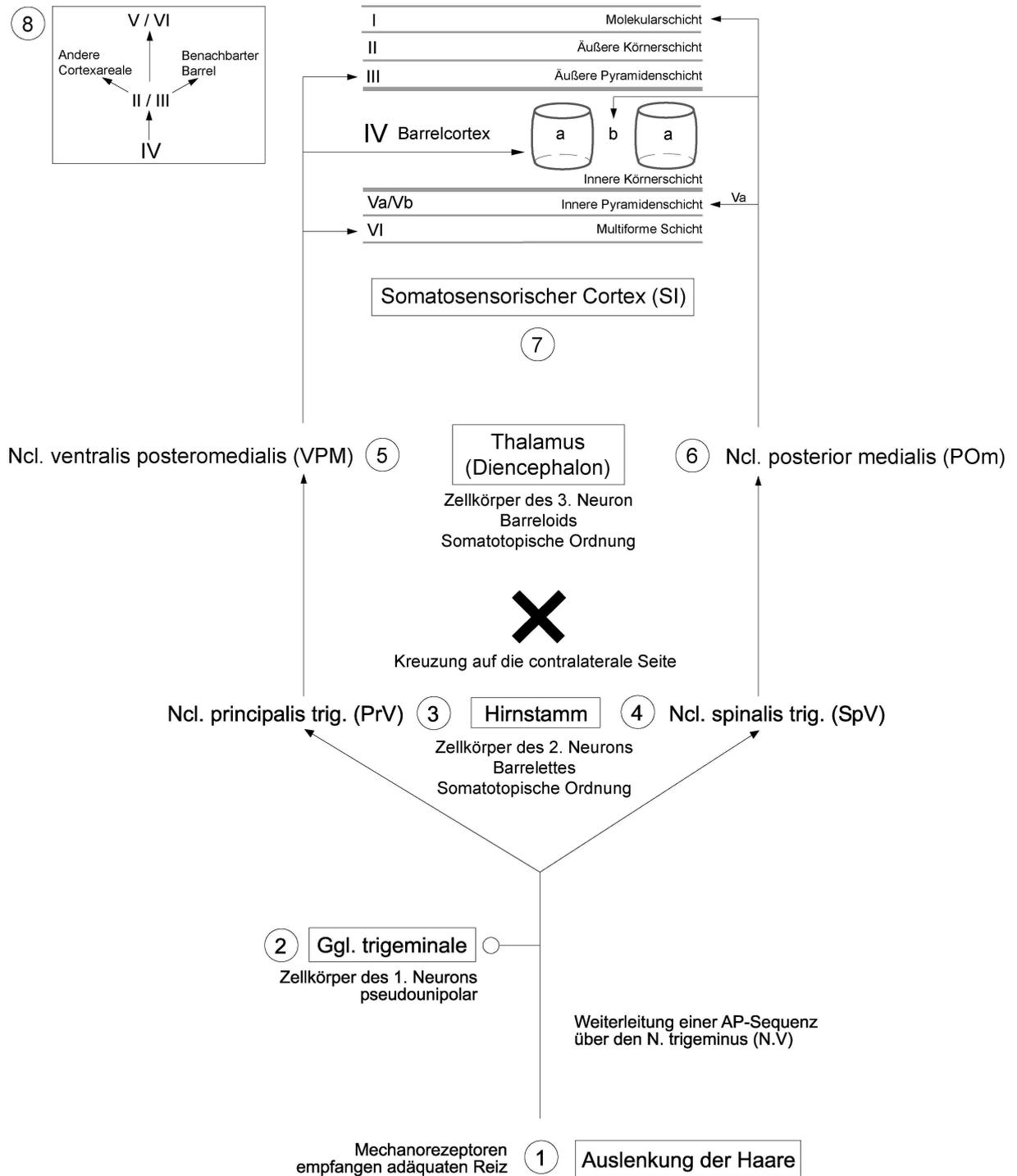


Abb. 1.2. Die afferente Bahn des somatosensorischen Trigeminiussystems. Die Stationen 1-7 beschreiben den Weg der Weiterleitung von den peripheren Mechanorezeptoren (1) bis zum Barrelcortex mit seinen sechs unterschiedlichen Schichten (7). Der Barrelcortex in Schicht IV besteht aus Zellansammlungen in Form von „Barrels“ (a), die durch faserreiche Septen (b) voneinander getrennt sind. In (8) sind die intracortikalen Verbindungen dargestellt, ausgehend von den einzelnen Schichten.

Die Zellkörper der dritten Neurone der Bahn, die hier lokalisiert sind, sind multipolare Nervenzellen, die in Zellgruppen, sog. Barreloids, angeordnet sind und die somatotopische Gliederung weiterhin beibehalten. Dabei wird der größte topographische Bereich von den Vibrissen repräsentiert.

Auch die Axone, die vom Nucleus spinalis nach zentral ziehen, enden an den Zellkörpern der Neurone im Thalamus, allerdings hauptsächlich im Nucleus posterior medialis (POm; s. **Abb. 1.2., 6**), der den VPM dorsomedial und caudal umgibt. Weniger als die Hälfte der Zellen im POm werden durch Tasthaarbewegungen aktiviert. Die meisten Neurone im POm haben größere rezeptive Felder und antworten mit längerer Latenz als die im VPM. Beide Kerne projizieren in den Cortex, wobei VPM nur in dem primären (SI) und POm zusätzlich auch im sekundären (SII) somatosensorischen Cortex endet (Paxinos 1995).

1.2. Somatosensorischer Cortex – Barrel Cortex

Der somatosensorische Cortex wird in einen primären (SI) und in einen sekundären (SII) Part unterteilt, die wie der gesamte Neocortex histologisch aus sechs Schichten bestehen:

Von außen nach innen:

I	→	Molekularschicht
II	→	äußere Körnerschicht
III	→	äußere Pyramidenschicht
IV	→	innere Körnerschicht
Va/Vb	→	innere Pyramidenschicht
VI	→	multiforme Schicht

Es existieren hier im wesentlichen zwei Typen von Zellen, zum einen die Pyramidenzellen, die mit 85% die Mehrheit aller cortikalen Neurone darstellen und durch ihren Transmitter Glutamat exzitatorisch sind, und zum anderen die Nicht-Pyramidenzellen, die intracortikale Zwischenneurone sind, die mit dem Transmitter GABA inhibitorisch wirken. Die Neurone im Cortex sind in Kolumnen organisiert, wobei alle zugehörigen Neurone dem gleichen rezeptiven Feld angehören, und nach kurzer peripherer Stimulation mit der gleichen Latenzzeit reagieren.

Im SI enden die gesamten sensorischen Eingänge der contralateralen Körperhälfte, wobei die Antworten aus dem Gesichtsbereich lateral enden und in einer überproportionalen Region repräsentiert sind und genau wie im Thalamus ist der der Vibrissen dabei am größten. Der SII ist lateral vom SI gelegen und enthält eine weitere somatotopische Repräsentation der Peripherie. Die Eingänge aus dem VPM und dem POm enden im Cortex in unterschiedlichen Schichten: Der VPM projiziert zu den Cortexschichten III, IV, VI und der POm zu den Schichten I, IV und Va (Paxinos 1995). Die Neurone der vierten Schicht im Gesichtsbereich sind in Gruppen angeordnet, die genau dasselbe Muster einhalten, wie bereits für die Tasthaare der Schnauzenregion beschrieben. Betrachtet man den histologischen Aufbau dieser Zellgruppen, so lässt sich erkennen, dass sie eine fassähnliche Gestalt einnehmen und von daher als „Barrel“ (engl. = Fass) bezeichnet werden (Woolsey u. Van der Loos 1970). Jeder Barrel empfängt die afferenten Eingänge aus einem Barreloid im Thalamus und folglich vorwiegend auch nur die Antworten von einem Tasthaar. Man findet in den Barrels dicht gepackte Pyramidenzellen mit zahlreichen sternförmig abgehenden und nur schwach bedornen Fortsätzen, die innerhalb eines solchen Barrels vor allem an den Rändern lokalisiert sind, so dass sie ein zellarmes Zentrum umgeben, welches reich an thalamischen Fasern und Synapsen ist. Diese Afferenzen aus dem VPM gehen zum einen synaptische Verbindungen mit den glatten sternförmigen Interneuronen ein, und zum anderen mit den apikalen Dendriten von Pyramidenzellen, die durch die Barrels hindurch ziehen. Benachbarte Barrels sind durch intracortikale Fasern getrennt, die die sogenannten Septen zwischen den Barrels ausbilden. Hier enden die Afferenzen aus dem POm und aus dem contralateralen Cortex.

Die Neurone im Barrelcortex antworten zwar am besten auf die Bewegung eines Tasthaares, dem sogenannten Principal Whisker (PW), können aber ebenfalls mit geringerem Effekt und längerer Latenz durch diverse benachbarte Vibrissen aktiviert werden, was auf die zahlreichen Zwischenverbindungen im Cortex zurückzuführen ist (Paxinos 1995). Die Erregung wird innerhalb der cortikalen Schichten mittels der Zwischenverbindungen fortgeleitet. In Schicht IV, dem Ankunftsort der Afferenzen aus dem Thalamus, ist die größte Aktivität zu registrieren, auch die mittleren Anteile der Schichten V/VI werden erregt, und nur einige Millisekunden später erkennt man Antworten in den Schichten II/III. Die Neurone der Schicht IV sind untereinander eng verknüpft und halten nur sehr wenig Kontakte zu den Neuronen der benachbarten Barrels. Dies lässt sich an dem Verlauf der axonalen und dendritischen Verzweigungen der Zellen erkennen, die sehr wenig in benachbarte

Barrels ziehen, folglich bildet jeder Barrel eine nahezu unabhängige Einheit. Die Schicht-IV-Neurone gehen zahlreiche synaptische Verbindungen mit den Zellen der Schichten II/III ein, allerdings sind ihre exzitatorischen Eigenschaften hier geringer als innerhalb der Schicht IV und es bestehen keine reziproken Verknüpfungen. Es ist bereits bekannt, dass die Erregung ausgehend von den Schichten II/III auch säulenübergreifend zum einen in die gleichnamigen Schichten und zum anderen in die Schichten V/VI fortgeleitet wird. Sie breitet sich bevorzugt entlang einer Reihe im Barrel Cortex aus, und erst darauf folgend in den Bögen. Zudem bestehen über die Schichten II/III auch Verknüpfungen mit anderen cortikalen Regionen, wie dem SII und contralateralen somatosensorischen Cortex (Petersen 2003).

1.3. Bilaterale Integration

Die bilateralen cortikalen Verbindungen der Barreffelder stehen in dieser Arbeit primär im Vordergrund. Erhält eine Ratte taktile Informationen auf beiden Seiten des Gesichts, so müssen die rechte und linke Tasthaarinformation integriert werden, um entscheidende Unterschiede zu erkennen, die für die Abschätzung der Weite einer Öffnung oder die Lage eines Hindernisses erforderlich sind. SI kann Informationen von multiplen contralateralen Tasthaaren integrieren, um verhaltensrelevante Informationen zu generieren, die sich auf die Umgebung des Tieres beziehen (Simons 1985; Simons u. Carvell 1989; Fanselow u. Nicolelis 1999; Shuler et al. 2001).

Es ist bereits bekannt, dass die cortikalen Antworten durch ipsilaterale Stimulation beeinflusst werden können (Armstrong-James u. George 1988; Clarey et al. 1996; Shuler et al. 2001, 2002; Pluto et al. 2005; Glazewski et al. 2007) und Verbindungen zwischen beiden somatosensorischen Cortices für die erforderliche Integration bereitstehen. In früheren Artikeln wurde die Hypothese vertreten, dass die ipsilaterale Körperhälfte in der Nähe zur Mittellinie im Cortex über subcorticale Projektionen repräsentiert wird (Armstrong-James u. George 1988), doch es wurden weder anatomisch noch elektrophysiologisch subcorticale Bahnen vom Tasthaar zum SI gefunden, noch konnte eine ipsilateral evozierte Aktivität in einem der trigeminischen oder thalamischen Kerne nachgewiesen werden (Shuler et al. 2001). Die subcortikalen Bahnen von den Tasthaaren der rechten und linken Seite des Gesichts laufen getrennt von der Peripherie bis zum Cortex (Chiaia et al. 1991; Li et al. 2005). Heute ist man der Annahme, dass das Corpus callosum die anatomische

Struktur ist, über die die Beziehungen zwischen beiden Barrelcortices hergestellt werden (Pidoux u. Verley 1979) und die Funktion vom rechten und linken somatosensorischen Cortex verknüpft ist (Krupa et al. 2001; Li et al. 2005). Auf diese Weise wird eine bilaterale Integration neuronaler Informationen ermöglicht, die von distalen Körperanteilen wie Fingern und Vibrissen ausgeht (Iwamura et al. 1994; Shuler et al. 2001, 2002; Li et al. 2005).

Callosale Verbindungen entspringen im ganzen SI fast ausschließlich von Pyramidenzellen der Schichten II/III und V/VI und geben im contralateralen SI Kollateralen in Schicht I und V ab. Dabei enden sie mit exzitatorisch asymmetrischen glutamatergen Synapsen an den Dornen der apikalen oder basalen Dendriten von Pyramidenzellen (Cipolloni u. Peters 1983; Hayama u. Ogawa 1997; Li et al. 2005). Die Anzahl der direkten Verbindungen zwischen den Barreffeldern beider Seiten ist gering und die callosalen Projektionen in Schicht IV enden vornehmlich in den Septen (Olavarria et al. 1984; Armstrong-James u. George 1988; Glazewski et al. 2007). In Schicht V konvergieren callosal vermittelte und thalamocortikal ascendierende contralaterale Bahnen (Shuler et al. 2001).

Wird ein ipsilaterales Tasthaar stimuliert, so können zum einen LFPs abgeleitet werden (Pidoux u. Verley 1979) und es sind von den Neuronen der Schicht V auch Spikes zu registrieren (Shuler et al. 2001). Auch in den Barrels (Schicht IV) ist eine deutliche Beeinflussung durch ipsilaterale Tasthaare zu erkennen (Li et al. 2005). Wird das ipsilaterale Tasthaar vor dem contralateralen stimuliert, so ist eine Inhibition der contralateralen corticalen Aktivität im Barreffeld zu beobachten, wohingegen bei vorheriger contralateraler Stimulation die ipsilaterale Antwort komplett eliminiert wird. Es kommt durch die Inhibition zu einer Reduktion der rezeptiven Felder corticaler Neuronen und einer Schärfung der Antworteigenschaften. Sind keine ipsilateralen Tasthaare vorhanden, so steigt die Größe der rezeptiven Felder, da die hemmenden Einflüsse auf die Aktivierung durch das Principal Whisker fehlen (Glazewski 2007). Ipsilateral evozierte Antworten wurden allerdings nicht beobachtet, wenn die Tiere tief anästhesiert waren (Glazewski 2007; Shuler et al. 2001).

Da die Schicht IV Barrels so gut wie keine direkten callosalen Endigungen enthalten, ist es eher überraschend, dass es zu signifikanten Antwortänderungen in den Barrels kommt. Es wird daher angenommen, dass nahe gelegene Septen und Schichten über und/oder unter den Schicht IV Barrels die Antwortfähigkeit der Barrelneurone modifizieren können und es des Weiteren zu direkten Einflüssen benachbarter Schichten und Septen kommt, die starken callosalen Input erhalten (Li et al. 2005). Da

die callosalen Verbindungen exzitatorisch sein sollen, ist es nicht möglich, dass callosal gesendeter ipsilateraler Input direkt zu der Inhibition in der gegenüberliegenden Hemisphäre führt. Es ist daher anzunehmen, dass die inhibitorischen Einflüsse erst lokal entstehen (Shuler et al. 2001). Auf zellulärer Ebene ist die Integration über das Corpus callosum jedoch noch ungeklärt und die Funktion transcallosaler Aktivität bleibt primär trotz aller Erkenntnisse unbekannt (Li et al. 2005; Shuler et al. 2001). Auch in anderen Säugetierspezies wurde die ipsilateral evozierte Aktivität zurückgeführt auf transcallosale Bahnen (Berlucchi et al. 1967; Swadlow 1974; Manzoni et al. 1989; Iwamura et al. 1994; Schnitzler et al. 1995; Clarey et al. 1996; Swadlow u. Hicks 1997; Shuler et al. 2001). Die allgemeine Ansicht ist, dass jeder SI nur das contralaterale Tasthaarfeld repräsentiert, und daher gibt es so wenig Studien, die die ipsilateral evozierte Aktivität betrachten (Shuler et al. 2001).

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Wird ein einzelnes Tasthaar einer Gesichtshälfte der Ratte bewegt, so ist die größte Antwort im cortikalen Barreffeld der contralateralen Seite zu erwarten. Stimuliert man das korrespondierende Tasthaar auf der Seite ipsilateral zum cortikalen Ableitort, so ist mit keiner direkten cortikalen Antwort, wohl aber mit einer Beeinflussung der durch contralaterale Stimulation evozierten Aktivität, zu rechnen. Diese Arbeit soll untersuchen, zu welchen cortikalen Interaktionen es im Barreffeld nach peripherer sinusförmiger Stimulation des Principal Whisker und dem ipsilateral gelegenen korrespondierenden Tasthaar kommt.

Folgende Fragen standen dabei im Vordergrund:

1. Lässt sich eine Beeinflussung der cortikalen Aktivität der contralateralen Hemisphäre durch Stimulation des ipsilateralen Tasthaares unter Narkose finden?
2. Zeigt sich eine bilaterale Integration in einer Verstärkung oder Hemmung contralateral evozierter Aktivität?
3. Führen gleichphasige und gegenphasige Stimulationen der korrespondierenden Tasthaare zu unterschiedlichen Interaktionen?
4. Lassen sich cortikale Antworten finden, die phasengekoppelt zu den sinusförmigen Bewegungen auftreten?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Präparationen

Die Untersuchungen wurden im Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie in Übereinstimmung mit dem deutschen Tierschutzgesetz und den Vorschriften der Hamburger Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz, Freie und Hansestadt Hamburg, an männlichen erwachsenen Wistar-Ratten durchgeführt, die ein Gewicht zwischen 400 - 500 g aufwiesen.

Zur Narkoseeinleitung wurden die Tiere in einen Behälter mit Isofluran-angereicherter Atmosphäre gesetzt, und bekamen anschließend zur Narkosevollendung intraperitoneal eine einmalige und kurzwirksame Ketamin-Injektion (Initialdosis: 60 - 100 mg/kg KG) oder über eine Atemmaske initial Isofluran verabreicht. Nach Einsetzen einer Trachealkanüle, konnte die Isofluranzufuhr und -überwachung, sowie eine kontrollierte Beatmung während des gesamten Versuches erfolgen (Isofluran in 100% O₂). Um eine Verlegung der Atemwege durch Schleim während des Versuchsablaufs zu vermeiden, wurde den Ratten intraperitoneal Atropin (100 mg) injiziert. Die Beatmung wurde je nach Größe der Ratte angepasst, wobei die Atemfrequenz 45 - 65/min und das Atemvolumen 4 - 7 ml betragen. Die CO₂-Endtidalkonzentration wurde mit Hilfe eines Narkosegasmonitors (Capnomac Ultima: Datex Omeda, Finnland) dokumentiert und betrug zwischen 28 und 38 mmHg. Die Vena femoralis wurde zur Gabe von Flüssigkeit und Muskelrelaxans (kontinuierlich 3 mg Vecuroniumbromid (Norcuron®) pro Stunde) unter einem Operationsmikroskop katheterisiert. Über die EKG-Ableitung mit subkutanen Elektroden wurde kontinuierlich die Herzfrequenz überwacht und zeigte einen Puls zwischen 270 - 450 Schlägen pro Minute an. Die Körpertemperatur der Tiere wurde konstant auf 37 ± 0,5 °C gehalten, über ein Rektalthermometer, das mit einem Heizkissen, auf dem die Tiere lagen, rückgekoppelt war. Die Präparation erfolgte in tiefer Narkose (2,5 - 3% Isofluran). Nach Beendigung der Präparationen wurde die Isoflurankonzentration zwischen 0,9 - 1,2% gehalten. Der Kopf der Ratte wurde über zwei stumpfe Ohrstifte und eine Nasen-Kieferklemme nach Lokalanästhesie der Gehörgänge durch Xylocain in eine stereotaktische Halterung fixiert. Der Kopf war so positioniert, dass die Schädeldecke horizontal lag und die Ausrichtung dem stereotaktischen Hirnatlas entsprach. Anschließend wurde mit einem Längsschnitt in rostrocaudaler Richtung die Mitte der

Kopfhaut eröffnet, und diese samt darunter liegendem Periost zur Seite hin abpräpariert. Anhand der Orientierungspunkte Bregma und Lambda (Kreuzungspunkte der Suturen) wurde nun die Lage des Barreffeldes aufgesucht und eingezeichnet: Ab Bregma (= 0 mm) beginnt das Feld beidseits etwa 3 mm lateral und erstreckt sich in einer Größe von etwa 3 x 4 mm nach caudal. Es erfolgte dann mit einem Rosenbohrer an dieser eingezeichneten Position eine Craniotomie mit anschließender Durotomie. Zur Feuchthaltung der Hirnoberfläche wurde diese mit physiologischer Kochsalzlösung benetzt und später nach Einführen der Elektroden mit 1,5% Agarlösung verschlossen. Die Narkosetiefe wurde stets kontrolliert und so eingestellt, dass auf Kneifen einer Interdigitalfalte sowohl der Pfotenrückzugsreflex als auch eine Veränderung der Herzfrequenz und des ECoGs unterdrückt war. Die Ratten wurden zum Abschluss des Experiments durch 2 ml Kaliumchlorid (KCl) intravenös in tiefer Narkose (4% Isofluran) getötet.

