

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Experimentelle Medizin
Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie

Direktor: Prof. Dr. Andreas K. Engel

**Neuronale Aktivitätsmuster und die Einflüsse der Anästhetika
Isofluran, Distickstoffmonoxid und Ketamin auf lokale Feldpotentiale
im auditorischen Kortex der Brown Norway Ratte**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Antonia Reimer
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der medizinischen Fakultät am 10.11.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg,

der Vorsitzende: Prof. Dr. A. Kral

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. M. Hess

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. C. Büchel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Einführung in das auditorische System	4
1.2 Auditorische Felder	5
1.3 Akustisch evozierte Potentiale und lokale Feldpotentiale	9
1.4 Kortikale Wellen.....	11
1.5 Einflüsse von Anästhesie auf neuronale Antworten.....	13
1.6 Fragestellungen.....	15
2. Methoden.....	16
2.1 Tiere.....	16
2.2 Narkose.....	16
2.3 Experimenteller Aufbau und Ablauf	17
2.4 Messungen.....	20
2.4.1 Bestimmung der Hörschwellen	20
2.4.2 Ableitung lokaler Feldpotentiale mit Mikroelektroden	20
2.5 Datenauswertung	21
2.5.1 BERAs	21
2.5.2 Kartierung mit Mikroelektroden.....	21
3. Ergebnisse	24
3.1 Physiologische Parameter.....	24
3.2 Hörschwellen	24
3.3 Kortikale Gefäßzeichnung.....	25
3.4 Elektrophysiologische Ableitungen mit Mikroelektroden	26
3.4.1 Auditorische Felder	26
3.4.2 Form und Werte der LFPs in A1 und AAF unter verschiedenen Narkotika ..	28
3.4.3 Kortikale Aktivitätsmuster („ <i>propagating waves</i> “).....	35
3.4.4 Geschwindigkeit der Wellen	37
4. Diskussion.....	40
4.1 Zur Fragestellung 1: Organisation der auditorischen Felder der Brown Norway Ratte.....	40
4.2 Zur Fragestellung 2: Kortikale Aktivitätsmuster.....	41
4.3 Zur Fragestellung 3: Einflüsse von Ketamin, Isofluran und Distickstoffmonoxid auf akustisch evozierte Potentiale.....	43
4.4 Zur Hierarchie des auditorischen Systems	46
4.5 Methodische Überlegungen.....	51
4.5.1 Auditorische Felder	51
4.5.2 Kortikale Wellen.....	52
4.5.3 Narkose.....	54
4.6 Fazit und Ausblick.....	56
5. Zusammenfassung	59
6. Abkürzungsverzeichnis.....	60
7. Literaturverzeichnis	61
8. Danksagung.....	76
9. Lebenslauf	77
10. Eidesstattliche Versicherung	77

1. Einleitung

Der auditorische Kortex ist eine wichtige und entwicklungsgeschichtlich sehr alte Struktur bei Mensch und Tier. Wegen der Bedeutung des auditorischen Systems für die interindividuelle Kommunikation, sei es durch Sprache oder akustische Warnsignale, ist ein Verlust der Hörfunktion besonders gravierend. Die Erforschung und das Verständnis der Funktionsweise der zum auditorischen System zählenden Strukturen können dazu beitragen, Lösungen zur Verbesserung der Lebensqualität von hörgeschädigten Personen zu entwickeln.

1.1 Einführung in das auditorische System

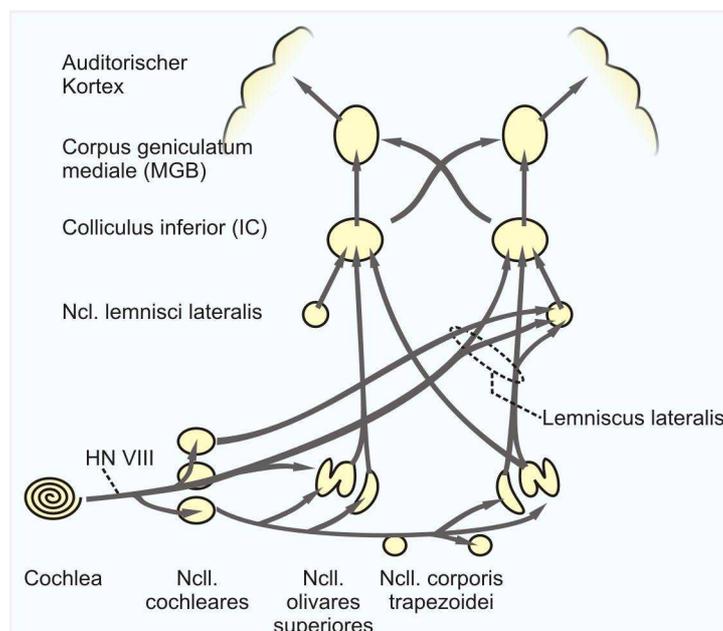


Abb. 1.1 Schema des Verlaufes der Hörbahn durch den Hirnstamm mit den bedeutendsten aufsteigenden Bahnen. Es sind zur Vereinfachung die bilateralen Verschaltungen nur einer Cochlea gezeigt. HN VIII = *N. vestibulocochlearis*. Nach Pickles, 1988.

Der adäquate Reiz für das auditorische System sind Schallwellen. Sie erreichen über Ohrmuschel und Mittelohr die Cochlea im Innenohr, wo sie von Haarzellen von mechanischen in elektrische Signale umgewandelt werden. Der Hörnerv (*Nervus vestibulocochlearis*, VIII. Hirnnerv), der sich in einer Spirale an der Cochlea entlang windet, trägt diese Signale weiter in den Hirnstamm. Dort werden mehrere Verschaltungen auf verschiedene Kerngruppen sowohl ipsi- als auch kontralateral vorgenommen, die Verschaltungen sind sowohl seriell als auch parallel (s. Abb. 1.1). Schließlich erreichen die Signale den *Colliculus inferior* in der Vierhügelplatte in der

Pons, von wo aus das *Corpus geniculatum mediale* (engl. *medial geniculate body*, MGB) angesteuert wird. Das MGB ist Teil des Thalamus und liegt im Zwischenhirn (*Diencephalon*); es gliedert sich in mehrere Abschnitte, die zu unterschiedlichen Anteilen in den auditorischen Kortex projizieren. Der auditorische Kortex ist im *Lobus temporalis* lokalisiert und besteht aus verschiedenen kortikalen Feldern, in denen die Analyse der Signale und ihre Integration mit Informationen aus anderen kortikalen Strukturen erfolgen (Pickles, 1988).

1.2 Auditorische Felder

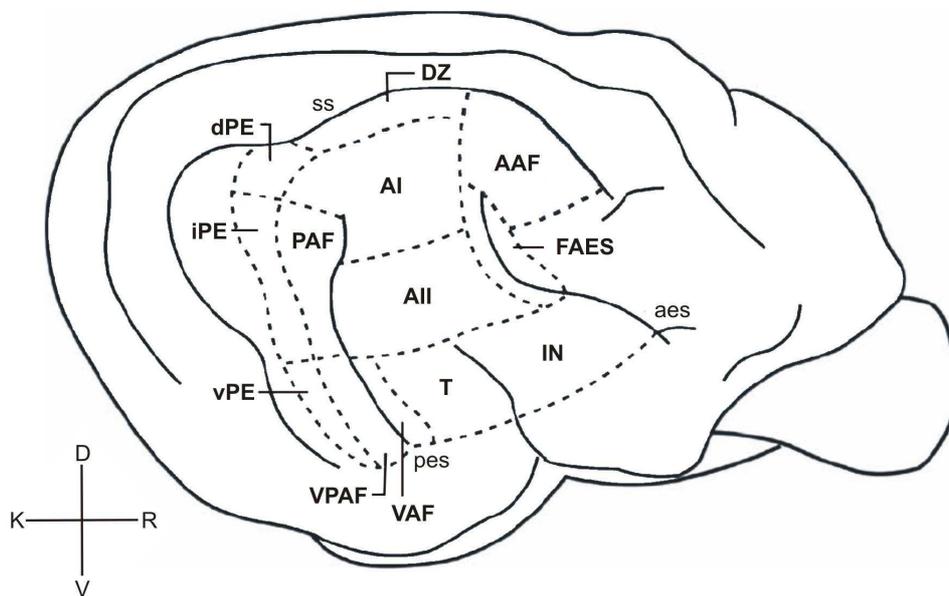


Abb. 1.2 Auditorische Felder bei der Katze. AAF: anteriores auditorisches Feld, AI: primärer auditorischer Kortex, AII = sekundärer auditorischer Kortex, dPE = dorsales posteriores ekto-sylvisches Areal, DZ = dorsale Zone des auditorischen Kortex, FAES = auditorisches Feld des anterioren ekto-sylvischen Sulcus, IN = Inselregion, iPE = intermediales posteriores ekto-sylvisches Areal, PAF = posteriores auditorisches Feld, T = temporale Region, VAF = ventrales auditorisches Feld, VPAF = ventrales posteriores auditorisches Feld, vPE = ventrale posteriore ekto-sylvisches Areal. Sulci: aes = anteriorer ekto-sylvischer Sulcus, pes = posteriorer ekto-sylvischer Sulcus, ss = suprasylvischer Sulcus. D = dorsal, V = ventral, K = kaudal, R = rostral. Nach Lomber und Malhotra, 2008.

Die Erforschung auditorischer Felder hat sich in den vergangenen Jahrzehnten überwiegend auf Katzen- und Nagelmodelle konzentriert. Der tierexperimentelle Ansatz erlaubt es, mit Hilfe einer Vielzahl von Methoden (z. B. Elektrophysiologie, Histologie, *optical imaging* (s. S. 12), funktioneller Magnetresonanztomographie (*fMRI*) u. a.) anatomische und funktionelle Aspekte zu untersuchen. Im temporalen Kortex der Katze sind so über 14 auditorische Felder beschrieben worden (s. Abb. 1.2), in der Ratte sind es bislang etwa 5 Felder (je nach Studie, s. Abb. 1.3). Man teilt die Felder in primäre und sekundäre Felder ein. Primäre Felder sind solche, die neu ankommende

Informationen zuerst erhalten (AI und AAF), sekundäre Felder verarbeiten und integrieren diese Informationen weiter. Es wurde vorgeschlagen, die Felder anhand dieser Einteilung einer Kern- und einer Mantelzone zuzuordnen (Rutkowski et al., 2003, Abb. 1.3A), was sich bisher allerdings nicht durchsetzen konnte.

Die auditorischen Felder unterscheiden sich – neben ihrer Lokalisation – auch teilweise in ihrer Zytoarchitektur. Anhand histologischer Erkenntnisse lässt sich der temporale Kortex der Ratte in die Zonen Te1, Te2 und Te3 einteilen (s. Abb. 1.3 B; Doron et al., 2002; Zilles, 1985).

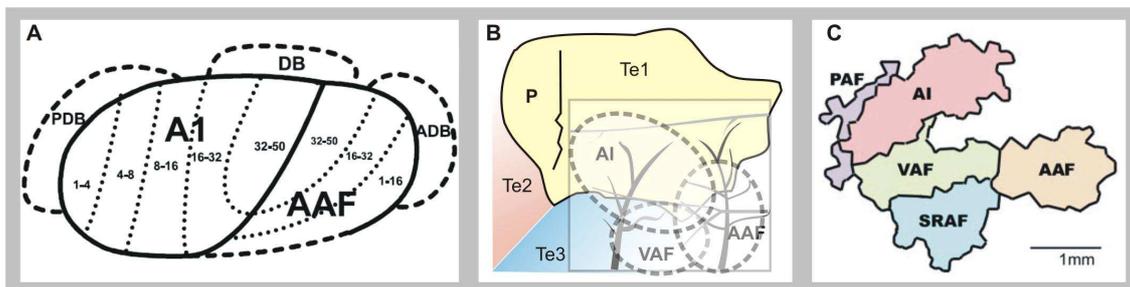


Abb. 1.3 Auditorische Felder bei der Ratte. A: Einteilung in Kern- und Mantelzone (PDB = posterior dorsal belt, DB = dorsal belt, ADB = anterior dorsal belt), nach Rutkowski et al., 2003. Die gestrichelten Linien grenzen Isofrequenzstreifen ab. B: Kombination von funktionellen Feldern (AI, AAF, VAF) und histologischen Zonen (Grenzen nach Zilles, 1985 und Doron et al., 2002), Abbildung nach Takahashi et al., 2005. C: Schema der auditorischen Felder aus einer *optical-imaging*-Studie. Die Felder AI und AAF berühren sich hier nicht. Nach Polley et al., 2007.

Diese Grenzen decken sich aber nicht mit den üblicherweise verwendeten funktionellen Feldergrenzen, die sich aus Unterschieden im neuronalen Antwortverhalten (z.B. Latenz und Amplitude einer Reizantwort, charakteristischer Frequenz der Neurone) ergeben. Eine charakteristische Frequenz (CF) ist diejenige Frequenz, die mit der geringsten Reizintensität in einem auditorischen Neuron gerade schon eine Antwort hervorruft (Imig und Reale, 1980b; Kim et al., 2006; Reale und Imig, 1980). Die Neurone sind entsprechend ihrer CF entlang eines Frequenzgradienten angeordnet (s. Abb. 1.4; Bizley et al., 2005; Doron et al., 2002; Imig und Reale, 1980a; Kayser et al., 2007; Nishimura et al., 2007; Sally und Kelly, 1988). Diese Gliederung bezeichnet man als Tonotopie. Innerhalb der Felder finden sich orthogonal zum Frequenzgradienten so genannte Isofrequenzstreifen (Horikawa et al., 1988; Sally und Kelly, 1988), wo Neurone mit gleicher CF in Linien angeordnet sind. Die Grenzen zwischen Feldern werden dort gezogen, wo sich Frequenzumkehrungen finden, wo also entgegengesetzte Frequenzgradienten aufeinander stoßen. Im Feld A1 der Ratte findet sich eine tonotopie Gliederung, bei der hohe Frequenzen rostral und niedrige Frequenzen kaudal repräsentiert sind (s. Abb. 1.4 A und B; Horikawa et al., 1988; Sally und Kelly, 1988;

Takahashi et al., 2005). Isofrequenzlinien verlaufen in A1 dementsprechend in dorso-ventraler Richtung (Abb. 1.3 A, Abb. 1.4). AAF und VAF besitzen gekrümmte Frequenzgradienten, bei denen hohe Frequenzen dorso-kaudal und niedrige Frequenzen ventro-rostral abgebildet werden (Abb. 1.4 B; Takahashi et al., 2005). Sehr anschaulich zeigen auch *optical-imaging*-Grafiken die tonotope Gliederung des auditorischen Cortex (Abb. 1.4, C und D; Kalatsky et al., 2005; Polley et al., 2007).

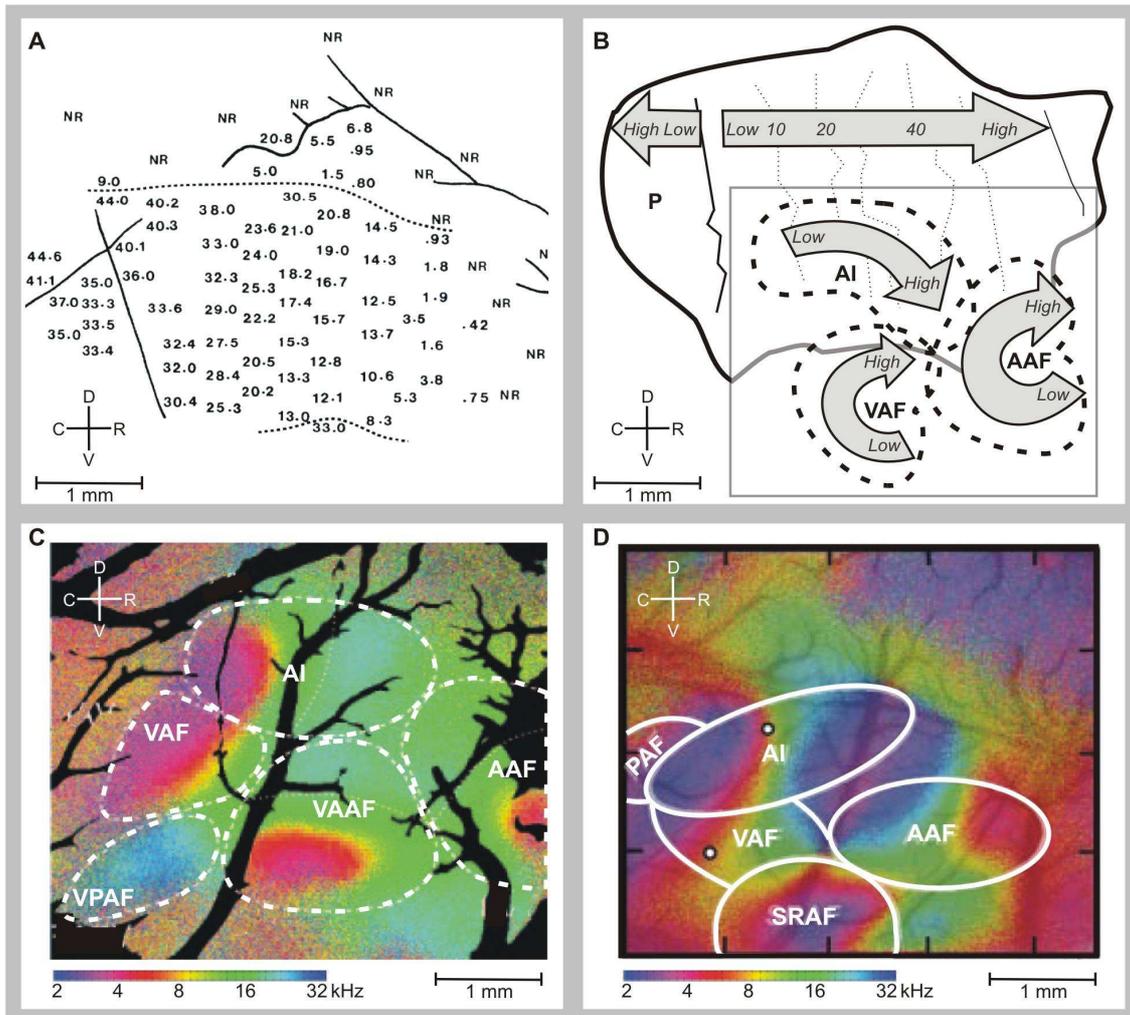


Abb. 1.4 Tonotope Gliederung der auditorischen Felder der Ratte. A und B: Ergebnisse aus elektrophysiologischen Untersuchungen, C und D: Darstellung der Frequenzgradienten und Felder mittels optical imaging. A: Die Zahlen geben die charakteristische Frequenz (CF) der jeweiligen Position in kHz an. Gestrichelte Linien deuten Feldergrenzen an, durchgezogene Linien bilden den Verlauf von Gefäßen ab. NR = no response. Nach Sally und Kelly, 1988. B: Verlauf der Frequenzgradienten in den auditorischen Feldern AI, AAF und VAF. Die dicke, durchgezogene Linie umrahmt die histologische Zone Tel (vergleiche Abb. 1.3B), die senkrechten, gepunkteten Linien zeigen den Verlauf von Isofrequenzstreifen; Zahlen geben die CF in kHz an. Nach Takahashi et al., 2005. C: 5 auditorische Felder, dargestellt mit intrinsic optical imaging. Die Farbkodierung zeigt die CFs von Neuronen in den Feldern. Klare tonotope Gliederung findet sich in AI, AAF, VAF und VAAF. VAAF entspricht dem Feld SRAF (Abb. 1.4 D). Beachte, dass das Feld PAF hier nicht mit abgebildet wurde. Nach Kalatsky et al., 2005. D: Projektion von Feldergrenzen auf eine optical-imaging-Fotografie. Gut erkennbar sind die tonotopen Gliederungen in AI, AAF und VAF. Z. T. scheint die tonotope Gliederung auch außerhalb der eingezeichneten Felder fortzulaufen. Nach Polley et al., 2007.

Neben der Tonotopie, auf der die gängigen Einteilungen auditorischer Felder beruhen, sind einige weitere funktionelle Eigenschaften beschrieben worden. So lassen sich die Neurone des auditorischen Kortex anhand ihres Antwortverhaltens auf binaurale Stimulation einteilen (Benevento und Coleman, 1970; Brugge et al., 1969; Kelly und Sally, 1988). Weitere Charakteristika sind Frequenzmodulation, minimale Antwortlatenzen, spektrale Bandbreite und Intensitätsschwellen, die fleckförmig in sog. *patches* angeordnet und zum Teil in Isofrequenzlinien eingebettet sind (Übersicht in Read et al., 2002). Auf diese Eigenschaften soll in dieser Studie nicht weiter eingegangen werden.

Histologische Methoden liefern nähere Erkenntnisse über den Aufbau des auditorischen Kortex und insbesondere auch über seine Verbindungen zu anderen Strukturen. Mit Hilfe von Tracer-Substanzen ist es möglich, Ursprung und Zielort von Axonen sichtbar zu machen (retrogrades bzw. anterogrades Labelling). So konnten die thalamokortikalen Verbindungen vom MGB zum auditorischen Kortex (Huang und Winer, 2000; Roger und Arnault, 1989; Vaughan, 1983, Lee und Winer, 2008a), die Verschaltungen der auditorischen Felder untereinander (He und Hashikawa, 1998; Imig und Reale, 1980b; Paula-Barbosa et al., 1975; Rouiller et al., 1991, Lee und Winer, 2008c), und zum auditorischen Kortex der anderen Hemisphäre (Games und Winer, 1988; Imig und Reale, 1980b; Roger und Arnault, 1989; Rouiller et al., 1991; Vaughan, 1983, Lee und Winer, 2008b), sowie zu anderen sensorischen Systemen gezeigt werden (somatosensorisch: Borgest und Ermolaeva, 1977; Ermolaeva et al., 1981, motorisch: Ermolaeva und Borgest, 1980, visuell: Paula-Barbosa et al., 1975). In einem Großteil dieser Verbindungen findet sich in Ursprung, Verlauf und Zielstruktur eine tonotope Gliederung (Imig und Reale, 1980b; Merzenich et al., 1975). Neurone auf der gleichen Isofrequenzlinie besitzen untereinander die stärksten Verbindungen (Reale et al., 1983).

Während Schäden der peripheren Eingangsstrukturen inzwischen so umfassend erforscht sind, dass „Ersatzteile“ wie z.B. Gehörknöchelchen bei Otosklerose oder Cochlea-Implantate bei Taubheit hergestellt werden können, ist die kortikale Reizverarbeitung bislang nur teilweise verstanden. Zwar ist wohl der Großteil der an ihr beteiligten Strukturen identifiziert; welche Rolle die einzelnen auditorischen Felder spielen und welche Konsequenzen der Ausfall einzelner Areale, zum Beispiel als Folge eines Hirninfarktes, hat, ist jedoch noch immer nicht vollständig entschlüsselt. Diese Studie soll versuchen, zum tieferen Verständnis dieses komplexen Systems beizutragen.

1.3 Akustisch evozierte Potentiale und lokale Feldpotentiale

Akustisch evozierte Potentiale (AEPs) haben in den letzten Jahrzehnten wertvolle Informationen geliefert, die es ermöglicht haben, unter Einbeziehung der Anatomie die Verschaltungen der Hörbahn und deren Funktion zu verstehen. Die Methode der evozierten Potentiale geht auf Marshall, Woolsey und Bard zurück, die sie ursprünglich am somatosensorischen Kortex anwandten (Marshall et al., 1937). Beim AEP wird durch einen akustischen Reiz, z.B. einen Klick, wiederholt eine neuronale Antwort generiert, die elektrophysiologisch abgeleitet und gemittelt wird. Aus 50 bis 200 Einzelableitungen wird ein gemittelter Datensatz berechnet. Während dabei jede einzelne Antwort so klein ist, dass sie in der kortikalen Hintergrundaktivität untergeht, summiert sich in der Mittelung die eigentliche Reizantwort auf, während sich Potentialschwankungen der generellen kortikalen Aktivität aufheben und in der Enddarstellung nicht mehr zu sehen sind. So entsteht eine charakteristische, reproduzierbare Wellenform.

Anhand des Ortes der Ableitung unterscheidet man AEPs des Hirnstamm von kortikalen AEPs (engl. *brainstem auditory evoked potential*, BAEP und *cortical auditory evoked potential*, CAEP). Das BAEP wurde von Jewett und Kollegen zunächst bei der Katze (Jewett, 1970), kurz darauf auch bei Mensch (Jewett und Williston, 1971) und Ratte (Plantz et al., 1974) beschrieben. Es wird mit oberflächlichen Elektroden abgeleitet, während über einen Lautsprecher akustische Reize präsentiert werden. Bei der Aufzeichnung handelt es sich um eine Fernfeld-Antwort, die in der Mittelung bei Ratten vier, beim Menschen fünf positive Wellen (I–IV bzw. V) aufweist (Pickles, 1988). Für diese Wellen werden neuronale Generatoren angenommen, die bei der Ratte im 8. Hirnnerv (*N. vestibulocochlearis*, Welle I), im *Nucleus cochlearis* (II) und in der oberen Olive (III) und ihrer Nachbarschaft (IV) liegen (Shaw, 1988). Dabei werden die ersten beiden Wellen ausschließlich von Quellen ipsilateral zum stimulierten Ohr generiert, die Wellen III und IV dagegen vermutlich bilateral, ipsilateral oder contralateral. Die zusätzliche Welle beim Menschen entsteht wahrscheinlich ebenfalls im 8. Hirnnerv, der im Vergleich zum *N. vestibulocochlearis* bei Nagern sehr viel länger ist (Pickles, 1988). Das BAEP wird heute routinemäßig in Form der Hirnstammaudiometrie (engl. *Brainstem evoked response audiometry*, BERA) im Hörscreening von Neugeborenen eingesetzt, da es – neben der Ableitung otoakustischer Emissionen (Hayes, 2003; Saurini et al., 2004) – eine sensitive, objektive und nicht-invasive Messmethode für die Früherkennung von Schwerhörigkeit und Taubheit

darstellt (Declau et al., 2005; Guilhoto et al., 2003; Widen und Keener, 2003). In dieser Arbeit wurden die Hörschwellen der untersuchten Ratten mit der BERA gemessen.

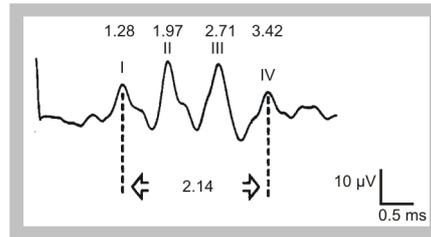


Abb. 1.5 BAEP-Wellen bei der Ratte. Die Wellen I-IV sind gekennzeichnet und ihre Latenz (in ms) zum Beginn des Reizes (Klick) ist angegeben. Die gestrichelte Linien zwischen den Wellen I – IV markieren die Hirnstamm-Transmissionszeit. Nach Shaw, 1988.

Weiterhin ist in dieser Studie das kortikale AEP (CAEP) von Relevanz. Im Unterschied zum BAEP registriert das CAEP nicht den Weg des Signals zur Hörrinde, sondern die kortikale Verarbeitung selbst. Da diese mit einer deutlich späteren Latenz einsetzt und länger andauert, arbeitet man mit niedrigeren Stimulationsraten als beim BAEP, um die Antwort nicht durch die gleichzeitige Prozessierung eines neuen Reizes zu überdecken (Shaw, 1988). Zur Ableitung des CAEP können Nahfeld-Antworten, sog. lokale Feldpotentiale (LFPs), direkt über dem den Reiz verarbeitenden auditorischen Feld aufgenommen werden. Bei diesem invasiven Verfahren gibt es verschiedene Möglichkeiten, die Hirnoberfläche zu erreichen. Durch Bohrlöcher können Elektroden in Kontakt mit dem Gehirn gebracht werden, wobei die Schädeldecke überwiegend intakt bleibt und die geeigneten Positionen anhand von Koordinaten aus einem stereotaktischen Atlas (für Ratten: Paxinos und Watson, 2007) aufgesucht werden, was sowohl akute als auch chronische Ableitungen erlaubt. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass die genaue Lokalisation der Elektroden aufgrund interindividueller Unterschiede der kortikalen funktionellen Organisation unsicher ist, was die Interpretation und den Vergleich der Ergebnisse zwischen Versuchstieren erschwert. Dieses Problem wird umgangen, wenn mit einer *Whole-Plate*-Trepanation eine größere Fläche des Gehirns zugänglich gemacht wird und somit LFPs unter Sicht abgeleitet werden können. Dies erlaubt eine genauere anatomische Positionsbestimmung (sowohl stereotaktisch als auch anhand von Gefäßstrukturen, Gyri und Sulci) und erleichtert die Klassifikation der freigelegten Kortexareale. Eine Reihe von Studien hat sich mit der Morphologie oberflächlicher Signale beschäftigt (Barth und Di, 1990; Shaw, 1988; Simpson und Knight, 1993; Takahashi et al., 2005). In dieser Arbeit wurden diese Forschungen

weitergeführt, indem aus den abgeleiteten LFPs Karten der auditorischen Felder in der Brown Norway Ratte erstellt wurden.

1.4 Kortikale Wellen

Während die Charakterisierung individueller auditorischer Felder anhand funktioneller Eigenschaften wie z.B. Tonotopie und Binauralität (s. S. 6 bzw. S. 8) weit fortgeschritten ist, bleibt unklar, wie genau die Felder miteinander und mit anderen kortikalen Strukturen interagieren. Da auf einen gleichartigen akustischen Reiz gleichartige neuronale Antworten folgen, ist davon auszugehen, dass im auditorischen Kortex stereotype zeitliche und örtliche Erregungsmuster existieren. Ein Beispiel für solche Muster der Erregungsausbreitung sind kortikale Wellen (engl. *propagating waves*), die aus aufeinander folgenden De- und Hyperpolarisationen von Neuronengruppen resultieren. Solche Wellen wurden bereits im visuellen (Benucci et al., 2007; Prechtl et al., 1997; Prechtl et al., 2000; Roland et al., 2006; Senseman und Robbins, 1999; Sharon und Grinvald, 2002; Xu et al., 2007), somatosensorischen (Derdikman et al., 2003; Petersen et al., 2003), motorischen (Rubino et al., 2006) und olfaktorischen (Delaney et al., 1994) System beschrieben.

Im auditorischen Kortex wurden *propagating waves* nachgewiesen, die sich vor allem innerhalb des Isofrequenz-Streifens bewegten (Bakin et al., 1996; Hess und Scheich, 1996; Song et al., 2006; Tsytsarev et al., 2004). Dieses Muster der Aktivität deckt sich mit dem histopathologischen Nachweis, dass thalamischen Afferenzen vor allem in Isofrequenz-Streifen enden (Imig und Reale, 1980b; McMullen et al., 2005; Velenovsky et al., 2003). Da allerdings thalamische Neurone auch außerhalb des Isofrequenzbereichs enden (Lee und Winer, 2008b; Lee und Winer, 2008c), bleibt fraglich, ob sich die als *propagating waves* deklarierten Aktivitätsmuster tatsächlich auf diese Zone beschränken. Zur Stimulation wurden bislang vor allem Sinusreize eingesetzt (Lee und Winer, 2008b; Lee und Winer, 2008c), um die cochleotopie Organisation des auditorischen Kortex aufzuzeigen. Ähnliche kortikale Aktivitätsmuster fanden sich jedoch auch bei peripherer elektrischer Stimulation mit Cochlea-Implantaten bei Katzen (Kral et al., 2009) sowie bei kortikaler Mikrostimulation in Meerschweinchen (Song et al., 2006), was einen kortikalen Generator der Wellen wahrscheinlich macht.

Um kortikale Wellen darzustellen bedarf es Methoden, die sowohl örtlich als auch zeitlich hochauflösend sind. Elektrophysiologische Ableitungen mit Mikroelektroden verfügen über eine sehr hohe zeitliche Auflösung, können aber nur einzelne Neurone oder kleine Zellgruppen abbilden. *Multielectrode-Arrays* stellen dafür einen Lösungsansatz dar (Barth und Di, 1990; Kim et al., 2006), sind aber dadurch limitiert, dass zwischen den Elektroden Sicherheitsabstände gewahrt werden müssen, um leitende Querbrücken zu vermeiden (Abstand zwischen den Elektroden eines Utah Electrode Arrays: 400 μm (Campbell et al., 1991)). Eine gute räumliche Auflösung bietet dagegen das *intrinsic optical imaging*, eine molekulare Bildgebung, die auf der Detektion von durch Gewebe dringendem Licht beruht (Fitzpatrick, 2000; Grinvald et al., 1999). Bei neuronaler Aktivierung verändern sich Eigenschaften des Hirngewebes, z. B. durch Änderung der Durchblutung und durch Ionenaustausch, was wiederum die Lichtdurchlässigkeit und -absorption verändert. Da die Prozesse jedoch einige Zeit brauchen, um sich dementsprechend auszuwirken, können die ersten Veränderungen im *intrinsic optical imaging* erst über 200 bis 300 ms poststimulus nachgewiesen werden (Fitzpatrick, 2000). Eine Weiterentwicklung des *intrinsic optical imaging* ist die molekulare Bildgebung mit *voltage-sensitive dyes*, die zusätzlich zur hohen räumlichen Auflösung des *intrinsic optical imaging* über eine bessere zeitliche Auflösung im Bereich von 30 bis 60 ms verfügt (Fitzpatrick, 2000). Dabei wird Hirngewebe mit speziellen Chemikalien eingefärbt, die neuronale Aktivität abbilden können, wenn sie durch Spannungsänderungen im neuronalen Gewebe angeregt werden. Nach anfänglichen Schwierigkeiten lässt sich diese Methode inzwischen auch *in vivo* anwenden, es bleiben aber Probleme wie Störsignale durch hämodynamische Prozesse und die Neurotoxizität vieler der verwendeten Farbstoffe (Fitzpatrick, 2000; Grinvald et al., 1999).

Da ein Großteil der bisher zur Erforschung dieses Phänomens durchgeführten Studien *intrinsic optical imaging* und *voltage-sensitive dyes* anwandten (Benucci et al., 2007; Delaney et al., 1994; Derdikman et al., 2003; Petersen et al., 2003; Pechtl et al., 1997; Roland et al., 2006; Sharon und Grinvald, 2002; Xu et al., 2007), bleibt zu klären, ob es sich bei kortikalen Wellen um ein tatsächlich neuronales Geschehen handelt, oder lediglich um ein Epiphänomen vaskulärer oder chemischer Prozesse. Von der Aktivitätsausbreitung, der Abfolge und dem Ausmaß der Aktivierung verschiedener Kortexareale könnte man dann auf zugrunde liegende neuronale Verschaltungen schließen. In der vorliegenden Studie wurden mit sequentiellen Mikroelektroden-

Ableitungen Kartierungen des auditorischen Kortex vorgenommen. Da bei sequentiellen Ableitungen im Vergleich zu *Multielectrode-Arrays* kleinere Abstände zwischen den Ableitpositionen gewahrt werden können, konnte hier die hohe zeitliche Auflösung der Elektrophysiologie erstmals mit einer hohen räumlichen Auflösung von bis zu 200 μm kombiniert werden. So konnten *propagating waves* im auditorischen Kortex der Ratte erstmals als Antwort auf akustische Klickreize elektrophysiologisch nachgewiesen werden.

1.5 Einflüsse von Anästhesie auf neuronale Antworten

Um elektrophysiologische Ableitungen am trepanierten Schädel durchführen zu können, sind die Immobilisierung und die Schmerzfreiheit des Versuchstieres unabdingbar, also eine Narkose obligat. Der Einsatz von Anästhetika bringt jedoch Veränderungen auf molekularer Ebene im Gehirn mit sich, der Zielort der Substanzen ist demnach identisch mit dem Ort der experimentellen Ableitung. Es ist daher wichtig, die genauen Einflüsse und Wirkmechanismen der verwendeten Anästhetika zu kennen, um von in Narkose vorgenommenen Messungen auf die Situation im Wachzustand schließen zu können. Wichtige praktische Eigenschaften, die ein Narkotikum aufweisen sollte, sind (1) gute Steuerbarkeit, (2) eine ausreichende Sicherheitsbreite und (3) die Reversibilität des Narkosezustands (Aktories et al., 2004). Diese Studie vergleicht die Auswirkungen der Anästhetika Isofluran, Distickstoffmonoxid (N_2O) und Ketamin auf neuronale Antworteeigenschaften des auditorischen Kortex und ihre Eignung für elektrophysiologische Untersuchungen.

Isofluran, ein vom Ether abgeleitetes, volatiles Anästhetikum, zeichnet sich durch seine gute Steuerbarkeit aus, da sich sowohl das Anfluten der Narkose wie auch ihre Ausleitung rasch vollziehen. Die bei Raumtemperatur flüssige Substanz wird mit Hilfe eines Verdampfers der Atemluft beigemischt. Isofluran wirkt atemdepressiv, was eine künstliche Beatmung erforderlich macht. Isofluran hat hypnotisierende und muskelrelaxierende Eigenschaften, wirkt aber kaum analgesierend (Aktories et al., 2004; Eger, 1981). Daher wird häufig eine kombinierte Narkose mit Distickstoffmonoxid (N_2O , Lachgas) durchgeführt, das wiederum für sich genommen ein schlechtes Anästhetikum ist, aber über analgetische Eigenschaften verfügt (Berkowitz et al., 1976; Berkowitz et al., 1977; Ohara et al., 1997; Wei et al., 2008). Die N_2O -Analgesie unterliegt jedoch einer rapiden Toleranzentwicklung und ist deshalb nur

von kurzer Dauer (Berkowitz et al., 1977; Berkowitz et al., 1979; Ohara et al., 1997; Vahle-Hinz et al., 2007) und nur bedingt zuverlässig (Vahle-Hinz et al., 2007). Der tatsächliche Nutzen von N₂O in der Anästhesie ist aus diesen Gründen umstritten.

Ketamin ist ein Injektionsnarkotikum, das aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts und seiner starken narkotisierenden und analgetischen Eigenschaften besonders im Notfallbereich sowie in der Pädiatrie zum Einsatz kommt. Es verfügt über keine intrinsische muskelrelaxierende Wirkung. Ketamin erzeugt einen Zustand von „dissoziativer Anästhesie“, bei dem Kortex und limbisches System vorübergehend voneinander getrennt werden (Miyasaka und Domino, 1968), die sensorischen Systeme aber intakt bleiben (Massopust, Jr. et al., 1972; Sparks et al., 1973).

1.6 Fragestellungen

In dieser Arbeit sollen stereotype zeitliche und örtliche Erregungsmuster in der kortikalen auditorischen Reizverarbeitung gesucht und aufgezeigt werden. Weiterhin werden die Einflüsse der Anästhetika Isofluran, Distickstoffmonoxid und Ketamin auf neuronale Aktivität im auditorischen Kortex untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit können die zukünftige Forschung voranbringen, indem sie das Auffinden und Abgrenzen unterschiedlicher auditorischer Felder in der Brown Norway Ratte und die Auswahl eines Anästhetikums für auditorische Studien in Ratten im Hinblick auf die mögliche Beeinflussung von Messergebnissen durch die verwendeten Substanzen erleichtern. Es ergeben sich hieraus drei zentrale Fragestellungen dieser experimentellen Studie.

1. Fragestellung: Organisation der auditorischen Felder der Brown Norway Ratte

Wie sind die auditorischen Felder der Brown Norway Ratte organisiert? Gibt es Anhaltspunkte, wie z. B. die Gefäßzeichnung auf der Hirnoberfläche, die das Auffinden der Felder erleichtern?

2. Fragestellung: Kortikale Aktivitätsmuster

Sind im auditorischen Kortex der Brown Norway Ratte stereotype zeitliche und örtliche Erregungsmuster im Sinne von *propagating waves* nachweisbar? Welche Komponenten beinhalten diese Muster? Bestehen morphologischen Korrelate zu *propagating waves* in Form von kortikalen Feldern, und wenn ja, gibt es eine hierarchische Anordnung dieser Felder?

3. Fragestellung: Einflüsse von Ketamin, Isofluran und Distickstoffmonoxid auf lokale Feldpotentiale

Unterscheiden sich epikortikal abgeleitete lokale Feldpotentiale (LFPs) und die aus ihnen berechneten *propagating waves* unter Isofluran-, Isofluran/Distickstoffmonoxid- und Ketamin-Narkose? Wie lassen sich diese Einflüsse erklären?

2. Methoden

2.1 Tiere

In diese Studie wurden 16 männliche Brown Norway Ratten (*Rattus norvegicus*) mit einem Gewicht zwischen 287 g und 373 g (mittleres Gewicht $321,6 \pm 23,7$ g) eingeschlossen. Die Ratten wurden in einem Tag-Nacht-Zyklus von 12 h/12 h gehalten und erhielten eine Ernährung mit Wasser und Futterpellets ad libitum. Die durchgeführten Experimente wurden von der Ethikkommission der Universität Hamburg genehmigt, außerdem liegt für die Autorin eine Ausnahmegenehmigung des Amtes für Gesundheit und Verbraucherschutz der Freien und Hansestadt Hamburg vor.

2.2 Narkose

Alle Ratten erhielten nach kurzer Inhalation mit Isofluran (Forene, Wirkstoff 1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl-difluoromethylether, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) in einer dafür konstruierten luftdichten Box (18x18x15,5 cm) eine Initialnarkose mit einer intraperitoneal verabreichten Rompun-Ketamin-Atropin-Lösung (RKA; Rompun 2 %, 8 mg/kg KG Xylazin, Bayer, Leverkusen, Deutschland; Ketamin 50 mg/kg KG, Graeb, Bern, Schweiz; Atropinsulfat 0,25 mg/kg KG, Braun, Melsungen, Deutschland). War der angestrebte Narkosezustand innerhalb von 15 min nicht erreicht, erfolgte eine intramuskuläre Nachdosierung von Ketamin (47,5 mg/kg KG).

Die Versuchstiere wurden auf drei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 (n=8) erhielt eine Narkose mit Isofluran (0,6-1,3 %, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) im Gemisch mit N₂O (33 %) und Sauerstoff (66 %). Gruppe 2 (n=4) wurde mit reinem Isofluran (0,2-1,5 %) in Sauerstoff anästhesiert. Alle Tiere der Gruppen 1 und 2 wurden durch eine Trachealkanüle (Eigenfabrikat) künstlich beatmet (Atempumpe: Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, USA). Tiere der Gruppe 3 (n=4) erhielten stündliche, intramuskuläre Injektionen von Ketamin (48.6-64 mg/kg, individuell an den Bedarf angepasst) im Wechsel mit RKA i.m. (je 25% der Dosis der Initialnarkose, d.h. 12,5 mg/kg Ketamin, 2 mg/kg Xylazine und 0,00625 mg/kg Atropin). Gruppe 3 wurde ebenfalls mit Trachealkanülen versorgt, um die Atemwege über die gesamte Versuchsdauer freizuhalten, die Tiere wurden jedoch nicht maschinell beatmet.

Zur Kontrolle der Narkosetiefe wurden vegetative Parameter (CO₂-Konzentration in der expirierten Luft, Atemfrequenz und Herzrate) beobachtet. Zusätzlich wurden die Reaktion auf Schmerzreize und eventuelle Spontanbewegungen beobachtet. Für die Testung der Reaktion auf Schmerzreize wurde mit einer Pinzette eine einzelne Zehe kräftig zusammen gedrückt, bei erhaltenem Schmerzempfinden zog die Ratte die Pfote zurück. Bei nicht ausreichender Narkosetiefe wurden Spontanbewegungen vor allem an den Vibrissen in Form des sogenannten „Whiskerns“ beobachtet. In diesen Fällen erfolgte eine Vertiefung der Narkose.

2.3 Experimenteller Aufbau und Ablauf

Die Tiere R58 bis R72 sowie R25E07, R30E07 und R01F07 (n=11) wurden in einer schallisolierten Kammer (Acoustair, Moerkapelle, Niederlanden) operiert und elektrophysiologisch abgeleitet. Die Ratten R47 bis R55 (n=6) wurden bei normalem Umgebungslärm im Labor operiert, hier wurden Teile der neurophysiologischen Ableitungen (Hörschwellenbestimmungen mittels BERA, s. 20) in einer schallisolierten Kammer (International Acoustics Company, Niederkrüchten, Deutschland) durchgeführt. Alle Ratten befanden sich während der Ableitungen in einem stereotaktischen Rahmen, über den mit Hilfe von Manipulatoren die Elektroden platziert wurden. Jedes Tier lag über die gesamte Versuchsdauer auf einer elektrischen Heizdecke (Otoconsult, Deutschland), welche die Körpertemperatur der Ratte über einen Feedback-Mechanismus (BC1 Blanket Control, AMP42 Unipolar DC Amplifier) auf 36,8°C hielt. Die Körpertemperatur wurde mit einer rektalen Thermometersonde überwacht.

Die Operation des Tieres begann in Rückenlage mit einer Tracheotomie und dem Einführen einer Trachealkanüle. Ratten der Isofluran- und Isofluran/N₂O-Gruppen wurden daraufhin an die zuvor getestete Atempumpe angeschlossen (Tiere R58 bis R01F07: Inspira advanced safety ventilator, Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, USA; Tiere R47 bis R55: Harvard Rodent Ventilator Model 683, Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, USA). Ratten in Ketamin-Narkose atmeten selbstständig und aus eigenem Antrieb durch die Kanüle. Bei allen Ratten wurde am Trachealtubus über einen dünnen Schlauch expirierte Luft für die Bestimmung der CO₂-Konzentration abgezogen und in die Messkammer eines Kapnometers (Datex Normocap CO₂&O₂ Monitor, Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland;

regelmäßige Kalibrierung mit Quick Cal Kalibriergas (CO₂ 5%), Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland) gesaugt. Bei den spontan atmenden Ratten der Ketamin-Gruppe waren mittlere CO₂-Konzentration von 5 % zu beobachten, bei beatmeten Ratten beider Isofluran-Gruppen wurde angestrebt, die maximale CO₂-Konzentration über Veränderung von Pumpenhub (Atemzugvolumen) und Atemfrequenz unter 4,0 % zu halten, um den Antemantrieb zu reduzieren. Die Beatmungsparameter wurden individuell auf die end-expiratorische CO₂-Konzentration abgestimmt und daher auch während des Versuches mehrfach adjustiert. Für eine 320 g schwere Ratte können ein Atemzugvolumen von 3-4 ml und eine Atemfrequenz von 40-55/min als Richtwerte gelten. Bei Abweichungen der gemessenen CO₂-Konzentration vom erwünschten Wert wurden zunächst Veränderungen der Beatmungsparameter vorgenommen, später gegebenenfalls die Narkose angepasst. Als weitere physiologische Variable wurde bei einigen Tieren auch pulsoximetrisch die Sauerstoffsättigung des peripheren Blutes bestimmt (S-10V Handheld Puls Oximeter for Veterinary Use, Solaris Medical Technology, Inc., San Francisco, California, USA), die stets im Normbereich zwischen 95 % und 99 % lag.

Anschließend wurden Silberdrähte (Ag/AgCl, 200 und 250 µm Durchmesser, Impedanz ca. 5 kOhm) als Elektroden zur Ableitung des Elektrokardiogramms (EKG) subkutan an den Vorderpfoten angebracht, eine Erdung befand sich subkutan an einer Hinterpfote. Das Signal wurde über einen Verstärker (WDA2 V1.0 Differential Amplifier) weiterverarbeitet und über einen EKG-Monitor (ECG2, 0-999 bpm) abgelesen.

Über einen Venenkatheter (Polyethylen, Länge 33,5 cm, 0,58 – 0,97 mm Durchmesser, dispomedica, Hamburg, Deutschland) in der *V. iliaca communis* (Abb. 2.1) wurde eine Ringer-Glucose-Lösung (5 mmol, 1 ml/h; Glucose 40 %, Braun, Melsungen, Deutschland, in Ringer-Lösung, Delta-Pharma, Boehringer Ingelheim, Deutschland) verabreicht, um den Flüssigkeits- und Energiehaushalt der Ratte aufrecht zu erhalten.

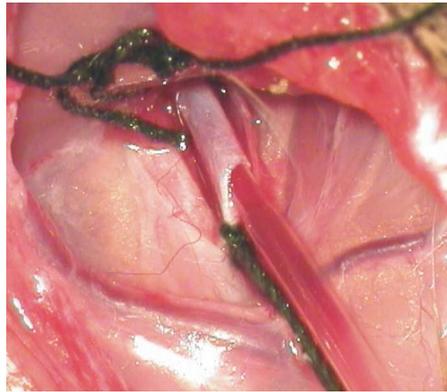


Abb. 2.1 In die *V. iliaca communis* eingeführter Katheter. Die Fäden dienen zur Fixierung des Polyethylen-Schlauches.

Das Tier wurde nun in Bauchlage gebracht und mithilfe eines Schnauzenhalters im stereotaktischen Rahmen fixiert, wobei die Ohren frei blieben. Fell, Haut und Bindegewebe wurden von einer Inzision über der Scheitellinie ausgehend über dem dorsalen, flachen Anteil der Kalotte sowie an der rechten Seite des Schädels bis zum *Os jugulare* entfernt. Für die Trepanation und die späteren Ableitungen wurde der Kopf des Tieres um 30° gedreht; das Trepanationsareal erstreckte sich über 7 mm in rostro-caudaler (-1 mm bis -8 mm hinter *Bregma*) und über 4 mm in dorso-ventraler Linie (ausgehend 1 mm unterhalb der *Crista frontalis*). Der Schädel wurde mit einem Bohrer (Typ SM78/4F, Nr. A722968, Schick Dentalgeräte, Schemmerhofen, Deutschland; Bohrköpfe aus Kohlenstoffstahl, Durchmesser 0,7, 0,9 und 1,4 mm, Hager & Meisinger GmbH, Neuss, Deutschland) unter mikroskopischer Kontrolle und Kühlung mit Ringerlösung vorsichtig eröffnet. War der Knochen an allen Seiten gelöst, wurde die Knochenplatte mit zwei Pinzetten unter Erhalt der *Dura mater* abgehoben. Die harte Hirnhaut wurde anschließend mit feinen Haken (Fine Science Tools, Heidelberg, Deutschland) entfernt. Das Gehirn wurde im Verlauf des Versuches wiederholt mit Ringerlösung (Delta-Pharma, Boehringer Ingelheim, Deutschland) befeuchtet. Zu Dokumentationszwecken wurde die Kortexoberfläche mit einer an das Mikroskop angeschlossenen CCD-Kamera fotografiert (Kamera Panasonic GP-KS162HDE, 2Z0429, Panasonic, Secausus, New Jersey, USA; MovieBox Deluxe mit der Software Pinnacle Studio Plus Version 9.3.0, Pinnacle Systems Inc., Mountain View, California, USA).

Nach erfolgten Ableitungen wurden die Ratten in tiefer Anästhesie mit 0,7 ml intravenös verabreichtem T61 (Wirkstoffe Embutramid, Mebezoniumjodid und TetracPANhydrochlorid; Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) unter Kontrolle der Vitalparameter euthanisiert.

2.4 Messungen

2.4.1 Bestimmung der Hörschwellen

Zur Bestimmung der Hörschwelle eines jeden Tieres wurde die *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) verwendet. Die geringste Lautstärke bzw. Dämpfung eines Klicks, von der die typischen Wellen (vergleiche Abb. 1.5 und Shaw, 1988) im BAEP hervorgerufen wurden, wurde als Schwelle festgesetzt. Anhand dieser Schwelle wurde die Lautstärke (bzw. der Grad der Dämpfung) für die späteren Ableitungen mit Einzelelektroden festgelegt. Die BERA kam in diesem Versuchsaufbau zweimal zum Einsatz, jeweils vor und nach der Trepanation, um eventuell durch die Operation entstandene Hörschäden auszuschließen. In Fällen, in denen die Ableitungen mit Mikroelektroden keine, unerwartet kleine oder inkonstante Antworten lieferten, wurde die Audiometrie kurz vor Versuchsende wiederholt, um einen möglichen Hörschwellenabfall zu dokumentieren und zu quantifizieren.

Die auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale wurden mithilfe einer subkutan retroaurikulär eingebrachten Silberdrahtelektrode gemessen. Dazu wurden über einen ca. 2 mm vor der Ohrmuschel positionierten Lautsprecher (DT48, 5 Ω , Beyer/beyerdynamics, Heilbronn, Deutschland) Klickreize (Kondensationsklick, Dauer 50 μ s) unterschiedlicher Lautstärke präsentiert (100 Wiederholungen, Interstimulus-Zeit 33 ms) und die aufgezeichneten Antworten (Filter 500 Hz – 5 kHz, Verstärkung 500000 x, Verstärker F1 Otoconsult, Deutschland) gemittelt. Nur Tiere mit normalem Hörvermögen (BERA-Schwelle < 40 dB SPL) wurden in diese Studie eingeschlossen.

2.4.2 Ableitung lokaler Feldpotentiale mit Mikroelektroden

Für die genaue Kartierung des auditorischen Feldes wurden Mikroelektroden aus Wolfram verwendet (Durchmesser 0,127 mm, Impedanz 1 M Ω bei 1 kHz, World Precision Instruments Inc., Sarasota, Florida, USA). Zur Stabilisierung und einfacheren Handhabung wurde die Elektrode in eine ausgezogene Glaskapillare eingebracht und in dieser mit Hilfe des Mikromanipulators (Precision Micromanipulator (3+1)-axis (430005-M/P), TSE-Systems, Bad Homburg, Deutschland) auf einem stereotaktischen Rahmen bewegt. Unter mikroskopischer Kontrolle wurde die Elektrode epikortikal platziert, die Positionen der Elektroden wurden anhand ihrer stereotaktischen Koordinaten dokumentiert und auf einer Fotografie des Gehirns eingezeichnet.