2.2. Ableitungen

Die extrazellulären Ableitungen vom Cortex wurden mit vier glasummantelten Wolfram-Elektroden (Impedanz 1 M Ω , gemessen bei 1 kHz) durchgeführt, die senkrecht zur Cortexoberfläche in den Cortex eingebracht wurden und mit Hilfe PC-gesteuerter Motoren individuell voran bewegt werden konnten. Die Aufzeichnung der neuronalen Aktivität erfolgte nach Verstärkung (10.000fach) und Filterung (300 Hz - 6 kHz) mit einem Computerprogramm (AlphaOmega, Israel). Für das Elektrokortikogramm (ECoG) wurde über dem gegenüberliegenden Barreffeld ein kleines Loch in die Schädelkalotte präpariert, in das eine nur dem Cortex aufliegende Silberelektrode eingeführt wurde. Als Referenz für die Elektroden diente eine dicke chlorierte Silberelektrode, die in der Nackenmuskulatur befestigt wurde.

Die kortikalen Antworten der Ratte auf die gegebenen Reize wurden über einen Monitor visualisiert und über Lautsprecher akustisch dargestellt. Zeitgleich zu den ablaufenden Stimulationen wurden die Antworten aus dem Barreffeld für die spätere Auswertung auf Festplatte aufgezeichnet. Die Reizdauer betrug stets 1000 ms (mit einem Zeitintervall von 5000 ms zwischen zwei Reizen) und die Stimulationsabfolge wurde fünfzig Mal wiederholt. Folgende Kanäle wurden aufgezeichnet (s. auch **Abb. 2.1.**):

- a) Spikes: Sie zeigen die im Bereich der jeweiligen Elektrode auftretenden Aktionspotentiale an.
- b) Lokale Feldpotentiale (LFP): Sie stellen die im Bereich der Elektrodenspitzen extrazellulär registrierten Signale dar, die von postsynaptischen Potentialen einer Anzahl von Neuronen in der Region stammen.
- c) Elektrokortikogramm (ECoG): Darstellung der auf der ipsilateralen Hemisphäre gemessenen oberflächlichen Hirnströme im Bereich des Barrel Feldes.
- d) Mechanostimulation

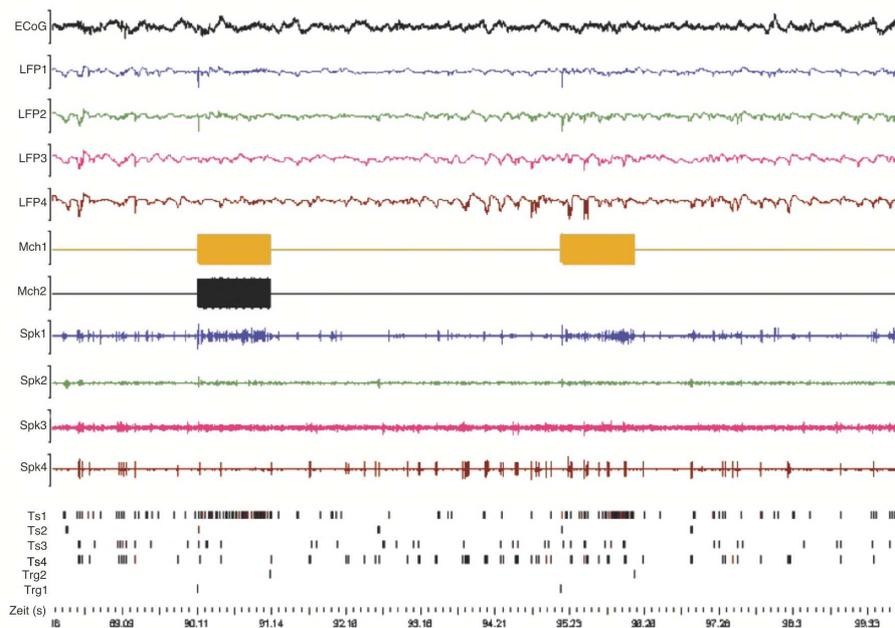


Abb. 2.1. Die aufgezeichneten Kanäle. In dem Ausschnitt einer Originalaufnahme sind die während eines Experimentes aufgezeichneten Kanäle dargestellt. Von oben nach unten: das Elektrokortikogramm (ECoG), die Kanäle der lokalen Feldpotentiale (LFP 1- 4), die Kanäle der Mechanostimulatoren (Mech 1 und 2), die vier Spike-Kanäle (Spk 1 - 4), die Timestamps der Spike-Kanäle (1 - 4), die Trigger (markieren Anfang (1) und Ende (2) des Reizes) und die Zeit (s). Bildschirmausschnitt aus NEX, Plexon®.

2.3. Versuchsablauf

Die Neurone des Barrelcortex wurden durch langsames Voranbewegen einer Elektrode unter gleichzeitiger manueller Stimulation des Vibrissenfeldes aufgesucht. Wurde eine Position erreicht bei der ein ausreichendes Verhältnis zwischen Signal und Rauschen der Aktionspotentiale von mehreren Neuronen bestand, wurde das Principal Whisker (PW) bestimmt und an ihm ein Mechanostimulator mit einer Fadenschleife angebracht. Das Einstellen der Frequenzen und Amplituden erfolgte über einen Taktgeber / Frequenzgenerator (Somedic Tactile Stimulator) bzw. über Befehle, die über das Programm MatLab7.1[®] (The MathWorks) vermittelt wurden. Durch Veränderung von Amplitude und Frequenz konnten die optimalen Reizparameter bestimmt werden.

Ein zweiter Mechanostimulator wurde an dem korrespondierenden Tasthaar der anderen Seite (ipsilateral zum Ableitort im Barrelcortex) befestigt. Mit den Mechanostimulatoren wurden die Vibrissen in Form von sinusförmigen Schwingungen in rostrocaudaler Richtung ausgelenkt.

Die vibratorischen Reize erfolgten jeweils mit konstanter Frequenz (> 100 Hz) in einer bestimmten Stimulationskombination: jeweils am contralateralen und ipsilateralen Tasthaar einzeln, und anschließend an beiden mit gleicher Phasenlage und mit in 180° verschobener Phasenlage. Die beiden Vibrissen wurden so jeweils gleichphasig (0°) oder gegenphasig (180°) stimuliert.

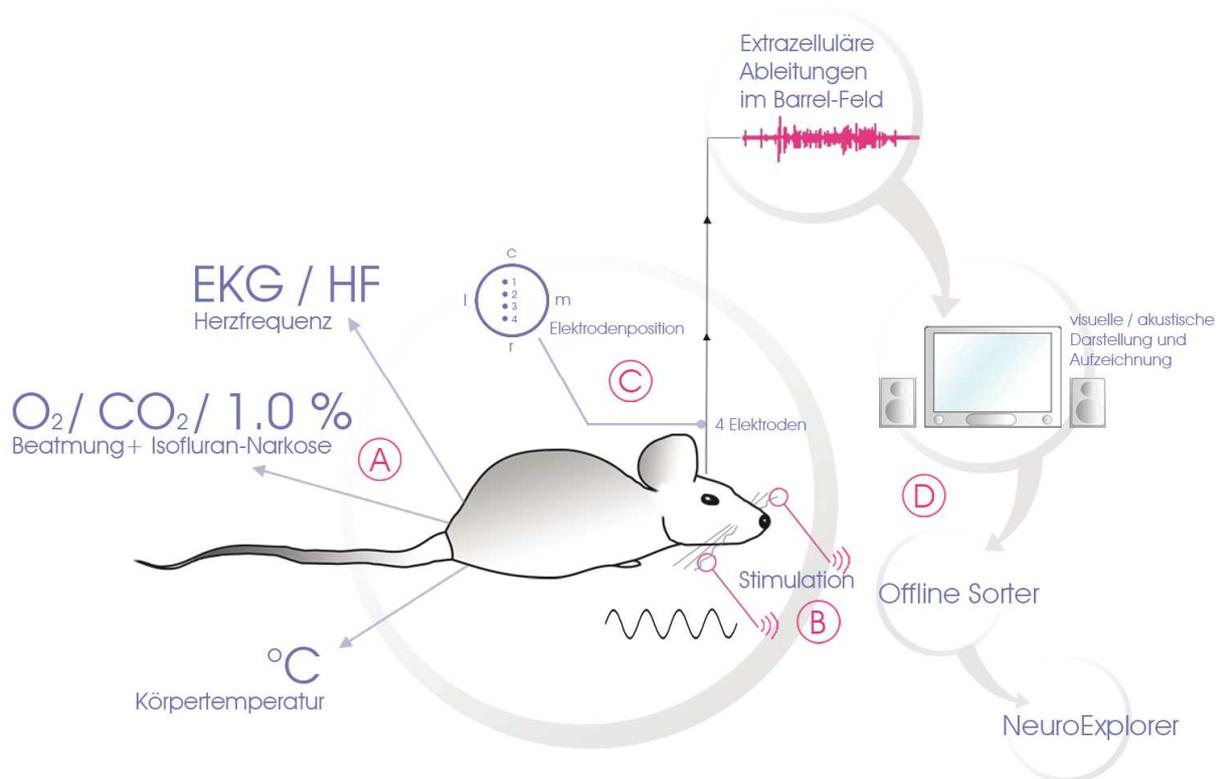


Abb. 2.2. Schema zum Versuchsablauf und Datenauswertung. Die Präparation des Tieres umfasste die Anästhesie, Tracheotomie, Positionierung in der stereotaktischen Halterung, Craniotomie, Durotomie und Einführen der vier Elektroden. **A:** Zeigt die Parameter, die das Monitoring während der Versuchsdauer umfasste: Herzfrequenz, Kontrolle der Atmung und Anästhesie, Körpertemperatur. **B:** Dargestellt ist die Stimulation des Principal Whiskers und des ipsilateralen Tasthaares je einzeln und anschließend gemeinsam gleich- und gegenphasig mit einer sinusförmigen Vibration. **C:** Die extrazellulären Ableitungen der neuronalen Antworten im Barrelfeld erfolgten über die vier individuell in dorsoventraler Richtung beweglichen Elektroden, die in rostrocaudaler Richtung angeordnet waren. **D:** Die Ableitungen wurden gleichzeitig visuell und akustisch dargestellt und aufgezeichnet. Die darauffolgende Auswertung der Daten erfolgte mit dem Offline Sorter und dem NeuroExplorer (Plexon®).

2.4. Methoden der Auswertung

Grundlage für die Auswertung und Analyse der Daten waren für die vorliegende Arbeit alleinig die gewonnenen Daten aus den Spike-Kanälen. Die Originaldaten wurden nach Versuchsabschluss zunächst mit dem Offline Sorter (Offline Spike Sorter and Data Analysis Software, Plexon®) weiter bearbeitet. Es wurden so aus den aufgezeichneten Multi-Unit-Ableitungen Aktionspotentiale von Einzel-Units (= Single-Units) ausgewählt, klassifiziert und der Anfang und Ende eines Reizes markiert. Nachdem aus den Originaldaten Single-Units und Multi-Units identifiziert wurden, folgte die Datenanalyse (Neuroexplorer, Plexon®), indem Peristimulus-Zeithistogramme, Phasenhistogramme und Zeit-Frequenz-Diagramme generiert wurden.

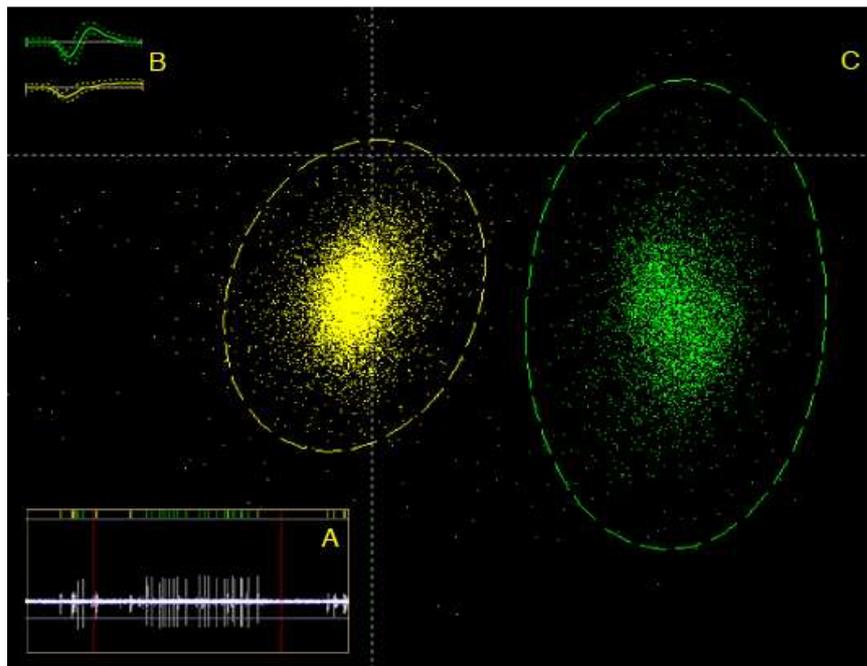


Abb. 2.3. Spike Sorting. **A:** Ausschnitt aus einem bearbeiteten Spike-Kanal. Die roten Linien markieren Anfang und Ende des eingesetzten Reizes. Über den Spikeantworten sind die korrelierenden Timestamps in unterschiedlichen Farben zu sehen. Dabei entspricht eine Farbe immer einer Gruppe, die gleichartig antwortet (in diesem Beispiel wurden zwei Units bestimmt). **B:** Form der unterschiedlichen Aktionspotentiale. **C:** Jedes identifizierte Aktionspotential ist durch einen Punkt repräsentiert. Die beiden Single Units sind klar von einander zu unterscheiden.

2.4.1. Histogramme:

Die Histogramme für die Auswertung der Daten lassen sich in drei Typen unterteilen:

1. Peristimulus-Zeithistogramm (PSTH)
2. Phasenhistogramm (PH)
3. Zeit-Frequenz-Diagramm (TFP)

Peristimulus- Zeithistogramm (PSTH; Abb. 2.4., links): In diesem Histogramm wird die Anzahl der gezählten Spikes pro Binweite (1 ms) gegen die Zeit (Counts/ms) aufgetragen. Betrachtet wird ein Zeitfenster, welches die Reizdauer (1 s) und eine Zeit von 0,25 s vor und nach der Stimulation umfasst. Die Summe aller Antworten zu einem Zeitpunkt x eines Stimulationszyklus von fünfzig Reizwiederholungen ($n = 50$) werden im Gesamten betrachtet.

Die Spikeraten spiegeln sich in der Anzahl der Aktionspotentiale pro Sekunde wider (Spikes/s). Als signifikante Veränderung der Spikerate bei bilateraler Stimulation wurde eine Abweichung der Antworthöhe von $\pm 8\%$ gegenüber der Antwort bei Principal Whisker Stimulation definiert. Um die statistische Häufigkeitsverteilung zu ermitteln, wurden die Daten der Spikeraten bei Principal Whisker Stimulation und bilateraler Stimulation jeweils paarweise mit dem Wilcoxon-Signed-Rank-Test verglichen. Ein Signifikanzniveau von mindestens $p < 0.05$ wurde angenommen. Eine signifikante Veränderung der Spikeraten wird durch ein Sternchen (*) gekennzeichnet, eine nicht signifikante durch „n.s.“. Alle Daten sind als Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung) dargestellt.

Phasenhistogramm (PH; Abb. 2.4., Mitte): Dargestellt wird die Anzahl der gezählten Spikes pro 2° (Counts / 2°) gegen die Phasen der periodischen Stimulation ($0^\circ - 360^\circ$). Anhand dieser Histogramme lässt sich erkennen, ob die kortikalen Antworten signifikant phasengekoppelt auftreten.

Die statistische Auswertung der Phasenkopplung wurde mit Hilfe des Rayleigh Tests (Durand u. Greenwood 1954) durchgeführt, dessen Ergebnis oft auch als Vektorstärke (VS) bezeichnet wird. Durch die Berechnung der VS ergibt sich ein Wert zwischen 0 und 1, wobei 0 keine Phasenkopplung und 1 ein gerichtetes Antwortverhalten zu einem Bin bedeutet. Die VS gibt Werte für PHs mit einem Maximum an. Erhält das Histogramm mehrere Maxima, so kann die erforderliche VS

mit dem absoluten Wert der Fast Fourier Transformation (FFT) für das PH berechnet werden.

Die Signifikanz der VS Werte ist abhängig von der Anzahl der Aktionspotentiale. Daher muss zur Berechnung des Signifikanzniveaus die VS in Zusammenhang mit der Gesamtanzahl (n) der Aktionspotentiale gebracht werden (Durand und Greenwood, 1954).

Es gelten dabei folgende Signifikanzen:

$p < 0.001$ wenn $VS > 9,21034/n$

$p < 0.01$ $VS > 4,6052/n$

$p < 0.05$ $VS > 2,9957/n$ ist.

Die Antworten, die mit mindestens $p < 0.01$ eine Richtungsselektivität gezeigt haben, wurden als signifikant phasengekoppelt definiert. In dem PH zeigt sich in der rechten oberen Ecke die VS, die bei einer signifikanten Phasenkoppelung mit einem Sternchen (*) versehen ist.

Evoziertes Zeit-Frequenz-Diagramm (TFP; Abb. 2.4., rechts). Die Frequenz (Hz) ist gegen die Zeit (s) aufgetragen. Die evozierten Diagramme zeigen nach einer Fast-Fourier-Transformation (FFT) genau das Frequenzspektrum der auf die Stimulation antwortenden Signale. Dabei wird ein Farbschema verwendet, das im Verlauf von Rot nach Blau die Stärke der Frequenzanteile der Antworten zu bestimmten Frequenzen repräsentiert. In der Farbskala rechts ist erkennbar, dass eine starke Intensität in der Farbe Rot und eine schwache in Blau wiedergespiegelt wird.

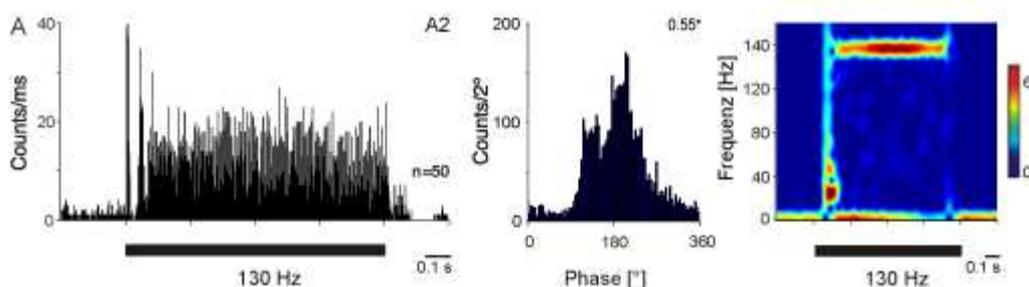


Abb. 2.4. Histogramme. Dargestellt sind von links nach rechts ein Beispiel für ein Peristimulus-Zeithistogramm, ein Phasenhistogramm und ein evoziertes Zeit-Frequenz-Diagramm.

3. ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt Antworten an 54 Ableitorten von Multi-Units aufgezeichnet und ausgewertet. Für die Betrachtung der Ergebnisse der bilateralen Stimuli ergeben sich somit insgesamt 108 Aufnahmen von Antworten auf die gleich- und gegenphasige Auslenkung.

Das Principal Whisker (PW) war erwartungsgemäß in allen Antworten anhand der kortikalen Antwortrate bei der Einzelstimulation deutlich von dem ipsilateralen Tastaar zu unterscheiden. Im Mittel wurden nach Stimulation des PW $46,1 \pm 25,3$ Spikes/s registriert, und dem gegenüber bei der Stimulation des ipsilateralen Tastaars nur $3,2 \pm 6,6$ Spikes/s.

Bei der bilateralen Stimulation der Tastaare waren bei insgesamt 50% der 108 Antworten Effekte in Form von Verstärkung oder Abschwächung gegenüber der PW-Stimulation zu erkennen. Dabei zeigte sich bei 65% dieser bilateralen Effekte eine Verstärkung der Spike-Antworten und bei 35% eine Abnahme der Höhe der Aktivität. Zudem ließ sich erkennen, dass ein großer Teil der Multi-Units (73% der 108 Antworten) ihre Antworten auf die Stimuli phasengekoppelt abfeuerten.

3.1. Bilaterale Integration bei gleich- und gegenphasiger Stimulation

3.1.1. Analysen der Spikeraten

Werden das contralaterale und ipsilaterale Tastaar gleich- oder gegenphasig stimuliert, gibt es theoretisch drei Möglichkeiten, wie die Neurone im Barrelcortex auf die Stimulation reagieren können: Ihre Antwort kann größer, kleiner oder gleich der Einzelstimulation des PW sein. Es fanden sich tatsächlich verschiedene Units im Barreffeld, die jeweils unterschiedlich stark auf die gegebene bilaterale periphere Stimulation reagierten, so dass sich unterschiedliche Effekte erkennen lassen in Form von Verstärkung oder Abschwächung der Aktivität verglichen mit der Antwort der PW-Stimulation. Bezogen auf alle 54 Multi-Units lässt sich sagen, dass 38 von ihnen einen bilateralen Effekt aufwiesen (entspricht 70%), unabhängig davon, ob dieser nur bei der gleich- oder gegenphasigen Stimulation oder in beiden Fällen auftrat. Betrachtet man

die Verteilung dieser Effekte, so lässt sich erkennen, dass allein bei der gleichphasigen Stimulation 41% mit einer Steigerung der cortikalen Antworten reagierten und 19% mit einer Abschwächung. Bei der gegenphasigen Stimulation waren 24% der Antworten verstärkt und 17% verringert.