Die Elektrode wurde an ein mit einem PC verbundenes Neuralynx-Aufnahmesystem angeschlossen (Neuralynx Inc., Tucson, Arizona, USA). Die Signale wurden gefiltert (10 Hz bis 10 kHz), verstärkt (40 - 80 dB) und über 400 ms (100 ms pre-, 300 ms poststimulus) mit Matlab (Version 7.1.0.246 (R14) und 7.2.0.232 (R2006a), The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) aufgenommen.

Die akustische Stimulation mit 50 Wiederholungen eines Kondensationsklicks (Dauer 50 μ s) mit einer Intensität von 40 dB über der Hörschwelle wurde mit Hilfe von Matlab-Anwendungen (Prof. A. Kral, Hamburg; Matlab: Version 7.1.0.246 (R14) oder 7.2.0.232 (R2006a), The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) gesteuert. Die Datenaufzeichnung erfolgte ebenfalls mit Matlab, dabei wurden die mit Neuralynx aufgenommenen Daten in ein Matlab-Format übertragen und so der späteren Analyse zugänglich gemacht.

2.5 Datenauswertung

2.5.1 BERAs

Die Bestimmung der Hörschwellen diente in erster Linie zur Planung des weiteren Versuches, da anhand der ermittelten Hörschwellen die Stimulationsintensität für Mikroelektrodenableitungen festgelegt wurde. Die Analyse der BERA-Ergebnisse umfasste einen statistischen Vergleich (Studentscher t-Test) zwischen den Versuchsgruppen und innerhalb der Gruppen zwischen den Messungen vor und nach Trepanation sowie die Darstellung der typischen Wellenform der BAEPs.

2.5.2 Kartierung mit Mikroelektroden

Die aufgezeichneten lokalen Feldpotentiale (LFPs) wurden mit Hilfe eines Matlab-Programms von Prof. A. Kral anhand ihrer stereotaktischen Koordinaten graphisch aufbereitet. 6000 Datenpunkte, die an jeder Elektrodenposition aufgenommen wurden, wurden in der Dimension der Amplitude farblich kodiert. Stellte man so alle LFPs an ihren Positionen zum gleichen Zeitpunkt dar, erhielt man eine Karte, in der Felder ähnlichen Antwortverhaltens abgegrenzt werden konnten. Wurden nun alle Datenpunkte der gesamten Aufnahmezeit von 300 ms aller Positionen in chronologischer Abfolge auf diese Weise abgebildet, resultierte eine Filmsequenz, die die neuronale Erregungsausbreitung nach dem Reizereignis erkennen ließ. Die Projektion solcher

Karten auf Abbildungen der Kortex-Oberfläche ermöglichte es, eventuelle Verbindungen zwischen Gefäßstruktur und Funktion aufzuzeigen, die das Auffinden der auditorischen Felder in zukünftigen Versuchen erleichtern könnten.

Anhand der charakteristischen Form der LFPs und mithilfe der Ergebnisse früherer Studien (Kalatsky et al., 2005; Polley et al., 2007; Read et al., 2002; Sally und Kelly, 1988) ließen sich die in dieser Studie identifizierten Kortex-Areale, cPA und rPA, den auditorischen Feldern A1 und AAF zuordnen. Um die Felder näher zu beschreiben, wurden pro Feld und Tier jeweils die 9 Positionen mit den größten Antwortamplituden aus einem Feld von 1x1 mm ausgewählt. Die so erhobenen Daten fanden in statistischen Vergleichen wie dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test und der Gesamtmittelwertberechnung (engl. *grand mean averages*, GMA) Verwendung. Für die Berechnung von signifikanten Unterschieden zwischen den GMAs der Stichproben (AI gegen AAF bzw. Narkoseformen gegeneinander) wurden die LFP-Daten mit der *false detection rate* (fdr) untersucht und anhand der von Benjamini und Hochberg publizierten Prozedur im gleitenden Fenster von 2 ms korrigiert (Benjamini und Hochberg, 1995).

Um die zeitliche Entwicklung der kortikalen Aktivierung ungeachtet der Amplituden der LFPs aufzudecken, wurde jedes LFP auf seine maximale Amplitude normiert. Dadurch konnten Positionen mit ähnlicher Latenz und Wellenform trotz starker Amplitudendifferenzen verglichen werden und somit Aussagen über gleichzeitige Aktivierung und Deaktivierung von Neuronengruppen an unterschiedlichen Elektroden-Positionen getroffen werden. Allerdings wurde das „Rauschen“, das in nicht auf den Reiz antwortenden Arealen aufgenommen wurde, in dieser Darstellung stark hervorgehoben, was die Beurteilung der tatsächlichen, stimulusbezogenen Erregungsmuster in diesen Bereichen erschwerte.

Die Latenz des Beginns der Reizantwort (engl. *onset latency*) und die Latenz, mit der maximale Amplituden auftraten (*peak latency*), wurden für jedes LFP der Karte mit einer MatLab-Routine ermittelt. Dabei war die *onset latency* als diejenige Latenz definiert, zu der die Amplitude der Reizantwort zum ersten Mal den Mittelwert plus vierfache Standardabweichung des absoluten Signalwertes vor Eintritt der Antwort (Ruhewert) signifikant ($p < 0,001$) überschritt. Die Ergebnisse der Analyse wurden entsprechend den Aktivierungskarten entlang der x-y-Achsen aufgetragen, Amplituden

wurden durch Berge und Täler entlang der z-Achse abgebildet, Latenzen wurden farblich kodiert.

In den Filmsequenzen normierter Karten ließen sich die Wellenbewegungen der kortikalen Erregungsausbreitung verfolgen. Um diese *propagating waves* zu objektivieren, wurde für die Karte jedes Zeitpunktes ihr Schwerpunkt (*centre of gravity*, COG), also der Punkt, an dem sich das Gewicht (in diesem Fall die Amplituden) eines Objektes (hier: die Karte) durchschnittlich konzentriert (siehe Formel in Eq. 2.1), berechnet. COG wurde zu jedem Zeitpunkt t bestimmt, dabei wurde in der COG-Funktion das Gewicht an jedem Koordinatenpunkt $[x, y]$ durch die Amplitude des LFPs an der entsprechenden Position ersetzt. $LFP(t)_j$ steht für das aufgenommene LFP-Signal an der Position j zum Zeitpunkt t , dabei sind x_j und y_j die Koordinaten der Position j .

$$\begin{aligned} COG(t)_x &= \frac{\sum_j x_j \cdot LFP(t)_j}{\sum_j LFP(t)_j} \\ COG(t)_y &= \frac{\sum_j y_j \cdot LFP(t)_j}{\sum_j LFP(t)_j} \end{aligned} \quad (Eq.1)$$

Indem die räumliche Verlagerung (Translation) dieses Schwerpunktes über die Zeit verfolgt wurde, konnte die Geschwindigkeit der führenden Wellenfront ermittelt werden. Dafür wurde die Summe der vom Schwerpunkt COG zurückgelegten Strecken über einem gleitenden Fenster von 5 ms berechnet und die Geschwindigkeit der Bewegung in $\mu\text{m}/\text{ms}$ angegeben. Während der ersten 6 ms war die berechnete Position des Kartenschwerpunktes von spontaner Aktivität geprägt, dann erfolgte ein abrupter Sprung zu einer Ausgangsposition nahe dem Zentrum von A1. Da der hieraus resultierende Geschwindigkeits-Peak eine Begleiterscheinung der Berechnung darstellt, wurden die ersten 6 ms des Ergebnisses nicht verwertet.

Durch das „Nachzeichnen“ der Bewegung des COG in sogenannten Trajektorien zeigten sich auch im Mittelwert der Karten, als der das COG angesehen werden kann, die Wellenbewegungen, die optisch aus den Filmsequenzen normierter Karten entnommen wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Physiologische Parameter

Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei $279 \pm 20,5$ Schlägen/min (engl. *beats per minute*, bpm) unter Narkose mit Isofluran und N_2O , bei $247 \pm 28,5$ bpm unter reiner Isoflurannarkose und bei $220,3 \pm 9,4$ bpm in mit Ketamin anästhesierten Tieren.

3.2 Hörschwellen

Die mit Hilfe der BERA zu Versuchsbeginn ermittelten Hörschwellen betragen im Mittel $36,5 \pm 5,06$ dB SPL für Tiere unter Isofluran/ N_2O -Narkose, $30,87 \pm 2,42$ dB SPL bei Tieren mit reiner Isofluran-Betäubung und $32,5 \pm 6,73$ dB SPL bei den Tieren, die Ketamin erhielten. Zwischen den Versuchsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede (Studentscher t-Test, zwei Stichproben, heteroskedastisch, ungleiche Varianz, Signifikanzniveau $p < 0,01$).

Die nach der Trepanation erneut durchgeführten Messungen ergaben mittlere Hörschwellen von $34,62 \pm 3,48$ dB SPL (Isofluran/ N_2O), $35,87 \pm 2,42$ dB SPL (Isofluran) und $32 \pm 5,57$ dB SPL (Ketamin). Es zeigten sich in keiner Gruppe signifikante Unterschiede zwischen den Messungen vor und nach der Schädelöffnung (Signifikanzniveau $p < 0,01$; Studentscher t-Test, zwei Stichproben, heteroskedastisch, ungleiche Varianz).

Die Form der BAEP-Wellen entsprach den in der Literatur beschriebenen Wellen (vgl. Abb. 1.5). Abb. 3.1.1 gibt Beispiele für BERA-Kurven für drei Tiere der unterschiedlichen Narkosegruppen.

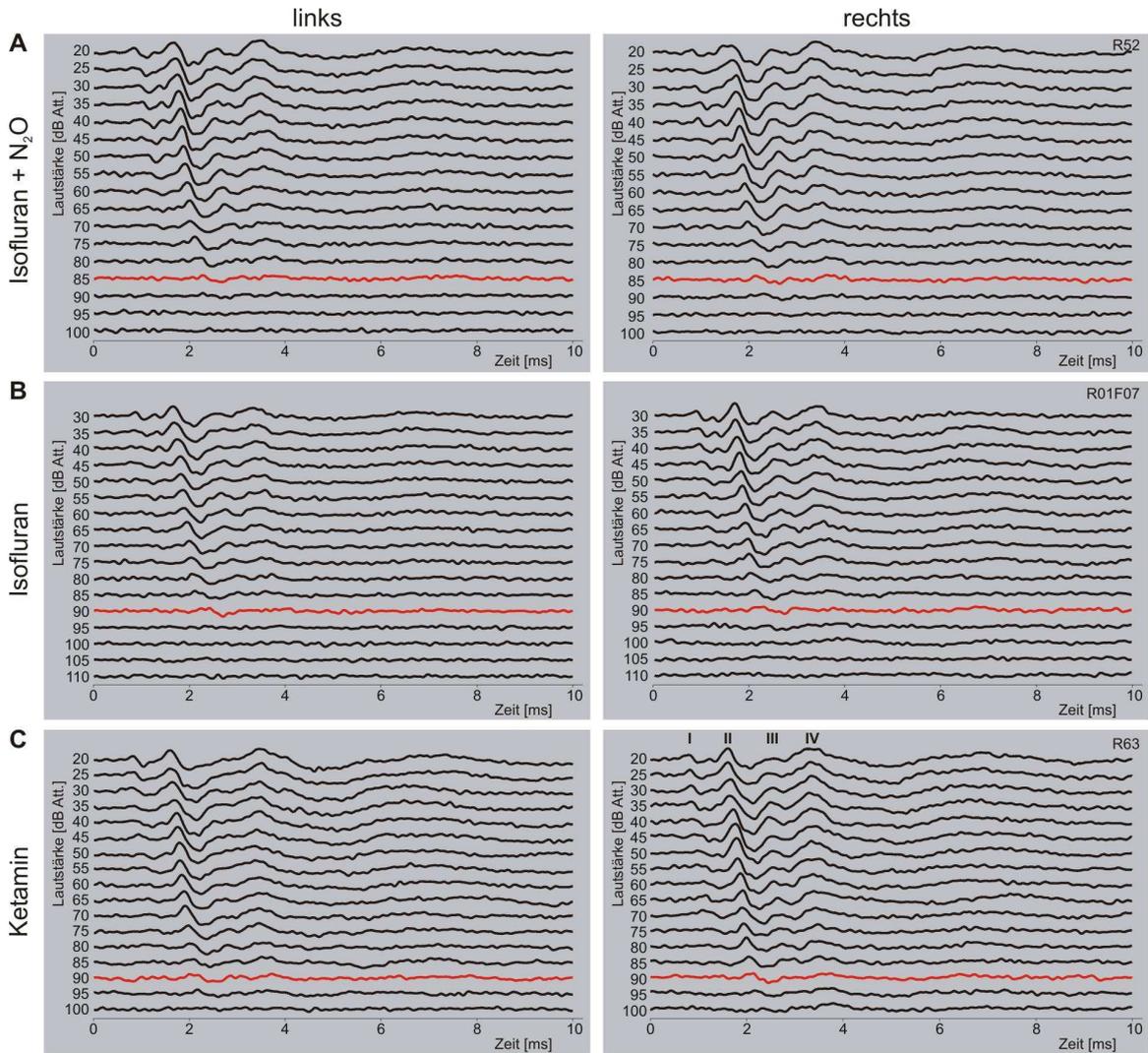


Abb. 3.2.1 BERA bei drei Tieren aus unterschiedlichen Narkosegruppen. A: Isofluran mit N_2O , B: reines Isofluran, C: Ketamin. Die als Schwelle festgelegte Lautstärke (Dämpfung) ist rot markiert. Ziffern I – IV in C, rechte Spalte bezeichnen die BAEP-Wellen (vgl. Abb. 1.5 und Shaw, 1988).

3.3 Kortikale Gefäßzeichnung

Die im Trepanationsareal vorhandene Gefäßzeichnung besaß eine Reihe von Charakteristika, die nahezu in jeder hier untersuchten Ratte anzutreffen war (Abb. 3.3.1). So waren stets zwei in ventro-dorsaler Richtung (auf der Fotografie: senkrecht) verlaufende, dicke Gefäße zu sehen, die in etwa 3,5 mm Abstand voneinander verliefen und von dunkelroter Farbe waren, also am ehesten venöses Blut führten; beide verzweigten sich im mittleren bis oberen Drittel des Areals flussdeltaartig. Sie sind in der Vergangenheit als Äste der Vena cerebialis inferior beschrieben worden (Horikawa et al., 1988) und werden im Folgenden als rDV und cDV bezeichnet. Weiterhin war ein Gefäß von rostro-kaudalem Verlauf aufzufinden, welches die oben beschriebenen Gefäßbäume überkreuzte. Es verlief zumeist oberhalb der Aufzweigungen der beiden

beschriebenen Gefäßstämme und war von hellroter Farbe, führte also vermutlich arterielles Blut. Das Gefäß wies eine Gabelung von variabler Lage auf, aus der zwei nach kaudal ziehende Gefäßäste hervorgingen. Das Gefäß entspricht mit großer Wahrscheinlichkeit der von Horikawa et al., 1988 und Polley et al., 2007 beschriebenen *middle cerebral artery* (mca) und wird daher im Folgenden so benannt.

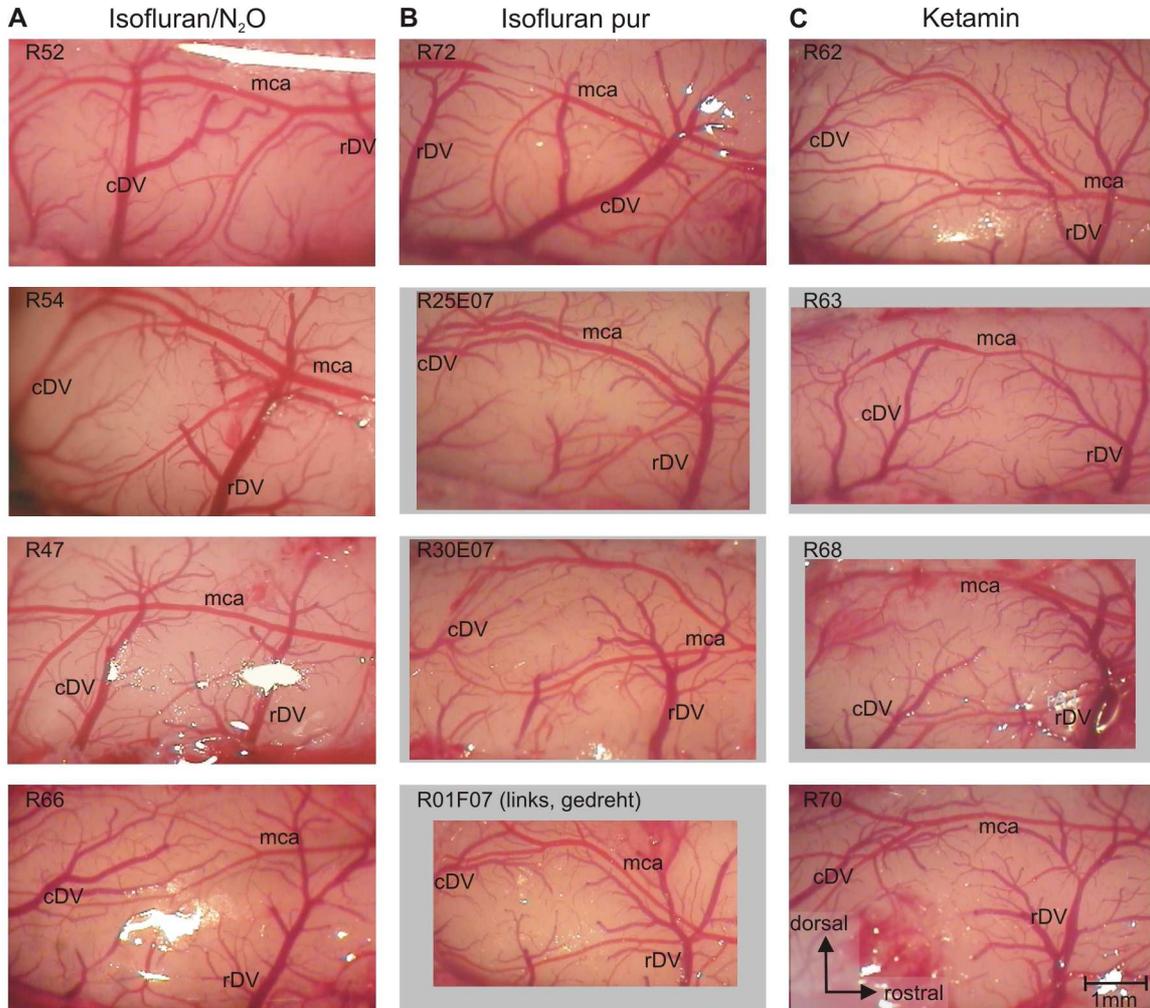


Abb. 3.3.1 Fotografien der Gehirnoberfläche von Tieren der Isofluran/N₂O-Gruppe (A), der Isofluran-Gruppe (B) sowie der Ketamin-Gruppe (C). cPA und rPA bezeichnen die ungefähre Lage der auditorischen Felder cPA und rPA. Beachte, dass R01F07 in (B) eine Abbildung der linken Hemisphäre ist, die zum besseren Vergleich mit den anderen Tieren gespiegelt wurde.

3.4 Elektrophysiologische Ableitungen mit Mikroelektroden

3.4.1 Auditorische Felder

Zwei kortikale Felder mit großen Antworten bei kurzen Latenzen konnten ausgemacht werden, eines im kaudalen und eines im rostralen Anteil der Trepanation. Anhand bisheriger Publikationen zum auditorischen Kortex der Ratte (Kalatsky et al., 2005;

Polley et al., 2007; Read et al., 2002; Sally und Kelly, 1988) waren diese Areale den Feldern A1 und AAF zuzuordnen. Da jedoch keine Abstimmkurven zur CF-Bestimmung in den Feldern abgeleitet wurden, konnte die Identität der Felder nicht restlos geklärt werden, daher sollen im Folgenden die Bezeichnungen cPA und rPA verwendet werden. Die Lokalisation dieser Felder wies zwischen den Tieren eine gewisse Variabilität auf, orientierte sich aber an den großen Gefäßstrukturen. Präzise stereotaktische Koordinaten zum Auffinden der Felder ließen sich jedoch nicht ermitteln.

rPA wies einen engen örtlichen Bezug zum rostral gelegenen, ventro-dorsal verlaufenden Gefäßstamm auf, überwiegend lag das Areal kaudal von diesem (bei 13 von 16 Tieren). Das rostrale Feld (rPA) lag 1-3 mm rostral vom kaudalen Feld (cPA) und ca. 0,5 bis 2 mm weiter ventral als cPA. Es schien keine einheitliche Form des Feldumrisses zu bestehen (Abb. 3.4.2).

cPA war in seiner Lokalisation variabler als rPA. Es lag grundsätzlich weiter kaudal und dorsal als rPA und war oftmals in dorso-ventraler Achse oval bis länglich geformt. cPA lag in engem anatomischen Bezug zu dem rostro-kaudal verlaufenden, arteriellen Gefäß. Häufig grenzte der obere Rand des Feldes an das Gefäß (in 7 von 16 Tieren), mitunter bestand aber auch ein Abstand von bis zu 2 mm zwischen Feld und Arterie (bei 4 von 16 Tieren); selten befand sich das Feld als ganzes dorsal der Arterie (in 2 von 16 Tieren). Nach kaudal wurde cPA häufig durch den kaudalen senkrechten Gefäßstamm begrenzt, der nur in wenigen Fällen (in 3 von 16 Tieren) von dem Feld um mehr als 0,5 mm überschritten wurde (Abb. 3.4.1).

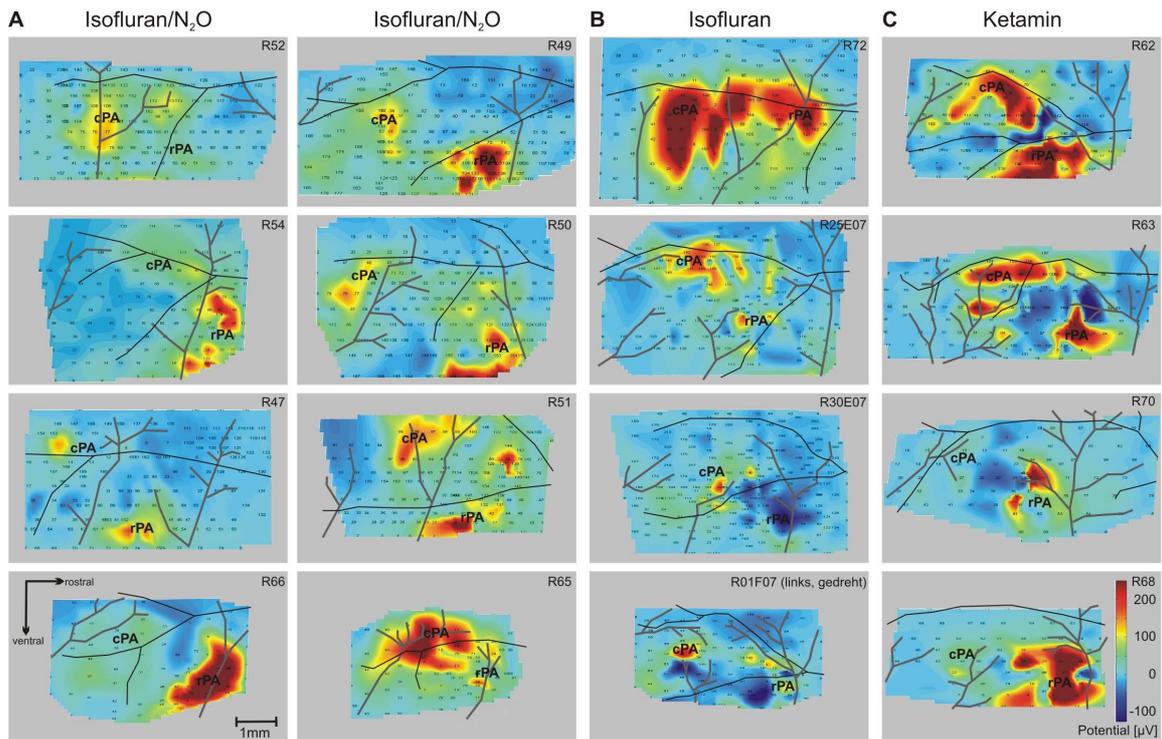


Abb. 3.4.1 Karten der Erregungsausbreitung bei 18 ms poststimulus. Die Zahlen/Punkte geben die Elektrodenpositionen an, Amplituden sind farblich kodiert, Linien markieren die in Abb. 3.3.1 gezeigten Gefäße.

3.4.2 Form und Werte der LFPs in A1 und AAF unter verschiedenen Narkotika

Die auditorisch evozierten Potentiale wiesen die Charakteristika des primären auditorischen Kortex auf, an unterschiedlichen Positionen unterschieden sich die Potentiale jedoch in den Amplituden der einzelnen Wellen, in ihren Latenzen und dem Größenverhältnis der Wellen zueinander. Die Peaks der LFPs wurden anhand ihrer Polarität in positive (P) und negative (N) Wellen unterteilt und anhand ihrer Latenz mit a-b (< 100 ms) und 1-3 (≥ 100 ms) bezeichnet. In dieser Studie wurden lediglich die Wellen Pa, Nb und P1 analysiert, da die anderen Komponenten nicht reproduzierbar beobachtet werden konnten oder durch Hintergrundaktivität überschattet wurden.

Mithilfe der Normierung der einzelnen Feldpotentiale auf den maximalen Wert jedes Potentials konnten die LFPs klassifiziert werden, wie Abb. 3.4.2 anhand eines Tieres beispielhaft zeigt. Diese Wellenformen zeigten eine Verteilung, die annähernd mit den identifizierten auditorischen Feldern übereinstimmte. So waren in cAI und rAI gleichmäßig geformte Wellenkomplexe („klassik“, Kreuze in Abb. 3.4.2) zu beobachten, die im kaudalen Feld in breitere LFPs („breit“, waagerechte Striche in Abb. 3.4.2; längere Latenz) und im rostralen Feld in scharfe und steile LFPs („gerade“, senkrechte Striche in Abb. 3.4.2) übergingen. Zwischen den Feldern cAI und rAI traten

meist LFPs mit ausgeprägten negativen Wellen („stark negativ“, Pfeil nach unten in Abb. 3.4.2) sowie triphasische LFPs („triphasisch“, Spiralen in Abb. 3.4.2) auf. Negative Antworten fanden sich auch in kaudal-dorsalen sowie in rostral-dorsalen Anteilen der Trepanation. Am kaudalen Rand des Feldes cAI fanden sich in einigen Tieren besonders breite LFPs („sehr breit“, Quadrate in Abb. 3.4.2). Die Verteilung der vorgestellten LFP-Typen unterlag großer Variabilität zwischen allen Tieren (Abb. 3.4.3), daher konnten Einflüsse der einzelnen Narkoseformen nicht zuverlässig beobachtet werden.

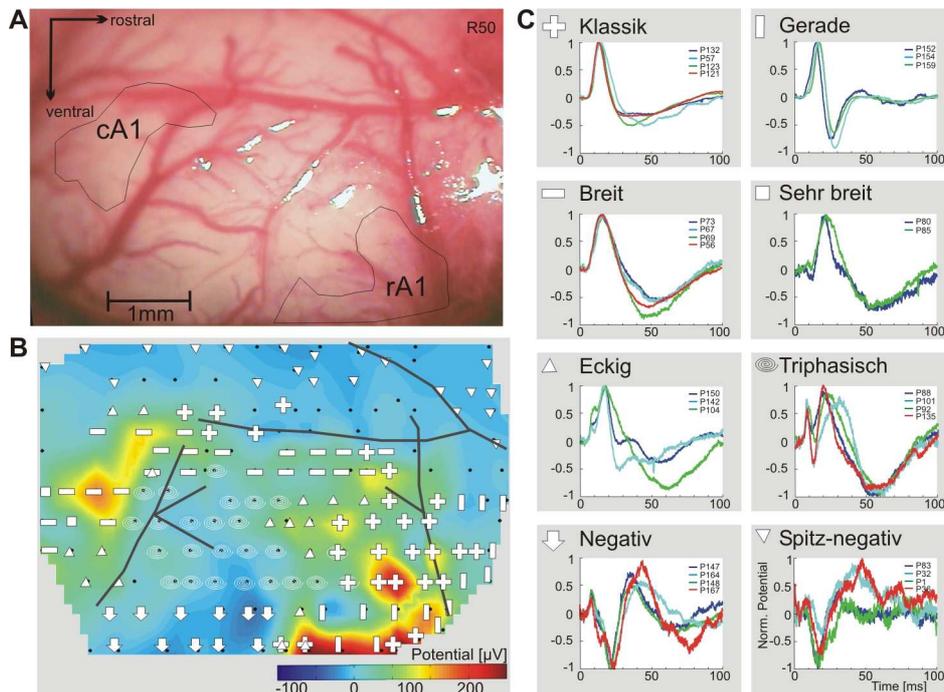


Abb. 3.4.2 Klassifikation normierter LFPs in einem mit Isofluran und N₂O anästhetisierten Tier. A: Fotografie der Kortexoberfläche; die Konturen der Felder cPA und rPA sind eingezeichnet. B: Karte der absoluten Amplituden der LFPs (farbkodiert) zum Zeitpunkt 18 ms poststimulus. Die Linien deuten die in A gezeigten Gefäße an, die Symbole verweisen auf die in C beschriebene Einteilung der LFPs. C: 8 Klassen normierter LFP-Signale.

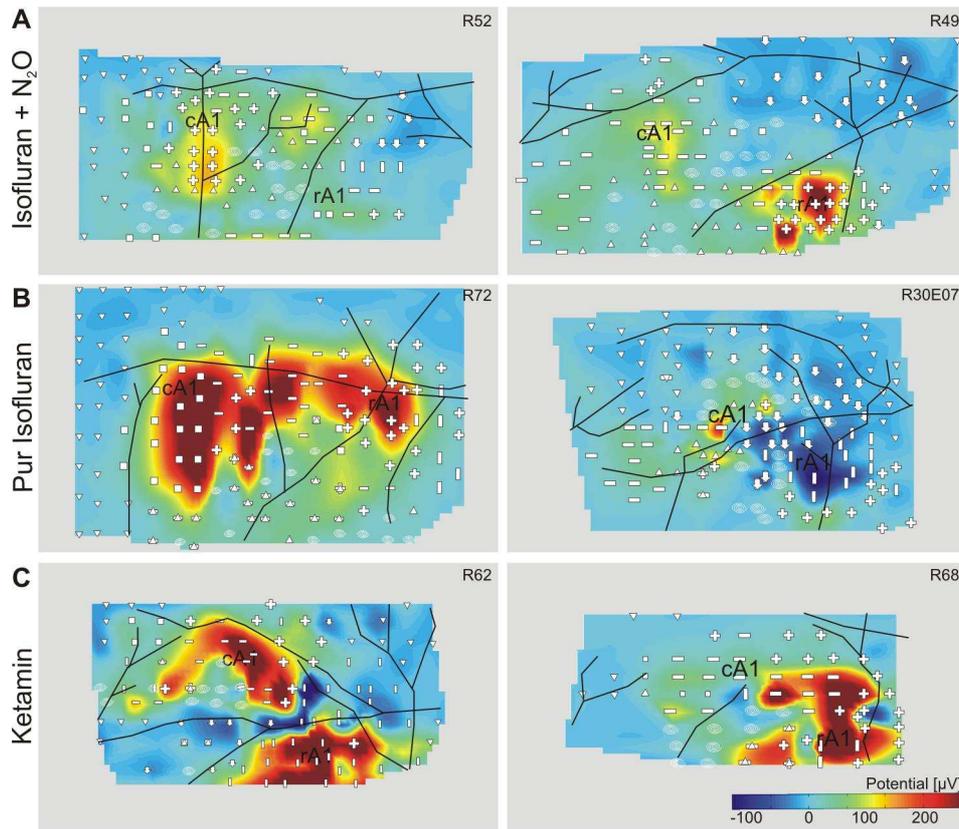


Abb. 3.4.3 Klassifikation normierter LFPs in unterschiedlichen Narkosezuständen. A: Isofluran/N₂O, B: Reines Isofluran, C: Ketamin. Symbole zeigen die Verteilung verschiedener LFP-Formen auf Karten der absoluten Amplituden zum Zeitpunkt 18 ms poststimulus. Die Symbole entsprechen denen in Abb. 3.4.2 B und C, Linien markieren den Verlauf von Blutgefäßen.

In allen drei Gruppen waren die Latenzen aller Wellen in rPA kürzer als in cPA (Tab. 3.4.1); diese Unterschiede waren sowohl mit Isofluran/N₂O als auch mit reinem Isofluran signifikant ($p < 0,001$), nicht aber in der Ketamin-Gruppe ($p = 0,357$). Die Unterschiede der Latenz in Nb ($p < 0,001$) und P1 ($p < 0,001$ mit reinen Isofluran und Ketamin, $p = 0,009$ mit Isofluran/N₂O) waren in allen Gruppen signifikant. GMAs zeigen graphisch die Unterschiede zwischen den Feldern (Abb. 3.4.5). Aus der Normierung auf die maximale vorkommende Amplitude in jedem Tier ist ersichtlich, dass nicht nur die Unterschiede in den Amplituden, sondern auch in den Latenzen signifikant sind (Abb. 3.4.4, rechts).

cPA	P _a		N _b		P1	
	Latenz [ms]	Amplitude [μ V]	Latenz [ms]	Amplitude [μ V]	Latenz [ms]	Amplitude [μ V]
Iso/N ₂ O	19,43 ± 5,15	95,19 ± 67,13	51,57 ± 11,43	-61,53 ± 34,42	109,68 ± 15,88	15,22 ± 12,84
Isofluran	17,24 ± 2,23	167,40 ± 122,00	47,24 ± 7,41	-118,61 ± 98,24	100,15 ± 11,32	34,77 ± 29,11
Ketamin	15,53 ± 2,86	152,06 ± 157,26	40,48 ± 11,38	-110,01 ± 105,42	85,39 ± 23,03	30,81 ± 33,60

rPA	P _a		N _b		P1	
	Latenz [ms]	Amplitude [μ V]	Latenz [ms]	Amplitude [μ V]	Latenz [ms]	Amplitude [μ V]
Iso/N ₂ O	16,15 ± 2,56	176,70 ± 114,31	40,35 ± 13,06	-93,23 ± 52,75	99,15 ± 19,58	19,17 ± 14,48
Isofluran	14,67 ± 1,85	141,97 ± 81,88	33,10 ± 8,72	-84,74 ± 52,81	71,56 ± 24,22	10,82 ± 19,42
Ketamin	14,84 ± 2,01	266,95 ± 173,87	29,70 ± 8,67	-161,17 ± 85,84	63,10 ± 23,80	29,96 ± 63,55

Tab 3.4.1 Durchschnittliche Latenzen und Amplituden der LFP-Komponenten P_a, N_b und P1 in cPA und rPA unter verschiedenen Narkose-Bedingungen. Die Werte wurden pro Feld und Tier aus den 9 LFPs mit maximalen Amplituden in einem Bereich von 1x1 mm berechnet, Standardabweichungen sind angegeben.

Die absoluten Amplituden der Wellen P_a und N_b waren unter Isofluran/N₂O und Ketamin in rPA größer als in cPA (signifikant in P_a in beiden Gruppen mit $p < 0,001$, in N_b $p < 0,001$ mit Isofluran/N₂O und $p < 0,01$ mit Ketamin). Unter reinem Isofluran fanden sich gegensätzliche Verhältnisse, die größten Amplituden fanden sich hier in cPA und nicht wie bei den anderen Gruppen in rPA. In cPA waren die Amplituden aller Wellen am größten bei mit reinem Isofluran betäubten Tieren und am niedrigsten in der Isofluran/N₂O-Gruppe. Im Feld rPA konnten die höchsten Amplituden aller drei Wellen unter Ketamin-Einfluss nachgewiesen werden, die niedrigsten unter reinem Isofluran (Tab. 3.4.1). Diese Amplitudenunterschiede zeigten sich besonders deutlich auch in der vierdimensionalen Darstellung in Abb. 3.4.4.

Um die zeitliche Abfolge der kortikalen Aktivierung zu analysieren, wurden die Latenzen der ersten Reizantwort (engl. *onset latency*) mit den Latenzen der maximalen Antwort (engl. *peak latency*) der LFP-Komponente P_a verglichen (Abb. 3.4.4). Über eine große Fläche des kartierten Kortex' begann die Reizantwort bei ~ 7 ms poststimulus. Es zeigte sich jedoch kaudal der beschriebenen Felder cPA und rPA eine weitere Zone mit längeren Latenzen in allen Narkoseformen (* in Abb. 3.4.4), die möglicherweise dem Feld PAF entspricht. Maximale Amplituden der Reizantwort wurden am frühesten in rPA erreicht, gefolgt von cPA; die längsten Latenzen fanden sich auch hier im kaudalen Feld (PAF). Diese Unterschiede konnten gleichermaßen unter Isofluran/N₂O- und Ketamin-Narkose beobachtet werden; unter reinem Isofluran traten in cPA höhere Amplituden als in rPA auf (s. oben).

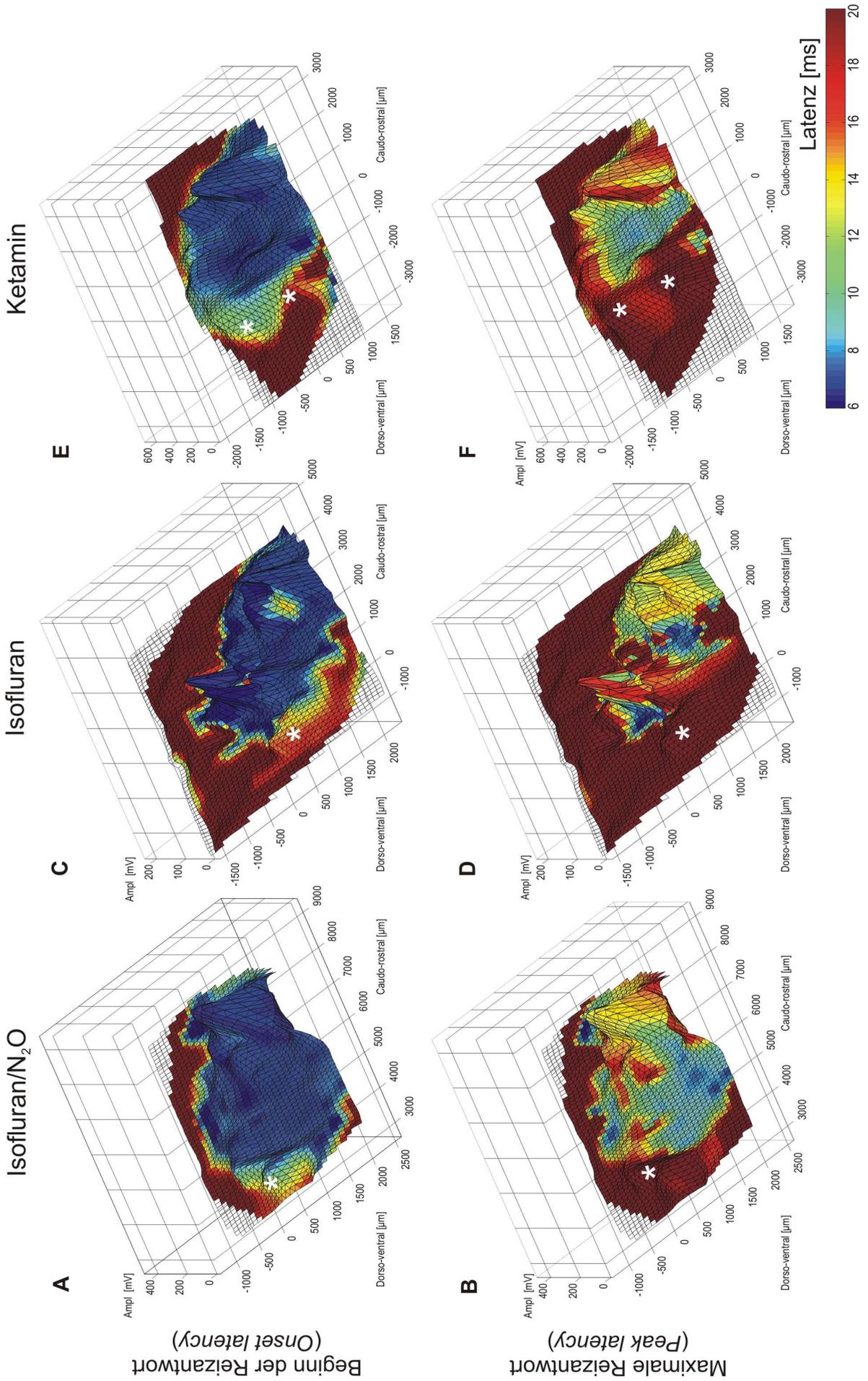


Abb. 3.4.4 (zu S. 32): Latenzen der ersten Reizantwort (*onset latency*, A, C, E) und Latenzen der maximalen Reizantwort (*peak latency*, B, D, F) der LFP-Welle P_a in unterschiedlichen Narkoseformen. A, B: Isofluran/ N_2O , C, D: Reines Isofluran, E, F: Ketamin. Die Fläche innerhalb der dorso-ventralen und kaudo-rostralen Achsen entspricht den in Abb. 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 gezeigten Karten; Amplituden werden durch Berge und Täler entlang der z-Achse abgebildet, Latenzen sind farblich kodiert. Die Latenz der ersten Reizantwort ist in rPA und cPA nahezu identisch, aber länger in einem kaudal gelegenen Areal (*), möglicherweise PAF. rPA zeigte die größten Amplituden und kürzesten Latenzen, gefolgt von cPA. Längste *peak latencies* traten in PAF auf.

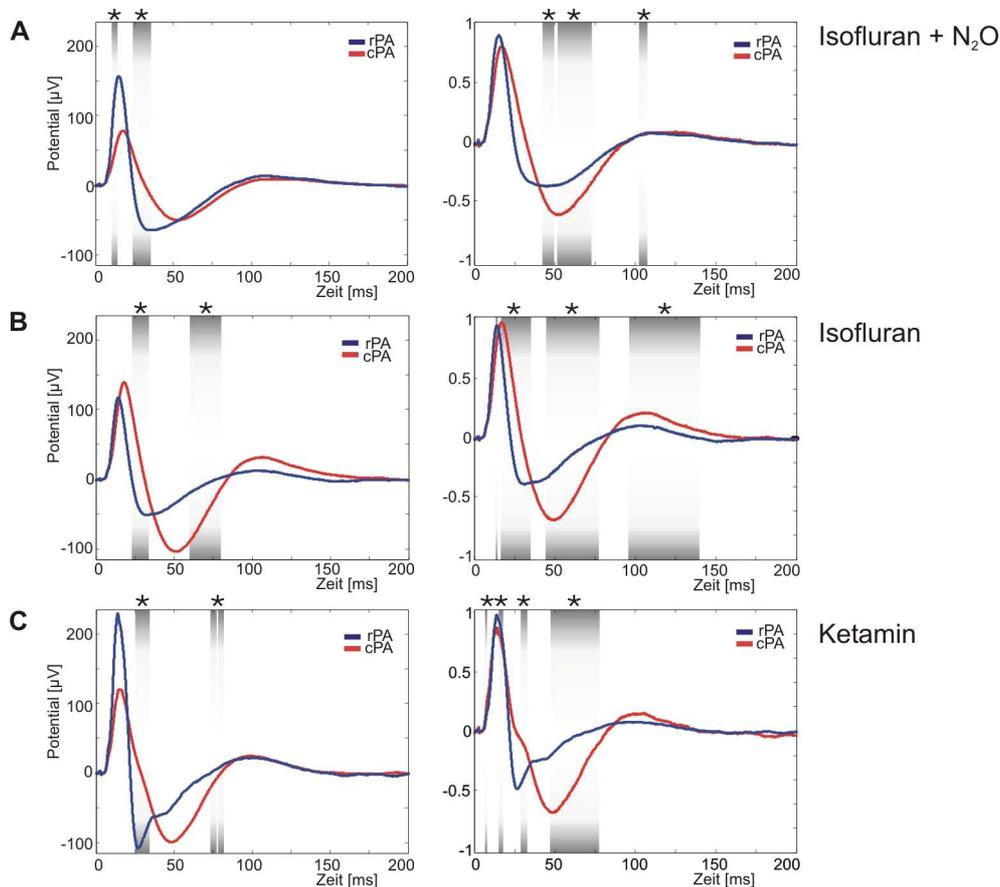


Abb. 3.4.5 GMAs der LFPs in cPA und rPA unter (A) Isofluran/ N_2O -, (B) reinem Isofluran- und (C) Ketamin-Narkose. Linke Spalte: absolute Werte, rechte Spalte: relative Amplituden in Bezug auf die größte gemessene Amplitude in jedem Tier. Balken und Sterne bezeichnen signifikante Unterschiede in Amplituden und Latenzen (kombiniert, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,01$)

Die kürzesten Latenzen in nahezu allen Wellen wurden unter Ketamin-Narkose abgeleitet (Ausnahme: P_a in rPA, dort kürzeste Latenzen unter reinem Isofluran), die längsten Latenzen fanden sich in Narkose mit Isofluran und N_2O . In cPA wurden mit reinem Isofluran die größten und mit Isofluran/ N_2O die niedrigsten Amplituden beobachtet. In rPA fanden sich die größten Amplituden unter Ketamin-Narkose, die niedrigsten Amplituden unter Narkose mit reinem Isofluran (Tab. 3.4.1).

Im direkten Vergleich der GMAs fanden sich unter Isofluran/ N_2O und reinem Isofluran grob identische Wellenformen (Abb. 3.4.6). Unterschiede bestanden zwischen den Latenzen der einzelnen Wellen mit signifikanten Verkürzungen unter reinem Isofluran

in Nb und P1 in cPA ($p < 0,01$ respektive $p < 0,001$) sowie in Pa und Nb in rPA ($p < 0,01$). Die Amplituden waren in cPA, nicht aber in rPA, unter reinem Isofluran in allen AEP-Komponenten größer als unter Kombination des Narkotikums mit N_2O .

Nahezu keine Unterschiede finden sich zwischen den kaudalen Feldern (cPA) der reinen Isofluran- und der Ketamin-Gruppe. Lediglich die Latenz der Welle P1 war unter Ketamin signifikant kürzer als unter reinem Isofluran ($p < 0,001$). In rPA bestanden dagegen deutliche Unterschiede in den Amplituden, vor allem von Pa und Nb, die unter Ketamin signifikant größer waren als unter reinem Isofluran ($p < 0,001$).

Die deutlichsten Unterschiede fanden sich im Vergleich der Gruppen Ketamin und Isofluran/ N_2O . Die AEPs unterschieden sich sowohl in cPA als auch in rPA signifikant in den Latenzen aller Wellen ($p < 0,001$ in Pa, Nb, P1 in cPA und in Nb und P1 in rPA; $p = 0,003$ in Pa in rPA) sowie in der Amplitude von Pa und Nb in rPA (Pa: $p = 0,010$; Nb: $p < 0,001$).

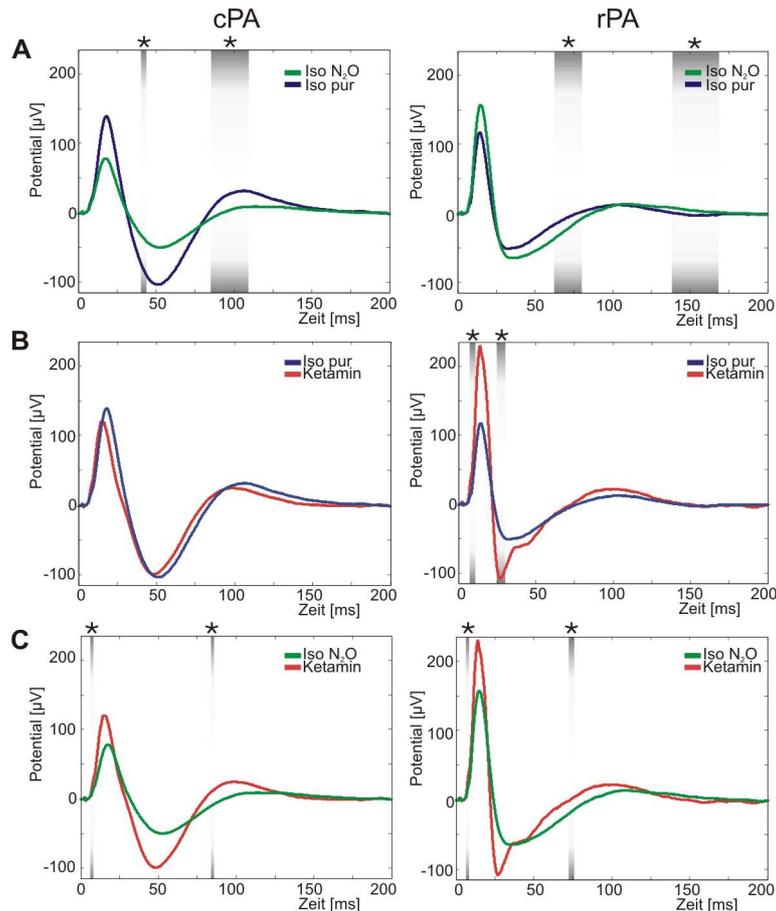


Abb. 3.4.6 GMAs der LFPs in cPA und rPA im Vergleich zwischen den Narkosegruppen. (A) Isofluran/N₂O und Isofluran. (B) Reines Isofluran und Ketamin. (C) Ketamin und Isofluran/N₂O. Linke Spalte: kaudales Feld (cPA), rechte Spalte: rostrales Feld (rPA). Balken und Sterne bezeichnen signifikante Unterschiede in Amplituden und Latenzen (korrigiert nach FDR im gleitenden Fenster über 2 ms; kombiniert, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,01$)

3.4.3 Kortikale Aktivitätsmuster („propagating waves“)

Um Aussagen über die Ausbreitung der kortikalen Aktivierung unabhängig von den absoluten Amplituden der LFPs treffen zu können, wurden Normierungen jedes LFPs auf sein Maximum vorgenommen. In der Sequenz aufeinander folgender Karten konnten innerhalb der ersten 45 ms poststimulus charakteristische und reproduzierbare Wellenmuster beobachtet werden (siehe Abb. 3.4.7 für großes Schema in 4 Tieren der Isofluran/N₂O-Gruppe, Abb. 3.4.8 für alle weiteren Tiere). Die dominante Bewegung dabei verlief in rostro-kaudaler Richtung. Die Wellen liefen durch die oben beschriebenen kortikalen Felder, cPA und rPA, dehnten sich aber auch über deren Grenzen hinweg aus. Die Ausbreitung verlief in drei Phasen: zunächst eine kurze ventro-dorsale Bewegung (1), dann eine lange Phase rostro-kaudaler Bewegung (2) und schließlich eine alternierende Bewegung in ventro-dorsaler Richtung am kaudalen Rand der Trepanation (3).

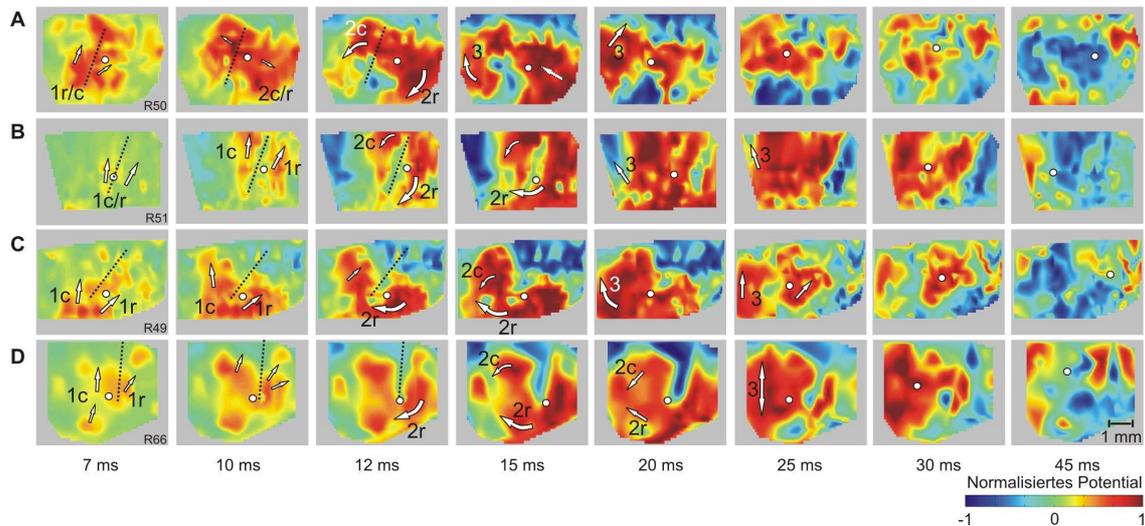


Abb. 3.4.7 Kortikale Aktivitätsmuster in normierten Karten bei 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, und 45 ms poststimulus unter Isofluran/N₂O-Narkose. Die Pfeile zeigen die Bewegung der führenden Welle zwischen der jeweiligen und der zeitlich folgenden Karte. Die Nummern 1 bis 3 bezeichnen die Hauptkomponenten wie im Text beschrieben. 1c, 1r = primäre Wellen (7-12 ms) in cPA respektive rPA; 2c, 2r = sekundäre Wellen in cPA respektive rPA (13-20 ms), 2u = gemeinsame Endstrecke der sekundären Welle (15-20 ms); 3 = tertiäre Welle (25-30 ms). Kreise markieren den Schwerpunkt (COG) der Karte.