Bei Betrachtung der 108 bilateralen Antworten, lässt sich erkennen, dass bei 54 von ihnen (entspricht 50%) nach bilateraler Stimulation Effekte dieser Art registriert wurden. Eine Verstärkung der Antworten wurde dabei bei 65% nachgewiesen, wohingegen bei 35% eine Verringerung der cortikalen Aktivität im Barrefeld auftrat.

In der **Abb. 3.1.** sind die Höhen der Spikeraten dieser effektaufweisenden Antworten in einem Balkendiagramm im Mittel gegenübergestellt. Dabei betragen die Antworten auf die Einzelstimulation des PW im Mittel $38,6 \pm 18,9$ Spikes/s. Keine Aktivitätsveränderung war bei der Einzelstimulation des ipsilateralen Tasthaares zu verzeichnen, bei dem die Spikerate bei $3,1 \pm 7,3$ Spikes/s lag. Bei der gleichphasigen Stimulation (0°) zeigte sich eine signifikante Verstärkung um 15% der Spikeraten ($44,2 \pm 29,0$ Spikes/s) gegenüber der PW-Stimulation. Bei der gegenphasigen Stimulation (180°) ist keine signifikante Veränderung der cortikalen Antworten erkennbar ($40,1 \pm 19,0$ Spikes/s). Auch im Vergleich zur gegenphasigen Stimulation ließ sich bei der gleichphasigen Auslenkung eine höhere Aktivität um 10% erkennen. Die Antworten auf die gegenphasige Stimulation wiederum waren gegenüber denen bei PW-Stimulation nicht signifikant um nur 4% erhöht.

Bezogen auf alle 54 Multi-Units (ohne Abbildung), war die cortikale Antwort im Mittel betrachtet im Barrefeld bei der gleichphasigen Stimulation um 9% höher als bei der Einzelstimulation des PW. Dabei betrug die Anzahl der Spikes im Mittel $50,4 \pm 30,9$ pro Sekunde, wohingegen es bei dem PW $46,1 \pm 25,3$ Spikes/s waren. Bei der gegenphasigen Stimulation war die Spikerate im Mittel nur um 2% gegenüber dem PW erhöht ($47,2 \pm 25,1$ Spikes/s). Unterteilt man die effektaufweisenden Antworten in zwei Gruppen, bei der die eine die Multi-Units mit den verstärkten und die andere die mit den abgeschwächten Effekten umfasst, so lässt sich eine genauere Verteilung der bilateralen Effekte bei der gleich- und gegenphasigen Stimulation aufzeigen. Bei der gleichphasigen Stimulation wurde bei 22 Multi-Units eine Verstärkung der cortikalen Aktivität gemessen. Das PW wies in diesem Fall eine mittlere Spikerate von $38,5 \pm 18,5$ Spikes/s auf (s. **Abb. 3.2.**). Bei der ipsilateralen Stimulation wurden $3,1 \pm 6,4$ Spikes/s registriert. Die Spikerate erhöhte sich signifikant bei der gleichphasigen Stimulation auf $51,1 \pm 33,2$ Spikes/s im Mittel, womit sich die Antwort gegenüber der bei PW-Stimulation im Mittel um 33% erhöhte. Erkennbar ist, dass

diese Multi-Units auch bei der gegenphasigen Stimulation eine signifikante Verstärkung der Aktivität aufzeigten. Mit $42,5 \pm 18,9$ Spikes/s kam es hier im Mittel zu einer Erhöhung um 10% gegenüber den Antworten bei PW-Stimulation. Zudem lässt sich erkennen, dass die Spikeraten bei gleichphasiger Stimulation signifikant gegenüber denen bei gegenphasiger Stimulation erhöht waren.

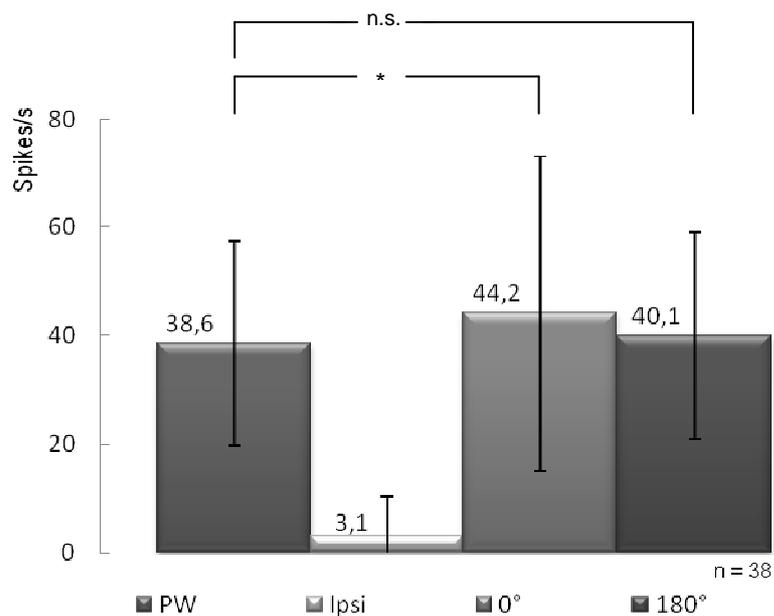


Abb. 3.1. Darstellung der Spikeraten aller Multi-Units, die einen bilateralen Effekt aufweisen. Von links nach rechts sind jeweils die Mittelwerte der Spikeraten mit Standardabweichung nach Stimulation des Principal Whisker (PW), des ipsilateralen Tastaars (Ipsi) und der gleichphasigen (0°) und gegenphasigen (180°) Auslenkung dargestellt. Sichtbar ist, dass es bei der gleichphasigen Stimulation zu einer signifikanten Verstärkung (*) der Spikeantwort kommt, bei gegenphasiger aber nicht (n.s.).

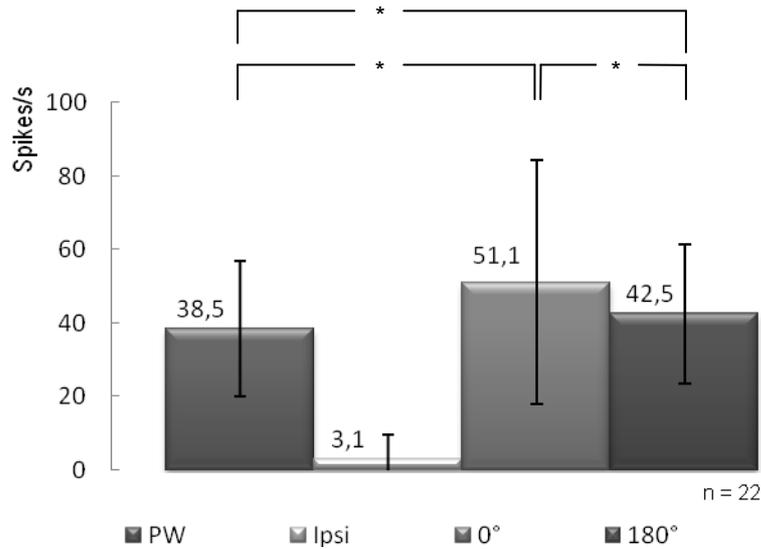


Abb. 3.2. Darstellung der Spikeraten der Multi-Units, die bei *gleichphasiger Stimulation* eine *Verstärkung* aufzeigen. (Erläuterungen s. Abb. 3.1.). Sichtbar ist eine signifikante Verstärkung der Spikeantworten bei der gleichphasigen Stimulation sowohl gegenüber der PW-Stimulation als auch gegenüber der gegenphasigen Stimulation. Es zeigt sich, dass diese Multi-Units auch bei der gegenphasigen Stimulation ein signifikant stärkeres Antwortverhalten im Vergleich zur PW-Stimulation haben.

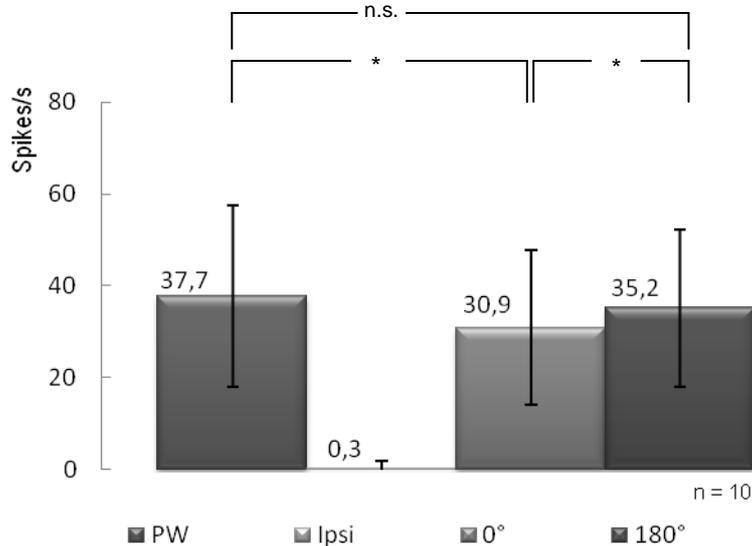


Abb. 3.3. Darstellung der Spikeantworten der Multi-Units, die bei *gleichphasiger Stimulation* eine *Abschwächung* aufweisen. (Erläuterungen s. Abb. 3.1.). Sichtbar ist eine signifikante Verringerung der Spikeantworten bei der gleichphasigen Stimulation gegenüber der PW-Stimulation und der gegenphasigen Stimulation. Bei der gegenphasigen Stimulation sind die Spikeantworten im Vergleich zur PW-Stimulation nicht signifikant verringert.

Zehn der Multi-Units reagierten bei der gleichphasigen Reizung mit signifikant abgeschwächten Antworten (s. **Abb. 3.3.**), und zeigten bei der PW-Stimulation im Mittel $37,7 \pm 19,7$ Spikes/s, bei der ipsilateralen $0,3 \pm 1,7$ Spikes/s und dann bei der gleichphasigen Stimulation $30,9 \pm 16,8$ Spikes/s, was eine mittlere Verringerung um 18% ausmachte. Demgegenüber ließ sich bei diesen Multi-Units keine signifikante Veränderung im Antwortverhalten bei der gegenphasigen Stimulation im Vergleich zum PW erkennen ($35,2 \pm 17,1$ Spikes/s). Die Antworten bei gleichphasiger Stimulation sind auch gegenüber denen bei gegenphasiger Stimulation signifikant verringert.

Die **Abb. 3.4.** zeigt die Antworten der Multi-Units, die bei der gegenphasigen Stimulation mit einer Verstärkung antworteten. Die Spikerate auf PW-Stimulation betrug $37,0 \pm 15,8$ Spikes/s. Bei der ipsilateralen Stimulation wurden $1,3 \pm 1,6$ Spikes/s gemessen. Die Multi-Units zeigten bei der gegenphasigen Stimulation eine signifikante Verstärkung der Antworten gegenüber der PW-Stimulation im Mittel um 31% auf $46,4 \pm 20,0$ Spikes/s. Sie antworteten auch bei der gleichphasigen Stimulation mit einer signifikanten Erhöhung der Spikeraten, und zwar im Mittel um 27% mit $45,7 \pm 22,9$ Spikes/s gegenüber der PW-Stimulation. Vergleicht man die Antworten miteinander, die sowohl bei der gleich- als auch bei der gegenphasigen Stimulation eine Verstärkung aufwiesen, so ist zu erkennen, dass es nur in einem geringen Anteil zu Überschneidungen kam, d.h. bei beiden bilateralen Stimulationsformen waren es größtenteils unterschiedliche Multi-Units, die verstärkt antworteten. Es kam bei der gegenphasigen Stimulation im Vergleich zur gleichphasigen Stimulation (s. o.) bei nur 13 Multi-Units zu einer Verstärkung der Antworten und von diesen stimmten zehn mit denen überein, die auch bei der gleichphasigen Stimulation verstärkt antworteten. Es gab folglich bei der gleichphasigen Stimulation mehr Multi-Units, die mit einem bilateralen Effekt der Verstärkung reagierten.

Bei der gegenphasigen Stimulation wiesen neun der Multi-Units einen signifikant verringerten Effekt auf. So kam es bei ihnen im Mittel insgesamt zu einer Abschwächung um 20% gegenüber den Antworten auf Stimulation des PW. Die **Abb. 3.5.** zeigt den Vergleich der Spikeraten, wobei bei der PW-Stimulation $44,0 \pm 27,2$ Spikes/s gemessen wurden. Die ipsilaterale Antwort lag hier bei $5,3 \pm 11,1$ Spikes/s. Es zeigte sich bei der gegenphasigen Stimulation eine signifikante Abschwächung der Spikeraten auf $35,0 \pm 21,6$ Spikes/s gegenüber denen bei PW-Stimulation. Die Multi-Units, die hier abgeschwächt antworteten, zeigten bei der gleichphasigen Stimulation keine signifikante Veränderung der Antwort ($48,4 \pm 48,9$ Spikes/s). Auch hier ist erkennbar, dass diese neun Antworten, die bei der

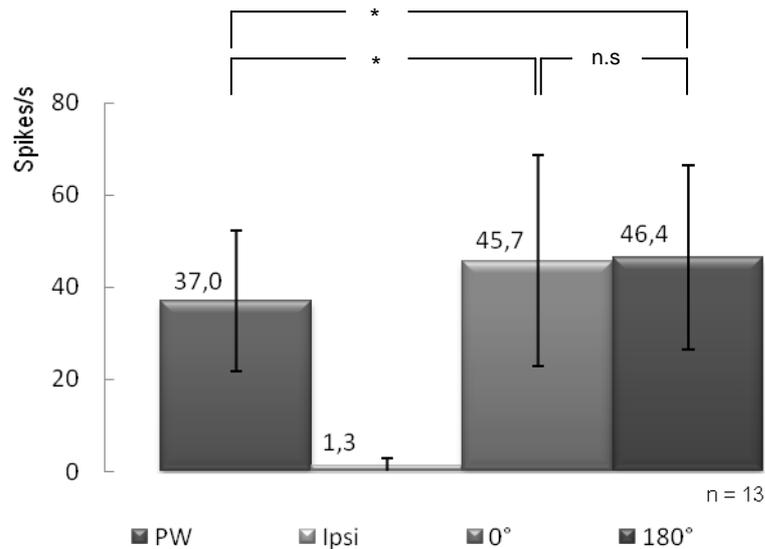


Abb. 3.4. Darstellung der Spikeantworten der Multi-Units, die bei der *gegenphasigen Stimulation* eine *Verstärkung* aufweisen. (Erläuterungen s. Abb. 3.1.). Sichtbar ist, dass diese Multi-Units eine signifikante Verstärkung der Spikeantworten gegenüber der PW-Stimulation aufzeigen, nicht aber gegenüber der gleichphasigen Stimulation. Die Spikeraten dieser Multi-Units sind aber bei gleichphasiger Stimulation im Vergleich zur PW-Stimulation signifikant erhöht.

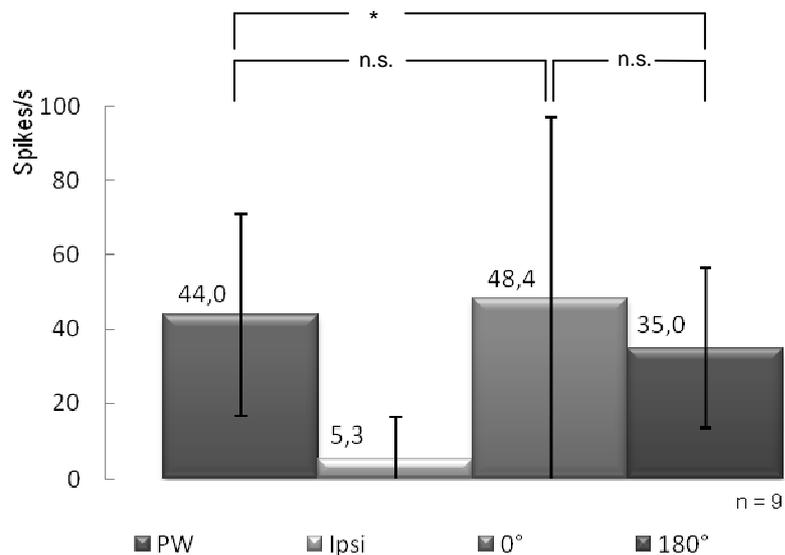


Abb. 3.5. Darstellung der Spikeantworten der Multi-Units, die bei der *gegenphasigen Stimulation* eine *Abschwächung* aufweisen. (Erläuterungen s. Abb. 3.1.). Sichtbar ist, dass diese Multi-Units eine signifikante Verringerung der Spikeraten gegenüber der PW-Stimulation aufweisen, nicht aber gegenüber der gleichphasigen Stimulation. Diese Multi-Units zeigen bei gleichphasiger Stimulation keine Veränderung der Antwort gegenüber der PW-Stimulation auf.

gegenphasigen Stimulation mit einer Abschwächung reagierten, andere sind als die zehn, die bei der gleichphasigen Stimulation verringerte Antworten zeigten. Nur vier dieser Antworten wiesen in beiden Formen der bilateralen Stimulation eine Abschwächung der corticalen Aktivität auf.

Betrachtet man die Größe der Antworten bei der bilateralen Stimulation separat bei allen Multi-Units, die entweder nur bei der gleichphasigen oder nur bei der gegenphasigen Stimulation einen Effekt in Form von Abschwächung oder Verstärkung aufzeigten, erkennt man Ähnlichkeiten zu dem in Abb. 3.1. beschriebenen Antwortverhalten aller Antworten mit bilateralem Effekt. Dargestellt in **Abb. 3.6.** sind die Spikeantworten aller Multi-Units, die bei gegenphasiger Stimulation irgendeinen bilateralen Effekt aufwiesen. Zum Vergleich betrug die Antwort auf die PW-Stimulation bei diesen Multi-Units im Mittel $39,5 \pm 21,3$ Spikes/s und auf die ipsilaterale $2,9 \pm 7,3$ Spikes/s. Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass es bei der gegenphasigen Stimulation im Mittel zu einer nicht signifikanten Steigerung der Spikerate auf $41,7 \pm 20,9$ Spikes/s kam, was einer Erhöhung im Mittel um 10% gegenüber der PW-Stimulation entspricht. Bei der gleichphasigen Stimulation zeigten die Multi-Units mit Effekt bei gegenphasiger Stimulation eine stärkere, aber nicht signifikante, Erhöhung der Entladungsraten um 16% ($46,8 \pm 34,8$ Spikes/s). Somit zeigt sich, dass diese Multi-Units keinen Beitrag zu der signifikanten Veränderung der Spikeraten bei gleichphasiger Stimulation aller Multi-Units mit bilateralem Effekt leisten.

Die **Abb. 3.7.**, die die Anzahl der Spikes der Multi-Units darstellt, die bei gleichphasiger Stimulation irgendeinen bilateralen Effekt aufwiesen, stimmt im Wesentlichen mit der Darstellung in Abb. 3.1. überein. Das heißt, dass diese Multi-Units bei der gleichphasigen Stimulation gegenüber den Antworten bei PW-Stimulation signifikant verstärkt antworteten. Bei der PW-Stimulation wurden $38,2 \pm 18,5$ Spikes/s und bei der ipsilateralen $2,2 \pm 5,5$ Spikes/s gemessen. Es zeigte sich bei der gleichphasigen Stimulation, dass die Multi-Units, die einen Effekt in Form von Verstärkung oder Abschwächung aufwiesen, im Mittel signifikant stärker antworteten als bei der PW-Stimulation ($44,8 \pm 30,4$ Spikes/s). Im Mittel wiesen diese Multi-Units eine Verstärkung der Aktivität um 17% auf. Betrachtet man das Antwortverhalten dieser Multi-Units im Vergleich zu dem bei gegenphasiger Stimulation, so ist sichtbar, dass sie hier eine leichte, aber nicht signifikante, Verstärkung im Mittel um 5% gegenüber der PW-Stimulation zeigten, wobei die Spikerate bei $40,2 \pm 18,5$ Spikes/s lag.

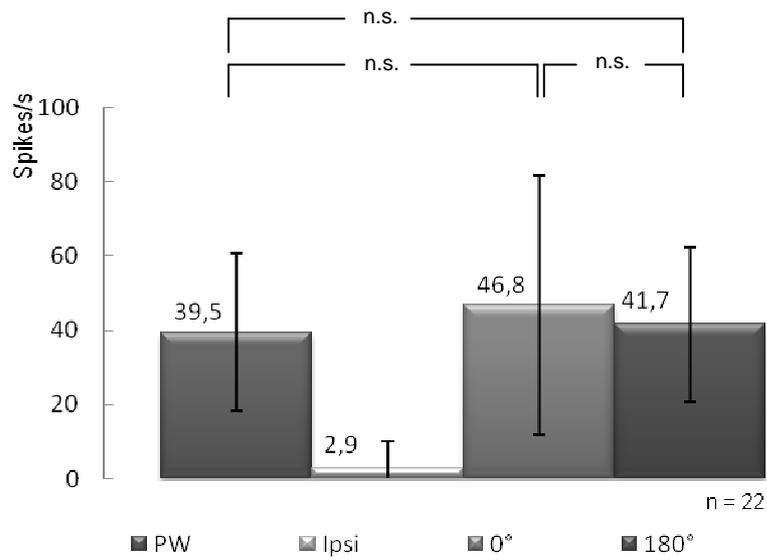


Abb. 3.6. Darstellung der Spikeantworten der Multi-Units, die bei der *gegenphasigen Stimulation* einen *bilateralen Effekt* aufweisen (Erläuterungen s. Abb. 3.1.). Das Kriterium $\pm 8\%$ der Antwort-Klassifizierung erwies sich hier bezüglich der Spikeraten als nicht signifikant.