In den ersten 7 bis 12 ms poststimulus traten am ventralen Kartenrand zwei primäre Wellen auf, die sich in die Felder cPA und rPA hinein bewegten. Entsprechend ihrem Verlauf wurden diese 1c und 1r benannt. Häufig war eine klare Trennung zwischen diesen Wellen ersichtlich, wie in Abb. 3.4.7 als gepunktete Linie gezeigt.

Es folgten sekundäre Wellen (Reflektionswellen) zwischen 13 und 20 ms poststimulus. Hier traten wiederum in den beiden Feldern zwei separate Wellen auf, 2c und 2r. Diese Wellen spiegelten zunächst die Bewegung der primären Wellen 1c und 1r, verliefen also nach nach ventral, drehten dann jedoch nach kaudal, was ihre hauptsächliche Richtungskomponente ausmachte. Dabei war die Welle 2r in ihrer Erscheinung dominanter, was auch aus ihrem Einfluss auf die Trajektorien (s. S. 37, Abb. 3.4.9 und 3.4.10) deutlich wird. 2c und 2r vereinten sich zwischen 15 und 20 ms poststimulus und bewegten sich als gemeinsame, gerade Wellenfront kaudalwärts.

Eine tertiäre Welle, 3, trat zwischen 25 und 30 ms poststimulus auf. Sie bewegte sich entlang der dorso-ventralen Achse am kaudalen Ende der Trepanation, meist dorsalwärts. Ihre Bewegung hielt mitunter bis 45 ms poststimulus an. Alle weiteren Bewegungen, die nach 45 ms auftraten, waren nicht reproduzierbar und somit nicht klassifizierbar.

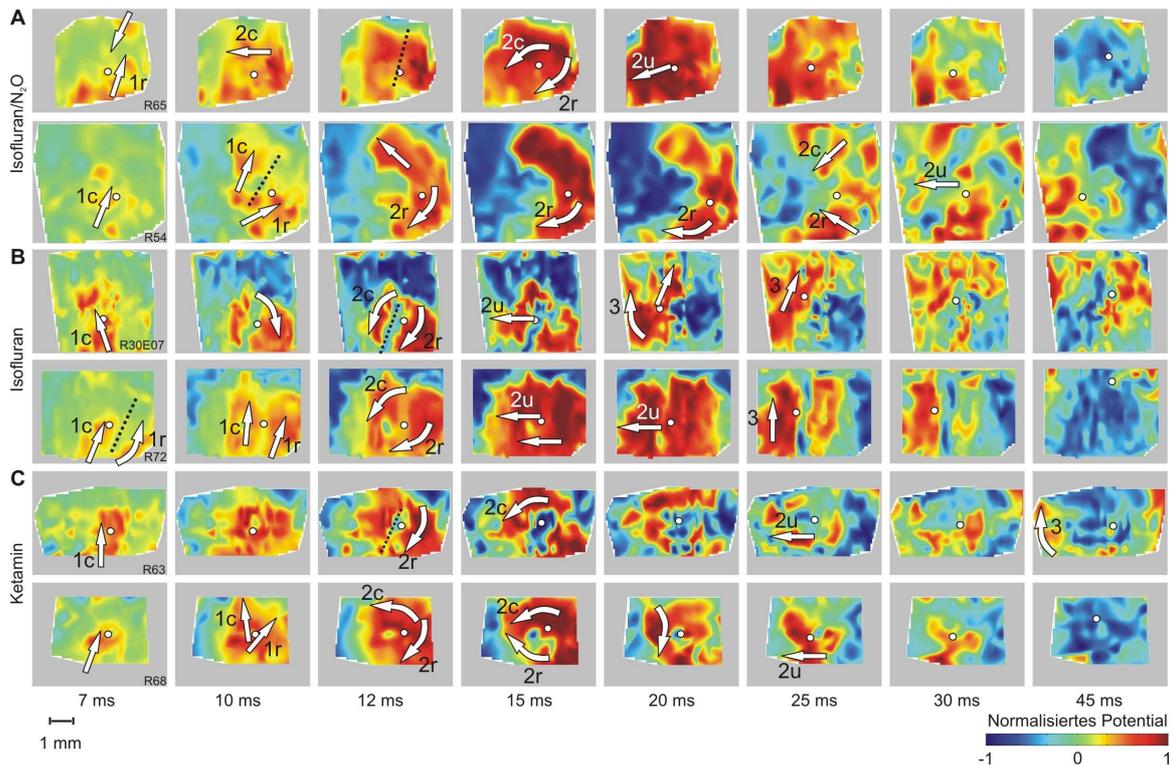


Abb. 3.4.8 Kortikale Aktivitätsmuster in normierten Karten bei 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, und 45 ms poststimulus unter unterschiedlichen Narkosebedingungen. A, B: Isofluran/N₂O. C, D: Reines Isofluran. E, F: Ketamin. Die Pfeile zeigen die Bewegung der führenden Welle zwischen der jeweiligen und zeitlich folgenden Karte. Die Nummern 1 bis 3 bezeichnen die Hauptkomponenten wie im Text beschrieben. 1c, 1r = primäre Wellen (7-12 ms) in cPA respektive rPA; 2c, 2r = sekundäre Wellen in cPA respektive rPA (13-20 ms), 2u = gemeinsame Endstrecke der sekundären Welle (15-20 ms); 3 = tertiäre Welle (25-30 ms). Kreise markieren den Schwerpunkt (COG) der Karte.

Die Bewegungen der *propagating waves* wurden in allen drei Narkosemodalität gleichermaßen beobachtet (Abb. 3.4.8), zwischen den Gruppen gab es keine offensichtlichen Unterschiede. Die Wellen traten reproduzierbar auf, es gab jedoch – unabhängig von der Narkoseform – interindividuelle Unterschiede. So fehlten mitunter einzelne Wellenanteile oder traten verzögert auf. Nicht immer begannen die primären Wellen simultan (Abb. 3.4.7 A), oder es waren keine zwei primären Wellen abgrenzbar (Abb. 3.4.7 D, Abb. 3.4.8 A). Sekundäre Wellen traten in jedem untersuchten Tier auf; dabei kam es selten zu einer Verzögerung der Komponente 2c (Abb. 3.4.8 A oben). Tertiäre Wellen wiesen die größten Fluktuationen auf und fehlten mitunter vollständig (Abb. 3.4.8 A (Isofluran + N₂O) und 3.4.8 C unten (Ketamin)).

3.4.4 Geschwindigkeit der Wellen

Um die Hauptbewegungen der kortikalen Aktivität auf andere Weise als lediglich durch die subjektive Beobachtung aufzuzeigen, wurde die Bewegung des Schwerpunktes der normierten Karten (engl. *center of gravity*, COG) verfolgt und nachgezeichnet (Kreise

in Abb. 3.4.7 und 3.4.8). In den so gewonnenen Trajektorien bildeten sich, den primären und sekundären Wellen entsprechend, eine frühe rostrale Bewegung (entsprechend 1r und 2r), und eine nachfolgende lange, nach kaudal sowie leicht nach dorsal gerichtete Bewegung (entsprechend 2c und 2u) ab. Nach etwa 45 ms poststimulus verweilte die COG-Spur im ungefähren Zentrum der Karte, was zur Beobachtung keiner weiteren Wellen zu diesem Zeitpunkt passte (siehe auch Abb. 3.4.7 und 3.4.8). Diese Bewegungen kamen in allen drei Narkose-Gruppen vor, die Unterschiede zwischen einzelnen Tieren innerhalb der Gruppen waren gering (Abb. 3.4.9).

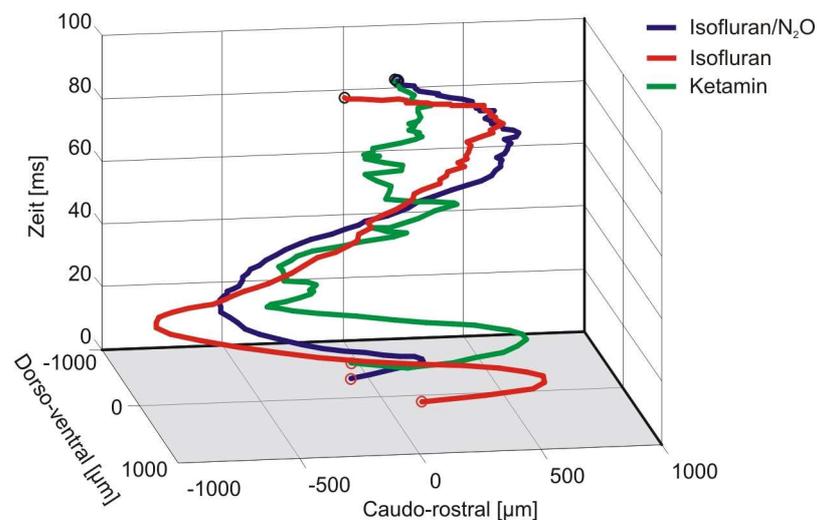


Abb. 3.4.9 Grand Mean Averages der Trajektorien der Bewegung des Kartenschwerpunktes normierter Karten über die Zeit poststimulus. Blau: Isofluran/N₂O, Rot: Reines Isofluran, Grün: Ketamin. Roter Punkt: Beginn der Bewegung, schwarzer Punkt: Ende der Bewegung.

Zur Bestimmung der Geschwindigkeit der evozierten Wellen wurde die Strecke, die der Schwerpunkt der Karte in einem definierten Zeitraum zurückgelegt hatte, in einem gleitenden Fenster von 5 ms berechnet (Abb. 3.4.11). Diese Berechnung lieferte nur einen ungefähren Wert, da entgegengesetzte Wellen einander ausgleichen und somit nicht in der Bewegung des COG abgebildet werden.

Es fanden sich drei Phasen der Beschleunigung in allen Versuchsgruppen: ein erstes Geschwindigkeitsmaximum im Fenster zwischen 5 und 10 ms poststimulus, ein zweiter Gipfel zwischen 15 – 20 ms und 22 – 27 ms poststimulus, und ein dritter Höchstwert zwischen 40 – 45 ms und 55 – 60 ms poststimulus (Abb. 3.4.12, Tab. 3.4.2). Die höchsten Geschwindigkeiten in den Phasen 1 und 2 wurden unter reiner Isofluran-Narkose beobachtet, die geringsten unter Isofluran/N₂O-Narkose. Die Geschwindigkeiten in Phase 3 waren unter Ketamin am höchsten, gefolgt von Isofluran/N₂O und reinem Isofluran.

	Peak 1		Peak 2		Peak 3	
	Zeit [ms]	Geschwindigkeit [$\mu\text{m}/\text{ms}$]	Zeit [ms]	Geschwindigkeit [$\mu\text{m}/\text{ms}$]	Zeit [ms]	Geschwindigkeit [$\mu\text{m}/\text{ms}$]
Isofluran/N ₂ O	5-10	177.20	21-26	117.60	53-58	190.11
Isofluran	5-10	248.66	15-20	187.64	38-53	90.42
Ketamin	5-10	190.11	18-23	138.76	52-57	153.23

Tab. 3.4.2 Spitzengeschwindigkeiten der Bewegung des *center of gravity*.

Während die Beschleunigungsphasen in allen Gruppen in bestimmten Zeitspannen auftraten, variierte der exakte Zeitpunkt des Maximums zwischen den Gruppen. Der erste Beschleunigungsgipfel trat in allen Gruppen im Fenster zwischen 5 und 10 ms auf. Die Maximalgeschwindigkeit in Phase 2 wurde unter reiner Isofluran-Narkose am frühesten erreicht, gefolgt von Ketamin und Isofluran/N₂O. Phase 2 entspricht den oben beschriebenen Ausbreitungswellen 2c, r und u (siehe Abb. 3.4.7, 3.4.8). In Phase 3 fiel zwischen den Ketamin- und Isofluran/N₂O-Gruppen nahezu kein Unterschied im Beschleunigungsgipfel auf, unter reiner Isofluran-Narkose wurde das Beschleunigungsmaximum jedoch deutlich früher erreicht (Tab. 3.4.2, Abb. 3.4.11).

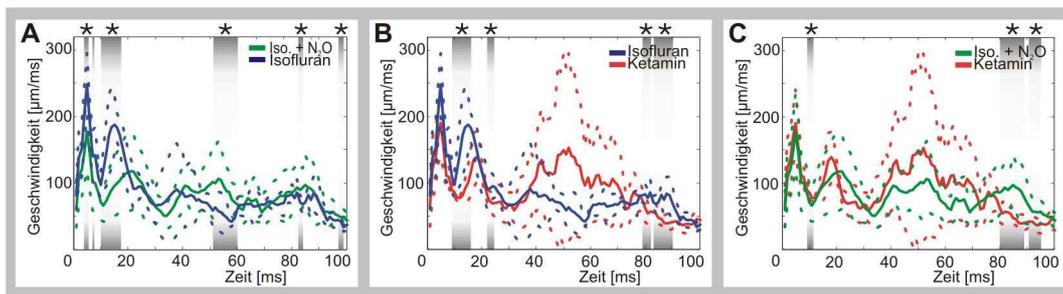


Abb. 3.4.11 Durchschnittliche Geschwindigkeit (GMAs) der Bewegung des COG im Vergleich zwischen den Narkosegruppen. A: Isofluran/N₂O (grün) gegen reines Isofluran (blau), B: reines Isofluran (blau) gegen Ketamin (rot), C: Ketamin (rot) gegen Isofluran/N₂O (grün). Gestrichelte Linien geben Standardabweichungen an, Balken und Sterne bezeichnen signifikante Unterschiede in Amplituden und Latenzen (korrigiert nach FDR im gleitenden Fenster über 2 ms; kombiniert, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,01$).

4. Diskussion

In dieser elektrophysiologischen Untersuchung am auditorischen Kortex der Brown Norway Ratte konnte gezeigt werden, dass die akustische Stimulation mit Klickreizen schnelle kortikale Aktivitätswellen (engl. *propagating waves*) hervorruft. Diese Wellen waren in unterschiedlichen Narkosemodellen reproduzierbar nachweisbar, was ihre Verursachung durch Anästhesie nahezu ausschließt. Von den gefundenen kortikalen Wellen lassen sich Rückschlüsse auf die hierarchische Organisation auditorischer Felder ziehen.

4.1 Zur Fragestellung 1: Organisation der auditorischen Felder der Brown Norway Ratte

Mit der Kartierung von als Antwort auf Klickreize generierten LFP-Signalen auf der Kortexoberfläche gelang es, zwei kortikale Felder aufzuzeigen. Die Lokalisation des rostralen Feldes (rPA) entsprach dabei der von AAF, die des kaudalen Feldes (cPA) der von AI (Kalatsky et al., 2005; Polley et al., 2007; Takahashi et al., 2005). In den hier abgeleiteten LFPs fanden sich höhere Amplituden und kürzere Latenzen als im kaudalen Feld cPA. Dies ist so für das Verhältnis von AAF und AI beschrieben worden (Barth und Di, 1990; Barth und Di, 1991; Horikawa et al., 1988; Phillips und Irvine, 1982; Rutkowski et al., 2003; Shaw, 1988; Shaw, 1993; Takahashi et al., 2005). Die genaue Lokalisation dieser Felder war individuell variabel, es zeigten sich jedoch reproduzierbare Beziehungen zu Gefäßstrukturen (vgl. Doron et al., 2002). Die Kartierung deutete weiterhin kleinere kortikale Regionen mit geringeren Amplituden und längeren Latenzen an, die den auditorischen Arealen VAF und PAF entsprechen könnten. Die Nomenklatur wie auch die Grenzen dieser Felder sind in der Literatur uneinheitlich (s. Tab 4.1).

Während zwischen den Feldern der Kern- und Mantelzone neben funktionellen auch histologische Unterschiede bestehen (Abb. 1.3 B, S. 6; vgl. Doron et al., 2002; Zilles, 1985), sind AI und AAF cytoarchitektonisch homogen (Rutkowski et al., 2003). Dass auch die Organisation rezeptiver Felder und das Antwortverhalten der beiden Felder sehr ähnlich sind (vgl. Polley et al., 2007) spricht dafür, dass AAF und AI zwei gleichwertige Verarbeitungswege darstellen und somit hierarchisch äquivalent sind (Lee et al., 2004; Phillips und Irvine, 1982; Rouiller et al., 1991).

Studie	cPA	rPA	SRAF	VAF	PAF	Weitere
Kalatsky 2005	AI	AAF	VAAF	VAF	-	VPAF
Polley 2007	AI	AAF	SRAF	VAF	PAF	
Takahashi 2005	AI	AAF		VAF	-	
Rutkowski 2003	AI	AAF			PDB	ADB, DB
Doron 2002	AI	A	-	-	P	
Horikawa 1988	AI	AAF	AV		PD	

Tab. 4.1 Übersicht über die Nomenklatur der auditorischen Felder der Ratte in verschiedenen Studien. Die fettgedruckten Bezeichnungen in der ersten Zeile sind die, die in dieser Arbeit verwendet werden. Abkürzungen: AAF = anteriores auditorisches Feld, SRAF = suprarhinales anteriores Feld, VAF = ventrale auditorisches Feld, PAF = posteriores auditorisches Feld, VAAF = ventrales anteriores auditorisches Feld, VPAF = ventrales posteriores auditorisches Feld, PDB = posterior dorsal belt (posteriore Mantelregion), ADB = anterior dorsal belt, DB = dorsal belt, A = anterior, P = posterior, AV = antero-ventrales Areal, PD = postero-dorsales Areal.

Zwischen den Feldern cPA und rPA fand sich eine nur in geringem Maße erregbare Zone (vgl. Kalatsky et al., 2005; Polley et al., 2007); sporadische Antworten auf Kondensationsklicks in dieser Region wiesen eine sehr kurze Latenz auf. Wahrscheinlich antworteten die Neurone dieses Areals auf höhere Frequenzen, die außerhalb der Frequenzcharakteristik des verwendeten Lautsprechers lagen (d. h. > 35 kHz). In Studien, die höherfrequente Lautsprecher einsetzten, wurde von keinerlei Diskontinuität der tonotopen Karten berichtet (Horikawa et al., 1988; Rutkowski et al., 2003; Sally und Kelly, 1988; Wu et al., 2006). Es ist anzunehmen, dass sich die Felder AAF und AI an dieser Stelle mit ihren hochfrequenten Bereichen berühren, wie es bereits im felineen auditorischen Kortex gezeigt werden konnte (Imaizumi et al., 2004; Phillips und Irvine, 1982). Wie bei der Katze (Kral et al., 2009) war dies auch in dieser Studie die Region, von der die Bewegung von *propagating waves* im auditorischen Kortex ausging.

4.2 Zur Fragestellung 2: Kortikale Aktivitätsmuster

Die gezeigten kortikalen Wellen stellen eine Kombination aus anatomischer und zeitlicher Kodierung dar. Dadurch kann das Wissen aus anatomischen Studien, die die kortikalen Felder und ihre funktionellen Eigenschaften charakterisiert haben, noch besser mit den Ergebnissen aus *optical-imaging*-Arbeiten verknüpft werden, die kortikale Aktivitätsschwankungen aufzeigen können, in ihrer zeitlichen Auflösung jedoch eingeschränkt sind. Die hier beschriebenen kortikalen Wellen waren in Richtung,

Geschwindigkeit und Dauer in allen untersuchten Tieren reproduzierbar. Ihre Bewegung ging von einer Region zwischen AI und AAF aus und erreichte diese Felder in zwei separaten Wellen: die kaudale Portion lief durch das Feld AI, die dominante rostrale Portion durchquerte nacheinander AAF und VAF. Beide Wellen vereinten sich in eine Kaudalwärtsbewegung im Erreichen des Feldes PAF (vgl. Abb. 4.1). Die Reihenfolge, in der die kortikalen Wellen die Felder erreichten, gibt Hinweise auf die Stellung der Areale in der kortikalen Signalverarbeitung. Daraus lassen sich Rückschlüsse auf die hierarchische Organisation der Felder ziehen. Die Projektion der kortikalen Wellen auf ein Schema der auditorischen Felder in der Ratte (nach Polley et al., 2007) verdeutlicht, dass – wie von Kral et al 2009 bei Katzen beschrieben – die Initiationszone der Bewegung zwischen AI und AAF liegt.

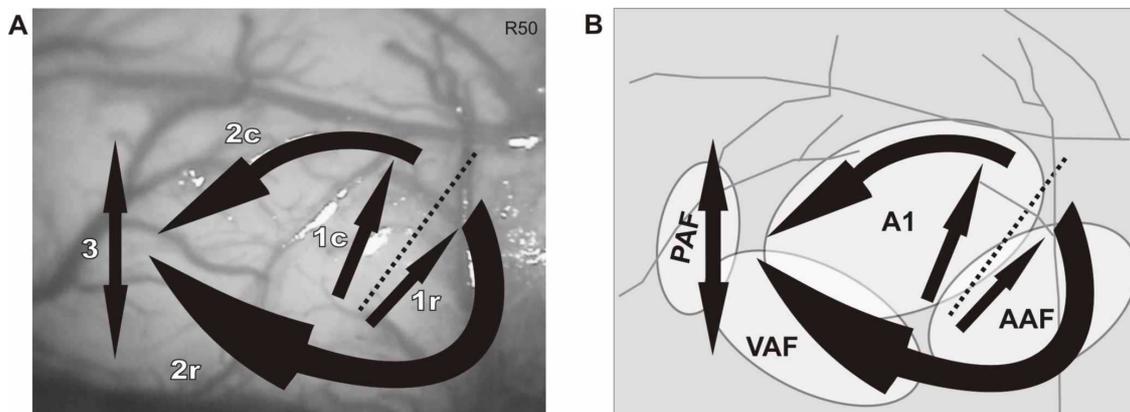


Abb. 4.1 Projektion der kortikalen Wellen auf eine Fotografie der Oberfläche des temporalen Kortex' der Ratte (A) und auf ein Schema der auditorischen Felder der Ratte (B, nach Polley et al., 2007).

Die in dieser Studie aufgezeigten Wellen bewegten sich mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von $\sim 70 \mu\text{m/ms}$ und Höchstgeschwindigkeiten zwischen 150 und $190 \mu\text{m/ms}$. In *optical-imaging*-Experimenten wurden ähnliche Geschwindigkeiten ermittelt, wie z. B. in Scheiben-Präparationen des auditorischen Rattenkortex' (Kubota et al., 1997) mit Geschwindigkeiten von $183 \mu\text{m/ms}$ nach elektrischer Stimulation. Im visuellen Kortex wurden Wellen mit Geschwindigkeiten von $50 - 70 \mu\text{m/ms}$ (Xu et al., 2007) und mit bis zu $300 \mu\text{m/ms}$ (Benucci et al., 2007) beschrieben. Auch horizontale kortikale Verbindungen weisen ähnliche Geschwindigkeiten auf ($100 - 300 \mu\text{s/ms}$; Hirsch and Gilbert, 1991; Bringuier et al., 1999). Im Unterschied zu *optical-imaging*-Methoden, auch solchen mit *voltage-sensitive dyes*, ist mit der elektrophysiologischen Ableitung eine genauere Bestimmung des Wellenbeginns möglich. Während in dieser Studie kortikale Wellen im auditorischen Kortex bereits nach 7 ms detektiert werden konnten, betrug die Latenz der Wellen mit *voltage sensitive dyes* ~ 20 ms (vgl. Song et

al., 2006). Dies unterstreicht die Vorteile, die die elektrophysiologische Ableitung gegenüber anderen Methoden besitzt, da sie die Aktivierung von Neuronen direkt und zeitlich genau abbildet.

4.3 Zur Fragestellung 3: Einflüsse von Ketamin, Isofluran und Distickstoffmonoxid auf akustisch evozierte Potentiale

Um den Narkosezustand und seine synchronisierende Wirkung auf das Gehirn als Verursacher der beobachteten *propagating waves* auszuschließen, wurden elektrophysiologische Ableitungen unter Anästhesie mit drei im tierexperimentellen Bereich häufig verwendeten Narkotika verglichen: Isofluran, Distickstoffmonoxid (Lachgas, N₂O) als Zusatz zu Isofluran, und Ketamin. Diese Agenzien haben unterschiedliche Wirkmechanismen und wurden entweder *per inhalationem* (für reines Isofluran und Isofluran/N₂O) oder *per iniectionem* (für Ketamin, intramuskulär) verabreicht.

Ein einheitliches Phänomen, das in allen drei Narkoseformen nachgewiesen werden konnte, war die kürzere Latenz von LFP-Peaks in rPA gegenüber cPA, wie es für das Verhältnis der Felder AI und AAF charakteristisch ist (Barth und Di, 1990; Barth und Di, 1991; Horikawa et al., 1988; Phillips und Irvine, 1982; Rutkowski et al., 2003; Shaw, 1988; Shaw, 1993; Takahashi et al., 2005).

Unter reinem Isofluran wiesen LFPs nahezu identische Latenzen mit unter Ketamin aufgenommenen LFPs auf. Die Amplituden der Signale waren mit reinem Isofluran in cPA am größten, in rPA lagen sie zwischen den unter Ketamin und Isofluran/N₂O beobachteten Werten. Die hemmende Wirkung von Isofluran scheint sich also stärker auf rPA (AAF) als auf cPA (AI) auszuwirken, was z.B. durch unterschiedliche Rezeptordichten in den Feldern bedingt sein könnte. Bereits subanästhetische Konzentrationen von Isofluran verändern die kortikale Reizverarbeitung (Burlingame et al., 2007). In metabolischen Studien konnte gezeigt werden, dass alle Kortexareale sowie diverse Stationen der zentralen visuellen und auditorischen Pfade durch Isofluran gedämpft werden (Ori et al., 1986), während der Glukoseverbrauch im limbischen System, im Hippocampus und in anderen Strukturen wie dem ventralen Thalamus unter Isofluran-Narkose anstieg (Ori et al., 1986). Weiterhin scheint Isofluran efferente (*Output-*) Signale des Ratten-Thalamus in größerem Maße als afferente (*Input-*) Signale zu hemmen (Detsch et al., 1999), was bedeutet, dass die Eingangssignale für AI und

AAF verringert oder zumindest modifiziert werden. Das könnte auch die unter Isofluran-Zufuhr beobachteten Verlängerungen der Latenzen und die Reduktion der Amplituden kortikaler AEPs erklären (Cheung et al., 2001; Manninen et al., 1985; Santarelli et al., 2003a; Santarelli et al., 2003b; Sebel et al., 1986; Thiel et al., 1988; Thornton et al., 1992). Dieses Phänomen findet sich auch bei Hirnstamm-AEPs (Santarelli et al., 2003a; Schmidt und Chraemmer-Jorgensen, 1986). Dies weist darauf hin, dass Isofluran die Verarbeitung sensorischer Informationen unterdrückt oder zumindest abschwächt.

Unter der Narkose mit Isofluran und N₂O fanden sich in cPA und rPA die längsten Latenzen, zudem waren die Amplituden in cPA in allen LFP-Komponenten niedriger als bei beiden anderen Narkotika. Das steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie am Menschen, die unter Inhalation von N₂O eine Reduktion der Amplituden der AEP-Wellen Pa und Nb um nahezu die Hälfte zeigte (Masahiro et al., 1989). N₂O führt also zu einer Dämpfung des auditorischen Kortex', bei der es sich allerdings nur um eine analgesierende, nicht jedoch um eine narkotisierende Wirkung handelt. Die N₂O-Analgesie ist unterliegt einer rapider Toleranzentwicklung (Berkowitz et al., 1977; Berkowitz et al., 1979; Ohara et al., 1997; Vahle-Hinz et al., 2007) und ist daher nur bedingt zuverlässig, weshalb der Nutzen von N₂O in der Anästhesie auch umstritten ist.