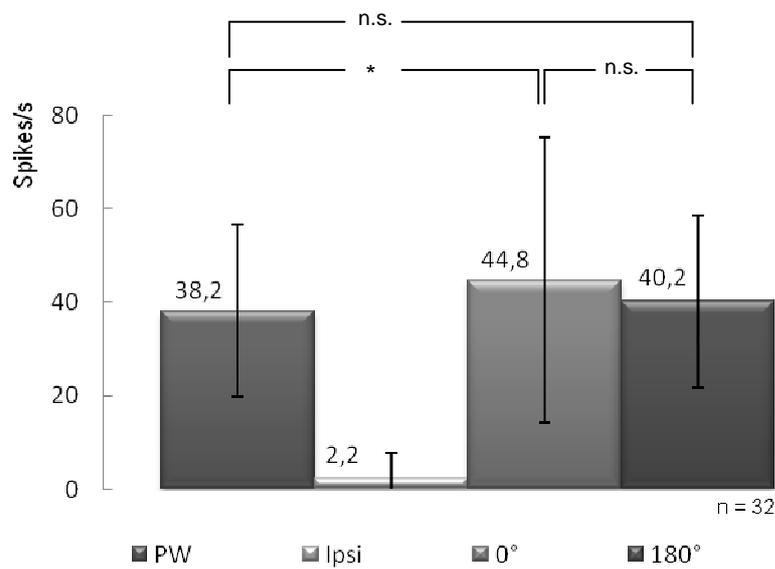


Abb. 3.7. Darstellung der Spikeantworten der Multi-Units, die bei der *gleichphasigen Stimulation* einen *bilateralen Effekt* aufweisen (Erläuterungen s. Abb. 3.1.). Bei der gleichphasigen Stimulation lässt sich eine signifikante Verstärkung erkennen.

Bei einem Vergleich der auftretenden Spikeraten bei gleich- und gegenphasiger Stimulation, zeigte sich, dass die Antworten bei gegenphasiger Stimulation signifikant geringer ausfielen als bei gleichphasiger Stimulation (ohne Abbildung). Bei Betrachtung aller Multi-Units, unabhängig von einem Auftreten eines bilateralen Effektes, kam es bei 21 von ihnen bei gegenphasiger Stimulation zu einer signifikant schwächeren Antwort im Vergleich zur gleichphasigen Stimulation. Bei den Multi-Units die irgendeinen bilateralen Effekt aufwiesen, zeigten 18 von ihnen bei gegenphasiger Stimulation eine signifikant verringerte Spikerate gegenüber der gleichphasigen Auslenkung. Eine signifikante Verstärkung der Spikeraten bei gegenphasiger im Vergleich zur gleichphasigen Stimulation war zwar bei den Multi-Units mit bilateralem Effekt in sechs und bei Betrachtung aller Multi-Units in sieben Fällen zu beobachten, allerdings war hier die Anzahl für eine adäquate Auswertung der statistischen Häufigkeitsverteilung zu gering, so dass sich aus den Ergebnissen nur eine Tendenz vermuten lässt.

Wie das Beispiel in **Abb. 3.8.** zeigt, gibt es Multi-Units, die sowohl bei gleich- als auch bei gegenphasiger bilateraler Stimulation verstärkt antworteten (s. PSTHs). Bei der Einzelstimulation des PW A1 mit 180 Hz lagen die Antworten bei 42,3 Spikes/s (**A**). Erkennbar ist in **B**, dass die Antwort nach Stimulation des ipsilateralen Tasthaares gering ausfiel (4,2 Spikes/s). Wurden die beiden Tasthaare gleichphasig ausgelenkt, kam es zu einer deutlichen Steigerung der Antwort um 114% auf 90,3 Spikes/s (**C**). Auch die Antwort bei der gegenphasigen Stimulation war gegenüber der bei der PW-Stimulation erhöht, und zwar mit 72,9 Spikes/s um 73% (**D**), zeigte aber im Vergleich zur gleichphasigen Stimulation eine schwächere Aktivität.

Auch in der **Abb. 3.14.** findet sich ein Beispiel für eine Verstärkung der Spikeantworten bei bilateraler Stimulation (PSTHs, **A-D**). Bei der Einzelstimulation des PW C4 mit 140 Hz (**A**) wurden 30,1 Spikes/s gemessen. Bei der isolierten Stimulation des ipsilateralen Tasthaares ließ sich, genau wie im vorangegangenen Beispiel, keine cortikale Aktivierung verzeichnen (0,9 Spikes/s). Betrachtet man die bilaterale Stimulation, so ist in diesem Beispiel sichtbar, dass es bei der gleich- und gegenphasigen Auslenkung zu einer Verstärkung der corticalen Aktivität kam. Die Antwort nahm mit 62,2 Spikes/s um 107% bei der gleichphasigen Stimulation zu. Bei der gegenphasigen Stimulation wurden 65,7 Spikes/s gemessen, womit es hier ebenfalls zu einer deutlichen Verstärkung gegenüber der Einzelstimulation (um 118%) kam.

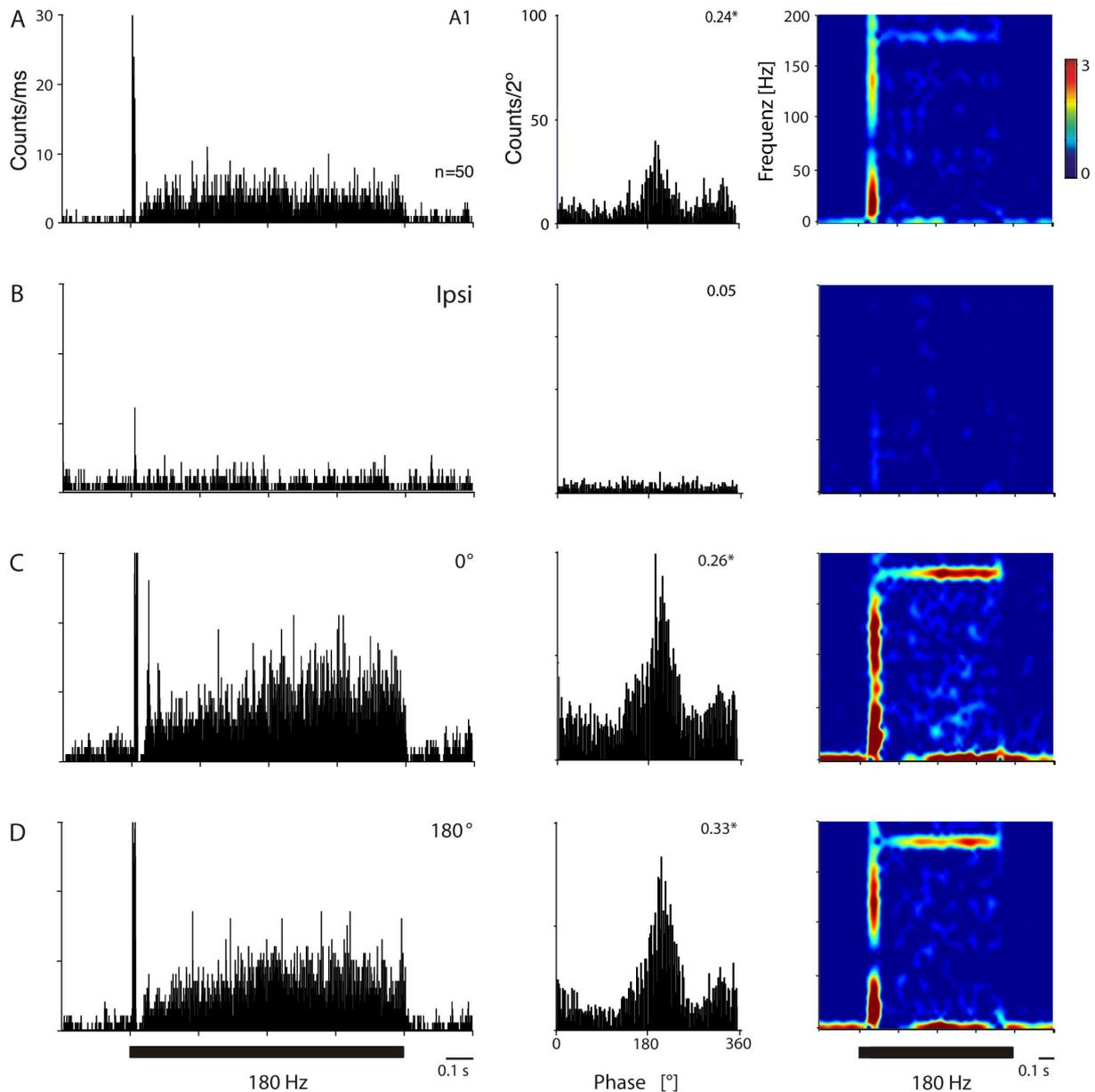


Abb. 3.8. Beispiel für die Verstärkung der Vibrationsantwort bei gleich- und gegenphasiger Stimulation. Antworten nach hochfrequenter Stimulation (180 Hz) des Principal Whisker A1 (**A**), des ipsilateralen Tastaars (**B**), beider Tastaare in gleicher Phase bewegt (0°, **C**) und gegenphasig bewegt (180°, **D**). Linke Spalte: PSTHs (Binweite 1 ms) der Antworten auf 50 aufeinanderfolgende Stimuli. Die verstärkte Antwort bei gleichphasiger bilateraler Stimulation ist sichtbar in **C** und bei gegenphasiger Stimulation in **D**. Mittlere Spalte: In den Phasenhistogrammen lässt sich eine deutliche Phasenkopplung mit einem signifikanten Maximum erkennen. Die Zahlen in der rechten oberen Ecke geben die VS an, die bei vorhandener Signifikanz mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet sind. Rechte Spalte: Zeit-Frequenz-Diagramme. In **C** und **D** erkennbare Banden bei der Stimulationsfrequenz. Die Intensität der Farben (Balken oben rechts) repräsentiert die Stärke der Frequenzanteile (Balken oben rechts: Rot = stark, Blau = schwach).

Es hat sich gezeigt, dass es im Gegensatz dazu auch Multi-Units im Barrelcortex gibt, die in Abhängigkeit von einer gleich- oder gegenphasigen Auslenkung des ipsi- und contralateralen Tasthaares, sowohl verstärkt als auch abgeschwächt antworteten. Als Beispiel hierfür kann man in **Abb. 3.9.** in den PSTHs die Antwortrate nach hochfrequenter Stimulation (190 Hz) des Tasthaares D4 und dem korrespondierenden ipsilateralen Tasthaar erkennen. Im Vergleich der beiden Einzelstimulationen ist zunächst sichtbar, dass die Antwort bei der PW-Stimulation (**A**) deutlich stärker ausfiel (78,1 Spikes/s) als die bei Stimulation des ipsilateralen Tasthaares (**B**), bei dem keinerlei sichtbare cortikale Aktivierung auf den gegebenen Reiz zu erkennen war (4,2 Spikes/s). In **C** ist die deutlich verstärkte Antwort nach gleichphasiger Stimulation der beiden Tasthaare sichtbar. Mit 165,7 Spikes/s lag die cortikale Antwortrate hier um 112% höher als bei der isolierten Stimulation des PW. Betrachtet man demgegenüber die Antworten bei der gegenphasigen Stimulation (**D**), erkennt man im Vergleich, sowohl zur PW-Stimulation als auch zur gleichphasigen Stimulation, eine deutliche Abschwächung der Spikerate. Diese lag bei 54,6 Spikes/s, so dass man bezogen auf die PW-Stimulation eine Verringerung der Antwortrate um 30% und gegenüber der gegenphasigen Stimulation um 33% verzeichnen konnte.

Ein anderes Beispiel, dargestellt in **Abb. 3.10.**, zeigt, dass es bei bilateraler Stimulation sowohl bei gleich- als auch bei gegenphasiger Auslenkung zu einer Abschwächung der cortikalen Antworten kommen kann. In diesem Fall wurde bei der isolierten Reizung des PW E2 mit vibratorischer Stimulation von 128 Hz eine Spikerate von 81,7 Spikes/s gemessen (**A**). Auch hier zeigte sich, dass das ipsilaterale Tasthaar keine Reaktion auf den Reiz hervorrief (0,10 Spikes/s; **B**). Betrachtet man die PSTHs der Antworten auf beide bilateralen Stimulationen, so ist sichtbar, dass sich die Antwortrate in beiden Fällen reduzierte. Bei der gleichphasigen Stimulation verringerte sie sich gegenüber der PW-Stimulation um 22% auf 63,7 Spikes/s. Bei der gegenphasigen Auslenkung wurden die Antworten gegenüber der PW-Stimulation auf 62,0 Spikes/s um 24% abgeschwächt. Zudem kann man anhand dieses Beispiels erkennen, dass die Multi-Units im Barrelcortex auf den gegebenen vibratorischen Reiz mit in ihrer Stärke variablen Oszillationen zu Reizbeginn reagierten. In dem PSTH des PW E2 (**Abb. 3.10. A**) sind am Reizanfang vier Maxima der Spikeraten sichtbar, die in ihrer Stärke mit zunehmender Reizdauer abnehmen. Diese Oszillationen erstrecken sich etwa über einen Zeitraum von 200 ms. Betrachtet man nun die PSTHs der gleich- und gegenphasigen Stimulationen (**C, D**), so ist erkennbar, dass obwohl die mittlere

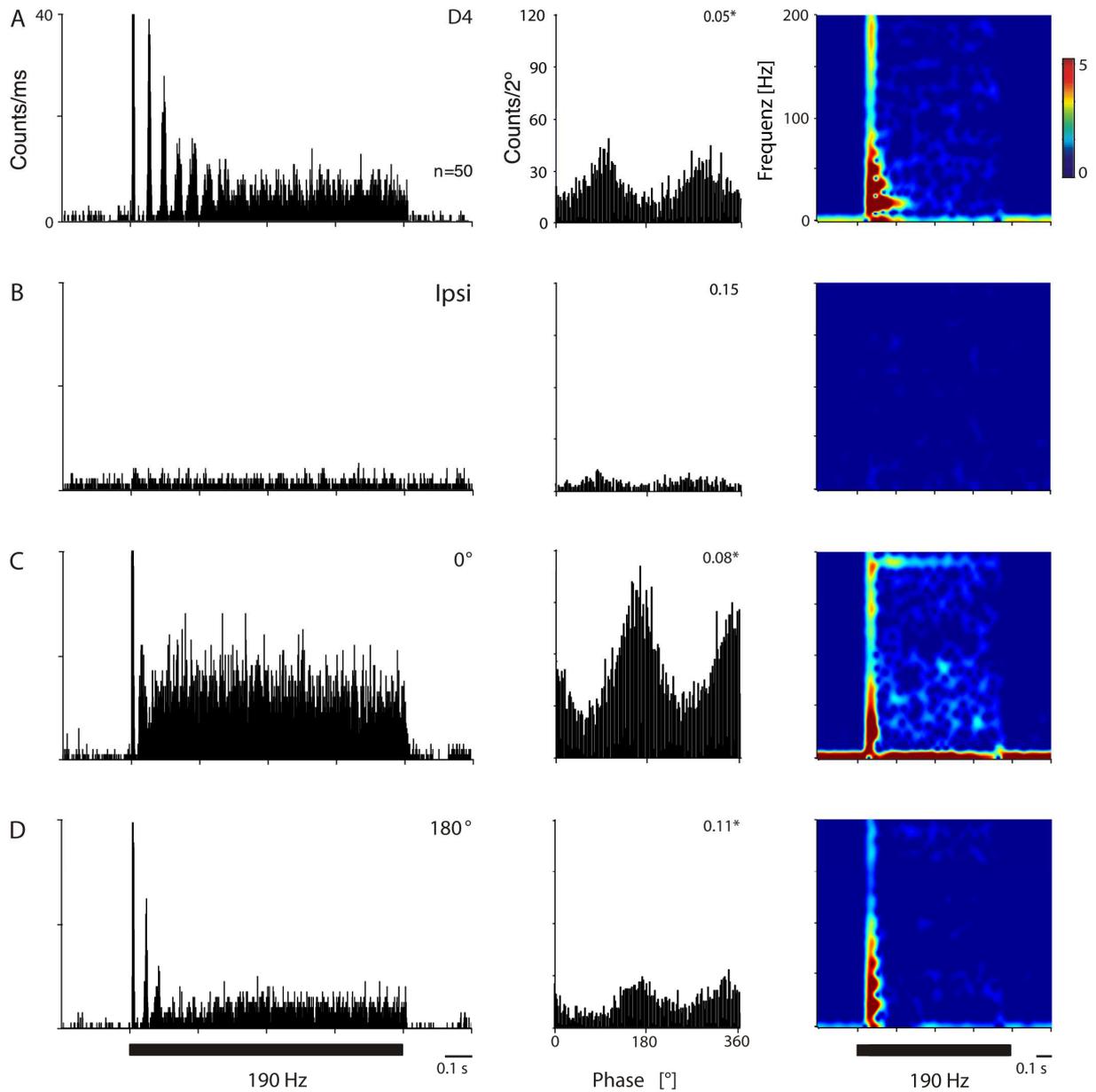


Abb. 3.9. Beispiel für die Verstärkung der Vibrationsantwort bei gleichphasiger und Abschwächung bei gegenphasiger Stimulation. (Erläuterungen s. Abb. 3.8.)

Linke Spalte: Die PSTHs zeigen die verstärkte Antwort bei gleichphasiger bilateraler Stimulation in **C** und die Abschwächung der Antworten bei gegenphasiger Stimulation in **D**. Mittlere Spalte: Aus diesen Antworten generierte Phasenhistogramme, die besonders bei der gleichphasigen Stimulation zwei signifikante und deutliche Maxima aufzeigen. Rechte Spalte: Zeit-Frequenz-Diagramme. In **C** erkennbare Bande bei der Stimulationsfrequenz (190 Hz).

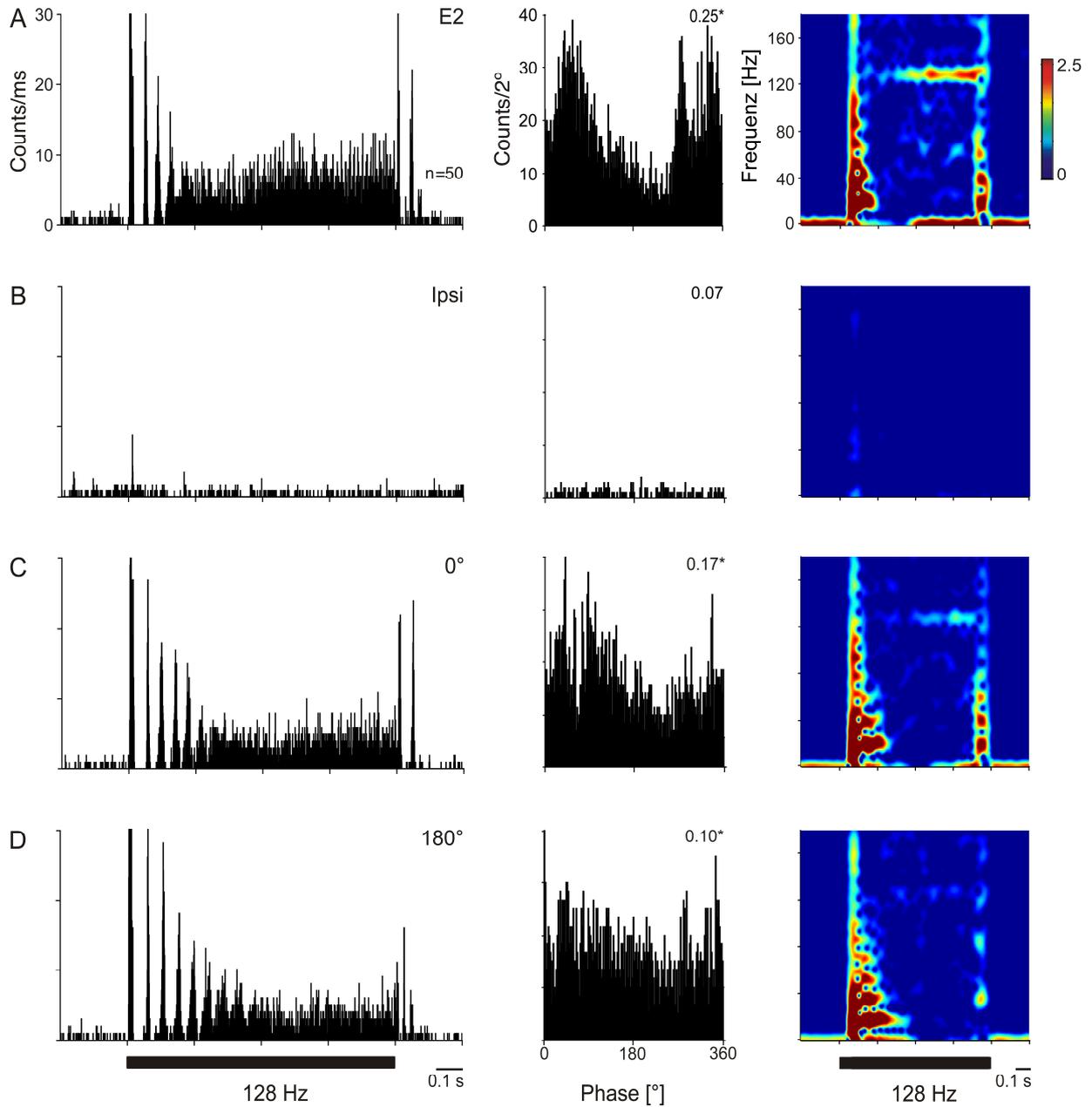


Abb. 3.10. Beispiel für die Abschwächung der Vibrationsantwort bei gleich- und gegenphasiger Stimulation mit erkennbaren Oszillationen zu Reizbeginn. (Erläuterungen s. Abb. 3.8.)

Linke Spalte: Die PSTHs zeigen die abgeschwächten Antworten bei bilateraler gleichphasiger (**C**) und gegenphasiger (**D**) Stimulation mit deutlichen Oszillationen zu Reizbeginn. Mittlere Spalte: In den Phasenhistogrammen lässt sich eine deutliche Phasenkoppelung mit zwei signifikanten Maxima für die Antwort beider PW-Stimulation (**A**) erkennen, welche bei bilateraler Stimulation reduziert ist (**C, D**). Rechte Spalte: Zeit-Frequenz-Diagramme mit erkennbarer Bande bei der Stimulationsfrequenz (128 Hz) in **A**.

Spikerate gegenüber den Antworten auf PW-Stimulation reduziert war, sich die Oszillationen zu Reizbeginn verstärken, d.h. die Oszillationen dauern ca. 250 ms an. Diese initialen Oszillationen stellen sich ebenfalls gut in der **Abb. 3.11.** dar. Bereits bei der Einzelstimulation des Tasthaares E2 mit einer Frequenz von 130 Hz treten über eine anfängliche Reizdauer von etwa 400 ms Oszillationen als mehrfache Maxima der Spikerate auf. Über die gesamte Stimulation wurde eine mittlere Rate von 40,8 Spikes/s gemessen. Die ipsilaterale Stimulation führte auch in diesem Beispiel zu keinen Antworten (3,3 Spikes/s). Bei der bilateralen Auslenkung der beiden Tasthaare, konnte in diesem Beispiel eine geringe Steigerung der cortikalen Aktivität registriert werden. So war die Spikerate bei der gleichphasigen Stimulation um 18% gegenüber der bei der PW-Stimulation erhöht (48,2 Spikes/s). Auch bei der gegenphasigen Stimulation war eine Verstärkung um 12% zu verzeichnen (45,6 Spikes/s). Man kann erkennen, dass die Oszillationen zu Reizbeginn bei beiden bilateralen Stimulationen verstärkt sind, was sich in der Spikerate und der Dauer zeigt, die zudem noch länger ist als bei der PW-Stimulation (etwa 400 ms). Betrachtet man den Verlauf der Antworten über die Stimulationsdauer der PSTHs in der **Abb. 3.11.**, so kann es zunächst den Anschein erwecken, dass die so eben genannte Verstärkung der Antworten bei den bilateralen Stimulationen im Vergleich zur Einzelstimulation von den starken anfänglichen Oszillationen herrührt. Wirft man allerdings einen Blick auf die Antwortrate im Bereich der letzten 2/5 der Reizdauer (letzten 400 ms), so zeigt sich, dass die Antworten sowohl bei der gleichphasigen Stimulation (um 18%) als auch bei der gegenphasigen Stimulation (um 24%) gegenüber denen bei der PW-Stimulation in diesem Zeitfenster erhöht waren und sich somit unabhängig von den anfänglichen Oszillationen eine Verstärkung der cortikalen Antworten verzeichnen ließ.

Betrachtet man das Antwortverhalten aller 54 Multi-Units im Hinblick darauf, wie sich der Verlauf über die gesamte Reizdauer von 1000 ms entwickelt, so kann man feststellen, dass es im Mittel zu keiner erkennbaren Veränderung der Antwortstärke zum Ende des Reizes (die letzten 2/5) kam. Bei der Einzelstimulation des PW lag die Spikerate in den letzten 400 ms der Stimulation mit 44,2 Spikes/s nur um 4% unter dem Mittel über die gesamte Reizdauer. Bei der gleichphasigen Stimulation war in den letzten 2/5 der Stimulation ebenfalls eine leichte Absenkung der Spikerate im Mittel zu verzeichnen, so lag diese mit 49,6 Spikes/s um 2% unter dem Mittel der Spikeraten über die gesamte Reizdauer. Ebenfalls konnte man bei der gegenphasigen Stimulation eine Verringerung der Antwortrate in den letzten 400 ms erkennen. Hier lag die Spikerate mit 45,9 Spikes/s um 3% unter dem Mittel der gesamten Stimulationsdauer.

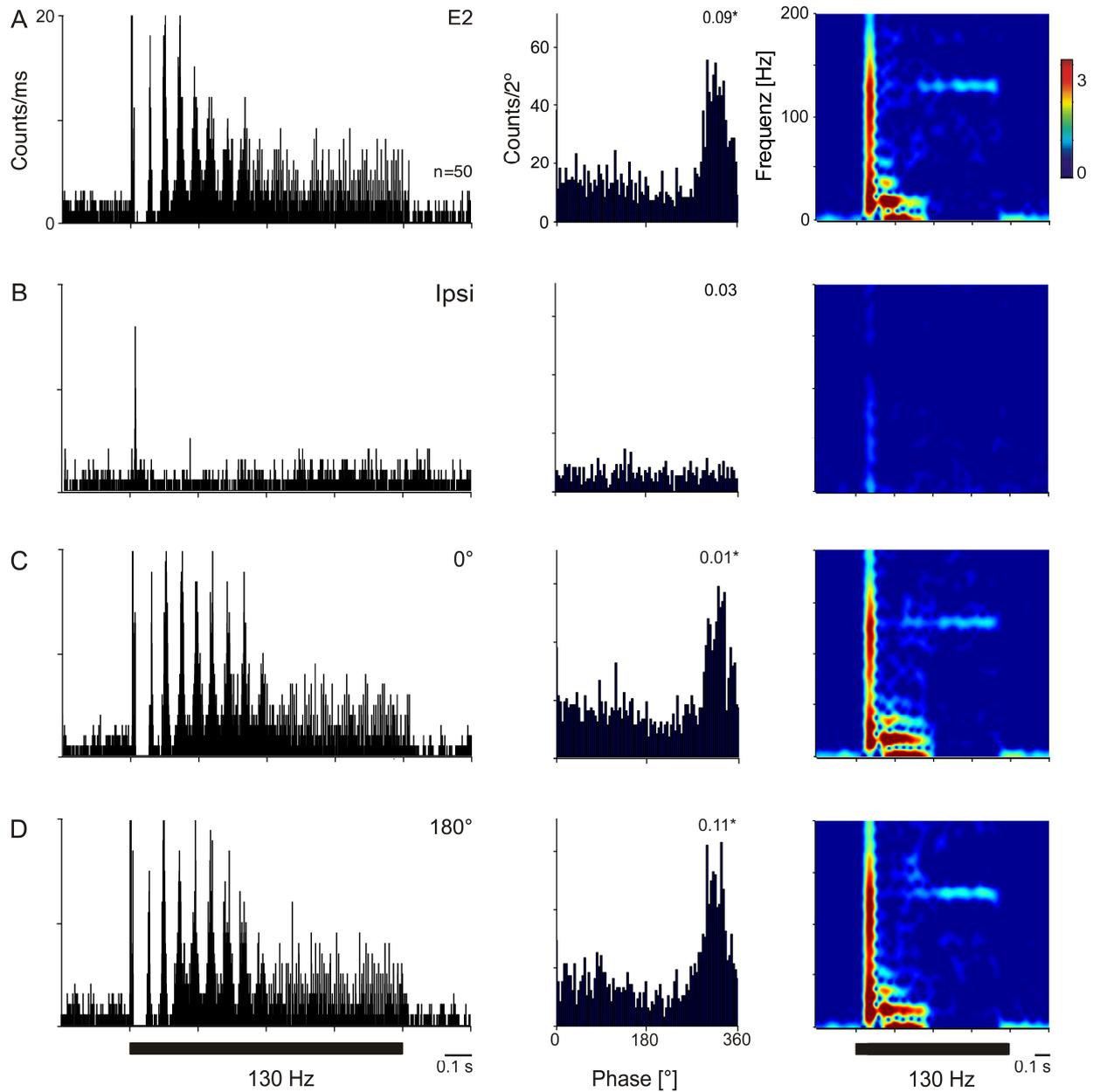


Abb. 3.11. Beispiel für das Auftreten von Oszillationen zu Reizbeginn. (Erläuterungen s. Abb. 3.8.)

Linke Spalte: Die PSTHs zeigen die verstärkten Antworten bei bilateraler gleichphasiger (**C**) und gegenphasiger (**D**) Stimulation mit deutlichen Oszillationen zu Reizbeginn. Mittlere Spalte: In den Phasenhistogrammen lässt sich eine deutliche Phasenkoppelung mit einem signifikanten Maximum erkennen. Rechte Spalte: Zeit-Frequenz-Diagramme mit erkennbaren Banden bei der Stimulationsfrequenz (130 Hz) in **A**, **C** und **D**.

Betrachtet man dieses im Gesamten, so lässt sich sagen, dass das cortikale Antwortverhalten der Multi-Units auf die gegebene vibratorische Stimulation, unabhängig von der uni- oder bilateralen Auslenkung, in den letzten 2/5 des Reizes nicht anders verlief als über die gesamte Reizdauer.

Allerdings gibt es in der Population der Multi-Units auch Ausnahmen, die sich anders verhielten als das Mittel. So zum Beispiel erkennbar in **Abb. 3.12.**, in der die Antworten einer Multi-Unit erkennbar sind nach Auslenkung des Tasthaares β mit 170 Hz. Sichtbar ist in den PSTHs (**A,C** und **D**), dass sowohl bei der Einzelstimulation des PW, als auch bei beiden bilateralen Stimulationen die Spikeraten in den letzten 2/5 der Reizdauer erkennbar ansteigen. So wurden in diesem Zeitabschnitt bei der Stimulation des PW 63,9 Spikes/s gemessen, was einer Erhöhung um 19% gegenüber der Spikerate über den gesamten Reiz entspricht (53,7 Spikes/s). Bei der gleichphasigen Stimulation wurden über die gesamte Reizdauer 58,1 Spikes/s gemessen, womit es gegenüber der PW-Stimulation zu einer Erhöhung der Aktivität um 8% kam. In den letzten 400 ms erhöhte sich die Antwortrate mit 73,4 Spikes/s um 26% gegenüber der gesamten Reizdauer. Bei der gegenphasigen Stimulation kam es über die gesamte Reizdauer zu keiner Veränderung der Stärke der Antworten gegenüber der PW-Stimulation (53,4 Spikes/s). Aber auch hier ist sichtbar, dass es in den letzten 2/5 der Reizdauer mit gemessenen 69,4 Spikes/s zu einer Steigerung der Antworten um 30% gegenüber der gesamten Reizdauer kam.

Die **Abb. 3.13.** zeigt ein Beispiel für eine Single-Unit, die bei der bilateralen Stimulation der Tasthaare A2 mit 130 Hz keinen bilateralen Effekt aufzeigte, aber dennoch im Gesamten starke Antworten erkennen ließ. So ist in dem PSTH in **A** sichtbar, dass es bei der Stimulation des PW zu einer deutlichen Antwort kam (135,2 Spikes/s). Demgegenüber ließ sich bei der ipsilateralen Stimulation keine Reaktion auf den gegebenen Reiz erkennen (12,7 Spikes/s, **B**). Bei der gleichphasigen Stimulation war die Stärke der Spikeantworten mit 144,6 Spikes/s gleich der bei der PW-Stimulation, was einer leichten Erhöhung von nur 7% entsprach. In dem dazugehörigen PSTH (**C**) ist die deutliche Antwort auf den gegebenen Reiz erkennbar. Ebenso verhielt es sich bei der gegenphasigen Stimulation der beiden Tasthaare. Auch hier war die Antwortstärke mit einer Steigerung von nur 3% in der Höhe mit der der PW-Stimulation gleichzusetzen (139,2 Spikes/s). In **D** ist das dennoch deutliche Antwortpotential dieser Single-Unit bei der gegenphasigen Stimulation sichtbar.

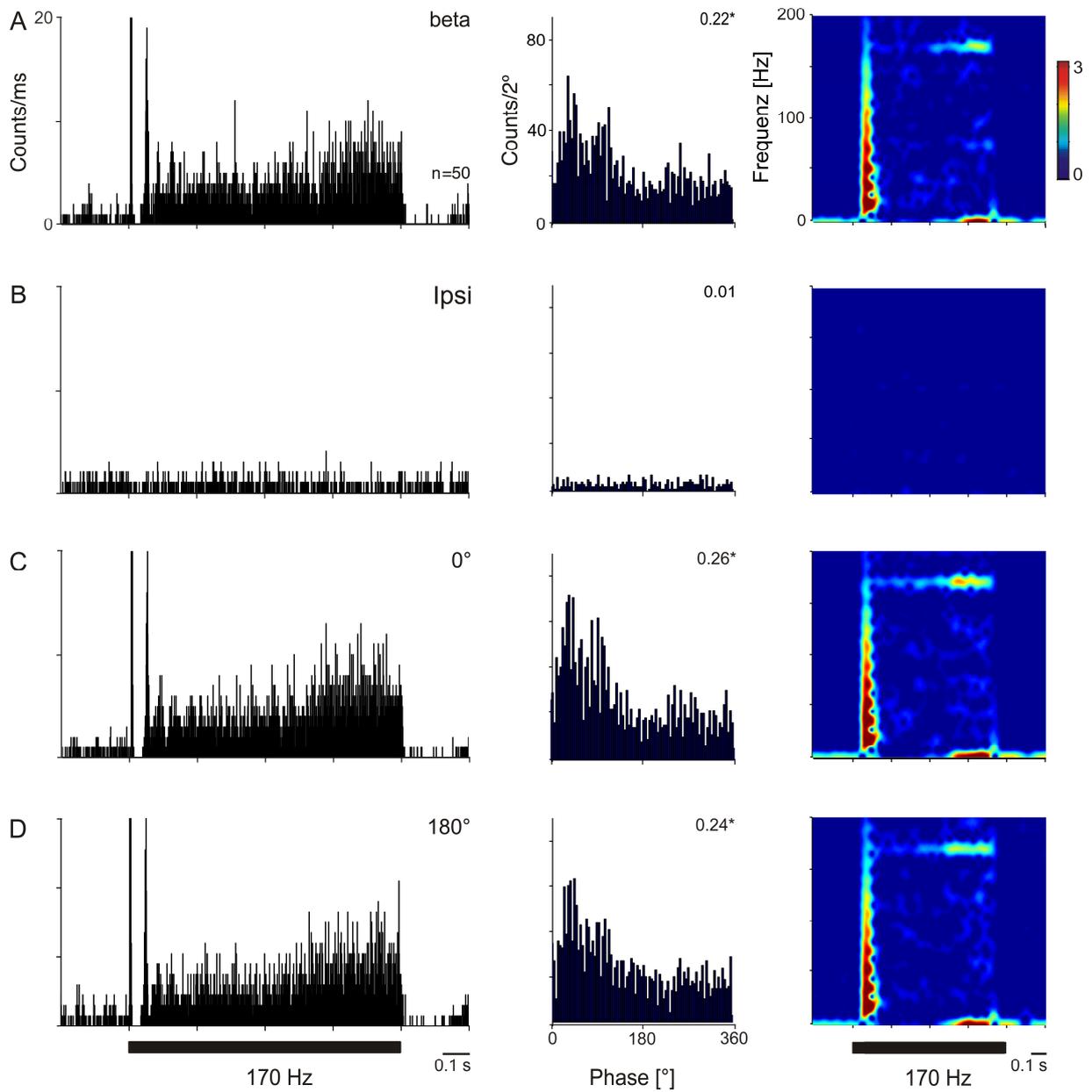


Abb. 3.12. Beispiel für die Verstärkung der Vibrationsantwort zum Reizende. (Erläuterungen s. Abb. 3.8.)

Linke Spalte: Die PSTHs zeigen, dass es bei PW- und bilateraler gleich- und gegenphasiger Stimulation in den letzten 2/5 der Reizdauer zu einer Zunahme der Antworten kommt (**A**, **C** und **D**). Mittlere Spalte: In den Phasenhistogrammen zeigt sich mit einem signifikanten Maximum eine Phasenkoppelung in **A**, **C** und **D**. Rechte Spalte: Zeit-Frequenz-Diagramme mit erkennbaren Banden im Frequenzbereich der Stimulation (170 Hz) in **A**, **C** und **D**.

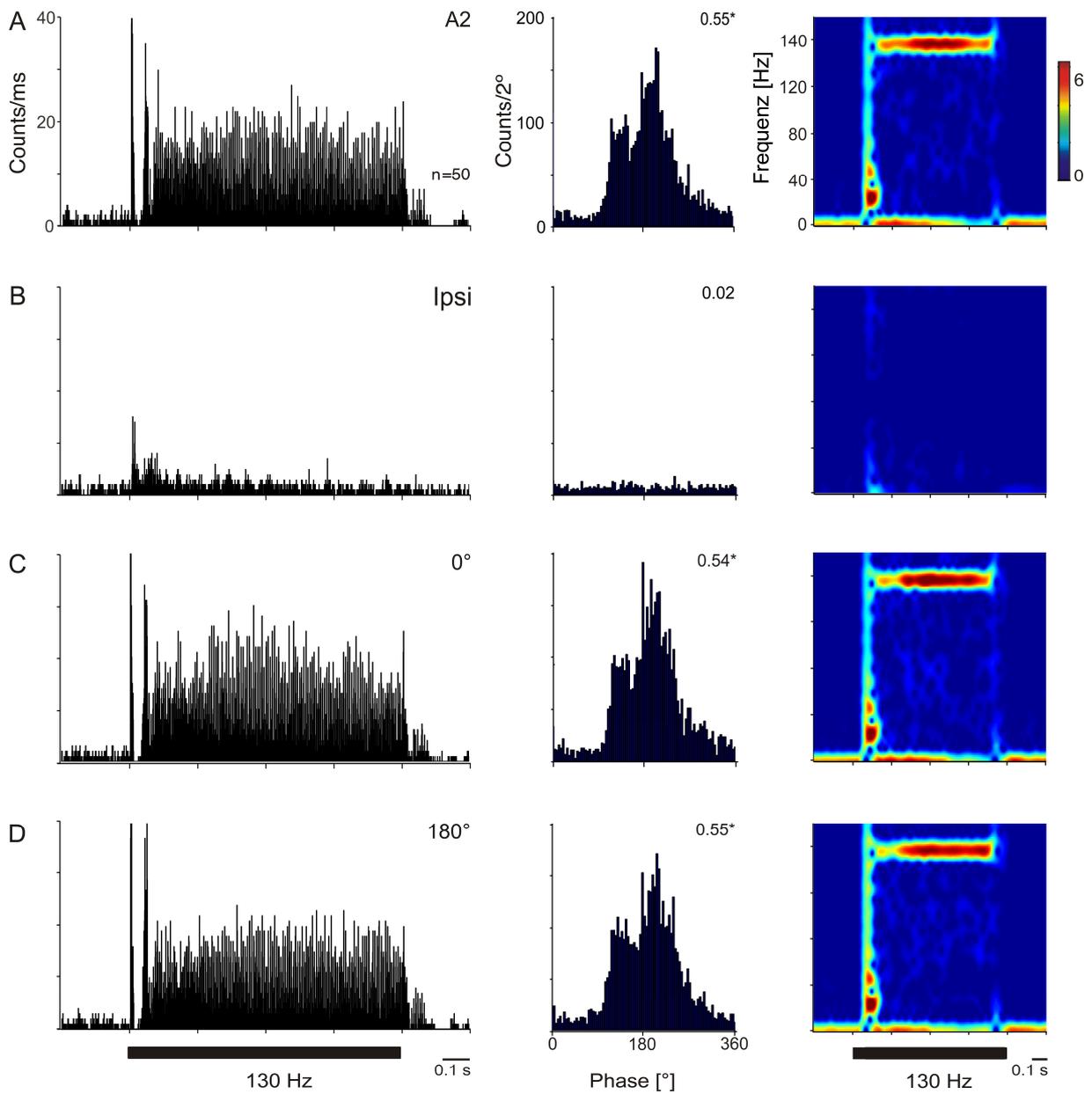


Abb. 3.13. Beispiel für eine gleichbleibende Vibrationsantwort einer Single-Unit nach bilateraler Stimulation. (Erläuterungen s. Abb. 3.8.)

Linke Spalte: Bei bilateraler Stimulation zeigt sich keine Veränderung der Antwortstärke (**C und D**).
 Mittlere Spalte: Sichtbar ist eine deutliche Phasenkoppelung, die sich mit zwei Maxima darstellt.
 Rechte Spalte: Die Zeit-Frequenz-Diagramme lassen im Bereich der Stimulationsfrequenz (130 Hz) eine deutliche Bande erkennen.