Die Narkose mit Ketamin führte zu einer deutlichen Verkürzung der LFP-Latenzen in cPA und rPA, was mit Berichten aus der Literatur übereinstimmt (Massopust, Jr. et al., 1972). Außerdem wiesen LFPs in rPA unter Ketaminnarkose die höchsten Amplituden auf; auch eine Amplitudenverstärkung unter Ketamin ist mehrfach zuvor beschrieben worden (Kayama und Iwama, 1972; Massopust, Jr. et al., 1972; Wong und Jenkins, 1974). Elektroenzephalographisch lässt sich in Ketamin-Narkose ein unruhiges, desorganisiertes Muster ableiten, es wird eine schnelle Aktivität von Frequenzen zwischen 40 und 50 Hz induziert (Schwartz et al., 1974). Dabei kommt es vielfach zu Entladungssalven, so genannten *bursts*, in Theta- und Delta-Frequenzbereichen (0,5-3/s respektive 4-7/s (Deetjen et al., 2005)), die vor allem im Thalamus und in Teilen des Neokortex' auftreten (Miyasaka und Domino, 1968). Diese Salven und die nachfolgende Dämpfung im EEG sind als *burst-suppression*-Phänomen bekannt, das für Narkosezustände typisch ist (Blume, 2006; Schmidt et al., 2008; Stern und Engel, 2004). Es wird angenommen, dass die von Ketamin induzierte Narkose durch die Hemmung thalamokortikaler Projektionen hervorgerufen wird (Massopust, Jr. et al., 1972). Insbesondere sind davon die Eingangsstrukturen des auditorischen Kortex', der

inferiore Colliculus und das *Corpus geniculatum mediale*, betroffen (Cavazzuti et al., 1987; Nelson et al., 1980). Die Hemmung dieser und anderer Strukturen (Freo und Ori, 2004) führt zu einer Deaktivierung des cerebralen Kortex', während zugleich die Aktivität der limbischen und extrapyramidalen Systeme verstärkt (bzw. weniger stark gehemmt) wird (Massopust, Jr. et al., 1972; Miyasaka und Domino, 1968; Sparks et al., 1973). Unter Anästhesie mit Ketamin bleiben die sensorischen Systeme zwar intakt, aber spontane Feuerraten und die durchschnittliche Größe von *bursts* im Großteil der Einheiten im auditorischen Kortex und Thalamus werden durch Ketamin vermindert (Massopust, Jr. et al., 1972; Sparks et al., 1973). Hieraus resultiert unter anderem eine erhöhte tonale Selektivität (Zurita et al., 1994). Auch die in dieser Studie gezeigten, signifikant größeren LFP-Amplituden unter Ketaminanarkose im Vergleich zur Isofluran/N₂O-Narkose sind möglicherweise auf diesen Mechanismus zurückzuführen. Ob die elektrophysiologischen Ableitungen in dieser Studie zum Teil in *burst-suppression*-Situationen vorgenommen wurden, ist aufgrund der Verwendung einer einzigen epikortikalen Elektrode nicht beurteilbar.

Allen drei untersuchten Substanzen gemeinsam ist die Wirkung auf NMDA-Rezeptoren, die bei Ketamin am stärksten ausgeprägt ist, da es sich um den Haupt-, wenn nicht alleinigen Effektorort der Substanz handelt (Anis et al., 1983; Freo und Ori, 2004; Mansbach, 1991; Narimatsu et al., 2002; Oye et al., 1992). N₂O und eventuell auch Ketamin wirken auf Opioidrezeptoren (N₂O: Berkowitz et al., 1976; Emmanouil et al., 2008; Guo et al., 1996; Quock et al., 1992, Ketamin: Finck und Ngai, 1982; Fratta et al., 1980), Isofluran und N₂O wirken auf GABA-Rezeptoren (Isofluran: Detsch et al., 2002; Grasshoff und Antkowiak, 2006; Greenblatt und Meng, 2001; Gyulai et al., 2001, N₂O: Hashimoto et al., 2001). Von den beschriebenen Narkotika übt nur Isofluran Einfluss auf Acetylcholinrezeptoren aus (Dilger et al., 1992; Forman et al., 1995; Rada et al., 2003), und nur für N₂O ist eine Wirkung auf α 1- und α 2-Adrenozeptoren beschrieben (Guo et al., 1996; Ohara et al., 1997; Orii et al., 2002; Sawamura et al., 2000; Zhang et al., 1999). Um dieses molekulare Wissen mit den Ergebnissen dieser Studie verknüpfen zu können, wäre es notwendig, die Verteilung der unterschiedlichen Rezeptortypen im auditorischen Kortex der Ratte zu kennen. Allerdings gibt es dazu bisher noch kaum direkte Untersuchungen; aus funktionellen Studien lassen sich aber zumindest einige Erkenntnisse ziehen. So konnten Horikawa und Kollegen in einer *optical-imaging*-Studie mit *voltage-sensitive dye* am auditorischen Cortex des Meerschweinchens durch Applikation spezifischer Hemmstoffe zeigen, dass

exzitatorische Antworten sowohl durch NMDA- wie auch durch Nicht-NMDA-Rezeptoren vermittelt werden (Horikawa et al., 1996). Inhibition wird durch GABA_A-Rezeptoren verursacht, die aber nur auf die NMDA-Rezeptor-vermittelte Exzitation zu wirken vermag. Exzitatorische Zonen traten abwechselnd mit oder eingebettet in inhibitorische Zonen auf (Domino et al., 1965; Horikawa et al., 1996). Eine Weiterführung dieser Versuche ergab, dass die horizontale Ausbreitung neuronaler Aktivität vor allem durch Nicht-NMDA-Rezeptoren vermittelt wird (Domino et al., 1965; Kubota et al., 1997).

Während zwischen den Narkoseformen, wie beschrieben, einige Unterschiede in den LFP-Amplituden und -Latenzen vorlagen, blieb das Aktivitätsmuster der kortikalen Wellen unabhängig von der Narkoseform stabil. Das lässt darauf schließen, dass die kortikalen Wellen nicht durch die Narkose bedingt sind. Da die verwendeten Anästhetika jedoch auch gemeinsame Angriffspunkte haben, kann die Verursachung der Aktivitätsmuster – wenn überhaupt – erst dann ausgeschlossen werden, wenn Ableitungen mit weiteren Narkotika und im Wachzustand vorgenommen worden sind.

4.4 Zur Hierarchie des auditorischen Systems

Um die hierarchische Ordnung der auditorischen Felder besser zu verstehen, muss man sich näher mit ihren Ein- und Ausgängen sowie ihren Verschaltungen untereinander befassen. Neu eingehende Signale aus der Cochlea erreichen über viele Zwischenstationen im Hirnstamm über den *inferioren Colliculus* das *Corpus geniculatum mediale* (MGB) und schließlich den auditorischen Kortex (vergl. Abb 1.1, S. 4). In histologischen Studien am Gehirn der Katze konnte gezeigt werden, dass sich der ventrale und der mediale Anteil sowie auch der rostrale Pol des MGB in ihren Projektionen nach AI und AAF signifikant unterscheiden (Abb. 4.2 und 4.3; Huang und Winer, 2000; Lee et al., 2004; Winer und Lee, 2007). AI bezieht seine Afferenzen überwiegend aus dem ventralen MGB, während AAF in größerem Maße als AI auch von Neuronen des medialen MGB und des rostralen Pols angesteuert wird (Lee et al., 2004; Winer und Lee, 2007). Die thalamokortikalen Neurone erreichen alle kortikalen Schichten, enden aber überwiegend in Schicht III (Abb. 4.3; Huang und Winer, 2000).

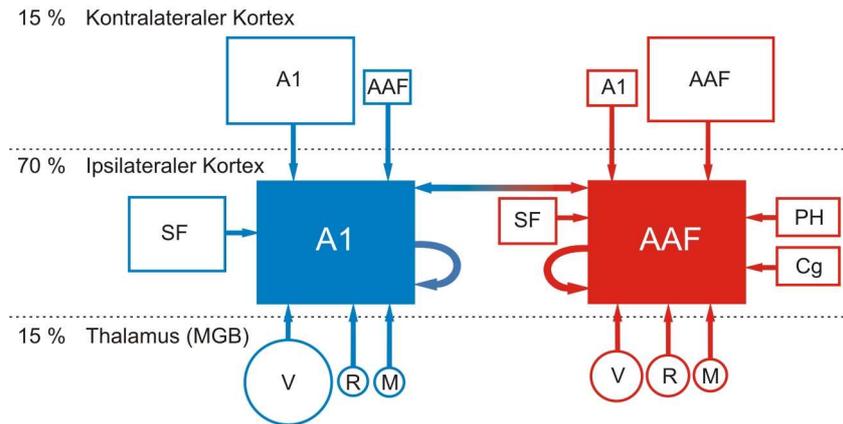


Abb. 4.2 Schema von afferenten Projektionen in die Felder AI und AAF bei der Katze. Gestrichelte Linien teilen die Herkunft der Projektionen aus dem kontralateralen Kortex, dem ipsilateralen Kortex und dem *Corpus geniculatum mediale* (MGB) des Thalamus ein. Abkürzungen: AI = primärer auditorischer Kortex, AAF = anteriores auditorisches Feld, SF = *suprasylvian fringe area*, PH = parahippokampale Regionen, Cg = *Gyrus cingularis*, V = ventraler Teil des MGB, RF = rostraler Pol des MGB, M = medialer Teil des MGB. Die Größe der Rechtecke bzw. Kreise deutet den relativen Anteil der jeweiligen Region an den afferenten Neuronen an. Die stärksten Projektionen beider Felder stammen aus den Feldern selbst (dicke, reziproke Pfeile). Nach Lee et al., 2004.

Thalamokortikale Verbindungen machen jedoch nur einen kleinen Anteil (~15 %) der Projektionen in die primären Felder aus, da es sich bei ~70 % der afferenten Fasern um ipsilaterale, kortikokortikale Verbindungen handelt; die verbleibenden ~15 % sind kommissurale Fasern vom kontralateralen Kortex (Abb. 4.2; Lee et al., 2004). Während thalamokortikale Neurone neue Information aus der Hörbahn bringen, dienen kortikokortikale Neurone zur weiteren Verarbeitung von Information. Die stärksten Verbindungen dieser kortikokortikalen Neurone sind intrinsische Projektionen innerhalb jedes Feldes (s. a. Lee und Winer, 2008c), vor allem dorso-ventral entlang des Isofrequenz-Gradienten (Matsubara und Phillips, 1988; Ojima et al., 1991; Read et al., 2001; Reale et al., 1983; Wallace et al., 2002), danach folgen Verbindungen zwischen den Feldern AI und AAF. Weitere Verbindungen bestanden zu den tonotop gegliederten, sekundären Arealen (P, VP, Ve und AII), zum Suprasylvischen Saum (in AI stärker als in AAF), als nächst-stärkste Gruppe die posterioren ekstosylvischen Regionen und der anteriore *Gyrus cingularis* (AAF stärker als AI) und die parahippocampalen Regionen 35/36, und als schwächste Gruppe Assoziationsareale und limbische Strukturen (Abb. 4.2; Lee et al., 2004; für eine grafische Übersicht der auditorischen Felder der Katze siehe Abb. 1.2).

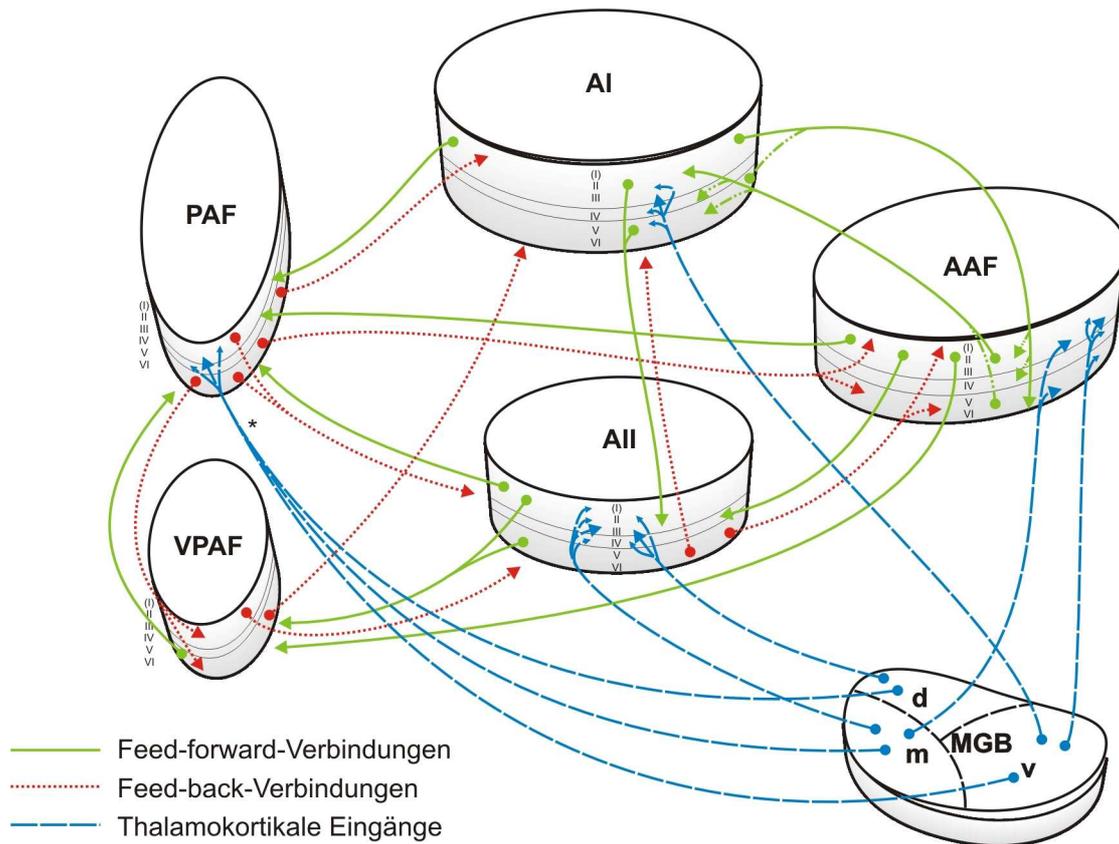


Abb. 4.3 Schema der thalamokortikalen und kortikokortikalen Projektionen im auditorischen Kortex der Katze im Hinblick auf laminäre Ursprünge und Zielpunkte der Fasern. Blau: thalamokortikale Projektionen (vom MGB), grün: intrakortikale *Feed-forward*-Projektionen, rot: intrakortikale *Feed-back*-Projektionen. Eingänge vom MGB enden bevorzugt in Schicht III, jedoch zu geringeren Anteilen auch in allen anderen Schichten. *Feed-forward*-Projektionen haben ihren Ursprung in oberflächlichen Schichten (I–III), *Feed-back*-Projektionen haben einen tiefen Ursprung. Zusätzlich zu den gezeigten Verbindungen hat jedes Feld starke Projektionen zu sich selbst, die bilaminäre Ursprünge haben (vgl. Lee und Winer, 2008c). Die mit (*) gekennzeichneten Fasern vereinigen sich nicht, sondern weisen lediglich ähnliche Zielschichten auf. Diese Abbildung ist ein vereinfachtes Schema, das anatomische Bezüge realitätsfern abbildet (insbesondere die Lage des MGB). Eingänge vom kontralateralen auditorischen Kortex werden hier nicht gezeigt. AI = primärer auditorischer Kortex, AAF = anteriores auditorisches Feld, AII = sekundärer auditorischer Kortex, PAF = posteriores auditorisches Feld, VPAF = ventrales posteriores auditorisches Feld, MGB = *Corpus geniculatum mediale*, d = dorsaler Anteil, m = medialer Anteil, v = ventraler Anteil des MGB. Nach Erkenntnissen von Huang und Winer, 2000, Rouiller et al., 1991 sowie Lee und Winer, 2008c.

In histologischen Analysen der ipsilateralen, intrakortikalen Verbindungen im auditorischen Kortex der Katze fanden sich zwei unterschiedliche Projektionssysteme: *feed-forward*- und *feed-back*-Verbindungen (Abb. 4.3; Rouiller et al., 1991). *Feed-forward*-Verbindungen entspringen in oberflächlichen kortikalen Schichten (II, III) und enden in Feldern höherer Stufen der Signalverarbeitung. *Feed-back*-Verbindungen haben tiefe Ursprungsschichten (V, VI) und verlaufen reziprok zu den *feed-forward*-Verbindungen. Aus diesen Verbindungen konnten Rouiller und Kollegen eine hierarchische Anordnung der auditorischen Felder ableiten. Sie unterschieden dabei vier hierarchische Stufen: Die tonotop gegliederten Felder AI und AAF stellen die niedrigste Stufe dar, gefolgt von der nicht-tonotopen Region AII. Als dritte Stufe sahen

sie das wiederum tonotop gegliederte Feld VPAF an, die vierte Stufe nahm das Feld PAF ein, das Verbindungen zu hochrangigen limbischen Strukturen besitzt (s. Abb. 4.4 A und vgl. Rouiller et al., 1991). Dieses Schema passt auf die in dieser Studie bei der Ratte aufgezeigten kortikalen Wellen, die die Felder AI/AAF, VAF, möglicherweise SRAF, und zuletzt PAF in dieser Reihenfolge durchliefen (Abb. 4.1 und 4.4). Aufgrund der unscharfen Begrenzungen der Felder und der fraglichen Existenz mancher von ihnen (z.B. SRAF) ist ihre genaue Zuordnung zu Hierarchiestufen schwierig. Es ist weiterhin zu diskutieren, ob die Zuordnung des Feldes AII zur zweiten Hierarchiestufe bei der Katze korrekt ist. Es scheint unwahrscheinlich, dass ein nicht-tonotopes Feld als Prozessierungsstation zwischen tonotop gegliederte Felder geschaltet sein sollte. Angenommen, die Position von AII würde dementsprechend korrigiert, so wäre das Feld PAF der Ratte, das hier die höchste Hierarchiestufe darstellt, wahrscheinlich funktionell homolog zum felines AII. Der kontinuierliche Fluss der kortikalen Wellen und die Ähnlichkeit der Latenzen in den auditorischen Feldern weisen darauf hin, dass alle auditorischen Felder eine funktionelle Einheit bilden. Die hierarchische Einteilung könnte daher möglicherweise ein zu pauschales Vorgehen sein, und sollte durch weitere Studien belegt werden.

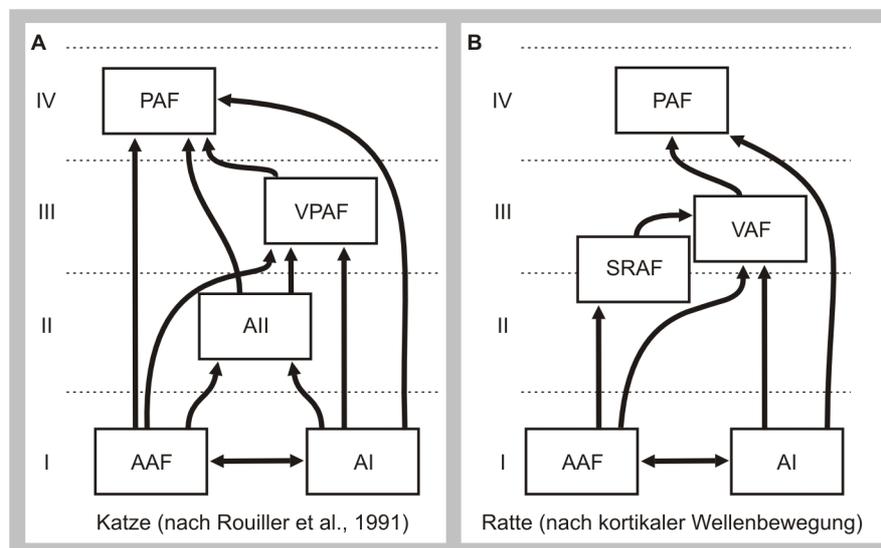


Abb. 4.4 Schema der homolateralen, intrakortikalen Verschaltungen auditorischer Felder der Katze (A) und der Ratte (B). Zwischen den Feldern bestehen serielle sowie parallele Schaltungen. Die Ziffern I–IV entsprechen den von Rouiller et al., 1991 vorgeschlagenen hierarchischen Stufe (s. Text). A: Hierarchische Gliederung anhand von histologischen Daten von Rouiller et al., 1991 und Lee und Winer, 2008c. Die gezeigten Verbindungen sind reziprok, auf das Einzeichnen entsprechender Pfeile wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. B: Modell der hierarchischen Gliederung auditorischer Felder bei der Ratte, abgeleitet aus der Bewegung der in dieser Studie beobachteten kortikalen Wellen.

In den letzten Jahren ist für den auditorischen Kortex vielfach ein duales Verarbeitungssystem mit einem „Was“- und einen „Wo“-Pfad postuliert worden, das

der Organisation im visuellen Kortex (Ungerleider und Mishkin, 1983) entsprechen soll. Es gelang schließlich Romanski und Kollegen, zwei separate kaudale und rostrale Wege mit eigenen Verbindungen zu unterschiedlichen, spatialen und nicht-spatialen Regionen des prefrontalen Kortex beim Affen nachzuweisen (Romanski et al., 1999). Diese Theorie findet unter Forschern weitgehend Unterstützung, zusätzlich wurde geäußert, dass weitere Signalwege für andere Qualitäten vorliegen könnten, so z. B. der „Wie“-Pfad (Belin und Zatorre, 2000; Romanski et al., 2000). Lomber und Malhotra konnten 2008 erstmals an wachen, sich verhaltenden Katzen mit selektivem, reversiblen Abschalten einzelner Felder durch lokale Kühlung zeigen, dass AAF führend für Wahrnehmung und PAF für Handlung zuständig ist (Lomber und Malhotra, 2008).

AAF als Knotenpunkt für auditorische Wahrnehmung könnte zudem auch für emotionale Verarbeitung wichtig sein, da das Feld auch in die Amygdala projiziert (Romanski und Ledoux, 1993). Weiterhin sind auch die Regionen des MGB, die AAF speisen (MGBd, MGBm und PIN), eng mit limbischen Strukturen verknüpft (Deschenes et al., 1998; Doron und Ledoux, 2000; Hu, 2003; Shinonaga et al., 1994). Da nur MGBv-Neurone und ein kleiner Anteil der Neurone des rostralen Pols des MGB tonotop gegliedert sind, und da AAF verglichen mit AI einen geringeren Anteil von MGBv-Neuronen erhält (Lee et al., 2004; Winer und Lee, 2007), ist dies eine mögliche Erklärung, warum die Tonotopie in AAF kleiner und weniger homogen als in AI ist (Lee et al., 2004).

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen in hohem Maße die Theorie, dass kortikale Wellen einen neuronalen Ursprung haben. Anhand der erhobenen Daten kann aber bislang keine Aussage darüber getroffen werden, welche kortikalen Schichten für die Erzeugung der Wellen verantwortlich sind. Da die kortikalen Wellen dem Verlauf der von Rouiller und Kollegen in Katzen aufgezeigten *feed-forward*-Projektionen folgen, könnte eine dominierende Rolle der oberflächlichen und mittleren Schichten (II-IV, vgl. Abb. 4.3), in denen diese Neurone entspringen, angenommen werden. Auch könnten die Wellen durch horizontale Verbindungen in supragranulären Schichten bedingt sein und somit möglicherweise die Integration sensorischer Signale über diverse primäre Felder widerspiegeln (Kubota et al., 1997; Kubota et al., 2006). Es bleibt außerdem unklar, zu welchem Anteil der Thalamus an der Erzeugung der Wellen beteiligt ist. Da thalamokortikale Projektionen sich vor allem auf den Isofrequenzstreifen beschränken (McMullen und de Venecia, 1993), könnten sie den ersten Anteil des Aktivitätsmusters, nämlich die ventrodorsale Wellenbewegung, mitverursachen. Kortikale

Aktivitätsmuster innerhalb von Isofrequenz-Streifen wurden bereits mehrfach nachgewiesen (Bakin et al., 1996; Fukunishi et al., 1992; Hess und Scheich, 1996; Song et al., 2006; Taniguchi et al., 1992; Tsytsarev et al., 2004; Uno et al., 1993). Spätere Wellenanteile scheinen aber nicht mehr, oder zumindest nur sehr wenig, von thalamokortikalen Projektionen beeinflusst zu werden. Da Kortex und Thalamus jedoch reziprok verbunden sind, könnten die kortikalen Wellen über kortikothalame Verbindungen auch den auditorischen Thalamus erreichen. Um die Ursachen, die Ausbreitung und die Bedeutung von kortikalen Wellen abschließend klären zu können, sind daher in Zukunft auch simultane Ableitungen in Kortex und Thalamus notwendig.

4.5 Methodische Überlegungen

4.5.1 Auditorische Felder

In dieser Studie wird davon ausgegangen, dass die hier beschriebenen Felder cPA und rPA den bekannten auditorischen Feldern AI respektive AAF entsprechen. Sicher könnte das nur durch die umfangreiche Frequenz-Kartierung mit Abstimmkurven bestätigt werden, wie sie vielfach in der Literatur zu finden ist (Kalatsky et al., 2005; Polley et al., 2007; Takahashi et al., 2005; Rutkowski et al., 2003; Sally and Kelly, 1988; Wu et al., 2006; Horikawa et al., 1988). Da hier aus zeitlichen Gründen die CF-Bestimmung nicht möglich war, wurden die Felder anhand ihrer funktionellen Eigenschaften und ihrer Lokalisation, die denen in früheren Studien entsprechen, bestimmt. Exemplarisch wurden bei einem Tier Abstimmkurven abgeleitet, die mit der Literatur übereinstimmende CFs zeigten. Ein Nachteil der fehlenden Frequenzkarten ist, dass die Grenzen der Felder nur unscharf bestimmt werden können; hierfür wären Frequenzgradienten sinnvoll, da die auditorischen Felder häufig gespiegelte Gradienten aufweisen und sie mit entgegengesetzter Tonotopie aneinander stoßen. Da keine klaren Grenzen zwischen den Feldern gezogen werden konnten, war auch eine Berechnung ihrer Fläche nicht möglich, wie sie von Polley und Kollegen durchgeführt wurde (Polley et al., 2007). Die genauere Kenntnis dieser Maße würde es erlauben, noch präzisere Vergleiche mit dieser und anderen Studien zu ziehen. Das Ziel dieser Arbeit war jedoch keine genaue Kartografierung der Felder, sondern die Analyse von kortikalen Wellenmustern.

4.5.2 Kortikale Wellen

Die hier gezeigten kortikalen Wellen sind ein Phänomen, das wiederholt mit unterschiedlichen Methoden beobachtet werden konnte, das der objektiven Analyse jedoch nur schwer zugänglich ist. Es handelt sich um ein stabiles, gut reproduzierbares Muster, dass in allen untersuchten Tieren und unter drei verschiedenen Narkoseformen nachgewiesen werden konnte. In Zukunft sollten noch bessere Methoden zur Untersuchung dieser Wellen entwickelt werden, insbesondere auch zur Berechnung ihrer Geschwindigkeit. Diese Geschwindigkeitsbestimmung ist schwierig, besonders da häufig mehrere Wellenfronten gleichzeitig auftreten, die sich in unterschiedliche Richtungen bewegen. In dieser Studie wurde die Wellengeschwindigkeit über die Bewegung des Kartenschwerpunkts über die Zeit berechnet. Ein Problem dabei tritt jedoch auf, wenn sich zwei gleichgroße Wellenanteile in entgegengesetzte Richtungen bewegen: dann verändert sich der Kartenschwerpunkt nämlich nicht, sodass Information verloren geht. Trotz dieser Limitation wurden zwischen den Tieren vergleichbare Geschwindigkeiten gemessen, und auch die aus der Schwerpunktbewegung gezeichneten Trajektorien wiesen eine hohe Beständigkeit innerhalb der Versuchsgruppen auf.

Eine weitere Einschränkung ist die Methode der Normalisierung von kortikalen Karten. Vor der Normalisierung der LFP-Signale können in den kortikalen Karten (Abb. 3.4.1) keine Aktivitätswellen ausgemacht werden, da die Amplitudendifferenzen zwischen den Feldern zu groß sind. Durch die Normalisierung jedes LFPs auf seine maximale Amplitude wird allerdings auch kleine Aktivität, und seien es nur zufällige neuronale Entladungen oder kortikales Rauschen, unter Umständen stark hervorgehoben und kann so die Karte im gleichen Maße beeinflussen wie eine starke Reizantwort. Solche Effekte werden deutlich, wenn man die normalisierten Karten nach langen Latenzen (> 60 ms) betrachtet.

Hier wurden die elektrophysiologisch abgeleiteten *propagating waves* nur nach Stimulation mit Klickreizen nachgewiesen. Klickreize verursachen in der Cochlea eine Wanderwelle (von Bekesy, 1960), die auch die kortikalen Aktivitätswellen verursachen oder beeinflussen könnte. Allerdings waren die hier beschriebenen *propagating waves* von sehr viel längerer Dauer (~ 30 ms) als die durch einen Klick hervorgerufene Wanderwelle (6-8 ms, Carney und Yin, 1988; Popper und Fay, 1992) und wiesen ein komplexes Muster auf, das der Verteilung von auditorischen Feldern entsprach. Diese

Argumente sprechen gegen eine Verursachung der kortikalen Wellen durch cochleäre Mechanismen. Die cochleäre Wanderwelle unterscheidet sich zwar zwischen der Stimulation mit Klickreizen, Sinusreizen und weißem Rauschen, in *optical-imaging*-Studien wurden zur Stimulation aber auch Sinusreize eingesetzt (Song et al., 2006; Taniguchi et al., 1992), und es kam ebenfalls zu einer kortikalen Aktivitätswelle. In einer Studie bei Katzen (Kral et al., 2009) konnte ein entsprechendes Wellenmuster unter elektrischer Stimulation mit Cochlea-Implantaten gezeigt werden. Bei dieser Stimulationsart wird die mechanisch-elektrische Reizumschaltung umgangen, es kommt daher nicht zu einer cochleären Wanderwelle. Kortikale Wellen sind somit das Ergebnis zentraler Verarbeitungsvorgänge, was auch durch Ergebnisse aus einer Untersuchung mit elektrischer, kortikaler Mikrostimulation belegt wird (Song et al., 2006).

Da die auditorischen Felder unterschiedliche Antworteigenschaften aufweisen und z. T. andere Stimuli vorziehen (*core regions*: Sinusreize, *belt regions*: weißes Rauschen; Rutkowski et al., 2003), wird sich bei verändertem Stimulus möglicherweise auch das Wellenmuster verlagern. Klickreize sind nicht für alle auditorischen Felder gleichermaßen als Reiz geeignet, erlauben aber dank ihres breiten Frequenzspektrums dennoch, das Muster der kortikalen Wellen aufzudecken und eine sequentielle Aktivierung von auditorischen Arealen zu beobachten.

Da die bis zu 200 Ableit-Positionen nicht gleichzeitig, sondern nacheinander aufgezeichnet wurden, können sich physiologische Parameter des Tieres zwischen Messungen unterscheiden haben. Dabei sind insbesondere Schwankungen der Narkosetiefe relevant. Da jedoch die LFPs aus Mittelungen von 50 Einzelantworten bestehen, stellen sie den reproduzierbaren Teil der Reizantwort dar. Es wurde hier demnach nur auf evozierte Signale, nicht jedoch auf induzierte Aktivität, eingegangen, weshalb kleine Unterschiede im Wachheitsgrad der Tiere akzeptabel sind.

Zwischen den Tieren fanden sich kleinere Unterschiede im Auftreten einzelner Wellenkomponenten der kortikalen Welle. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Tonotopie und damit auch die genaue Lage der auditorischen Felder und Feldgrenzen interindividuell variabel sind. Somit können kleine Abweichungen im Wellenverlauf durch kleine Unterschiede in den funktionell-anatomischen Gegebenheiten des jeweiligen Kortex' bedingt sein. Möglicherweise hat auch die erfahrungsbedingte Plastizität des Gehirns einen Einfluss auf diese Unterschiede; darüber kann hier jedoch

keinerlei Aussage getroffen werden, da die Hörentwicklung der untersuchten Ratten nicht kontrolliert wurde.

In dieser Arbeit konnte die Bewegung über eine große Fläche des auditorischen Kortex' gezeigt werden, wobei sich die *propagating waves* bis an die Ränder der kartierten Fläche ausdehnten. In diesen Randbereichen ist die Aussagekraft der Wellen eingeschränkt. Es ist außerdem unklar, ob und, wenn ja, in welche höheren kortikalen Strukturen sich das Aktivitätsmuster fortsetzt. In dieser Studie wurde das Aktivitätsmuster lediglich oberflächlich nachgewiesen, unklar ist jedoch, ob auch in tieferen kortikalen Schichten ein solches Muster vorliegt, und von welchen kortikalen Schichten die gezeigten Wellen tatsächlich generiert werden. Es wird daher notwendig sein, die Kartierung sowohl in den Dimensionen der Oberfläche als auch in der Tiefe auszuweiten, um diese Fragen zu klären. Weiterhin sind auch Ableitungen im Thalamus erforderlich.

4.5.3 Narkose

Wichtig für diese Studie waren vergleichbare Narkoseniveaus sowohl innerhalb als auch zwischen den Versuchsgruppen. Die Narkosetiefe wurde regelmäßig anhand von klinischen Parametern (Rückzugs-Reflex auf Schmerzreize, Kornealreflex, Whisking und EKG) und Beobachtung der Tiere kontrolliert, ihre Bestimmung ist jedoch gerade bei Tieren schwierig. Das Problem, genaue Kriterien für die Bestimmung von Narkosetiefe zu finden, wird seit langem diskutiert (Drummond, 2000; Guedel, 1951; Mori et al., 1968) und stellt weiterhin eine große Herausforderung dar. Geringe Unterschiede und Fluktuationen der Narkosetiefe sowohl innerhalb als auch zwischen den Versuchsgruppen konnten daher nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden zwei Varianten von inhalativer Narkose, die einen gleichmäßigen Wirkstoffspiegel aufrechterhielten, mit stündlichen Injektionen von Ketamin verglichen. Die aus der Bolusgabe resultierenden Spiegelschwankungen des Ketamins könnten Auswirkungen auf den Kortex haben und sich beispielsweise durch fluktuierende neuronale Antworten äußern. Die Analyse der Daten im Hinblick auf solche „Bolus-Effekte“ war unauffällig. Zum Vergleich wurde ein Versuch mit einer intravenös verabreichten Ketaminlösung durchgeführt. Dabei war die Konzentration von Ketamin in der Lösung bei einer Infusionsrate von 1 ml/h 65 mg Ketamin/kg Körpergewicht, konnte aber über den Perfusor (Perfusor VII und F, B. Braun, Melsungen, Deutschland)

über Veränderung der Infusionsrate adjustiert werden. Im Laufe des Versuches wurde die Infusionsrate zunehmend reduziert, sodass die Ratte effektiv 0,26 mg Ketamin/kg KG/h erhielt. Bei dieser Methode ist die verabreichte Ketamin-Menge konstant, allerdings nur bedingt steuerbar, da das maximal applizierbare Volumen begrenzt ist. Da interindividuell große Unterschiede in den benötigten Ketamin-Konzentrationen bestehen, ist es schwierig, eine Lösung herzustellen, die für alle Ratten mit akzeptablen Infusionsraten zu verwenden ist.

Eine ideale Vergleichsgruppe zu allen getesteten Narkoseformen wären wache, sich verhaltende Ratten. Da der Versuchsaufbau dieser Arbeit jedoch das sorgfältige, epikortikale Kartieren an der eröffneten Kalotte vorsieht, ist die chronische Implantation extrem schwierig, wenn nicht nahezu unmöglich.

Mit der RKA-Lösung, die jedem Tier bei Versuchsbeginn und den Tieren der Ketamin-Gruppe zusätzlich alle zwei Stunden während der gesamten Versuchsdauer verabreicht wurde, erhielten die Ratten auch eine kleine Dosis der Muskelrelaxanz Rompun (Xylazin). Es ist in Anbetracht der geringen Menge der Substanz unwahrscheinlich, dass diese Einfluss auf die Ableitung nimmt. Über die Halbwertszeit von Xylazin bei der Ratte finden sich nur ungenaue Angabe, sie liegt vermutlich bei 2–3 h (Park Choo und Choi, 1991), die komplette Erholung dauert 2–4 h (Hau und Van Hoosier, 2003); wenn überhaupt wäre also nur bei den Ratten der Ketamingruppe mit einer Beeinflussung der Ergebnisse zu rechnen. Auch Isofluran besitzt eine intrinsische, dosisabhängige, relaxierende Komponente (Kral et al., 1999). Ebenfalls in der RKA-Lösung enthalten war Atropinsulfat, dessen Initialdosis von 0,25 mg/kg Atropinsulfat (biphasische Elimination, Halbwertszeit 2–3 h bzw. 12–38 h (Braun Melsungen AG, 2003)) sehr wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Aufnahme nahm, die meist erst etwa 5 h nach der Initialnarkose begann. Sollte es doch Einfluss nehmen, so wäre dieser in allen Gruppen identisch. In der Ketamingruppe war die zweistündliche Gabe von Atropin im RKA-Gemisch wichtig, da Ketamin den Speichelfluss erhöht (Dillon, 1971; Massopust, Jr. et al., 1972), während das Parasympatholytikum Atropin ihn hemmt (Aktories et al., 2004). Da ohne die Applikation von Atropin leichter eine Obstruktion der Trachea auftreten könnte, ist der Einsatz von Atropin vertretbar.

In beiden Isoflurangruppen wurden die Ratten mit sehr hohen Sauerstoffkonzentrationen beatmet (~70 % bei Isofluran/N₂O, bis zu 99 % bei reinem Isofluran). Es wurde nachgewiesen, dass chronische Hyperoxie zu toxischen Schäden an

Lungengewebe und -kapillaren führen kann (Barker et al., 2006; Capellier et al., 1999; Lightfoot et al., 2004), es liegen aber bislang keine Berichte über Schäden am Hirngewebe vor. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Sauerstoffkonzentration einen Einfluss auf die beobachteten kortikalen Phänomene ausübte, zumal sich die kortikalen Aktivitätsmuster zwischen den Gruppen, also auch der der normalen O₂-Konzentration ausgesetzten Ketamin-Gruppe, nicht unterschieden, und die Versuchsdauer von bis zu 20 Stunden noch nicht als chronisch angesehen werden sollte.

Für zukünftige Experimente ist es wichtig zu wissen, welche Narkoseformen lange, unter Umständen auch mehrtägige Ableitungen zulassen. Darüber lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keine klare Aussage treffen. Isofluran, das sich aufgrund der kontinuierlichen Wirkspiegel bewährt hat, wäre ein möglicher Kandidat, birgt jedoch das Problem, dass es zeit- und konzentrationsabhängig Apoptose induzieren kann (Wei et al., 2008).

4.6 Fazit und Ausblick

Das Ziel dieser Studie war es, zum besseren Verständnis des Aufbaus des auditorischen Kortex der Brown Norway Ratte und der kortikalen Verarbeitung auditorischer Signale beizutragen. Dazu wurden detaillierte Kartierungen mit Mikroelektroden vorgenommen, die das Vorhandensein und die Lokalisation zweier auditorischer Felder, AI und AAF, bestätigten (vgl. Kalatsky et al., 2005; Polley et al., 2007; Rutkowski et al., 2003; Song et al., 2006) und weitere Areale (VAF und PAF) andeuteten. Die vorliegende Arbeit bestätigt die Berichte über kortikale Aktivitätsmuster im Sinne von kortikalen Wellen (*propagating waves*) im auditorischen Kortex der Ratte (vgl. Kral et al., 2009, Song et al., 2006) als Antwort auf einen akustischen Stimulus (Kondensationsklick). Die hier zum Einsatz gekommene sequentielle elektrophysiologische Ableitung konnte dank ihrer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung diese Aktivitätsmuster genau erfassen. Die *propagating waves* gingen von einem Bereich zwischen AI und AAF aus und durchliefen die auditorischen Felder AI/VAF/PAF und AAF/VAF/PAF in zwei zunächst separaten, später vereinten Anteilen. Diese Reihenfolge steht im Einklang mit den Theorien über die hierarchische Anordnung auditorischer Felder bei der Katze (Rouiller et al., 1991).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass *propagating waves* im auditorischen Kortex in verschiedenen Narkosemodellen unverändert auftreten. Da Narkotika mit

unterschiedlichen Angriffspunkten eingesetzt wurden, ist eine Verursachung der Aktivitätswellen durch die Pharmazeutika nahezu ausgeschlossen. Es sollten in Zukunft dennoch weitere Untersuchungen mit anderen verbreiteten Anästhetika, wie z.B. Natriumpentobarbital, Xenon, Propofol und Etomidat, durchgeführt werden, um diese Frage abschließend zu klären.

Es kann keine für zukünftige Experimente keine klare Empfehlung für eines der untersuchten Narkosemittel ausgesprochen werden. Alle drei getesteten Substanzen waren in der Vergangenheit der Kritik von Wissenschaftlern ausgesetzt. Aufgrund der Vielfalt der in der neurophysiologischen Forschung verwendeten Narkosemittel ist es schwierig, die Arbeit verschiedener Forschungsgruppen direkt miteinander zu vergleichen. Es ist daher notwendig, die verwendeten Anästhetika, ihre Wirkweise und ihre Einflüsse auf zu untersuchende Parameter genau zu charakterisieren. Zum jetzigen Zeitpunkt ist kein „ideales“ Narkosemittel bekannt; ein solches müsste gut steuerbar sein, über eine ausreichende Sicherheitsbreite verfügen und einen vollständig reversiblen Narkosezustand herbeiführen (Aktories et al., 2004).

Bei der Suche nach den Generatoren der kortikalen Wellen mussten weiterhin cochleäre Mechanismen in Betracht gezogen werden. Da die Wellen aber auch bei Ableitung nach elektrischer Stimulation (Kral et al., 2009; Song et al., 2006) beobachtet wurden, kann eine Verursachung durch cochleäre Mechanismen ausgeschlossen werden. Bislang wurden kortikale Wellen vor allem mit *optical-imaging*-Methoden beschrieben, es könnte sich daher bei dem Aktivitätsmuster um eine hämodynamisch bedingte Begleiterscheinung handeln. Da mit der vorliegenden Arbeit erstmals auch in einer elektrophysiologischen Studie unter akustischer Stimulation das Auftreten von kortikalen Wellen gezeigt werden konnte, kann nach dem derzeitigen Erkenntnisstand davon ausgegangen werden, dass es sich bei den gezeigten Wellen um ein neuronales Phänomen handelt.

Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt die physiologische Bedeutung der gezeigten kortikalen Wellen unklar. Es ist möglich, dass dieses Aktivitätsmuster einen Code darstellt, der von bestimmten neuronalen Strukturen entschlüsselt werden kann, es wäre aber auch denkbar, dass es sich bei den Wellen um ein Epiphänomen der kortikalen Aktivität handelt. Zur Auflösung dieses Codes könnten auch Entwicklungsstudien und Studien an gehörlosen Tieren beitragen, um den Einfluss von Hörerfahrung und Lernen auf die kortikalen Wellen zu ergründen. Es bedarf zudem weiterer Untersuchungen mittels

anderer akustischer Stimuli sowie Ableitungen in unterschiedlichen kortikalen Schichten, im auditorischen Thalamus und im kontralateralen auditorischen Kortex, um den Ursprung und die Bedeutung von *propagating waves* im auditorischen Kortex weiter zu klären.

5. Zusammenfassung

Akustische Stimulation erregt spezifische Areale des auditorischen Kortex, wobei Gruppen von Neuronen in unterschiedlichen auditorischen Feldern sowohl simultan als auch sequentiell erregt werden. Die daraus entstehenden zeitlichen und räumlichen Muster wurden in der Vergangenheit als *propagating waves* (kortikale Wellen) bezeichnet und überwiegend mit Hilfe von *optical-imaging*-Methoden dargestellt. Diese Studie machte kortikale Wellen als Antwort auf einen akustischen Klickreiz in Brown Norway Ratten mit elektrophysiologischen Ableitungen sichtbar. Es wurden Kartierungen mit Mikroelektroden (bis zu 220 Positionen) vorgenommen, aus denen durch simultane Darstellung der abgeleiteten lokalen Feldpotentiale (LFPs) über Zeit ein Film erstellt wurde, der durch Normalisierung der einzelnen LFP-Signale ein Aktivitätsmuster, die kortikalen Wellen, sichtbar machte. Um die Verursachung der Wellen durch den Narkosezustand auszuschließen, wurden die 16 Ratten auf drei Versuchsgruppen verteilt und die Einflüsse der Anästhesie mit Isofluran und Lachgas (N₂O), reinem Isofluran und Ketamin verglichen.

Es fand sich ein Aktivitätsmuster, das nach ca. 7 ms poststimulus einsetzte und ca. 40 ms andauerte. Die Wellen nahmen ihren Ausgang zwischen den Feldern AI und AAF, von wo aus sie sich in zwei separaten Wellen in ventro-dorsaler Richtung, entlang der Isofrequenzstreifen, in diese Felder hinein bewegten. Sie wandten sich anschließend kaudalwärts und vereinigten sich zu einer gemeinsamen Wellenfront. Die kortikalen Wellen traten in allen drei Narkoseformen unverändert auf, obwohl z.T. signifikante Unterschiede zwischen LFP-Signalen in den Feldern AI und AAF in den unterschiedlichen Narkosegruppen beobachtet wurden.

Die Reihenfolge, in der die *propagating waves* die auditorischen Felder durchliefen, entsprach den Ergebnissen histologischer Studien bei der Katze, die hierarchische Prozessierungsstufen auditorischer Felder postuliert haben. AI und AAF erscheinen als hierarchisch äquivalente, primäre Felder, die Felder SRAF, VAF und PAF stellen höhere kortikale Verarbeitungsstufen dar. Die vorliegende Studie leistet einen Beitrag auf der Suche nach Ursprung und Bedeutung von *propagating waves* im auditorischen Kortex der Ratte.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAF	anteriores auditorisches Feld
AEP	akustisch evoziertes Potential
BERA	engl. <i>brainstem evoked response audiometry</i> (Hirnstammaudiometrie)
bpm	engl. <i>beats per minute</i> (Herzfrequenz)
CF	Charakteristische Frequenz
COG	engl. <i>center of gravity</i> (Gravitationszentrum, Schwerpunkt)
cPA	caudales primäres auditorisches Areal
dB SPL	Dezibel <i>sound pressure level</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FDR	engl. <i>false detection rate</i> (irrigie Aufklärungsrate)
GABA	γ -Amino-Buttersäure
GMA	engl. <i>grand mean average</i> (Gesamtmittel)
IC	Colliculus inferior (engl. <i>inferior colliculus</i>)
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LFP	Lokales Feldpotential
MGB	Corpus geniculatum mediale (engl. <i>medial geniculate body</i>)
MGBv	ventraler Anteil
MGBm	medialer Anteil
MGBd	dorsaler Anteil
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartic acid</i>
PAF	posteriores auditorisches Feld
rPA	rostrales primäres auditorisches Areal
SRAF	suprarhinales anteriores Feld
VAAF	ventrales anteriores auditorisches Feld
VAF	ventrales auditorisches Feld

7. Literaturverzeichnis

- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. und Starke, K.* (2004) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl., Urban & Fischer bei Elsevier, München Jena.
- Anis, N. A., Berry, S. C., Burton, N. R. und Lodge, D.* (1983) The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br.J.Pharmacol.* 79(2):565-575.
- Bakin, J. S., Kwon, M. C., Masino, S. A., Weinberger, N. M. und Frostig, R. D.* (1996) Suprathreshold auditory cortex activation visualized by intrinsic signal optical imaging. *Cereb.Cortex* 6(2):120-130.
- Barker, G. F., Manzo, N. D., Cotich, K. L., Shone, R. K. und Waxman, A. B.* (2006) DNA damage induced by hyperoxia: quantitation and correlation with lung injury. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 35(3):277-288.
- Barth, D. S. und Di, S.* (1990) Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. *J.Neurophysiol.* 64(5):1527-1536.
- Barth, D. S. und Di, S.* (1991) The functional anatomy of middle latency auditory evoked potentials. *Brain Res.* 565(1):109-115.
- Belin, P. und Zatorre, R. J.* (2000) 'What', 'where' and 'how' in auditory cortex. *Nat.Neurosci.* 3(10):965-966.
- Benevento, L. A. und Coleman, P. D.* (1970) Responses of single cells in cat inferior colliculus to binaural click stimuli: combinations of intensity levels, time differences and intensity differences. *Brain Res.* 17(3):387-405.
- Benjamini, Y. und Hochberg, Y.* (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J.R.Stat.Soc.B* 57:289-300.
- Benucci, A., Frazor, R. A. und Carandini, M.* (2007) Standing waves and traveling waves distinguish two circuits in visual cortex. *Neuron* 55(1):103-117.
- Berkowitz, B. A., Finck, A. D., Hynes, M. D. und Ngai, S. H.* (1979) Tolerance to nitrous oxide analgesia in rats and mice. *Anesthesiology* 51(4):309-312.

- Berkowitz, B. A., Finck, A. D. und Ngai, S. H.* (1977) Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 203(3):539-547.
- Berkowitz, B. A., Ngai, S. H. und Finck, A. D.* (1976) Nitrous oxide "analgesia": resemblance to opiate action. *Science* 194(4268):967-968.
- Bizley, J. K., Nodal, F. R., Nelken, I. und King, A. J.* (2005) Functional organization of ferret auditory cortex. *Cereb.Cortex* 15(10):1637-1653.
- Blume, W. T.* (2006) Drug effects on EEG. *J.Clin.Neurophysiol.* 23(4):306-311.
- Borgest, A. N. und Ermolaeva, V. Y.* (1977) Characteristics of auditory inputs to the first (S1) and the second (S2) somatosensory areas [proceedings]. *Act.Nerv.Super.(Praha)* 19(3):187-188.
- Braun Melsungen AG* (2003) Fachinformation Atropinsulfat B. Braun 0,5 mg/ml.
- Brugge, J. F., Dubrovsky, N. A., Aitkin, L. M. und Anderson, D. J.* (1969) Sensitivity of single neurons in auditory cortex of cat to binaural tonal stimulation; effects of varying interaural time and intensity. *J.Neurophysiol.* 32(6):1005-1024.
- Burlingame, R. H., Shrestha, S., Rummel, M. R. und Banks, M. I.* (2007) Subhypnotic doses of isoflurane impair auditory discrimination in rats. *Anesthesiology* 106(4):754-762.
- Campbell, P. K., Jones, K. E., Huber, R. J., Horch, K. W. und Normann, R. A.* (1991) A silicon-based, three-dimensional neural interface: manufacturing processes for an intracortical electrode array. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 38(8):758-768.
- Capellier, G., Maupoil, V., Boussat, S., Laurent, E. und Neidhardt, A.* (1999) Oxygen toxicity and tolerance. *Minerva Anesthesiol.* 65(6):388-392.
- Carney, L. H. und Yin, T. C.* (1988) Temporal coding of resonances by low-frequency auditory nerve fibers: single-fiber responses and a population model. *J.Neurophysiol.* 60(5):1653-1677.
- Cavazzuti, M., Porro, C. A., Biral, G. P., Benassi, C. und Barbieri, G. C.* (1987) Ketamine effects on local cerebral blood flow and metabolism in the rat. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 7(6):806-811.

- Cheung, S. W., Nagarajan, S. S., Bedenbaugh, P. H., Schreiner, C. E., Wang, X. und Wong, A.* (2001) Auditory cortical neuron response differences under isoflurane versus pentobarbital anesthesia. *Hear.Res.* 156(1-2):115-127.
- Declau, F., Doyen, A., Robillard, T. und de Varebeke, S. J.* (2005) Universal newborn hearing screening. *B-ENT Suppl* 1:16-21.
- Deetjen, P., Speckmann, E.-J. und Hescheler, J.* (2005) *Physiologie*, 4. Aufl., Urban & Fischer bei Elsevier, München, S.282-288.
- Delaney, K. R., Gelperin, A., Fee, M. S., Flores, J. A., Gervais, R., Tank, D. W. und Kleinfeld, D.* (1994) Waves and stimulus-modulated dynamics in an oscillating olfactory network. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 91(2):669-673.
- Derdikman, D., Hildesheim, R., Ahissar, E., Arieli, A. und Grinvald, A.* (2003) Imaging spatiotemporal dynamics of surround inhibition in the barrels somatosensory cortex. *J.Neurosci.* 23(8):3100-3105.
- Deschenes, M., Veinante, P. und Zhang, Z. W.* (1998) The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 28(3):286-308.
- Detsch, O., Kochs, E., Siemers, M., Bromm, B. und Vahle-Hinz, C.* (2002) Differential effects of isoflurane on excitatory and inhibitory synaptic inputs to thalamic neurones in vivo. *Br.J.Anaesth.* 89(2):294-300.
- Detsch, O., Vahle-Hinz, C., Kochs, E., Siemers, M. und Bromm, B.* (1999) Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer. *Brain Res.* 829(1-2):77-89.
- Dilger, J. P., Brett, R. S. und Lesko, L. A.* (1992) Effects of isoflurane on acetylcholine receptor channels. 1. Single-channel currents. *Mol.Pharmacol.* 41(1):127-133.
- Dillon, J. B.* (1971) Rational use of ketamine as an anaesthetic. *Proc.R.Soc.Med.* 64(11):1153-1156.
- Domino, E. F., Chodoff, P. und Corssen, G.* (1965) Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin.Pharmacol.Ther.* 6:279-291.
- Doron, N. N. und Ledoux, J. E.* (2000) Cells in the posterior thalamus project to both amygdala and temporal cortex: a quantitative retrograde double-labeling study in the rat. *J.Comp Neurol.* 425(2):257-274.