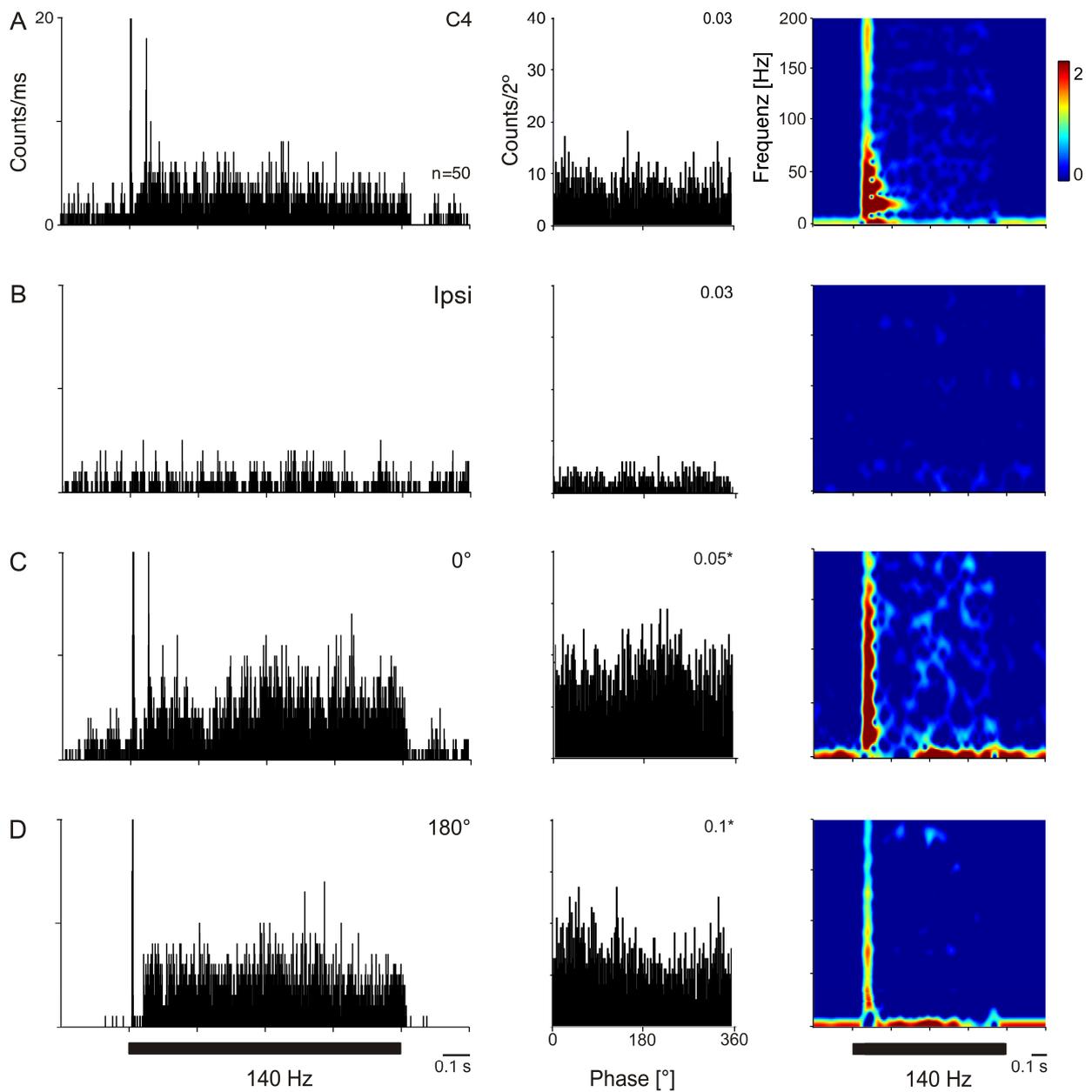


Abb. 3.14. Beispiel für die Verstärkung der Vibrationsantwort bei gleich- und gegenphasiger Stimulation ohne deutliche Phasenkoppelung. (Erläuterungen s. Abb. 3.8.)

Linke Spalte: Die PSTHs zeigen die verstärkten Antworten bei bilateraler gleichphasiger (**C**) und gegenphasiger (**D**) Stimulation. Mittlere Spalte: In den Phasenhistogrammen lässt sich keine deutliche Phasenkoppelung erkennen. Rechte Spalte: Auch die Zeit-Frequenz-Diagramme zeigen keine sichtbare Bande bei der Stimulationsfrequenz (140 Hz).

3.1.2. Analysen der Phasenhistogramme und Zeit-Frequenz-Diagramme

Wie bereits beschrieben, wurden die Stimulationen mit hochfrequenten vibratorischen Reizen vorgenommen. In den bisher betrachteten PSTHs und Analysen Spikeraten wurde einzig die Entladungsrate der corticalen Antworten bei peripherer Stimulation betrachtet. Im Folgenden soll der zeitliche Bezug des Auftretens der Spikes zur Stimulation betrachtet werden.

Von den 54 Multi-Units konnte bei insgesamt 76% generell eine Phasenkoppelung bei Stimulation registriert werden. Das bedeutet, dass diese Units im Barrelcortex bei einer peripheren Stimulation mit einer bestimmten Frequenz im Hochfrequenzbereich bevorzugt in einer bestimmten Phase der periodischen Schwingung die Aktionspotentiale abfeuerten.

Wie oben beschrieben sind es 38 von 54 Multi-Units, bei denen sowohl bei gleich- als auch bei gegenphasiger Stimulation ein Effekt in Form von Abschwächung oder Verstärkung zu erkennen war. Betrachtet man nur diese Gruppe, so ist sichtbar, dass die phasengekoppelten Antworten bei 68% von ihnen auftreten. Es lässt sich also im Vergleich zum gesamten Datenpool bei dieser Gruppe eine Verringerung des Auftretens des phasengekoppelten Effektes verzeichnen. Bei differenzierter Betrachtung lässt sich im Bezug auf die phasengekoppelte Antwort der Multi-Units mit bilateralem Effekt sogar ein Unterschied zwischen der gleich- oder gegenphasigen Auslenkung erkennen. So kann man bei 72% der Multi-Units, die bei der gleichphasigen Stimulation einen Effekt zeigten, eine Koppelung an eine Phase der Schwingung erkennen, wohingegen es bei der gegenphasigen Stimulation mit 68% etwas weniger waren. Bei fünf der 108 Antworten, die bei bilateraler Stimulation einen Effekt aufwiesen, konnte man bei der Einzelstimulation des PW keine Phasenkoppelung erkennen. Bei der gleich- bzw. gegenphasigen Stimulation hingegen war dann eine signifikante Phasenkoppelung sichtbar. In allen anderen Fällen, bei denen eine Phasenkoppelung erkennbar war, trat diese bei den bilateralen Stimulationen nur auf, wenn sie bereits bei der PW-Stimulation sichtbar war.

In **Abb. 3.8.** wird ein Beispiel für die Phasenkoppelung gezeigt. Bereits bei der Einzelstimulation des PW A1 mit einer Frequenz von 180 Hz lässt sich in dem PH in **A** ein schwaches, aber deutliches Maximum erkennen. Bei einem Blick auf das dazugehörige Zeit-Frequenz-Diagramm (TFP), welches daraus generiert wurde, ist in diesem entsprechenden Frequenzbereich eine schwache Bande zu sehen. Im

Vergleich dazu, erkennt man, dass sich bei der ipsilateralen Stimulation entsprechend der nicht vorhandenen Antwort auf den Reiz (s. PSTH in **B**) keine Phasenkoppelung zeigt (PH in **B**). Ein ganz anderer Effekt bezüglich der Phasenkoppelung lässt sich in diesem Beispiel bei der bilateralen Stimulation erkennen. Bei der gleichphasigen Auslenkung, bei der man wie oben beschrieben bereits in den PSTHs eine Verstärkung der Antwort verzeichnen konnte, ist auch im Bezug auf die Phasenkoppelung eine Zunahme sichtbar (**C**). Das Maximum, das bereits bei der Einzelstimulation erkennbar war, verstärkt sich signifikant. In dem dazugehörigen TFP ist eine deutlich intensive Bande im Bereich der Stimulationsfrequenz von 180 Hz erkennbar, die sich auch über die gesamte Reizdauer von 1 s hinzieht. Zu Reizbeginn ist diese Bande allerdings noch nicht ganz so intensiv und gewinnt erst in etwa der letzten Hälfte der Stimulation an Intensität. Bei der gegenphasigen Stimulation in **D**, bei der ebenfalls die gesamte cortikale Antwort im Vergleich zur der bei der PW-Stimulation erhöht war (s. PSTH), sieht man eine enge Beziehung zur gegebenen Stimulationsfrequenz. Im PH stellt sich auch hier ein signifikantes Maximum dar, welches allerdings gegenüber dem der gleichphasigen Auslenkung leicht abgeschwächt ist. Ebenso lässt sich in dem dazugehörigen TFP erkennen, dass auch hier wieder eine deutlich sichtbare Bande im Frequenzbereich um 180 Hz erscheint, die allerdings im Vergleich zur dargestellten Bande bei der gleichphasigen Stimulation mit einer weniger starken Intensität, besonders in der hinteren Hälfte des Reizes, auftritt.

Auch in der **Abb. 3.9** lässt sich eine Koppelung der Antworten an die gegebene Stimulationsfrequenz erkennen. Hier wurde das PW D4 mit 190 Hz stimuliert. Bei dem zur Einzelstimulation zugehörigen PH (**A**) sind zwei signifikante Maxima erkennbar. Die zu diesem Tasterhaar korrespondierenden Units im Barrelcortex antworteten in diesem Beispiel ganz deutlich zu zwei Phasen der gegebenen Schwingung, und zwar in beiden Fällen in dem gleichen Ausmaß, da sich kein Unterschied in der Höhe der Maxima erkennen lässt. Bei Betrachtung des daraus generierten TFPs kann man trotz der sichtbaren Phasenkoppelung keine Frequenzabhängigkeit erkennen, da in dem Frequenzbereich der Stimulation keine Bande sichtbar ist. Auch in diesem Beispiel ist bei der ipsilateralen Stimulation erwartungsgemäß keine Reaktion erkennbar, weder im PH noch im TFP. Betrachtet man die Effekte bezüglich der Phasenkoppelung bei der bilateralen Stimulation, so ist im PH in **C** sichtbar, dass es bei der gleichphasigen Stimulation in diesem Beispiel zu einer deutlichen und signifikanten Phasenkoppelung kommt. Das PH zeigt zwei signifikante Maxima, die sich hier viel stärker darstellen als

bei der Einzelstimulation des PW. Die Phasen, in denen die Maxima auftreten sind leicht versetzt zu denen des PW, das heißt dass die antwortenden Neuronen zu anderen Phasen der Schwingung angesprochen werden, als bei alleiniger Stimulation des PW. Dass es bei dieser Unit auch zu einer frequenzgekoppelten Antwort kommt, zeigt das dazugehörige TFP. In dem Frequenzbereich um 190 Hz ist eine Bande sichtbar, die sich allerdings mit einer vergleichsweise schwachen Intensität darstellt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Spikeraten bei dieser Unit bei der gleichphasigen Stimulation um 112% stärker waren als bei der Einzelstimulation des PW und zudem auch der Effekt der Phasenkoppelung verstärkt auftrat. Bei der gegenphasigen Stimulation, bei der die Spikeraten gegenüber der Einzelstimulation bereits geringer ausfielen, war auch der Effekt der Phasenkoppelung abgeschwächt. So zeigt das PH (**D**) zwei flache aber signifikante Maxima, die ebenso wie die Maxima bei der gleichphasigen Stimulation zu einer anderen Phase der Schwingung auftreten als bei der PW-Stimulation. Mit Hilfe des TFPs lässt sich erkennen, dass bei den Neuronen bei der gegenphasigen bilateralen Stimulation keine Frequenzabhängigkeit besteht, da in dem Bereich der Stimulationsfrequenz keine Bande sichtbar ist.

Eine sehr starke Phasenkoppelung und Frequenzkodierung weist die Single-Unit in **Abb. 3.13.** auf, die wiederum keine bilateralen Effekte erkennen ließ. Dargestellt sind zum einen die PSTHs, in denen, wie oben erwähnt, bei der bilateralen Stimulation die Spikeraten der Stärke nach nicht von denen bei Einzelstimulation des PW abwichen. Insgesamt wies diese Single-Unit durchgehend ein sehr starkes Antwortpotential auf die gegebene Vibration auf. Korrespondierend dazu ist in den PHs eine starke Phasenkoppelung der Antworten erkennbar, die sich in den Histogrammen in **A**, **C** und **D** im Ausmaß kaum unterscheidet. Sichtbar sind sowohl bei der PW- als auch bei der gleich- und gegenphasigen Stimulation zwei signifikante Maxima, wobei die bei gleichphasiger Stimulation geringfügig stärker sind als die bei den anderen beiden Fällen. Wie aus der Abbildung erkennbar ist, schränkt diese Single-Unit ihre Aktivität in den anderen Phasenbereichen nahezu vollständig ein. Auch die TFPs bei bilateraler Stimulation unterscheiden sich nicht von dem bei Einzelstimulation des PW. Erkennbar ist in allen drei Diagrammen (**A**, **C** und **D**) in dem Stimulationsfrequenzbereich von 130 Hz eine Bande mit hoher Intensität über die gesamte Reizdauer, wobei sich zu Reizbeginn eine minimal schwächere Intensität darstellt. Ein guter Kontrast dazu stellt erneut die Stimulation des ipsilateralen Tastaars dar (**B**), bei dem man über die gesamte Schwingung keine Phasenabhängigkeit verzeichnen kann, da wie in dem PSTH dargestellt ist, auch

keinerlei Aktivität gemessen wurde. Auch das TFP zeigt, dass bei ipsilateraler Auslenkung im Cortex keine Aktivität hervorgerufen wurde, da man in dem stimulierten Frequenzbereich keine Bande erkennen kann. Diese Single-Unit weist somit ein starkes Antwortpotential auf mit einer gleichzeitig starken Abhängigkeit zu einer bestimmten Phase der Vibrationsstimulation und einer ebenso starken Frequenzkodierung.

In dem Beispiel der **Abb. 3.10.**, in welchem wie oben beschrieben die Units bei bilateraler Stimulation in beiden Fällen mit einer Abschwächung der Aktivität reagierten, zeigt sich im Bezug auf die Phasen- und Frequenzabhängigkeit auch eine Veränderung gegenüber der Antwort auf Stimulation des PW. Zunächst lässt sich in dem PH in **A** bei der Einzelstimulation des PW mit 128 Hz erkennen, dass es zu einer deutlichen und signifikanten Phasenkoppelung kommt, welche sich in zwei hohen Maxima darstellt. In dem daraus generierten TFP ist in dem genannten Stimulationsfrequenzbereich eine deutliche Bande erkennbar. Diese weist aber in ihrer Stärke keine Kontinuität über die gesamte Reizdauer auf, da sie, zunächst zu Reizbeginn nur schwach erkennbar ist, mit zunehmender Reizdauer aber an Intensität gewinnt. In den Diagrammen zur ipsilateralen Stimulation lässt sich korrespondierend zum PSTH keinerlei Aktivität erkennen (PH, TFP in **B**). Anders verhält es sich bei der bilateralen Stimulation, bei der wie oben erwähnt eine Abnahme der Spikeraten gemessen wurde. Es verändert sich dementsprechend auch das Erscheinungsbild der PHs. In beiden Fällen lässt sich eine Abnahme der Phasenkoppelung erkennen. Bei der gleichphasigen Stimulation sind wie beim PW zwei signifikante Maxima erkennbar, allerdings sind sie im Vergleich an Deutlichkeit und Stärke reduziert. In dem dazugehörigen TFP ist in dem Frequenzbereich um 128 Hz nur noch eine Bande erkennbar, die im Vergleich zum PW deutlich an Intensität eingebüßt hat und eine schwache Frequenzabhängigkeit nur noch während der letzten Hälfte der Stimulation erkennen lässt. Aus dem PH der gegenphasigen Stimulation geht eine signifikante Phasenkoppelung der Aktivität hervor, wobei die Maxima im Gegensatz zu den anderen Stimulationen in dem Diagramm sehr flach sind. Das TFP zeigt, dass bei dieser Multi-Unit bei gegenphasiger Stimulation keine Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz bestand, da sich in diesem Bereich keine Bande erkennen lässt.

In der **Abb. 3.11.** sind bei Stimulation des Tastaars E2 mit 130 Hz starke anfängliche Oszillationen der Antwort zu erkennen (s.o.). Betrachtet man in diesem Beispiel die Abhängigkeit der Antworten von den Phasen der Vibration und der Stimulationsfrequenz, so ist sichtbar, dass sich ihr Verhalten diesbezüglich bei der PW-

und den bilateralen Stimulationen nicht wesentlich unterscheidet. In den PHs **A**, **C** und **D** ist die deutliche und signifikante Phasenkoppelung in Form eines deutlichen Maximums sichtbar. Obwohl diese Multi-Unit in beiden Fällen der bilateralen Stimulation mit einer Verstärkung der Spikeantworten reagierte (s.o.), spiegelt sich dies in dem Phasenverhalten sowohl bei der gleich- als auch bei der gegenphasigen Stimulation nicht wider. Die Maxima erscheinen in beiden PHs ebenso hoch wie bei der PW-Stimulation. In den dazugehörigen TFPs in **A**, **C** und **D** ist in dem Frequenzbereich um 130 Hz in etwa den letzten 2/3 der Reizdauer je eine Bande schwacher Intensität zu erkennen. Die zu Reizbeginn auftretenden Oszillationen spiegeln sich als kurze Banden starker Intensität im unteren Frequenzbereich in den TFPs wider.

Ebenfalls zeigte sich in dem Beispiel für die Steigerung der Spikeraten in den letzten 2/5 der Stimulationsdauer eine Phasenkoppelung und Frequenzkodierung (**Abb. 3.12.**). Auch hier sieht man diesbezüglich bei den Effekten keinen Unterschied bei der PW- und der bilateralen Stimulation. Die PHs **A**, **C** und **D** zeigen ein deutliches und signifikantes Maximum, wohingegen es zu einer Abnahme der Phasenabhängigkeit in den anderen Phasenbereichen kommt. Bei Betrachtung der daraus generierten TFPs weist diese Multi-Unit eine deutliche Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz (170 Hz) auf, da in allen drei Diagrammen eine Bande in diesem Bereich sichtbar ist. Bei der PW-Stimulation (**A**) weist diese nur eine geringe Intensität im hinteren Abschnitt der Reizdauer auf. Bei der bilateralen Stimulation lässt sich eine Zunahme der Intensität verzeichnen. So ist bei der gleichphasigen Stimulation (**C**) eine schwache, aber durchgehende und im hinteren Abschnitt etwas intensivere Bande sichtbar. Diese schwächt sich allerdings bei der gegenphasigen Stimulation (**D**) zu Reizbeginn wieder ab, erscheint dennoch über einen längeren Zeitabschnitt und geringfügig stärkerer Intensität zu Reizende als bei der PW-Stimulation. Die erkennbare Zunahme der Frequenzabhängigkeit im letzten Reizabschnitt korrespondiert in diesen Beispielen mit der oben erwähnten Steigerung der Spikeraten in den letzten 2/5 der Stimulationsdauer.

Die **Abb. 3.14.** zeigt, dass auch Multi-Units existierten, die zwar einen bilateralen Effekt aufwiesen, aber keine starke Phasenkoppelung erkennen ließen. Das PH bei Stimulation des PW C4 (**A**) zeigt, dass die Neurone dieser Multi-Unit zu jeder Phase der gegebenen Vibration antworteten und es keine bevorzugte Phase gab, zu der die Aktionspotentiale generiert wurden. Auch das dazugehörige TFP zeigt das Verhalten auf: es ist in dem stimulierten Frequenzbereich von 140 Hz keine Bande

sichtbar. Somit haben diese Neuronen zusätzlich auch keine bevorzugte Frequenz mit der sie am besten aktiviert werden konnten. Im Vergleich dazu erkennt man in dem PH und in dem TFP der ipsilateralen Stimulation (**B**) entsprechend der nicht vorhandenen Antworten keine Phasenkoppelung und Frequenzkodierung. Bei der gleichphasigen Stimulation von C4 und des ipsilateralen Tasthaares ist in dem PH (**C**) nur ein sehr leichtes Maximum erkennbar, das zwar auf keine deutlich sichtbare aber dennoch signifikante Phasenkopplung schließen lässt. Auch das dazugehörige TFP zeigt keine Bande in dem Stimulationsfrequenzbereich. Ebenso verhält es sich bei der gegenphasigen Auslenkung (**D**), bei der im PH nur eine schwache Phasenkoppelung als Maximum zu erkennen ist. Auch hier fehlt die Deutlichkeit und Stärke der Phasenkoppelung, wie sie in den anderen erwähnten Beispielen erkennbar ist. In dem TFP ist zudem ebenfalls keine Bande sichtbar, womit sich eine Frequenzkodierung bei dieser Stimulation auch ausschließen lässt.

4. DISKUSSION

Die Ratte benötigt besonders zur räumlichen Orientierung, aber auch zur Erfassung und Erkennung von Oberflächenstrukturen die feine Sensibilität ihrer Tastaare (Carvell u. Simons 1990, 1995; Krupa et al. 2001; Petersen 2003; Ewert et al. 2008). In ihrer natürlichen Umgebung kann sich die Ratte im Raum orientieren, indem sie mit den Tastaaren beidseits ihres Gesichtes die umliegenden Oberflächen durch ein aktives „Whisken“ (Welker 1964) oder durch passive Berührung bestreicht und somit durch deren Stimulation eine bilaterale Informationsintegration auf kortikaler Ebene generiert wird. Die Ergebnisse weisen die Existenz dieser bilateralen Integration nach, da sich bei 50% der bilateralen Antworten ein deutlicher Effekt anhand der Spikeraten erkennen ließ. Es hat sich gezeigt, dass diese Effekte sich zu 65% in einer Verstärkung der kortikalen Antwort und zu 35% in einer Abschwächung der Spikeraten äußerten. Zudem zeigte sich, dass kortikale Neurone, bei denen sich eine bilaterale Integration nachweisen ließ, auch in 68% der Fälle phasengekoppelte Antworten aufwiesen. Des Weiteren lässt sich aus den Ergebnissen erkennen, dass es auch einige Multi-Units gibt, die die Stimulationsfrequenz in ihren Spikeentladungen kodieren.