- Doron, N. N., Ledoux, J. E. und Semple, M. N.* (2002) Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: physiological evidence for a posterior field. *J.Comp Neurol.* 453(4):345-360.
- Drummond, J. C.* (2000) Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 93(3):876-882.
- Eger, E. I.* (1981) Isoflurane: a review. *Anesthesiology* 55(5):559-576.
- Emmanouil, D. E., Dickens, A. S., Heckert, R. W., Ohgami, Y., Chung, E., Han, S. und Quock, R. M.* (2008) Nitrous oxide-antinociception is mediated by opioid receptors and nitric oxide in the periaqueductal gray region of the midbrain. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 18(3):194-199.
- Ermolaeva, V. Y. und Borgest, A. N.* (1980) Intercortical connections of the auditory areas with the motor area. *Neurosci.Behav.Physiol* 10(3):210-215.
- Ermolaeva, V. Y., Tolchenova, G. A. und Brukhanskaya, N. A.* (1981) Cortico-cortical connections between the auditory fields and the sensorimotor region of the cortex. *Neurosci.Behav.Physiol* 11(5):514-520.
- Finck, A. D. und Ngai, S. H.* (1982) Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 56(4):291-297.
- Fitzpatrick, D.* (2000) Cortical imaging: capturing the moment. *Curr.Biol.* 10(5):R187-R190.
- Forman, S. A., Miller, K. W. und Yellen, G.* (1995) A discrete site for general anesthetics on a postsynaptic receptor. *Mol.Pharmacol.* 48(4):574-581.
- Fratra, W., Casu, M., Balestrieri, A., Loviselli, A., Biggio, G. und Gessa, G. L.* (1980) Failure of ketamine to interact with opiate receptors. *Eur.J.Pharmacol.* 61(4):389-391.
- Freo, U. und Ori, C.* (2004) Effects of anesthesia and recovery from ketamine racemate and enantiomers on regional cerebral glucose metabolism in rats. *Anesthesiology* 100(5):1172-1178.
- Fukunishi, K., Murai, N. und Uno, H.* (1992) Dynamic characteristics of the auditory cortex of guinea pigs observed with multichannel optical recording. *Biol.Cybern.* 67(6):501-509.

- Games, K. D. und Winer, J. A.* (1988) Layer V in rat auditory cortex: projections to the inferior colliculus and contralateral cortex. *Hear.Res.* 34(1):1-25.
- Grasshoff, C. und Antkowiak, B.* (2006) Effects of isoflurane and enflurane on GABA_A and glycine receptors contribute equally to depressant actions on spinal ventral horn neurones in rats. *Br.J.Anaesth.* 97(5):687-694.
- Greenblatt, E. P. und Meng, X.* (2001) Divergence of volatile anesthetic effects in inhibitory neurotransmitter receptors. *Anesthesiology* 94(6):1026-1033.
- Grinvald, A., Shoham, D., Shmuel A., Glaser, D. E., Vanzetta, I., Shtoyerman, E., Slovin, H., Wijnbergen, C., Hildesheim, R., Sterkin, A. und Arieli, A.* (1999) In-vivo optical imaging of cortical architecture and dynamics. In: Windhorst, U. und Johansson, H.(Hrsg.) *Modern Techniques in Neuroscience Research*. 1. Aufl., Springer Verlag Heidelberg, S. 893-970.
- Guedel, A. E.* (1951) *Inhalation anesthesia*, 2. Aufl., Macmillan, New York.
- Guilhoto, L. M., Quintal, V. S. und da Costa, M. T.* (2003) Brainstem auditory evoked response in normal term neonates. *Arq Neuropsiquiatr.* 61(4):906-908.
- Guo, T. Z., Poree, L., Golden, W., Stein, J., Fujinaga, M. und Maze, M.* (1996) Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal alpha 2 adrenergic receptors in the rat. *Anesthesiology* 85(4):846-852.
- Gyulai, F. E., Mintun, M. A. und Firestone, L. L.* (2001) Dose-dependent enhancement of in vivo GABA(A)-benzodiazepine receptor binding by isoflurane. *Anesthesiology* 95(3):585-593.
- Hashimoto, T., Maze, M., Ohashi, Y. und Fujinaga, M.* (2001) Nitrous oxide activates GABAergic neurons in the spinal cord in Fischer rats. *Anesthesiology* 95(2):463-469.
- Hau, J. und Van Hoosier, G. L.* (2003) *Handbook of laboratory animal science: Essential Principles and Practices*, Volume I, 2. Aufl., CRC Press Inc., S.424-424.
- Hayes, D.* (2003) Screening methods: current status. *Ment.Retard.Dev.Disabil.Res.Rev.* 9(2):65-72.
- He, J. und Hashikawa, T.* (1998) Connections of the dorsal zone of cat auditory cortex. *J.Comp Neurol.* 400(3):334-348.

- Hess, A. und Scheich, H. (1996) Optical and FDG mapping of frequency-specific activity in auditory cortex. *Neuroreport* 7(15-17):2643-2647.
- Horikawa, J., Hosokawa, Y., Kubota, M., Nasu, M. und Taniguchi, I. (1996) Optical imaging of spatiotemporal patterns of glutamatergic excitation and GABAergic inhibition in the guinea-pig auditory cortex in vivo. *J.Physiol* 497 (Pt 3):629-638.
- Horikawa, J., Ito, S., Hosokawa, Y., Homma, T. und Murata, K. (1988) Tonotopic Representation in the Rat Auditory Cortex. *Proc.Japan Acad.* 64(B):260-263.
- Hu, B. (2003) Functional organization of lemniscal and nonlemniscal auditory thalamus. *Exp.Brain Res.* 153(4):543-549.
- Huang, C. L. und Winer, J. A. (2000) Auditory thalamocortical projections in the cat: laminar and areal patterns of input. *J.Comp Neurol.* 427(2):302-331.
- Imaizumi, K., Priebe, N. J., Crum, P. A., Bedenbaugh, P. H., Cheung, S. W. und Schreiner, C. E. (2004) Modular functional organization of cat anterior auditory field. *J.Neurophysiol.* 92(1):444-457.
- Imig, T. J. und Reale, R. A. (1980b) Patterns of cortico-cortical connections related to tonotopic maps in cat auditory cortex. *J.Comp Neurol.* 192(2):293-332.
- Imig, T. J. und Reale, R. A. (1980a) Patterns of cortico-cortical connections related to tonotopic maps in cat auditory cortex. *J.Comp Neurol.* 192(2):293-332.
- Jewett, D. L. (1970) Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 28(6):609-618.
- Jewett, D. L. und Williston, J. S. (1971) Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 94(4):681-696.
- Kalatsky, V. A., Polley, D. B., Merzenich, M. M., Schreiner, C. E. und Stryker, M. P. (2005) Fine functional organization of auditory cortex revealed by Fourier optical imaging. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102(37):13325-13330.
- Kayama, Y. und Iwama, K. (1972) The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 36(4):316-328.
- Kayser, C., Petkov, C. I. und Logothetis, N. K. (2007) Tuning to sound frequency in auditory field potentials. *J.Neurophysiol.* 98(3):1806-1809.

- Kelly, J. B. und Sally, S. L.* (1988) Organization of auditory cortex in the albino rat: binaural response properties. *J.Neurophysiol.* 59(6):1756-1769.
- Kim, S. J., Manyam, S. C., Warren, D. J. und Normann, R. A.* (2006) Electrophysiological mapping of cat primary auditory cortex with multielectrode arrays. *Ann.Biomed.Eng* 34(2):300-309.
- Kral, A., Tillein, J., Hartmann, R. und Klinke, R.* (1999) Monitoring of anaesthesia in neurophysiological experiments. *Neuroreport* 10(4):781-787.
- Kral, A., Tillein, J., Hubka, P., Schiemann, D., Heid, S., Hartmann, R. und Engel, A. K.* (2009) Spatiotemporal patterns of cortical activity with bilateral cochlear implants in congenital deafness. *J.Neurosci.* 29(3):811-827.
- Kubota, M., Hosokawa, Y. und Horikawa, J.* (2006) Layer-specific short-term dynamics in network activity in the cerebral cortex. *Neuroreport* 17(11):1107-1110.
- Kubota, M., Sugimoto, S., Horikawa, J., Nasu, M. und Taniguchi, I.* (1997) Optical imaging of dynamic horizontal spread of excitation in rat auditory cortex slices. *Neurosci.Lett.* 237(2-3):77-80.
- Lee, C. C., Imaizumi, K., Schreiner, C. E. und Winer, J. A.* (2004) Concurrent tonotopic processing streams in auditory cortex. *Cereb.Cortex* 14(4):441-451.
- Lee, C. C. und Winer, J. A.* (2008a) Connections of cat auditory cortex: I. Thalamocortical system. *J.Comp Neurol.* 507(6):1879-1900.
- Lee, C. C. und Winer, J. A.* (2008b) Connections of cat auditory cortex: II. Commissural system. *J.Comp Neurol.* 507(6):1901-1919.
- Lee, C. C. und Winer, J. A.* (2008c) Connections of cat auditory cortex: III. Corticocortical system. *J.Comp Neurol.* 507(6):1920-1943.
- Lightfoot, R. T., Khov, S. und Ischiropoulos, H.* (2004) Transient injury to rat lung mitochondrial DNA after exposure to hyperoxia and inhaled nitric oxide. *Am.J.Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 286(1):L23-L29.
- Lomber, S. G. und Malhotra, S.* (2008) Double dissociation of 'what' and 'where' processing in auditory cortex. *Nat.Neurosci.* 11(5):609-616.
- Manninen, P. H., Lam, A. M. und Nicholas, J. F.* (1985) The effects of isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia on brainstem auditory evoked potentials in humans. *Anesth.Analg.* 64(1):43-47.

- Mansbach, R. S.* (1991) Effects of NMDA receptor ligands on sensorimotor gating in the rat. *Eur.J.Pharmacol.* 202(1):61-66.
- Marshall, W. H., Woolsey, C. N. und Bard, P.* (1937) Cortical representation of tactile sensibility as indicated by cortical potentials. *Science* 85(2207):388-390.
- Masahiro, K., Tomoaki, T. und Noboru, S.* (1989) The effects of 30% nitrous oxide on auditory evoked middle latency responses. *SAAD.Dig.* 7(8):206-209.
- Massopust, L. C., Jr., Wolin, L. R. und Albin, M. S.* (1972) Electrophysiologic and behavioral responses to ketamine hydrochloride in the Rhesus monkey. *Anesth.Analg.* 51(3):329-341.
- Matsubara, J. A. und Phillips, D. P.* (1988) Intracortical connections and their physiological correlates in the primary auditory cortex (AI) of the cat. *J.Comp Neurol.* 268(1):38-48.
- McMullen, N. T. und de Venecia, R. K.* (1993) Thalamocortical patches in auditory neocortex. *Brain Res.* 620(2):317-322.
- McMullen, N. T., Velenovsky, D. S. und Holmes, M. G.* (2005) Auditory thalamic organization: cellular slabs, dendritic arbors and tectothalamic axons underlying the frequency map. *Neuroscience* 136(3):927-943.
- Merzenich, M. M., Knight, P. L. und Roth, G. L.* (1975) Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J.Neurophysiol.* 38(2):231-249.
- Miyasaka, M. und Domino, E. F.* (1968) Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia. *Int.J.Neuropharmacol.* 7(6):557-573.
- Mori, K., Winters, W. D. und Spooner, C. E.* (1968) Comparison of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory evoked responses during various stages induced by anesthetic agents. II. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 24(3):242-248.
- Narimatsu, E., Kawamata, Y., Kawamata, M., Fujimura, N. und Namiki, A.* (2002) NMDA receptor-mediated mechanism of ketamine-induced facilitation of glutamatergic excitatory synaptic transmission. *Brain Res.* 953(1-2):272-275.
- Nelson, S. R., Howard, R. B., Cross, R. S. und Samson, F.* (1980) Ketamine-induced changes in regional glucose utilization in the rat brain. *Anesthesiology* 52(4):330-334.

- Nishimura, M., Shirasawa, H., Kaizo, H. und Song, W. J.* (2007) New field with tonotopic organization in guinea pig auditory cortex. *J.Neurophysiol.* 97(1):927-932.
- Ohara, A., Mashimo, T., Zhang, P., Inagaki, Y., Shibuta, S. und Yoshiya, I.* (1997) A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth.Analg.* 85(4):931-936.
- Ojima, H., Honda, C. N. und Jones, E. G.* (1991) Patterns of axon collateralization of identified supragranular pyramidal neurons in the cat auditory cortex. *Cereb.Cortex* 1(1):80-94.
- Ori, C., Dam, M., Pizzolato, G., Battistin, L. und Giron, G.* (1986) Effects of isoflurane anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology* 65(2):152-156.
- Orii, R., Ohashi, Y., Guo, T., Nelson, L. E., Hashimoto, T., Maze, M. und Fujinaga, M.* (2002) Evidence for the involvement of spinal cord alpha1 adrenoceptors in nitrous oxide-induced antinociceptive effects in Fischer rats. *Anesthesiology* 97(6):1458-1465.
- Oye, I., Paulsen, O. und Maurset, A.* (1992) Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 260(3):1209-1213.
- Park Choo, H.-Y. und Choi, S.-K.* (1991) The Metabolism of Xylazine in Rats. *Archives of Pharmacal Research* 14(4):346-351.
- Paula-Barbosa, M. M., Feyer, P. B. und Sousa-Pinto, A.* (1975) The association connexions of the suprasylvian fringe (SF) and other areas of the cat auditory cortex. *Exp.Brain Res.* 23(5):535-554.
- Paxinos, G. und Watson, C.* (2007) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6. Aufl., Academic Press, London Amsterdam Burlington.
- Petersen, C. C., Grinvald, A. und Sakmann, B.* (2003) Spatiotemporal dynamics of sensory responses in layer 2/3 of rat barrel cortex measured in vivo by voltage-sensitive dye imaging combined with whole-cell voltage recordings and neuron reconstructions. *J.Neurosci.* 23(4):1298-1309.

- Phillips, D. P. und Irvine, D. R.* (1982) Properties of single neurons in the anterior auditory field (AAF) of cat cerebral cortex. *Brain Res.* 248(2):237-244.
- Pickles, J. O.* (1988) *An Introduction to the Physiology of Hearing.*
- Plantz, R. G., Williston, J. S. und Jewett, D. L.* (1974) Spatio-temporal distribution of auditory-evoked far field potentials in rat and cat. *Brain Res.* 68(1):55-71.
- Polley, D. B., Read, H. L., Storace, D. A. und Merzenich, M. M.* (2007) Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *J.Neurophysiol.* 97(5):3621-3638.
- Popper, A. N. und Fay, R. R.* (1992) *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*, 2. Aufl., Springer-Verlag, New York.
- Prechtl, J. C., Bullock, T. H. und Kleinfeld, D.* (2000) Direct evidence for local oscillatory current sources and intracortical phase gradients in turtle visual cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 97(2):877-882.
- Prechtl, J. C., Cohen, L. B., Pesaran, B., Mitra, P. P. und Kleinfeld, D.* (1997) Visual stimuli induce waves of electrical activity in turtle cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 94(14):7621-7626.
- Quock, R. M., Emmanouil, D. E., Vaughn, L. K. und Pruhs, R. J.* (1992) Benzodiazepine receptor mediation of behavioral effects of nitrous oxide in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 107(2-3):310-314.
- Rada, E. M., Tharakan, E. C. und Flood, P.* (2003) Volatile anesthetics reduce agonist affinity at nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Anesth.Analg.* 96(1):108-11, table.
- Read, H. L., Winer, J. A. und Schreiner, C. E.* (2001) Modular organization of intrinsic connections associated with spectral tuning in cat auditory cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 98(14):8042-8047.
- Read, H. L., Winer, J. A. und Schreiner, C. E.* (2002) Functional architecture of auditory cortex. *Curr.Opin.Neurobiol.* 12(4):433-440.
- Reale, R. A., Brugge, J. F. und Feng, J. Z.* (1983) Geometry and orientation of neuronal processes in cat primary auditory cortex (AI) related to characteristic-frequency maps. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 80(17):5449-5453.

- Reale, R. A. und Imig, T. J. (1980) Tonotopic organization in auditory cortex of the cat. *J.Comp Neurol.* 192(2):265-291.
- Roger, M. und Arnault, P. (1989) Anatomical study of the connections of the primary auditory area in the rat. *J.Comp Neurol.* 287(3):339-356.
- Roland, P. E., Hanazawa, A., Undeman, C., Eriksson, D., Tompa, T., Nakamura, H., Valentiniene, S. und Ahmed, B. (2006) Cortical feedback depolarization waves: a mechanism of top-down influence on early visual areas. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 103(33):12586-12591.
- Romanski, L. M. und Ledoux, J. E. (1993) Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat. *Cereb.Cortex* 3(6):515-532.
- Romanski, L. M., Tian, B., Fritz, J., Mishkin, M., Goldman-Rakic, P. S. und Rauschecker, J. P. (1999) Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nat.Neurosci.* 2(12):1131-1136.
- Romanski, L. M., Tian, B., Fritz, J. B., Mishkin, M., Goldman-Rakic, P. S. und Rauschecker, J. P. (2000) Reply to "What', 'where' and 'how' in auditory cortex'. *Nat.Neurosci.* 3(10):966-.
- Rouiller, E. M., Simm, G. M., Villa, A. E., de Ribaupierre, Y. und de Ribaupierre, F. (1991) Auditory corticocortical interconnections in the cat: evidence for parallel and hierarchical arrangement of the auditory cortical areas. *Exp.Brain Res.* 86(3):483-505.
- Rubino, D., Robbins, K. A. und Hatsopoulos, N. G. (2006) Propagating waves mediate information transfer in the motor cortex. *Nat.Neurosci.* 9(12):1549-1557.
- Rutkowski, R. G., Miasnikov, A. A. und Weinberger, N. M. (2003) Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex. *Hear.Res.* 181(1-2):116-130.
- Sally, S. L. und Kelly, J. B. (1988) Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J.Neurophysiol.* 59(5):1627-1638.
- Santarelli, R., Arslan, E., Carraro, L., Conti, G., Capello, M. und Plourde, G. (2003a) Effects of isoflurane on the auditory brainstem responses and middle latency responses of rats. *Acta Otolaryngol.* 123(2):176-181.

- Santarelli, R., Carraro, L., Conti, G., Capello, M., Plourde, G. und Arslan, E.* (2003b) Effects of isoflurane on auditory middle latency (MLRs) and steady-state (SSRs) responses recorded from the temporal cortex of the rat. *Brain Res.* 973(2):240-251.
- Saurini, P., Nola, G. und Lendvai, D.* (2004) Otoacoustic emissions: a new method for newborn hearing screening. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* 8(3):129-133.
- Sawamura, S., Kingery, W. S., Davies, M. F., Agashe, G. S., Clark, J. D., Kobilka, B. K., Hashimoto, T. und Maze, M.* (2000) Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of [alpha]2B adrenoceptors. *J.Neurosci.* 20(24):9242-9251.
- Schmidt, G. N., Muller, J. und Bischoff, P.* (2008) [Measurement of the depth of anaesthesia]. *Anaesthesist* 57(1):9-6.
- Schmidt, J. F. und Chraemmer-Jorgensen, B.* (1986) Auditory evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 30(5):378-380.
- Schwartz, M. S., Virden, S. und Scott, D. F.* (1974) Effects of ketamine on the electroencephalograph. *Anaesthesia* 29(2):135-140.
- Sebel, P. S., Ingram, D. A., Flynn, P. J., Rutherford, C. F. und Rogers, H.* (1986) Evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 58(6):580-585.
- Senseman, D. M. und Robbins, K. A.* (1999) Modal behavior of cortical neural networks during visual processing. *J.Neurosci.* 19(10):RC3-.
- Sharon, D. und Grinvald, A.* (2002) Dynamics and constancy in cortical spatiotemporal patterns of orientation processing. *Science* 295(5554):512-515.
- Shaw, N. A.* (1988) The auditory evoked potential in the rat--a review. *Prog.Neurobiol.* 31(1):19-45.
- Shaw, N. A.* (1993) Auditory evoked potentials recorded from different skull locations in the rat. *Int.J.Neurosci.* 70(3-4):277-283.
- Shinonaga, Y., Takada, M. und Mizuno, N.* (1994) Direct projections from the non-laminated divisions of the medial geniculate nucleus to the temporal polar cortex and amygdala in the cat. *J.Comp Neurol.* 340(3):405-426.

- Simpson, G. V. und Knight, R. T.* (1993) Multiple brain systems generating the rat auditory evoked potential. I. Characterization of the auditory cortex response. *Brain Res.* 602(2):240-250.
- Song, W. J., Kawaguchi, H., Totoki, S., Inoue, Y., Katura, T., Maeda, S., Inagaki, S., Shirasawa, H. und Nishimura, M.* (2006) Cortical intrinsic circuits can support activity propagation through an isofrequency strip of the guinea pig primary auditory cortex. *Cereb.Cortex* 16(5):718-729.
- Sparks, D. L., Corssen, G., Sides, J., Black, J. und Kholeif, A.* (1973) Ketamine-induced anesthesia: neural mechanisms in the Rhesus monkey. *Anesth.Analg.* 52(2):288-297.
- Stern, J. M. und Engel, J.* (2004) Atlas of EEG patterns Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, S.107-108.
- Takahashi, H., Nakao, M. und Kaga, K.* (2005) Interfield differences in intensity and frequency representation of evoked potentials in rat auditory cortex. *Hear.Res.* 210(1-2):9-23.
- Taniguchi, I., Horikawa, J., Moriyama, T. und Nasu, M.* (1992) Spatio-temporal pattern of frequency representation in the auditory cortex of guinea pigs. *Neurosci.Lett.* 146(1):37-40.
- Thiel, A., Russ, W. und Hempelmann, G.* (1988) [Evoked potentials and inhalation anesthetics]. *Klin.Wochenschr.* 66 Suppl 14:11-18.
- Thornton, C., Creagh-Barry, P., Jordan, C., Luff, N. P., Dore, C. J., Henley, M. und Newton, D. E.* (1992) Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br.J.Anaesth.* 68(5):508-514.
- Tsytsarev, V., Yamazaki, T., Ribot, J. und Tanaka, S.* (2004) Sound frequency representation in cat auditory cortex. *Neuroimage.* 23(4):1246-1255.
- Ungerleider, L. G. und Mishkin, M.* (1983) Two cortical visual systems. In: Ingle, D. J., Goodale, M. A. und Mansfield, R. J. W.(Hrsg.) *Analysis of Visual Behavior.* MIT Press Cambridge, Massachusetts, S. 486-549.

- Uno, H., Murai, N. und Fukunishi, K. (1993) The tonotopic representation in the auditory cortex of the guinea pig with optical recording. *Neurosci.Lett.* 150(2):179-182.
- Vahle-Hinz, C., Detsch, O., Hackner, C. und Kochs, E. (2007) Corresponding minimum alveolar concentrations of isoflurane and isoflurane/nitrous oxide have divergent effects on thalamic nociceptive signalling. *Br.J.Anaesth.* 98(2):228-235.
- Vaughan, D. W. (1983) Thalamic and callosal connections of the rat auditory cortex. *Brain Res.* 260(2):181-189.
- Velenovsky, D. S., Cetas, J. S., Price, R. O., Sinex, D. G. und McMullen, N. T. (2003) Functional subregions in primary auditory cortex defined by thalamocortical terminal arbors: an electrophysiological and anterograde labeling study. *J.Neurosci.* 23(1):308-316.
- von Bekesy, G. (1960) *Experiments in Hearing.* McGraw-Hill, New York.
- Wallace, M. N., Rutkowski, R. G. und Palmer, A. R. (2002) Interconnections of auditory areas in the guinea pig neocortex. *Exp.Brain Res.* 143(1):106-119.
- Wei, H., Liang, G., Yang, H., Wang, Q., Hawkins, B., Madesh, M., Wang, S. und Eckenhoff, R. G. (2008) The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Anesthesiology* 108(2):251-260.
- Widen, J. E. und Keener, S. K. (2003) Diagnostic testing for hearing loss in infants and young children. *Ment.Retard.Dev.Disabil.Res.Rev.* 9(4):220-224.
- Winer, J. A. und Lee, C. C. (2007) The distributed auditory cortex. *Hear.Res.* 229(1-2):3-13.
- Wong, D. H. und Jenkins, L. C. (1974) An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. *Can.Anaesth.Soc.J.* 21(1):57-67.
- Wu, G. K., Li, P., Tao, H. W. und Zhang, L. I. (2006) Nonmonotonic synaptic excitation and imbalanced inhibition underlying cortical intensity tuning. *Neuron* 52(4):705-715.
- Xu, W., Huang, X., Takagaki, K. und Wu, J. Y. (2007) Compression and reflection of visually evoked cortical waves. *Neuron* 55(1):119-129.

Zhang, C., Davies, M. F., Guo, T. Z. und Maze, M. (1999) The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 91(5):1401-1407.

Zilles, K. (1985) *The Cortex of the Rat. A Stereotaxic Atlas*. Springer, Berlin.

Zurita, P., Villa, A. E., de Ribaupierre, Y., de Ribaupierre, F. und Rouiller, E. M. (1994) Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions. *Neurosci.Res.* 19(3):303-316.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Andrej Kral für die Überlassung des Themas, für seine freundliche, anregende und verständnisvolle Betreuung, seine Motivation auf dem mitunter steinigen Weg zur Vollendung dieser Arbeit und schließlich für die Begutachtung dieser Dissertation.

Weiterhin bin ich Frau Dorrit Bystron zu besonderem Dank für ihre tatkräftige und unermüdliche Unterstützung im Labor verpflichtet. Die langen Nächte wären ohne sie sicher noch um einiges länger gewesen.

Den Mitarbeitern des Institutes für Neurophysiologie danke ich für die herzliche Aufnahme, die ich von ihnen erfahren habe, für die anregenden Diskussionen und für die vielen gemeinsamen Stunden bei Heiß- und Kaltgetränken, die wir miteinander verbracht haben. Sie haben meine Promotion zu einer nicht nur im wissenschaftlichen Sinne wertvollen und besonderen Zeit gemacht.

Schließlich danke ich meinen Eltern, Dr. phil. Uwe Reimer und Helen Reimer, sowie meinem Bruder Philipp für ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihre Liebe.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Antonia Reimer

Die vorliegende Arbeit wurde in Teilen im April 2010 unter dem Titel „Fast Propagating Waves within the Rodent Auditory Cortex“ (Autoren: Antonia Reimer, Peter Hubka, Andreas K. Engel und Andrej Kral) zur Publikation bei der Zeitschrift Cerebral Cortex angenommen.