4.1. Bilaterale Integration vibratorischer Tastaarsignale

Die wichtigste anatomische Grundlage für die Vermittlung des interhemisphärischen Informationstransfers stellt das Corpus callosum dar. Bereits vor drei Dekaden wurde in Untersuchungen der erste elektrophysiologische Beweis für die Zwischenverbindungen der S1 Cortices beider Hemisphären geliefert und das Corpus callosum als der wichtigste Pfad zwischen den beiden Barrelcortices erkannt (Pidoux u. Verley 1979). Auch in anderen bzw. späteren Veröffentlichungen wird auf die Bedeutsamkeit dieser anatomischen Struktur bei der bilateralen Integration hingewiesen. So wird betont, dass, wenn die Ratte in ihrer Umgebung taktile Informationen von beiden Seiten des Gesichtes erhält, diese rechten und linken Tastaarinformation auch zwangsläufig integriert werden müssen und zwar über das Corpus callosum. Nur durch Vergleiche zwischen diesen getrennten Quellen des taktilen Inputs, wird es dem Tier erfolgreich gelingen, die Weite einer Öffnung oder die Orientierung an einem Hindernis zu ermitteln (Olavarria et al. 1984; Koralek et al.

1990; Cauller et al. 1998; Shuler et al. 2001, 2002). Hypothesen, dass die Pfade ipsi- und contralateraler Tastaarinformationen bereits subkortikal konvergieren (Armstrong-James u. George 1988), konnten in keiner anatomischen oder elektrophysiologischen Studie nachgewiesen werden (Shuler et al. 2001).

Bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit wurde diese in der natürlichen Umgebung der Ratte vorkommende bilaterale Aktivierung der Tastaare simuliert und eine Integration der generierten Tastaarinformation durch die beobachteten kortikalen Effekte bewiesen. Es zeigt sich deutlich, dass eine gleichzeitige Auslenkung des korrespondierenden ipsilateralen Tastaares das Antwortverhalten der Neurone auf Stimulation des Principal Whiskers stark modulieren kann. In bisherigen Studien an anästhesierten Tieren wurde beobachtet, dass bei der Stimulation des ipsilateralen Tastaares vor dem contralateralen auf kortikaler Ebene eine Inhibition zu verzeichnen ist und bei vorheriger contralateraler Stimulation die ipsilaterale Antwort komplett eliminiert wird (Shuler et al. 2001; Berwick et al. 2004; Glazewski et al. 2007). Diese Inhibition konnte in den Untersuchungen zu dieser Arbeit bei nur 35% der Antworten mit bilateralem Effekt gesehen werden. Es hat sich somit hingegen der bisherigen Studien gezeigt, dass die transcallosal vermittelten ipsilateralen Tastaarinformationen nicht einzig und allein in einer Abschwächung der Spikeraten resultieren müssen. Aus den Ergebnissen ist sichtbar, dass der wesentliche Teil der untersuchten Units (65%) auf die bilaterale Stimulation mit einer Verstärkung der Spikeaktivität reagierten, wobei sich erkennen lässt, dass dies bei der gleichphasigen Auslenkung stärker zutrifft als bei der gegenphasigen. Shuler et al. (2001) zeigten, dass im Barrelcortex verschiedene Neurone liegen, die zusätzlich auf die contralateralen auch auf ipsilaterale Reize ansprechen. Die genauen Verknüpfungen zur Generierung der bilateralen Effekte wurden auf zellulärer Ebene noch nicht aufgedeckt. Bekannt ist, dass die callosalen Verbindungen im Barrelcortex exzitatorische Endigungen aufweisen und demzufolge die inhibitorischen Effekte nur durch nachfolgende lokale Einflüsse entstehen können (Shuler et al. 2001).

Da es in der Schicht IV des Barrelcortex nahezu keine direkten callosalen Endigungen gibt (Li et al. 2005), ist die beobachtete Verstärkung der Spikeraten nach bilateraler Stimulation durch eine direkte Beeinflussung der Verbindungen eher unwahrscheinlich. Vielmehr können die Einflüsse aus den Verbindungen aus nahegelegenen Septen und Schichten herrühren, in denen die transcallosalen Endigungen lokalisiert sind. Diese transcallosalen Verbindungen innervieren in erster Linie, aber nicht ausschließlich, die supra- und infragranulären Schichten des

Barrelcortex im Bereich der Septen zwischen den Barrels (disgranuläre Schicht) (Ollavaria et al. 1984; Hayama u. Ogawa 1997; Pluto et al. 2005; Wiest et al. 2005). Bekanntermaßen ermöglichen die Neurone dieser Schichten eine Modulation der Schicht-IV-Neuronenantworten (Li et al. 2005), die dann zur Generierung verstärkter contralateraler Antworten exzitatorischer Natur sein müssen. Dass die Quelle des ipsilateralen Inputs der gegenüberliegende Barrelcortex ist, zeigten Shuler et al. (2001), indem sie den gegenüberliegenden Barrelcortex pharmakologisch inaktivierten, und es somit zu einer nahezu kompletten Ausschaltung ipsilateral evozierter Antworten und deren Effekte auf die contralateral evozierte Aktivität kam.

Wie oben beschrieben spielt die Stimulationsreihenfolge beider Tastaare für das Ausmaß an bilateraler Integration auch eine Rolle, da es bei vorheriger ipsilateraler Stimulation zu einer Reduktion der contralateralen Antwortrate kommt, bzw. bei umgekehrter Stimulation die ipsilaterale Antwort eliminiert wird. In dieser Arbeit wurde der Aspekt der versetzten oder gleichzeitigen Auslenkung der Vibrissen durch die Auslenkung in Phase oder in Gegenphase verwirklicht. Der Gedanke dabei ist, dass durch die phasenversetzte Stimulation andere Effekte generiert werden könnten als bei einer gleichphasigen Auslenkung beider Vibrissen. Es besteht schließlich durch die phasenversetzte Aktivierung ein zeitlicher Spielraum für die Generierung beeinflussender inhibitorischer oder verstärkender Effekte. Tatsächlich hat sich anhand der Ergebnisse gezeigt, dass sich die Effekte im Gesamten betrachtet bei der gleichphasigen Stimulation als signifikante Verstärkung der Spikeraten darstellen. Auch bei separater Betrachtung der Spikeraten aller Multi-Units, die bei gleichphasiger Stimulation einen bilateralen Effekt aufwiesen, zeigt sich das gleiche Bild (**Abb. 3.7.**). Bei der gegenphasigen Stimulation wiederum konnte keine signifikante Veränderung aufgezeigt werden. Folglich kommt es zwar im Gesamtbild nur zu einer leichten Verstärkung der Spikeraten bei bilateraler Stimulation, diese ist aber nur bei der gleichphasigen Auslenkung signifikant. Im Vergleich der Spikeraten bei gleich- und gegenphasiger Stimulation untereinander zeigte sich, dass die Spikeraten bei gegenphasiger Stimulation signifikant schwächer waren als bei gleichphasiger Auslenkung.

Für die erfolgreiche Orientierung im Raum ist es für die Ratte enorm wichtig, die Vielzahl an möglichen Reizen, durch beispielsweise unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheiten oder Entfernungen von Gegenständen, mit ihrem präzisen taktilen System zu erfassen. Diese Vielzahl an Reizen erfordert auch eine entsprechende Spanne an neuronalen Kodierungen, um eine ebenso präzise

Wiedergabe des Raumes zu ermöglichen. Dies gelingt durch die Verarbeitung eingehender bilateraler Tasthaarinformationen in beiden Barrelcortices zum einen von den contralateralen Vibrissen, und zum anderen vor allem durch die interhemisphärische Interaktion und Vermittlung der ipsilateralen Informationen. In früheren Verhaltensexperimenten mit wachen Ratten wurde demonstriert, dass die Tiere in der Lage sind, in taktilen Diskriminierungsaufgaben Informationen von beiden Seiten ihres Gesichtes (bspw. zur Erfassung einer Entfernung) mittels der Vibrissen zu integrieren (Krupa et al. 2001b; Shuler et al. 2002; Wiest et al. 2005). Dass die Tastaare tatsächlich für die Erfassung bilateraler taktiler Informationen verwendet werden, zeigt sich dadurch, dass die korrekte bilaterale Assoziation der Stimuli von den wachen Ratten bei diesen Verhaltensübungen nach unilateraler Entfernung der Vibrissen nicht mehr erfolgen konnte (Shuler et al. 2002).

Die taktile Funktion und die Präzision der vom Tasthaarfeld der Ratte gelieferten Informationen sind vergleichbar mit der Funktion der Fingerbeeren des Menschen, und wird daher als Modell für Untersuchungen des somatosensorischen Systems herangezogen (Petersen 2003). Der Tastsinn des Menschen kommt vor allem bei der Erfassung von Oberflächenstrukturen, Formen und Materialbeschaffenheit zum Einsatz, wobei hier die Zusammenarbeit beider Hände und jedes einzelnen Fingers für die Ermittlung eines wertvollen Informationsgehaltes erforderlich ist. Wenn bestimmte Körperteile unter Funktion auf der rechten und linken Seite zusammenarbeiten, müssen sie im Cortex bilateral repräsentiert werden. Es wurde herausgefunden, dass bei Primaten Neurone im Gyrus postcentralis existieren, die auf bilaterale rezeptive Felder in der Hand- / Fingerregion ansprechen, wobei ebenfalls transcallosale Projektionen in einem Teil der Area 2 in der Finger- und Unterarmregion dafür verantwortlich gemacht werden (Iwamura et al. 1994, 2000, 2001). Damit wurde die bisherige Annahme verworfen, dass eine bilaterale Aktivität bei Primaten ausschließlich auf den Bereich der Körpermitte limitiert ist, wie z.B. die ventralen und dorsalen Rumpfreionen, der periorale Bereich oder das Okziput („Mittellinien-Fusions-Mechanismen“, die vor allem auch für das visuelle System beobachtet wurden) (Manzoni et al. 1989). Iwamura et al. (2001) schließen nicht aus, dass die bei der Ratte beobachteten inhibitorischen bilateralen Effekte, nicht auch auf andere Spezies übertragbar sind, die ebenfalls transcallosale Verbindungen aufweisen. So basiert die Koordination von Händen und Fingern möglicherweise auf der Kommunikation beider Hemisphären durch das Corpus callosum. Die Bedeutsamkeit dieser Struktur bei der bimanuellen Koordination wurde auch durch Studien am Menschen ersichtlich (Ohki u.

Johansson 1999). Somit ist es ebenfalls möglich, dass die in dieser Arbeit beschriebenen bilateralen Effekte für andere Spezies von Bedeutung sind.

4.2. Einflüsse durch die Narkose

Es ist erforderlich, die Anästhesietiefe der Tiere während der Versuche so gering wie möglich zu halten, damit die bilateralen Effekte in bester Ausprägung in Erscheinung treten können. Anästhetika bewirken eine Unterbrechung der Neurotransmission in den subcortikalen Bereichen, indem sie verhindern, dass die Information cortikale Ebenen erreicht (Vahle-Hinz et al. 2007). Es wurde in den Versuchen zu dieser Arbeit daher die geringstmögliche Konzentration an Isofluran (0,9-1,0 Vol.%) verwendet, die aber in jedem Fall und zu jedem Zeitpunkt eine ausreichende Narkosetiefe gewährleistete. Isofluran potenziert auf thalamischer Ebene GABA_A-erge inhibitorische Mechanismen, die zu einer dosisabhängigen Unterdrückung der Spikeentladungen von VPM-Neuronen führen (Detsch et al. 1999; Vahle-Hinz et al. 2001, 2007). Die besten Spikeantworten wurden bei Isofluran-Konzentrationen von 1,0 Vol. % beobachtet, wohingegen bei Konzentrationen von 1,8 Vol. % die Antworten bis auf einen Spike beim Stimulus-Onset eliminiert wurden (Vahle-Hinz et al. 2007). Dass bei den Versuchen, eine zu Beginn der Datenaufzeichnung eintretende Beeinflussung durch Überbleibsel des als initiales Anästhetikum verwendeten Ketamins auftritt, wird als unwahrscheinlich angesehen. Das intraperitoneal injizierte Ketamin diente allein der Einleitung der Allgemeinanästhesie mit einem durch Tracheotomie eingeführten Trachealkatheter, und seine Wirkung war mit dem Beginn der Aufzeichnung der Stimulationsreihen nach ca. drei Stunden bereits erloschen (Vahle-Hinz et al. 2001).

Vermutlich wurde trotz dieser niedrigen Isoflurankonzentration in den Versuchen zu dieser Arbeit das Auftreten stärkerer bilateralen Effekte durch die Einwirkung des Isoflurans unterdrückt. Dadurch lassen sich die geringen Unterschiede der Spikeraten aller Multi-Units bei der PW-, gleichphasigen und gegenphasigen Stimulation im Mittel erklären (**Abb. 3.1.**). Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass es Multi-Units gibt, die durch die Anästhesie-Effekte kaum beeinflusst werden. Dennoch treten die deutlichsten bilateralen Effekte in wachen Tieren auf, da sich gezeigt hat, dass die bilaterale Integration hier ein dynamischeres Auftreten hat als unter Anästhesie, und dass ipsilaterale Aktivitäten in Tieren unter tiefer Anästhesie, wie es

zum Beispiel für die Präparation erforderlich ist, überhaupt nicht zu registrieren gewesen sind (Shuler et al. 2001, 2002). Auch Armstrong-James und George (1988) konnten bilaterale Effekte nach Stimulation der Hinterpfoten von Ratten nur unter leichter Anästhesie beobachten, und einen Verlust des rezeptiven Feldes beim Anstieg des Anästhetikums verzeichnen.

Bei einigen Multi-Units ließen sich zu Reizbeginn verschieden stark ausgeprägte Oszillationen erkennen (**Abb. 3.10. und 3.11. je A, C, D**), welche sich als narkosebedingte Effekte erklären lassen und in anderen Studien bereits beschrieben wurden (Derdikman et al. 2003; Vahle-Hinz et al. 2007; Ewert et al. 2008). Dabei folgt nach einer stark auftretenden ON-Antwort eine Entladungspause, bedingt durch die GABA_A-ergen Effekte des Isoflurans. Nach Abklingen der Inhibition kommt es dann zu einem Überschießen generierter EPSPs (Rebound-Aktivität). Diese Vorgänge können im Wechsel unterschiedlich lang andauern. In den Ableitungen fand sich häufig zu Stimulusende doch noch eine Ankoppelung der Entladungen an die Stimulationsfrequenz. Diese Effekte sind aus Untersuchungen an wachen Tieren nicht bekannt.

Die Beobachtungen über das cortikale Antwortverhalten der untersuchten Multi-Units über die gesamte Stimulationsdauer zeigten keine Anzeichen einer Adaptation der Antwortrate. Die Entladungsrate blieb über die gesamte Reizdauer konstant und in einigen Beispielen konnte gezeigt werden, dass die Aktivität zum Ende der Stimulationsdauer hin noch zunahm. Dies entspricht auch den Beschreibungen von Ewert et al. (2008). Ob eine Adaptation über die Stimulationsdauer erkennbar ist oder nicht, lässt sich ebenfalls der Wirkung des Anästhetikums zuschreiben. In Studien, in denen für die Narkotisierung der Tiere ein anderes Anästhetikum wie z.B. Urethan, verwendet wurde, traten während der Tasthaarstimulation vornehmlich adaptive Effekte auf (Arabzadeh et al. 2003; Andermann et al. 2004; Melzer et al. 2006). Urethan ist ein weitverbreitetes Anästhetikum, was für die Tieranästhesie den Vorteil besitzt, dass es in verschiedenen parenteralen Wegen verabreicht werden kann und eine langanhaltende Anästhesie produziert. Zudem soll es minimale Effekte auf das autonome und kardiovaskuläre System haben (Hara u. Harris 2002). Allerdings wird durch die intraperitoneale Verabreichung der Status der Anästhesie über die Versuchsdauer unkontrollierbar (Ewert et al. 2008). Urethan bewirkte geringe, aber erkennbare Veränderungen in verschiedenen Rezeptorsystemen wie GABA_A-, Glycin-, NMDA-, AMPA- und Acetylcholinrezeptoren in Frosch-Oozyten einer *in vitro* Studie (Hara u. Harris 2002). In Abhängigkeit von der Anästhesietiefe konnten suppressive

Effekte auf subcortikale Ebenen durch Urethan beobachtet werden (Friedberg et al. 1999). Auf cortikaler Ebene wurde bei einem Vergleich dreier Anästhesiestufen mit Urethan, eine Burst-Aktivität beobachtet, die an Deutlichkeit und Synchronisierung zwischen den Barrels mit zunehmender Anästhesietiefe anstieg und cortikale Antworten auf eine Tasthaarstimulation wurden nur während der Bursts gefunden (Erchova et al. 2002). Detsch et al. (2002) machten unter der Verwendung von hohen Konzentration an Isofluran sehr ähnliche Beobachtungen während des im EEG sichtbaren Burst-Suppression-Modus. Isofluran bewirkte aber weit weniger suppressive Effekte der cortikalen Aktivität als Urethan. So zeigte sich unter Isofluran kein Bursting in der Ongoing-Aktivität, eine generell höhere neuronale Aktivität und keine Adaptation bei langandauernden Reizen (Erchova et al. 2002; Andermann et al. 2004; Ewert et al. 2008).

4.3. Phasen- und Frequenzkodierung

Für die Ratte sind die Oberflächenstruktur und die Lokalisation eines Objektes zwei wesentliche Faktoren für die Erkennung von umliegenden Gegenständen. Erforscht sie die Struktur einer Oberfläche, so bewegt sie ihre Tasthaare aktiv mit einer Frequenz von ~5-12 Hz (Carvell u. Simons 1990, 1995). Die Oberflächenbeschaffenheit von Gegenständen bewirkt bei Berührung eine mechanische Vibration der Vibrissen der Ratte, und die Übermittlung der Informationen über diese Oberflächenbeschaffenheit wird über sensorische Signale vermittelt. Obwohl diese Vibrationen zu schnell sind für eine kontinuierliche Wiedergabe durch die cortikalen Neuronenantworten, gibt es Hinweise darauf, dass deren Geschwindigkeit in kontaktabhängigen sensorischen Signalen kodiert wird und somit Oberflächenrauheiten in Spikeraten umgewandelt werden (Carvell u. Simons 1990, 1995; Mehta u. Kleinfeld 2004; Arabzadeh et al. 2004; Ewert et al. 2008).

Die Vibrationsgeschwindigkeit, als Produkt aus der Amplitude und der Frequenz der Schwingung, stellt die Bewegungseigenschaft dar, die die cortikalen Neurone zuverlässig anzeigen können. Für die Untersuchung kinetischer Eigenschaften der Tasthaarvibration eignet sich am besten eine sinusförmige Stimulation, da nur sie durch die zwei Parameter Amplitude und Frequenz über einen längeren Zeitraum konstant definiert ist. Diese Untersuchungen zeigten auch, dass der zur Erkennung von Oberflächeneigenschaften wesentliche Informationsanteil bereits zu Beginn der

Stimulation, im Bereich einer Zeitskala nur einer Vorwärts-Whisk-Bewegung, durch die kortikalen Neurone dargestellt wird. Die Merkelzell-Komplexe in den Tasthaarfollikeln können Vibrationen über 1 kHz folgen (Mehta u. Kleinfeld 2004; Gottschaldt u. Vahle-Hinz 1981). Deschenes et al. (2003) zeigten, dass diese Phasenkoppelung noch in den Neuronen des Ncl. principalis zu registrieren ist, wenn auch mit viel niedrigeren Frequenzen. In früheren Studien wurde angegeben, dass sich diese Phasenkoppelung mit stetiger Fortleitung über den VPM Richtung Cortex immer stärker abschwächte (Kleinfeld et al. 2006) bzw. im hochfrequenten Stimulationsbereich der Vibrissen gar keine Phasenkoppelung registriert werden konnte (Arabzadeh et al. 2003). Es wird vermutet, dass der Effekt der Phasenkoppelung in zahlreichen Studien wohl durch die suppressiven Effekte der verwendeten Anästhesie maskiert wurde. Unter Verwendung einer leichten Isofluran-Anästhesie und gleichen Versuchsbedingungen wie zu dieser Arbeit, konnten Ewert et al. (2008) zum ersten Mal beweisen, dass SI Neurone der Ratte in der Lage sind, bei wiederholten hochfrequenten Tasthaarvibrationen über 100 Hz phasengekoppelt zu antworten. Die höchste Frequenz auf die noch eine phasengekoppelte Antwort folgte war 692 Hz. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei dem Großteil der Multi-Units (68%), die einen bilateralen Effekt aufwiesen, die kortikalen Antworten signifikant phasengekoppelt zu der gegebenen hochfrequenten vibratorischen Stimulation auftraten. Es gibt somit für die meisten der untersuchten Multi-Units eine bevorzugte Auslenkungsposition des Tasthaares während der durchgeführten Vibrationsbewegung, bei der am ehesten eine periphere Rezeptorstimulation mit anschließender Signalweiterleitung stattfindet. Es wurde gezeigt, dass die Maxima in den Phasenhistogrammen bei der Einzelstimulation des PW und bei den bilateralen Stimulationen nahezu immer zu der gleichen Phase auftraten. Ein Vergleich mit dem Verhalten aller Multi-Units zeigt aber, dass das Phänomen der Phasenkoppelung im Gesamten sogar etwas häufiger auftrat (76%). Es kann gesagt werden, dass die phasengekoppelte Antwort einer Multi-Unit im Allgemeinen unabhängig davon auftritt, ob sie einen bilateralen Effekt aufweist oder nicht. Es konnten dennoch einige Multi-Units in den Untersuchungen gefunden werden, die eine signifikante phasengekoppelte Generierung ihrer Antworten erst bei bilateraler Stimulation erkennen ließen, obwohl das PW zuvor keine Phasenkoppelung aufzeigte. Es ist somit nicht auszuschließen, dass erst durch die ipsilaterale Beeinflussung der contralateralen Aktivität kortikale Neuronen zu einer phasengekoppelten Antwort angeregt werden.

Teilweise konnte aber auch beobachtet werden, dass die Stärke der Phasenkoppelung mit der Höhe der Spikeraten korreliert. So zeigte sich bei einigen Multi-Units, dass der Effekt der Phasenkoppelung im Vergleich zur Einzelstimulation des PW übereinstimmend mit der Stärke der Spikeraten zu- bzw. abnahm. Das Ausmaß der gemessenen Phasenkoppelung einer Antwort hängt zum Zeitpunkt der Stimulation zwangsläufig von den durch den Stimulus generierten Aktionspotentialen in den cortikalen Neuronen ab. Demnach spiegelt sich eine Veränderung der Spikeraten durch eine bilaterale Stimulation in der Höhe der Maxima in den Phasenhistogrammen wider.

Ewert et al. (2008) berichteten, dass die Phasenkoppelung der Single-Units viel deutlicher zu sein scheint als die der Multi-Units, da sich in den Phasenhistogrammen schärfere Maxima erkennen ließen. Der Grund soll darin zu finden sein, dass die Ableitungen der Multi-Units von etwa drei Single-Units stammten, deren unterschiedliche Phasenkoppelung zu breiteren Maxima in den Multi-Unit Antworten führten. Auch die Vergleiche der Antworten der Single- und Multi-Units dieser Arbeit zeigten diese Differenzen in der Ausprägung der Maxima in den Phasenhistogrammen.

Zudem ist erkennbar, dass die cortikalen Neurone sich bezüglich der Frequenzkodierung ihrer Antworten genauso verhalten, wie für die Phasenkoppelung beschrieben, das heißt die Stärke der Frequenzkodierung nimmt entsprechend der generierten Spikeantworten zu oder ab. Eine isolierte Beeinflussung der Frequenzabhängigkeit einer Antwort durch das Auftreten bilateraler Effekte konnte nicht beobachtet werden. Da der Verlauf der Spikeraten bezogen auf die gesamte Stimulationsdauer nicht immer konstant blieb, ließ sich in den Zeit-Frequenz-Diagrammen auch keine vollständig durchgehende und zudem noch intensive Bande erkennen. In vielen Fällen trat die Bande erst ab dem mittleren bis hinteren Stimulationsbereich erkannt werden. Und in den Fällen, in denen sie annähernd durchgängig erschien, wie etwa in dem Beispiel der Single-Unit (**Abb. 3.13.**) mit ihren konstant starken und signifikant phasengekoppelten Antworten, war der anfängliche Bereich der Bande stets von schwächerer Intensität. Am Beispiel der Single-Unit kann man sehr deutlich erkennen, dass diese Erscheinungen mit den zuvor beschriebenen anästhesiebedingten Effekten zu Reizbeginn korrelieren. Eine Antwort der cortikalen Neuronen synchron zu der Stimulationsfrequenz erfolgte erst nach dem Ablauf des ON-Bursts, der Entladungspause und des Rebounds. Ähnliches trifft wohl auch bei den Multi-Units zu, bei denen die Bande im Zeit-Frequenz-Diagramm erst im hinteren Bereich zu erkennen ist. Zudem kommt hinzu, dass es sich dabei in den meisten

Fällen um Multi-Units handelt, bei denen in Abhängigkeit davon, wie viele Single-Units beteiligt sind, eine unterschiedliche Stärke der generierten frequenzkodierten cortikalen Aktionspotentiale zu erwarten ist. So wurden Multi-Units gefunden, bei denen es trotz deutlicher Spikeantworten und signifikanter Phasenkoppelung bei der Einzel- und den bilateralen Stimulationen, zu keiner Frequenzkodierung kam oder diese nur sehr schwach erkennbar war. Eine Frequenzkodierung kann nur dann vorliegen, wenn die Spikes über mehrere Vibrationszyklen hintereinander phasengekoppelt auftreten. Relevant dafür auf welche Frequenz die cortikalen Neuronen ansprechen ist auch die Lokalisation des korrespondierenden Tasthaares. Die Vibrissen um die Schnauzenregion sind von unterschiedlicher Länge, wobei die längeren caudalen Tasthaare besser auf niedrige Frequenzen antworten als die kürzeren rostralen (Arabzadeh et al. 2004; Kleinfeld et al. 2006).

Für eine adäquate Integration bilateraler taktiler Informationen ist es für die Ratte neben der cortikalen Analyse der reinen Stärke der Spikeraten auch erforderlich, die Parameter wie die Frequenz oder den Zeitpunkt der Auslenkung (Phase) der Vibrissen zu ermitteln. Das Auftreten phasengekoppelter und frequenzkodierter Antworten bei bilateraler Stimulation stellt entscheidende Charakteristika der vermittelten Tasthaarinformationen dar, deren Vorhandensein auch für die korrekte räumliche Orientierung des Tieres erforderlich ist. Zudem hat die Arbeit von Ewert et al. (2008) gezeigt, dass die Phasenkoppelung nicht nur ein Phänomen im hochfrequenten Stimulationsbereich ist, sondern unter Verwendung einer leichten Isofluran-Anästhesie auch im niederen bis mittleren Frequenzbereich beobachtet wird. Es ist anzunehmen, dass diese Signaleigenschaften des ipsilateralen Tasthaares für die bilaterale Integration ebenfalls transcallosal vermittelt werden und zusätzlich zur Spikestärke einen Beitrag zur Modulation der contralateralen Aktivität leisten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das um die Schnauzenregion lokalisierte Vibrissenfeld der Ratte dient zum Ertasten von Objekten, zur Diskrimination von Oberflächenstrukturen sowie zur räumlichen Orientierung des Tieres. Sowohl der Besatz mit verschiedenen Typen von Mechanorezeptoren als auch die aufsteigende Leitungsbahn zum somatosensorischen Cortex ist strukturell und funktionell vergleichbar mit dem Tastsystem der Fingerbeeren des Menschen. Grundlegende Fragen zur neuronalen Signalverarbeitung, die der Perzeption von Objekten zu Grunde liegt, können daher am Modell des Tastsystems der Ratte untersucht werden. Ratten können sehr feine Unterschiede in Oberflächenstrukturen, die sich beidseits der Schnauze befinden, detektieren und dies zum Beispiel zur Abschätzung der Weite einer Öffnung verwenden. Dazu ist eine Integration der kortikal zunächst jeweils rein kontralateral repräsentierten Information von beiden Tasthaarfeldern nötig. Zu welchem Grad dies bereits im primären somatosensorischen Cortex erfolgt, ist bisher weitgehend unbekannt und wurde in der vorliegenden Arbeit an Wistar Ratten unter Isofluran-Narkose untersucht. Die neuronalen Aktivitätsänderungen auf Vibrationsreizung der korrespondierenden Tasthaare beider Seiten wurden unilateral im primären somatosensorischen Cortex extrazellulär mit Mikroelektroden abgeleitet und zur Analyse gespeichert.

Sinusförmige Vibrationsreize wurden mit konstanter Frequenz (>100 Hz) und Amplitude zunächst an Tasthaaren kontralateral zur Ableitseite appliziert und die Analyse der Aktionspotentialentladungen zeigte, dass sowohl die Phase der Tasthaarbewegungen als auch die Stimulationsfrequenz in der Aktivität kortikaler Neuronen repräsentiert wird. Obwohl eine alleinige Stimulation des ipsilateralen Tasthaares keine Änderung der Entladungsraten hervorrief, zeigte sich bei bilateraler Stimulation in 50% der Fälle eine Beeinflussung der Entladungsraten und/oder der Phasenkopplung bzw. der Frequenzkodierung. Dabei fand sich eine Antwortverstärkung in 65% und eine –verminderung in 35% der Fälle. Die Information über ipsilaterale Stimulation trifft über die callosalen Verbindungen verzögert am Ableitort ein. Mögliche Effekte dieser Phasenverschiebung wurden durch Vergleich der Antworten nach gleichphasiger und gegenphasiger Stimulation der beiden Tasthaare untersucht. Es zeigte sich, dass sich die Entladungsraten sowie die Phasenkopplung und Frequenzkodierung aller Multi-Units dabei im Mittel nicht unterschieden. Allerdings

fanden sich in einzelnen Fällen signifikante Unterschiede, wobei meist eine Antwortverstärkung bei gleichphasiger Vibration auftrat.

Aus den Ergebnissen folgt, dass eine bilaterale Stimulation der Tastaare bereits im primären somatosensorischen Cortex integriert wird, und zwar in der Weise, dass Informationen von der ipsilateralen Seite sowohl eine Verstärkung als auch eine Hemmung der Kodierung der Tastaarbewegung vermitteln können. Es ist zu vermuten, dass solche integrativen Effekte im wachen Tier eine noch größere Bedeutung haben.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Andermann ML, Ritt J, Neimark MA, Moore CI (2004) Neuronal Correlates of Vibrissa Resonance: Band-Pass and Somatotopic Representation of High-Frequency Stimuli. *Neuron* 42:451-463
- Arabzadeh E, Petersen RS, Diamond ME (2003) Encoding of Whisker Vibration by Rat Barrel Cortex Neurons: Implications for Texture Discrimination. *The Journal of Neuroscience* 23(27):9146-9154
- Arabzadeh E, Panzeri S, Diamond ME (2004) Whisker Vibration Information Carried by Rat Barrel Cortex Neurons. *The Journal of Neuroscience* 24(26):6011-6020
- Armstrong-James M, George MJ (1988) Bilateral receptive fields of cells in rat Sm1 cortex. *Experimental Brain Research* 70:155-165
- Berlucchi G, Gazzaniga MS, Rizzolatti G (1967) Microelectrode analysis of transfer of visual information by the corpus callosum. *Arch Ital Biol* 105:583-596
- Berwick J, Redgrave P, Jones M, Hewson-Stoate N, Martindale J, Johnston D, Mayhew JEW (2004) Integration of Neuronal Responses originating from different regions of the cortical somatosensory map. *Brain Research* 1030: 284-293
- Carvell GE, Simons DJ (1990) Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *The Journal of Neuroscience* 10:2638-2648
- Carvell GE, Simons DJ (1995) Task- and subject-related differences in sensimotor behaviour during active touch. *Somatosens Mot Res* 12:1-9
- Cauler LJ, Clancy B, Connors BW (1998) Backward cortical projections to primary somatosensory cortex in rats extend long horizontal axons in layer 1. *The Journal of Comparative Neurology* 390:297-310
- Chiaia NL, Rhoades RW, Fish SE, Killackey HP (1991) Thalamic processing of vibrissal information in the rat: II. morphological and functional properties of medial ventral posterior nucleus and posterior nucleus neurons. *The Journal of Comparative Neurology* 314:217-236
- Cipolloni PB, Peters A (1983) The termination of callosal fibres in the auditory cortex of the rat. A combined Golgi-electron microscope and degeneration study. *Journal of Neurocytology* 12:713-726
- Clarey JC, Tweedale R, Calford MB (1996) Interhemispheric modulation of somatosensory receptive fields: evidence for plasticity in primary somatosensory

- cortex. *Cerebral Cortex* 6:196-206
- Dehnhardt G, Hyvärinen H, Palviainen A, Klauer G (1999) Structure and innervation of the vibrissal follicle-sinus complex in the Australian water rat, *Hydromys chrysogaster*. *The Journal of Comparative Neurology* 411:550–562
- Derdikman D, Hildesheim R, Ahissar E, Arieli A, Grinvald A (2003) Imaging Spatiotemporal Dynamics of Surround Inhibition in the Barrels Somatosensory Cortex. *The Journal of Neuroscience* 23(8):3100-3105
- Deschênes M, Timofeeva E, Lavallée P (2003) The relay of high-frequency sensory signals in the whisker-to-barreloid pathway. *The Journal of Neuroscience* 23:6778-6787
- Detsch O, Vahle-Hinz C, Kochs E, Siemers M, Bromm B (1999) Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer. *Brain Research* 829:77-89
- Detsch O, Kochs E, Siemers M, Bromm B, Vahle-Hinz C (2002) Increased responsiveness of cortical neurons in contrast to thalamic neurons during isoflurane-induced EEG bursts in rats. *Neuroscience Letters* 317:9-12
- Durand D, Greenwood JA (1958) Modifications of the Rayleigh test for uniformity in analysis of two-dimensional orientation data. *J Geol* 66:229-238.
- Erchova IA, Lebedev MA, Diamond M (2002) Somatosensory cortical neuronal population activity across states of anaesthesia. *European Journal of Neuroscience* 15:744-752
- Ewert TAS, Vahle-Hinz C, Engel AK (2008) High-Frequency Whisker Vibration Is Encoded by Phase-Locked Responses of Neurons in the Rat's Barrel Cortex. *The Journal of Neuroscience* 28(20):5359-5368
- Fanselow and Nicolelis (1999) Behavioral modulation of tactile responses in the rat somatosensory system. *The Journal of Neuroscience* 19:7603-7616
- Friedberg MH, Lee SM, Ebner FF (1999) Modulation of receptive field properties of thalamic somatosensory neurons by the depth of anaesthesia. *The Journal of Neurophysiology* 81:2243-2252
- Glazewski S, Benedetti BL, Barth AL (2007) Ipsilateral whiskers suppress experience-dependent plasticity in the barrel cortex. *The Journal of Neuroscience* 27(14):3910-3920
- Gottschaldt KM, Vahle-Hinz C (1981) Merkel cell receptors: structure and transducer function. *Science* 214:183-186
- Hara K, Harris RA (2002) The anesthetic mechanism of urethane: the effects on

- neurotransmitter-gated ion-channels. *Anesthesia & Analgesia* 94:313-318
- Hayama T, Ogawa H (1997) Regional Differences of Callosal Connections in the Granular Zones of the Primary Somatosensory Cortex in Rats. *Brain Research Bulletin* 43:341-347
- Iwamura Y (2000) Bilateral receptive field neurons and callosal connections in the somatosensory cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society London. Series B, Biological sciences* 355:267-273
- Iwamura Y, Iriki A, Tanaka M (1994) Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. *Nature* 369:554-6
- Iwamura Y, Taoka M, Iriki A (2001) Bilateral activity and callosal connections in the somatosensory cortex. *The Neuroscientist* 7:419-429
- Kleinfeld D, Ahissar E, Diamond M (2006) Active Sensation: insights from the rodent vibrissa sensorimotor system. *Current Opinion in Neurobiology* 16:435-444
- Koralek K, Olavarria J, Killackey HP (1990) Areal and laminar organization of corticocortical projections in the rat somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology* 299:133-150
- Krupa DJ, Brisben AJ, Nicolelis MA (2001a) A multi-channel whisker stimulator for producing spatiotemporally complex tactile stimuli. *Journal of Neuroscience Methods* 201:199-208
- Krupa DJ, Matell MS, Brisben AJ, Oliveira LM, Nicolelis MA (2001b) Behavioral properties of the trigeminal somatosensory system in rats performing whisker-dependent tactile discriminations. *The Journal of Neuroscience* 21:5752-5763
- Li L, Rema V, Ebner FF (2005) Chronic Suppression of Activity in Barrel Field Cortex Downregulates Sensory Responses in Contralateral Barreld Field Cortex. *Journal of Neurophysiology* 94:3342-3356
- Manzoni T, Barbaresi P, Conti F, Fabri M (1989) The callosal connections of the primary somatosensory cortex and the neural bases of midline fusion. *Experimental Brain Research* 76:251-266
- Mehta SB, Kleinfeld D (2004) Frisking the Whiskers: Patterned Sensory Input in the Rat Vibrissa System. *Neuron* 41:181-184
- Melzer P, Champney GC, Maguire MJ, Ebner FF (2006a) Rate code and temporal code for frequency of whisker stimulation in rat primary and secondary somatic sensory cortex. *Experimental Brain Research* 172:370-386
- Ohki Y, Johansson RS (1999) Sensorimotor interactions between pairs of fingers in bimanual and unimanual manipulative tasks. *Experimental Brain Research*

127:43-53

- Olavarria J, Van Sluyters RC, Killackey HP (1984) Evidence for the complementary organization of callosal and thalamic connections within rat somatosensory cortex. *Brain Research* 291:364-368
- Paxinos G (1995) *The Rat nervous System*, Academic Press, San Diego, pp 689-722
- Petersen CCH (2003) The barrel cortex – integrating molecular, cellular and systems physiology. *European Journal of Physiology* 447:126-134
- Pidoux B, Verley R (1979) Projection on the cortical somatic I barrel subfield from ipsilateral vibrissae in adult rodents. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 46: 715-726
- Pluto CP, Chiaia NL, Rhoades RW, Lane RD (2005) Reducing contralateral SI activity reveals hindlimb receptive fields in the SI forelimb-stump representation of neonatally amputated rats. *Journal of Neurophysiology* 94:1727-1732
- Shuler MG, Krupa DJ, Nicolelis MAL (2001) Bilateral Integration of Whisker Information in the Primary Somatosensory Cortex of Rats. *The Journal of Neuroscience* 21(14):5251-5261
- Shuler MG, Krupa DJ, Nicolelis MAL (2002) Integration of Bilateral Whisker Stimuli in Rats: Role of the Whisker Barrel Cortices. *Cerebral Cortex* 12:86-97
- Simons DJ (1985) Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *Journal of Neurophysiology* 54:615-635
- Simons DJ, Carvell GE (1989) Thalamocortical response transformations in the rat vibrissa/barrel system. *Journal of Neurophysiology* 61:311-330
- Swadlow HA (1974) Systematic variations in the conduction velocity of slowly conducting axons in the rabbit corpus callosum. *Experimental Neurology* 43:445-451
- Swadlow HA, Hicks TP (1997) Subthreshold receptive fields and baseline excitability of silent S1 callosal neurons in awake rabbits: contributions of AMPA/kainate and NMDA receptors. *Experimental Brain Research* 115:403-409
- Vahle-Hinz C, Detsch O, Siemers M, Kochs E, Bromm B (2001) Local GABA_A Receptor Blockade Reverses Isoflurane's Suppressive Effects on Thalamic Neurons *In Vivo*. *Anesthesia & Analgesia* 92:1578-84
- Vahle-Hinz C, Detsch O, Siemers M, Kochs E (2007) Contributions of GABAergic and glutamatergic mechanisms to isoflurane-induced suppression of thalamic somatosensory information transfer. *Experimental Brain Research* 176:159-172
- Welker WI (1964) Analysis of sniffing of the albino rat. *Behaviour* 22:223-224

- Wiest MC, Bentley N, Nicolelis MAL (2005) Heterogeneous Integration of Bilateral Whisker Signals by Neurons in Primary Somatosensory Cortex of Awake Rats. *Journal of Neurophysiology* 93:2966-2973
- Woolsey TA, Van der Loos H (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S I) of mouse cerebral cortex. *Brain Research*, 17 205-242

7. ABKÜRZUNGEN

0°	entspricht der gleichphasigen Stimulation
180°	entspricht der gegenphasigen Stimulation
LFP	Lokales Feldpotential
n.s.	nicht signifikant
N.V	Nervus trigeminus
PH	Phasenhistogramm
POm	Nucleus posterior medialis
PrV	Nucleus principalis n. trigemini
PSTH	Peristimulus-Zeithistogramm
PW	Principal Whisker
S1	primärer somatosensorischer Cortex
S2	sekundärer somatosensorischer Cortex
Spikes	Aktionspotentiale
SpV	Nucleus spinalis n. trigemini
TFP	Zeit-Frequenz-Diagramm
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
VS	Vektorstärke

8. DANKSAGUNG

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich meiner Doktormutter Prof. Dr. C. Vahle-Hinz aussprechen, zum einen für die Überlassung eines Themas, dessen Bearbeitung mir sehr viel Freude bereitet hat und zum anderen für ihre Unterstützung, die Gespräche und die Geduld bei den Experimenten und der darauffolgenden Datenbearbeitung, um das Gelingen dieser Arbeit zu ermöglichen. Mein ganz besonderer Dank richtet sich auch an Herrn Prof. Dr. A. Engel, der es mir ermöglicht hat für die Zeit der Erstellung meiner wissenschaftlichen Arbeit die Räumlichkeiten und Ausstattungen in seinem Institut uneingeschränkt zu nutzen. Des Weiteren gilt mein großer Dank Tobias Ewert dafür, dass er mir mit seinen Ratschlägen und Erfahrungen bei den Experimenten und auch bei der Datenbearbeitung immer zur Seite stand. Bedanken möchte ich mich auch bei Rabea Heinze für ihre Begleitung, die Gespräche und eine schöne Zeit bei der Arbeit. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mich auf meinem gesamten Ausbildungsweg mit ihrer Liebe und viel Kraft immer unterstützt und stets an mich geglaubt haben. Zum Schluss möchte ich meinem Mann für seine Geduld und seine Aufmunterung während schwieriger Phasen danken.

9. LEBENSLAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN:

Name:

Carolyn Dele Kowalski, geb. Sobo

10. ERKLÄRUNG

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: