Entwicklung multisensorischer Prozessierung im primären somatosensorischen Kortex der Ratte

-

Mechanismen und Kommunikationsstrategien crossmodaler Netzwerkaktivitätsmodulation und kritische sensorische Einflüsse

Dissertation

Zur Erlangung der Würde des Doktors der Naturwissenschaften des Fachbereichs Biologie, der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, der Universität Hamburg

vorgelegt von

Kay Sieben
aus Mainz

Hamburg,
2013

Genehmigt vom Fachbereich Biologie
der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
an der Universität Hamburg
auf Antrag von Frau Professor Dr. I. HANGANU-OPATZ
Weitere Gutachter der Dissertation:
Professor Dr. C. LOHR
Professor Dr. T. NOESSELT
Tag der Disputation: 25. Oktober 2013

Hamburg, den 10. Oktober 2013

Professor Dr. C. Lohr
Vorsitzender des
Fach-Promotionsausschusses Biologie

1.Gutachterin: Prof. Dr. Ileana L. Hanganu-Opatz

2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Lohr

Let your inner monkey make all your decisions - body's ready to receive.

-All Your Monkey, 2010

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ***iv***

Abkürzungen ***vii***

1. Zusammenfassung ***1***

2. Einleitung ***3***

2.1 Unisensorische Grundlagen 3
2.1.1 Das somatosensorische System 3
2.1.2 Das visuelle System 7

2.2 Multisensorische Integration und Prozessierung 8
2.2.1 Einflüsse multisensorischer Integration auf Verhalten, Empfindung, Wahrnehmung und Bewusstsein 8
2.2.2 Anatomische und neuronale Korrelate multisensorischer Integration 10
2.2.3 Multisensorisches Zusammenspiel in „modalitätsspezifischen", frühen Hirnregionen 13
2.2.4 Fragestellung und Motivation der Dissertation (Studie 1) 16

2.3 Sensorische Entwicklung 17
2.3.1 Unisensorische Entwicklung 17
2.3.2 Multisensorische Entwicklung 18
2.3.3 Fragestellung und Motivation der Dissertation (Studie 2) 20

3. Material und Methoden ***21***

3.1 Extrazelluläre Feldpotentialmessungen 21
3.1.1 Vorbereitende operative Eingriffe 21
3.1.2 Elektrophysiologisches Messprotokoll 22
3.1.3 Sensorische Stimulation 23

3.1.4 Neonatales Schneiden der Vibrissen 24
3.1.5 Blockade der V1-Aktivität mit Lidocain 24
3.2 Retrograde Neuronenfärbung und Histologie 25
3.2.1 Retrogrades Tracing 25
3.2.2 Cytochromoxidase-Färbung 25
3.2.3 Nissl-Färbung 26

3.3 Verhaltensversuche 26
3.3.1 Open-Field-Test 27
3.3.2 Familiarisierung 27
3.3.3 Crossmodaler Objekterkennungstest 28

3.4 Datenanalysen 29
3.4.1 Berechnung der evozierten Potentiale 29
3.4.2 Spektralanalyse der induzierten Aktivität 30
3.4.3 Phasenanalyse 31
3.4.4 Kohärenzanalyse 32
3.4.5 Direktionalitätsanalyse 33

3.5 Statistik 33

4. Ergebnisse ***35***

4.1 Mechanismen der crossmodalen visuellen Modulation taktiler Prozessierung im primären somatosensorischen Kortex (Studie 1) 35
4.1.1 Evozierte Potentiale im S1 nach unimodaler im Vergleich zu visuell-taktiler Stimulation 35
4.1.2 Induzierte oszillatorische Aktivität im S1 nach unimodaler im Vergleich zu visuell-taktiler Stimulation 40
4.1.3 Mechanismen und anatomische Grundlage des visuell-taktilen Zusammenspiels 44

4.2 Kritische sensorische Einflüsse für die Reifung crossmodaler Verarbeitungsmechanismen und -netzwerke (Studie 2) 53
4.2.1 Crossmodale Effekte im S1 von präjuvenilen Ratten während eines Entwicklungsstadiums ohne multisensorische Erfahrung 53
60
4.2.3 Zugrundeliegende anatomische und funktionelle kortiko-kortikale

Netzwerkveränderungen in ND-Ratten 65
4.2.4 Defizite der ND-Ratten im crossmodalen Objekterkennungstest ... 73

5. Diskussion ***79***

5.1 Crossmodale Prozessierungseffekte und deren Mechanismen im S1 80
5.1.1 Evozierte und induzierte Potentiale 80
5.1.2 Phasenrückstellung spontaner Netzwerkoszillationen 81
5.1.3 Kortiko-kortikale Synchronisation, funktionelle Kommunikation und Direktionalität 82

5.2 Anatomische Grundlagen und crossmodale Verarbeitungsbahnen 83
5.2.1 Thalamische Signalwege 83
5.2.2 Anatomische Korrelate der Phasenrückstellung 84

5.3 Anästhesie, Bewusstsein und Wahrnehmung 85
5.3.1 Anästhesie und Bewusstsein 85
5.3.2 Verhalten 86

5.4 Kritische Perioden und erfahrungsabhängige Aktivität 87
5.4.1 Multisensorische erfahrungsabhängige Aktivität 87
5.4.2 Neonatale taktile Aktivität 88

5.5 Mögliche Auswirkungen und Folgestudien 89

6. Referenzen ***91***

Abstract ***106***

Publikationen ***108***

Danksagung ***109***

Eidesstattliche Versicherung ***111***

Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

1 Schematische Darstellung multisensorischer Konvergenz und Prozessierung .. 11
2 Schematische Darstellung verschiedener Formen kortikaler oszillatorischer Aktivität und deren kausaler Zusammenhang mit einem externen sensorischen Stimulus 15
3 Versuchsaufbau der Stimulationsapparatur 23
4 Positionen der Messelektroden im Barrel-Feld des S1 und im V1 während des visuell-taktilen Stimulationsparadigmas 35
5 Unimodale evozierte Antworten im S1 und V1 36
6 Unimodale und crossmodale evozierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld 39
7 Taktil-induzierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld 41
8 Unimodale und crossmodale induzierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld 43
9 Phasenkonzentration der oszillatorischen Aktivität nach kontralateraler und ipsilateraler Stimulation 45
10 Direkte Konnektivität zwischen S1 und V1 kenntlich gemacht durch retrogrades Tracing mit Fluorogold 46
11 Lidocain-Auswirkungen auf die unimodal-evozierten und -induzierten Antworten im S1 und V1 47
12 Konsequenzen der Lidocain-induzierten Blockade der V1-Aktivität für crossmodale Antworten im S1 48
13 Experimentelles Paradigma und Versuchsaufbau für die Augen- und Vibrissenstimulation und die simultane Aufnahme der Netzwerkaktivität, sowie die unimodal-evozierten Antworten im S1 und V1 von Ratten mit geschlossenen Augen (GA) 54
14 Unimodal- und kongruent-crossmodal-evozierte und -induzierte Antworten sowie visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im kontralateralen S1-Barrel-Feld von GA-Ratten 56
15 Unimodal- und crossmodal-evozierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld von GA-Ratten 58

16 Unimodal- und crossmodal-induzierte Antworten sowie Phasenverteilungen spontaner oszillatorischer Aktivität nach visueller Stimulation im kontralateralen S1 von GA-Ratten 59
17 Visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im ipsilateralen S1-Barrel-Feld von GA-Ratten 61
18 Experimentelles Paradigma und Versuchsaufbau, sowie anatomische Barrel-Feld Veränderungen und unimodal-evozierte Antworten im S1 von Ratten nach neonataler Deprivation (ND) 62
19 Unimodal- und kongruent-crossmodal-evozierte und -induzierte Antworten sowie visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im kontralateralen S1-Barrel-Feld von ND-Ratten 64
20 Unimodal- und crossmodal-evozierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld von ND-Ratten 66
21 Unimodal- und crossmodal-induzierte Antworten sowie Phasenverteilungen spontaner oszillatorischer Aktivität nach visueller Stimulation im kontralateralen S1 von ND-Ratten 67
22 Visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im ipsilateralen S1-Barrel-Feld von ND-Ratten. 69
23 Direkte Konnektivität zwischen S1 und V1 von GA- und ND-Ratten kenntlich gemacht durch retrogrades Tracing mit Fluorogold 70
24 Kortiko-kortikale Synchronisation zwischen S1 und V1 nach unimodaler Stimulation in Kontrollratten 71
25 Kortiko-kortikale Synchronisation, funktionelle Kommunikation und Direktionalität des oszillatorischen Antriebs zwischen S1 und V1 in Kontroll- und ND-Ratten 73
26 Funktionelle Kommunikation und Direktionalität des summierten unimodalen oszillatorischen Antriebs zwischen S1 und V1 in Kontroll- und ND-Ratten ... 74
27 Verhaltenstests mit Kontroll- und ND-Ratten im Open-Field- und crossmodalen Objekterkennungstest 76
28 Verhaltensmuster und Probephasen von Kontroll- und ND-Ratten im Open-Field- bzw. crossmodalen Objekterkennungstest 78
29 Schematisches Diagramm der Mechanismen und anatomischen Grundlagen des visuell-somatosensorischen Zusammenspiels (gelb) auf neokortikaler und subkortikaler Ebene 79

Tabellen

1 Beginn und Peak-Zeiten der EPs in allen S1-Schichten nach unimodaler (Vibrissenauslenkung) und crossmodaler Stimulation 50
2 EP-Amplituden in allen S1-Schichten nach unimodaler (Vibrissenauslenkung) und crossmodaler Stimulation 51
3 Beginn, Peak-Zeiten und Amplituden der EPs in allen S1-Schichten nach unimodaler (Vibrissenauslenkung) und crossmodaler Stimulation während der Lidocain-induzierten V1-Blockade 52

Boxen

1 Eigenschaften neuronaler Oszillationen 6

Abkürzungen

A1	Primärer auditorischer Kortex
ACSF	Artificial cerebrospinal fluid = künstlicher Liquor
AES	Sulcus ectosylvianus anterior
ANOVA	Analysis of variance
COX	Cytochromoxidase
CSD	Current source density = Stromquellendichte
DiI	1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanin
DTI	Diffusion tensor imaging = Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereignis-korreliertes-Potential
EP	Evoziertes Potential
FG	Fluorogold
fMRI	Functional magnetic resonance imaging = funktionelle Magnetresonanz-tomographie
G	Granulär
GA	Geschlossene Augen
I	Infragranulär
i.m.	Intramuskulär
i.p.	Intraperitoneal
LFP	Lokales Feldpotential
LIP	Lateral intraparietal
LGN	Corpus geniculatum laterale
M	Motorkortex
MEG	Magnetoenzephalographie
MIP	Medial intraparietal
N_x	Negativer Peak x
ND	Neonatale Deprivation
NOR	Novel object recognition
P	Postnataler Tag
P_x	Positiver Peak x
PFA	Paraformaldehyd

PPC	Kortex parietalis posterior
S	Supragranulär
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SC	Colliculus superiores
STS	Sulcus temporalis superior
T	Thalamus
V1	Primärer visueller Kortex
V2	Sekundärer visueller Kortex
VIP	Ventral intraparietal
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis

1. Zusammenfassung

Alltägliche Wahrnehmung und Interaktion mit unserer Umwelt beruht auf der Integration von Informationen, detektiert durch unsere Sinne. Die klassische Idee der sensorisch-konvergenten Hierarchie wurde aufgrund neuerer Studienergebnisse am Menschen, im Primaten und in Nagern angezweifelt, die allesamt zeigen, dass multisensorische Prozessierung bereits in „modalitätsspezifischen" neokortikalen Regionen, wie den primären sensorischen Kortizes, auftritt. Dennoch sind neuronale Mechanismen und Verarbeitungsnetzwerke, die den multisensorischen Interaktionen zugrunde liegen, wenig verstanden und erforscht.

Der erste Teil der Dissertation zeigt die essentielle Rolle evozierter, induzierter und spontaner Netzwerkoszillationen und direkter kortiko-kortikaler Konnektivität zwischen primären sensorischen Kortizes für visuell-somatosensorische Interaktionen. Extrazelluläre Aufnahmen des lokalen Feldpotentials in den verschiedenen kortikalen Laminae des Barrel-Feldes in Brown Norway Ratten *in vivo* offenbarten, dass bimodale Stimulation (simultane Lichtblitze und Vibrissenauslenkungen [Vibrissen=Schnurrhaare]) die taktil-evozierte Antwort supraadditiv verstärkte und die Leistung induzierter Netzwerkoszillationen durch Phasenrückstellung spontaner Oszillationen veränderte. Bimodale Stimulation steigerte zusätzlich die Synchronität und stärkte die Kommunikation zwischen primärem visuellem (V1) und somatosensorischen Kortex (S1). Anatomisches Tracing offenbarte direkte anatomische Konnektivität zwischen diesen Arealen. Eine pharmakologische Blockade der V1-Aktivität reduzierte die crossmodalen Modulationseffekte der oszillatorischen S1-Aktivität, wobei die frühe Verstärkung der evozierten Antwort unverändert blieb. Somit scheinen visuelle Stimuli die taktile Prozessierung durch Modulation der Netzwerkoszillationen im S1 mittels kortiko-kortikaler Projektionen und subkortikaler feedforward Interaktionen zu beeinflussen.

Ähnlich wie in der unisensorischen Entwicklung hängen die Reifung multisensorischer Neurone in Konvergenzarealen, wie den *Colliculi superiores*, und die Ausbildung crossmodaler Fähigkeiten essentiell von sensorischem Input in kritischen Perioden ab. Die Mechanismen, kritischen Perioden und erfahrungsabhängige Aktivität, die der Entwicklung crossmodaler Effekte in primären sensorischen Kortizes zugrunde liegen, sind jedoch größtenteils unerforscht.

Der zweite Teil dieser Dissertation fokussiert sich auf die Konvergenz visueller und

taktiler Informationen im S1 und V1 von Brown Norway Ratten in zwei unterschiedlichen Entwicklungszuständen: (i) vor aktiver multisensorischer Exploration und (ii) in adulten Ratten nach neonataler taktiler Deprivation. Trotz der fehlenden multisensorischen Erfahrung zeigten die präjuvenilen Ratten in der Verstärkung der taktil-evozierten Antwort, in der Leistungsmodulation induzierten Netzwerkoszillationen und in der Phasenrückstellung spontaner Oszillationen nach bimodaler Stimulation einen adulten Phänotyp. Im Gegensatz dazu hob neonatale taktile Deprivation die frühe crossmodale Verstärkung der evozierten Aktivität auf, veränderte das Profil der induzierten Leistungsmodulation durch Verschiebung der Phasenrückstellung spontaner Aktivität auf niedrigere Frequenzen und störte die kortiko-kortikale anatomische Konnektivität und funktionelle Kommunikation in der adulten Ratte. Taktil-deprivierte Tiere verloren zusätzlich ihre crossmodalen Objekterkennungsfähigkeiten. Die Ergebnisse zeigen, dass taktile, aber nicht crossmodale oder visuelle Erfahrung für die Entwicklung multisensorischer Prozessierung im S1 benötigt wird.

2. Einleitung

2.1 Unisensorische Grundlagen

Um Informationen aus unserer Umgebung zu detektieren, diese zu empfinden, in eine konsistente Wahrnehmung zu integrieren und in der Folge auf relevante oder sogar bedrohliche Situationen sinnvoll zu reagieren, benötigen wir unsere Sinne. So ist es nicht weiter verwunderlich, dass das gesamte Tierreich mehrere Sinne besitzt und diese evolutionär unverzichtbar geworden sind. Die klassischen fünf Sinnesmodalitäten Sehen, Hören, Tasten, Schmecken, Riechen, aber auch Propriozeption, Enterozeption, Thermozeption, Nozizeption und das vestibuläre System informieren den Menschen ständig über Vorgänge in der Umgebung, und deshalb wäre ein Lebewesen ohne Sinne auch „nichts anderes als die Summe seiner Erfahrungen" (David Hume, 1748).
In der klassischen sensorischen Forschung, und damit auch in der Mehrheit der Lehrbücher über menschliche Empfindung und Wahrnehmung, werden sowohl die Sinne, als auch die sensorischen Systeme und Funktionen als isoliert und voneinander unabhängig betrachtet. So wurde als wissenschaftliche Strategie bis in die 1990er Jahre, in denen sich das Gebiet der multisensorischen Forschung herausbildete und einen rasanten Aufschwung erfuhr, die Präsentation und Veränderung von Reizen ausschließlich in der zu untersuchenden Modalität verwendet, während Stimulationen anderer Modalitäten möglichst vermieden oder zumindest vermindert wurden, da diese als Versuchsfehler und Störfaktoren galten. Mit dieser Strategie konnte ein immenses Wissen über die Funktionsweise der einzelnen sensorischen Systeme gesammelt werden. Trotzdem besteht unsere Umwelt aus einer Vielzahl von simultanen und eventuell sogar konkurrierenden sensorischen Einflüssen.
Diese Dissertation befasst sich mit der Interaktion zweier sensorischer Systeme, dem visuellen und dem taktilen System, die durch den unimodalen, isolierten Forschungsansatz über die letzten Jahrzehnte sehr ausgiebig erforscht worden sind.

2.1.1 Das somatosensorische System

Über Mechanozeptoren in unserem größten Organ, der Haut, werden Druck, Berührung und Vibration detektiert und vermittelt. Diese Sinnesqualitäten bilden zusammen den Tastsinn und ermöglichen nach neuronaler Übertragung und zentraler Prozessierung taktile Wahrnehmung (Form-, Gestalt-, Raumwahrnehmung) (Huppelsberg, 2003).

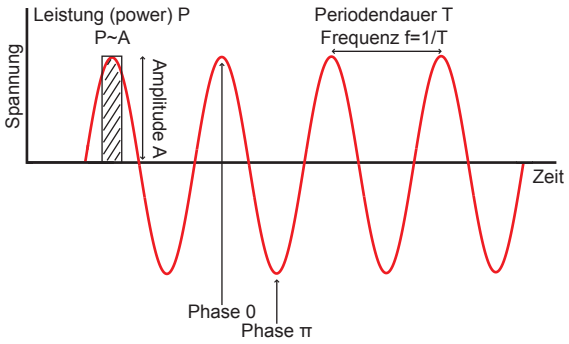
Aufgrund einer hohen Mechanorezeptordichte beispielsweise auf unseren Fingern besitzen wir dort auch ein gutes räumliches Auflösungsvermögen und nutzen diese zum Tasten. Von den Rezeptoren detektierte Informationen werden über die primären Sinneszellen, deren Zellsomata in den Spinalganglien liegen, nach Eintritt über die Hinterhörner des Rückenmarks im ipsilateralen *Tractus spinobulbaris* aufwärts geleitet und im *Nucleus cuneatus* bzw. *Nucleus gracilis* der *Medulla oblongata* auf das zweite Neuron verschaltet. Dieses kreuzt im *Lemniskus medialis* und wird im *Nucleus ventralis posterolateralis* auf das dritte Neuron verschaltet, das seinerseits zur Lamina IV des primären somatosensorischen Kortex (S1), der auf dem *Gyrus postcentralis* sitzt, zieht. Dieses Areal unterliegt einer somatotopen Gliederung, d.h. die Körperoberfläche ist auf der kortikalen Oberfläche in den Ausmaßen entsprechend ihrer Sensibilität repräsentiert (benachbarte Körperteile sind mit benachbarten kortikalen Neuronengruppen verbunden) und spiegelt sich somit als „sensorischer Homunculus" wieder (Penfield, 1950). Deshalb wird z.B. nach vibrotaktiler Stimulation eines einzelnen Fingers ein definierter Bereich des somatosensorischen Kortex elektrisch aktiviert (Maldjian et al., 1999). Die Neurone der granulären Schicht sind sowohl in lokale laminare Netzwerke eingebunden, als auch in globale, um die Informationen weiter zu verarbeiten, in einem hierarchischen System zu verbinden und so Wahrnehmung, Bewusstsein und andere kognitive Prozesse zu ermöglichen. So finden sich viele direkte Projektionen zur oberen Bank der sylvischen Fissur, dem sekundären somatosensorischen Kortex (S2), der große, meist bilaterale rezeptive Felder besitzt und in komplexe Aufgaben, wie z.B. die bilaterale Koordination der Hände eingebunden ist (Schneider, 2013). Auch gibt es Verbindungen zum retroinsulären Kortex, postauditorischen Kortex und der somatosensorischen Inselrinde, die essentiell an der Ertastung verschiedener Oberflächentexturen mitwirken (Kitada et al., 2005). Ebenfalls ist der somatosensorische Kortex mit dem Posterioren parietalen Kortex (PPC), der eng mit der Planung, Exekution und Kontrolle motorischer Bewegungen assoziiert ist, und weiteren Netzwerken verbunden.

Alle erwähnten Strukturen sind zusätzlich über rekurrente Projektionen mit S1 verbunden. Somit entstehen kreisförmige, komplexe und teilweise parallele Verschaltungen, die essentiell an der Verarbeitung der sensorischen Informationen mitwirken und ein weit verteiltes dynamisches System bilden mit den Charakteristiken eines *Small-world*-Netzwerks (Singer, 2009). Um in diesem Netzwerk eine koordinierte Kommunikation zwischen Neuronen zu etablieren muss ein zeitlicher Code eingeführt werden, der das präzise Zeitverhältnis zwischen individuellen Spikes verteilter Neurone garantiert. Dies geschieht zum einen durch externe Ereignisse (Stimulationen), die zu einer evozierten Antwort, auch evoziertes Potential genannt (EP, oder Ereignis-korreliertes-Potential=EKP),

führen können, wie es in der Literatur für weite Teile des Kortex beschrieben wurde (Luck, 2005). Diese Antwort hat eine feste Latenz zum Stimulus-Beginn und einen genauen elektrischen Potentialverlauf in positiver und negativer Polarität, konsistent über viele Stimulationsdurchgänge, und dient damit der Synchronisation von Neuronenverbänden. Zum anderen wird die zeitliche Kodierung durch interne Timing-Mechanismen gewährleistet (Buszaki, 2011). Diese werden durch oszillatorische Modulation neuronaler Antworten in verschiedenen Frequenzbändern verwirklicht, ermöglicht durch individuelle neuronale Eigenschaften und die kreisförmige Netzwerkverschaltung. Oszillationen (siehe Box 1) sind damit eine allgegenwärtige Form neuronaler Aktivität (Donner und Siegel, 2011) und limitieren die Kommunikation der einzelnen Zellen auf kurze Zeitfenster. Durch die Variierung des Phasenverhältnisses zwischen oszillierenden Populationen kann die funktionelle Kooperation einzelner Neurone in festverkabelten Netzwerken flexibel konfiguriert werden. So liegt Phasen-Synchronität oszillatorischer Signale einer hohen funktionellen Konnektivität zugrunde, da interagierende Neurone einen stärkeren gegenseitigen Einfluss haben, wenn sie zur gleichen Zeit depolarisiert werden (Senkowski et al., 2008). Zuletzt verändert oszillatorische Synchronisation die neuronale Verarbeitung und dies kann die perzeptuelle Verbindung steuern(Fries, 2009), wie beispielsweise die Integration von verschiedenen Stimuluseigenschaften (Gray et al., 1989).

Der Aufbau und die Funktionsweisen des somatosensorischen Systems, zuvor am Beispiel der menschlichen Hand beschrieben, ist in nahezu allen Säugetieren sehr gut konserviert. So sind beispielsweise die Haupttastorgane der Nagetiere die Schnurrhaare, oder Vibrissen, die von den Tieren zur Navigation und taktilen Erkundung der Umgebung genutzt werden und deren Signalverarbeitung gut untersucht ist (Brecht, 2007). Bei Stimulation der Vibrissen detektieren ebenfalls Mechanorezeptoren die taktilen Informationen, die in verschiedenen Nervenenden im Sinus-Komplex der Haarfollikel sitzen (Ebara et al., 2002). Diese Neurone, die jeweils nur Informationen einer einzelnen Vibrisse kodieren, verlaufen über den *Nervus trigeminus* in den *Nucleus trigeminus* des Hirnstamms, werden dort auf das zweite sensorische Neuron verschaltet und kreuzen über den lemniskalen Weg in den *Nucleus ventralis posteromedialis* (VPM), wo sie auf das dritte Neuron verschaltet werden. Dieses zieht wiederum zur Lamina IV des primären somatosensorischen Kortex, der auch eine somatotope Organisation aufweist (Woolsey und Van der Loos, 1970). Einzelne Vibrissenprojektionen bilden definierte, genau begrenzte Cluster in Lamina IV, die Fass- oder Barrel-ähnlich geformt sind, und somit eine somatotope Repräsentation des Vibrissenfeldes aufbauen, den sogenannten Barrel-Kortex. Dieser stellte sich als ausgesprochen geeignet zur Untersuchung kortikaler Signalverarbeitung dar, da er in Ratten aufgrund seiner Größe und der lissenzephalischen Kortex-Struktur für intrakortikale

Box 1. Eigenschaften neuronaler Oszillationen



Neuronale Oszillationen sind periodische Variationen neuronaler Aktivität, die sich aus den Membranpotentialen einzelner Neurone oder Neuronenpopulationen zusammensetzen. In extrazellulären Messungen des lokalen Feldpotentials (LFP), das sich hauptsächlich aus exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen zusammensetzt, aber auch in elektro- oder magnetoenzephalographischen Messungen (EEG, MEG), besitzen die rhythmischen Potentialschwankungen über die Zeit häufig einen sinusoidalen, oszillatorischen Verlauf (rote Spur). Diese Oszillationen lassen sich durch verschiedene Eigenschaften charakterisieren:

Oszillatorische Amplitude: Die Amplitude ist die Auslenkung der Oszillation in y-Richtung (Potential oder Spannung).

Oszillatorische Leistung (Power): Messwert der Größe eines oszillatorischen Signals, das proportional zum Quadrat der Amplitude ist.

Oszillatorische Phase: Da Oszillationen periodisch sind, kann ein bestimmter Teil des oszillatorischen Zyklus anstatt mit dem genauen Zeitpunkt mit dem Argument der Kreiswinkelfunktion, der Phase, beschrieben werden. Die Phasen wiederholen sich im Verlaufe der Oszillation und nehmen Werte von 0 (Spitze der Oszillation) über π (Tief der Oszillation) bis 2 π an (was wiederum 0 und der Spitze des Oszillationszyklus entspricht). Synchronität oszillatorischer Vorgänge, z.B. in verschiedenen Hirnarealen, kann unter anderem durch eine entsprechende Synchronität des Phasenverlaufs gekennzeichnet sein.

Periodendauer: Dauer eines periodischen Zyklus, z.B. von Oszillationsspitze zu -spitze.

Oszillatorische Frequenz: Die Frequenz bezeichnet die Anzahl oszillatorischer Zyklen pro Zeiteinheit und berechnet sich damit aus dem Kehrwert der Periodendauer. Aufgrund elektrophysiologischer Studienergebnisse und klinischer EEG-Konventionen werden Oszillationen in verschiedene Frequenzbänder eingeteilt, die verschiedenen Arten der Kommunikation und damit verschiedenen Funktionen und Bewusstseinszuständen zugrunde liegen: Delta- (1-4 Hz), Theta- (4-8 Hz), Alpha- (8-12 Hz), Beta- (12-30 Hz) und Gamma-Frequenzband (30-100 Hz) werden unterschieden. Die exakten Grenzen der Frequenzbereiche sind jedoch nicht statisch, sondern variieren von Studie zu Studie.

extrazelluläre Feldpotentialmessungen über verschiedene Lamina sehr leicht zugänglich ist und die einzelnen Barrel, und damit die Prozessierungsgebiete einzelner Vibrissensignale, sowohl im lebenden Gewebe, als auch in Schnitten einfach zu visualisieren sind (Petersen und Sakmann, 2000) (siehe Abschnitt 3.2.2). Vom S1 entspringen auch in der Ratte viele Projektionen zum S2, motorischen Arealen (Diamond et al., 2008) und dem PPC (Reep

et al., 1994). Ebenfalls können im S1 evozierte Potentiale und Netzwerkoszillationen als Mittel zur Koordination der neuronalen Aktivität beobachtet werden (Petersen, 2007), die für die Prozessierung und Integration verschiedener Stimuluseigenschaften notwendig sind, wie beispielsweise die Unterscheidung von Oberflächentexturen (Von Heimendahl et al., 2007).

2.1.2 Das visuelle System

Der wichtigste Fernsinn des Menschen und vieler Säugetiere ist das Sehen, das durch das Auge ermöglicht wird (Huppelsberg, 2003). Elektromagnetische Strahlung verschiedener Wellenlängen, erzeugt durch visuelle Ereignisse, durchdringt Kornea, Linse und Glaskörper und wird in der Retina von Photosensoren, den Stäbchen und Zapfen, detektiert und in Membranpotentiale umgewandelt. Die Photosensoren sind in der Retina konvergent mit dem zweiten sensorischen Neuron, der Bipolarzelle, verbunden, das seinerseits wiederum auf die Ganglienzellen projiziert. Durch diese konvergente Verschaltung, in Verbindung mit zwischengeschalteten Horizontalzellen, findet bereits in der Retina eine Prozessierung der visuellen Reize statt, um beispielsweise die Kontrastwahrnehmung mit On- und Off-Zentrum- Neuronen (Ganglienzellen mit runden rezeptiven Feldern, die bei Belichtung des inneren Feldes depolarisiert und bei Belichtung des äußeren Feldes hyperpolarisiert werden oder umgekehrt) zu verstärken (Kaneko, 1979). Die Axone der Ganglienzellen, sowohl des magnozellulären (Erfassung von Bewegung), als auch des parvozellulären Systems (Wahrnehmung von Gestalt und Farbe), ziehen über den *Nervus opticus* zum *Chiasma opticum*, wo Fasern aus der nasalen Retinahälfte auf die kontralaterale Seite kreuzen und zusammen mit den ungekreuzten Fasern der temporalen Retinahälfte im *Tractus opticus* zum thalamischen *Corpus geniculatum laterale* (LGN) verlaufen und dort auf das vierte Neuron verschaltet werden. Die thalamischen Neurone projizieren schließlich in den primären visuellen Kortex (V1), der sich im Okzipitallappen befindet. Dieser besitzt, wie auch der primäre somatosensorische Kortex (siehe Abschnitt 2.1.1), eine retinotope Gliederung in kortikale Säulen, die ein lokales Verarbeitungsnetzwerk bilden (Hubel und Wiesel, 1962; Horton und Hoyt, 1991). Ein Teil der Fasern des *Tractus opticus* zweigt noch vor Erreichen des LGN zu subkortikalen Hirngebieten, wie den *Colliculi superiores* (siehe Abschnitt 2.2.2), ab. Die Neurone des V1 sind ihrerseits mit 4 weiteren visuellen Kortizes (V2-V5) verknüpft und leiten Informationen über einen ventralen „was"-Strang, der an der Erkennung von Objekten, Gesichtern und Bildern mitwirkt, zum inferioren temporalen Kortex weiter, und über einen dorsalen „wie"-Strang, der eine essentielle Rolle beim Navigieren und Erreichen visueller Ziele spielt,

zum PPC (Goodale und Milner, 1992). Ebenfalls existieren Verbindungen vom V1 zum *Sulcus temporalis superior* (STS), verschiedene Arten von Crosstalk zwischen den Knotenpunkten der Stränge und, wie im S1, rekurrente Verbindungen von hierarchisch höheren Arealen zurück zum V1. Dies führt erneut zu einem kreisförmig verschalteten, komplexen, weit-verteilten Netzwerk, dessen Teilbereiche extern durch visuelle Stimuli und intern durch oszillatorische Aktivität getimt werden können, und so beispielsweise Objekteigenschaften in eine kohärente Wahrnehmung integriert werden (Tallon-Baudry und Bertrand, 1999).
Der Aufbau und die Funktionsweisen des visuellen Systems der Ratte sind grundsätzlich denen des Menschen sehr ähnlich. Der Aufbau der Retina unterscheidet sich darin, dass die Netzhaut von Stäbchen dominiert wird, die gleichmäßig mit Zapfen auf der Retina verteilt sind. Durch unterschiedliche Absorptionseigenschaften der Zapfen ist das sichtbare Lichtspektrum bei Ratten im Vergleich zum Menschen von 400-750 nm auf ein Spektrum weiter im UV-Bereich verschoben (Jacobs et al., 2001). Das Verhältnis der Axone der Ganglienzellen, die im *Chiasma opticum* die Hemisphären kreuzen, ist wesentlich höher als beim Menschen, jedoch ist das Verhältnis der Neurone, die überhaupt Projektionen zum LGN aussenden geringer (Martin, 1986). Die Anzahl der Projektionen zu den *Colliculi superiores* ist deutlich höher als beim Menschen (Fleming et al., 2006). Der V1 der Ratten zeigt eine ähnliche retinotope Struktur wie beim Menschen (Gias et al., 2005).

2.2 Multisensorische Integration und Prozessierung

2.2.1 Einflüsse multisensorischer Integration auf Verhalten, Empfindung, Wahrnehmung und Bewusstsein

Da unsere Umwelt, wie in Abschnitt 2.1 erwähnt, aus multisensorischen Einflüssen besteht, beispielsweise ein Gesprächspartner, dessen Lippen und Gesichtsausdruck wir beim Sprechen beobachten und parallel dessen Worte hören, oder ein Objekt in unserer Hand, das wir sowohl ertasten als auch betrachten, ist es für unsere Verhalten von entscheidender Bedeutung, diese Einflüsse korrekt zu verbinden und zu integrieren. Den Prozess, der diese verschiedenen sensorischen Informationen in eine kohärente Wahrnehmung kombiniert, nennt man multisensorische Integration (Stein, 2012). Durch multisensorische Integration wird intramodale Unsicherheit reduziert, sie verbessert somit die Detektion von und die Reaktion auf relevante Vorgänge, jedoch wird eine neue, intermodale Unsicherheit eingeführt, die Wissenschaftler zu Beginn auf multisensorische

Integration aufmerksam machte. Da unser Gehirn nämlich versucht diese Unsicherheit zwischen den Sinnen zu minimieren, indem es sich stärker auf die Modalität fokussiert, die im jeweiligen Zusammenhang und für die jeweilige Aufgabe verlässlicher zu sein scheint, können bei uneindeutigen sensorischen Konfliktsituationen multisensorische Illusionen oder Dominanzeffekte auftreten. Eines der ersten Phänomene, die diesbezüglich entdeckt wurden, war die sensorische Dominanz (Gibson, 1933). So fanden z.B. Welch, DuttonHurt und Warren 1986, dass, wenn man zwei Modalitäten über den Grenzwert simultan stimuliert und eine kleine Diskrepanz eines Stimulus gegenüber dem anderen einführt, eine Modalität die Situation dominiert bzw. moduliert und unsere Empfindung und Wahrnehmung des Vorgangs bestimmt oder verändert. Dadurch entstehende Illusionen sind beispielsweise der Ventriloquist-Effekt (Fehllokalisierung von Geräuschen zu zeitlich korrelierten visuellen Effekten) (Jackson, 1953), der McGurk Effekt (Wahrnehmung von Sprachgeräuschen beeinflusst durch beobachtete Lippenbewegungen) (McGurk und MacDonald, 1976), die Doppelblitz-Illusion (Veränderung der Anzahl an wahrgenommenen visuellen Signalen aufgrund auditorischer Geräusche) (Shams et al., 2000) und die Gummi-Arm-Illusion (Wahrnehmungsveränderung durch taktile und visuelle Stimulationen) (Botvinick und Cohen, 1998). Aufgrund dieser Beobachtungen wurde eine Modalitäts-Angemessenheitshypothese aufgestellt, die besagt, dass der Sinn dominant ist, der für die jeweilige Aufgabe verlässlicher erscheint. So dominiert das Sehen vermeintlich bei räumlichen Aufgaben, während die auditorische Modalität bei zeitlichen Aufgaben dominiert. Jedoch deuten neuere multisensorische Untersuchungen der Illusionen darauf hin, dass diese ein Ergebnis der Kombination von Informationen mehrerer Modalitäten über eine externale Eigenschaft sind. Zum Beispiel ist die Präzision bimodaler visuell-auditorischer Lokalisierungen besser als die unisensorischen Ergebnisse, was nicht dadurch erklärt werden kann, dass ein Sinn den anderen komplett dominiert, sondern durch ein simples Modell optimaler Kombination, das die Reliabilität und Variabilität jeder Modalität gegeneinander abwägt (Alais und Burr, 2004). Diese Präzisionsverbesserungen können entweder aus einer direkten, oder aus einer nach der Varianz der einzelnen unabhängigen Schätzungen gewichteten Wahrscheinlichkeitssummation, d.h. aus einer Bayesschen *Maximum-Likelihood*-Schätzung, entstehen. Die gemessenen Verbesserungen der kognitiven Entscheidungsprozesse übersteigen diese berechneten Schätzungen jedoch oft, sie sind supraadditiv und maximal (Arnold et al., 2010).

Um diese maximale multisensorische Integration externer Inputs für maximale Verhaltensleistungen im Menschen, gemessen mit Psychophysischen Test, aber auch im Tier, herbeizuführen, müssen drei fundamentale Regeln oder Prinzipien erfüllt sein, die ursprünglich für das Verhalten einzelner Neurone auf multisensorischen Input

gefunden wurden (siehe Abschnitt 2.2.2): (i) die zeitliche Regel, (ii) die räumliche Regel und (iii) das Prinzip der inversen Effektivität (Stein und Meredith, 1993). Die zeitliche Regel besagt, dass multisensorische Integration am größten ist, wenn die Stimulation der verschiedenen Modalitäten simultan erfolgt. So verstärkt zum Beispiel ein irrelevanter taktiler Stimulus die Detektion von undeutlichen Tönen und verbessert auditorische Intensitätsbeurteilung am besten bei simultaner Präsentation (Gillmeister und Eimer, 2007). Räumliche Koinzidenz oder Kongruenz, ist der zweite entscheidende Faktor für multisensorische Integration, d.h. crossmodale Inputs verändern die Wahrnehmung am stärksten, wenn sie von der gleichen räumlichen Position resultieren. Folglich sind motorische Orientierungsreaktionen, wie Sakkaden zu peripheren Positionen, deren Latenz durch bimodale visuell-auditorische Stimulation verkürzt und deren Präzision erhöht wird, maximal beschleunigt bei kongruenter Stimulation und verlangsamen sich graduell mit räumlicher Distanz zwischen den Stimuli (Harrington und Peck, 1998). Schließlich besagt das Prinzip der inversen Effektivität, dass, wenn unisensorische Stimuli alleine eine geringe Intensität besitzen und nur schwache Antworten evozieren, die multisensorische Integration wahrscheinlicher ist und/oder stärker ausfällt. Ein auditorisches Signal verstärkt folglich die empfundene LED-Intensität am stärksten bei niedrigen visuellen Intensitäten (Stein et al., 1996).
Zusammengefasst modifiziert multisensorische Integration in verschiedenen Spezies Wahrnehmung und Bewusstsein und verbessert, beschleunigt und präzisiert motorische Reaktionen. Daraus resultiert die Frage, welche neuronalen Korrelate, d.h. welche Netzwerke und Mechanismen, die zugrundeliegende multisensorische Prozessierung ermöglichen.

2.2.2 Anatomische und neuronale Korrelate multisensorischer Integration

Pionierstudien der multisensorischen Forschung (Meredith und Stein, 1983; Stein und Meredith, 1993) untersuchten das Verhalten einzelner Zellen, die konvergenten Input von Projektionen aus verschiedenen sensorischen Bahnen erhielten und elektrophysiologisch auf diesen Input reagierten. So fanden Stein und Kollegen bei Versuchen mit Katzen in einer Struktur des *Tectum mesencephali*, genauer den unteren Schichten der *Colliculi Superiores* (SC), eben solche multisensorischen Zellen, die sowohl auf visuellen, auditorischen und somatosensorischen Input reagierten. Mehr noch veränderte sich bei simultaner Stimulation mehrerer Modalitäten das Feuerverhalten dieser Zellen sehr oft supra- oder subadditiv, d.h. sie feuerten entweder mehr oder weniger Aktionspotentiale als nach arithmetischer

Summation der Aktionspotentiale aller unimodalen Stimulationskonditionen. Folglich prozessieren sie die sensorischen Einflüsse und Informationen und integrieren diese (Abb. 1). Weitere Testungen im SC lieferten die neuronalen Korrelate der drei fundamentalen Regeln oder Prinzipien der multisensorischen Integration, die sich, wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, auch auf das Verhalten und die Wahrnehmung übertragen lassen. Die maximale multisensorische Integration der SC-Neurone hängt somit davon ab, ob die Stimuli simultan erfolgen (zeitliche Regel), in das rezeptive Feld des Neurons fallen, das identisch ist für alle sensorischen Stimulationsarten (räumliche Regel), und dass jeder einzelne der Stimuli nicht maximal effektiv ist (Prinzip der inversen Effektivität). Da die Hauptfunktion dieser Mittelhirnstruktur, die Kontrolle von Orientierungsreaktionen ist,

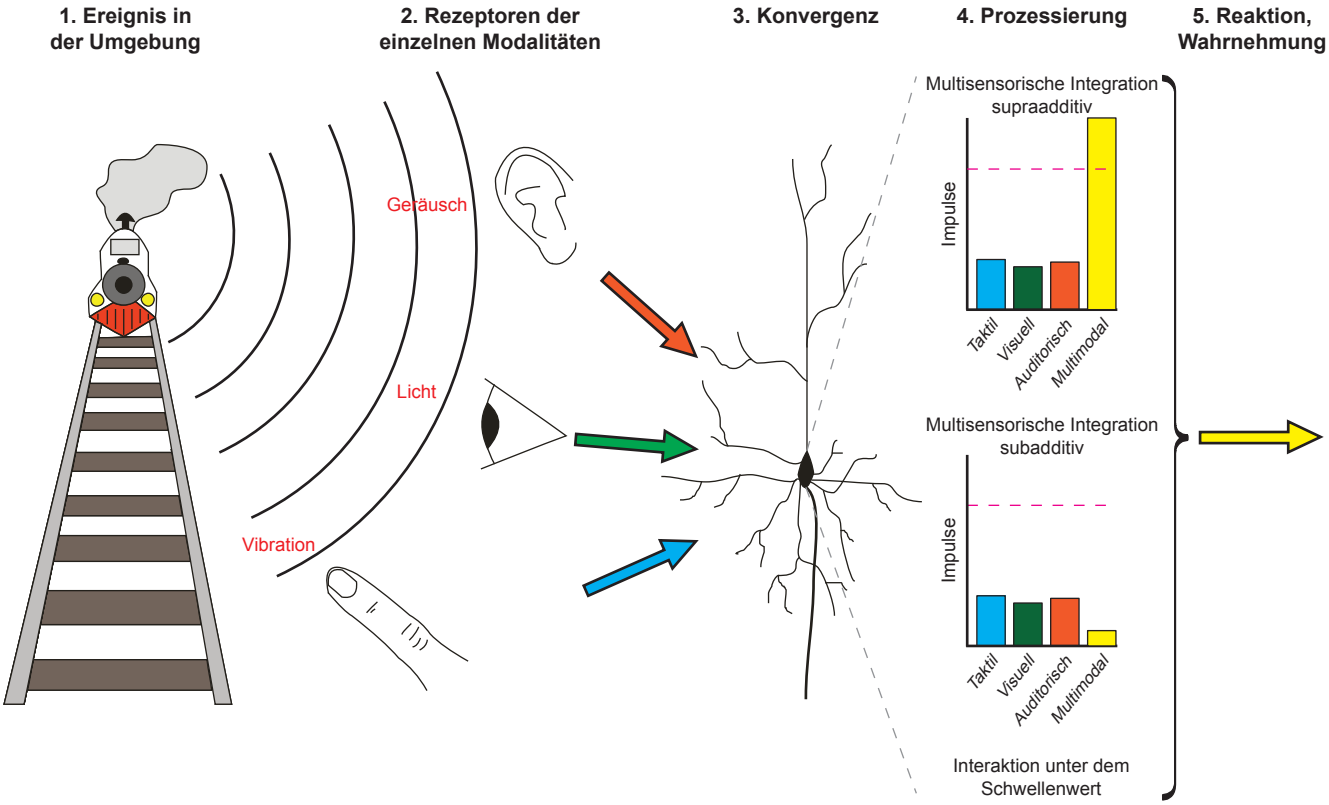


Abbildung 1. Schematische Darstellung multisensorischer Konvergenz und Prozessierung. Nachdem ein Ereignis in der Umgebung, hier ein herannahender Zug (1), zusammenhängende sensorische Signale aussendet (Geräusche, Licht, Vibrationen), stimulieren diese die entsprechenden Rezeptoren der einzelnen Modalitäten (2). Über die sensorischen Signalwege transportiert, konvergiert dieser Input in individuellen multisensorischen Neuronen verschiedener Hirnareale (z.B. im SC) (3). Durch diese multisensorische Konvergenz kann der Einfluss einer Modalität crossmodal moduliert und prozessiert werden (4). Dies kann bei kohärenten Reizen zu multisensorischer Integration oder anderen Interaktionsprozessen führen und dadurch Reaktionen verändern oder zur Wahrnehmungsentstehung beitragen (5).

konnte in Folgestudien gezeigt werden, dass die zuvor beschriebenen Integrationsprinzipien auch in diesem Kontext für Verhaltenseffekte zutreffen (Stein et al., 1988).
Durch diese Ergebnisse inspiriert, wurde auch in anderen Hirnregionen verschiedener Spezies nach konvergenten Projektionswegen und Neuronen gesucht, die multisensorischen Input kombinieren. Sensorisch konvergente Hirnareale wurden durch anatomische Tracingmethoden und bildgebenden Verfahren zur Strukturerkennung, wie Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging*, DTI), identifiziert und neuronale Reaktionen durch Einzelzellableitungen im Tier oder funktionelle Neurobildgebungs-Methoden am Menschen, wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), studiert. So wurden beispielsweise in anderen subkortikalen Arealen, wie den Basalganglien (*Nucleus caudatus*, *Substantia nigra*), die essentiell in sensomotorische Koordinationsfunktionen eingebunden sind, multisensorische Integrationsprozesse festgestellt (Nagy et al., 2006). Jedoch sind erstens sowohl Neurone des SC, als auch der Basalganglien von kortikaler feedback-Informationsübertragung abhängig (Jiang et al., 2001), zweitens übersteigen kortikale Funktionen die simplen Orientierungsreaktionen der subkortikalen Strukturen und bieten somit eine komplexere Form der multisensorischen Kodierung und drittens existiert konvergenter Input in einigen kortikalen Arealen. Somit lag es nahe den Kortex auf multisensorische Prozesse zu untersuchen und es kristallisierten sich unter anderem vier multisensorische Konvergenzregionen heraus: (i) der PPC, mit seinen ventral, lateral und medial intraparietalen Arealen (VIP, LIP, MIP), (ii) der STS, (iii) prämotorischer und (iv) präfrontaler Kortex. Multisensorische Neurone im PPC, der in räumliches Bewusstsein und die Ausführung gezielter Aktionen involviert ist, bilden durch die flexible Integration verschiedener sensorischer Reize Repräsentationssysteme des externalen Raumes relativ zu verschiedenen Körperteilen, die als Referenzen für gezielte Aktionen genutzt werden (Schlack et al., 2005; Azañón et al., 2010) und weitere Gehirnregionen räumlich updaten können (Pouget et al., 2002). Im STS, der komplexe Stimuli wie Gesichts-, Hand- und Körperbewegungen Anderer prozessiert, konnten ebenfalls multisensorische Nervenzellen gefunden werden (Barraclough et al., 2005), die vermutlich multisensorische Repräsentationen der fremden Bewegungsaktionen bilden, bevor diese mit den eigenen motorischen Bahnen abgeglichen werden, um beispielsweise gemeinsame Aufmerksamkeitsausrichtung, oder andere empathische Reaktionen zu initiieren. Der sensorisch-motorische Abgleich findet im prämotorischen Kortex statt, der eine entscheidende Rolle in der Implementierung des Körperschemas und des *Body-Ownerships* spielt (z.B. bei der Gummiarm-Illusion) (Ehrsson et al., 2004), und auch dort konnte multisensorische Integration in Neuronen beobachtet werden (Gentile et al., 2011). Im vierten multisensorischen Konvergenzarial, dem ventrolateralen präfrontalen

Kortex, wurden unter anderem audio-visuelle Kommunikationsstimuli auf neuronaler Ebene integriert (Sugihara et al., 2006).
Jedoch stellte sich heraus, dass die klassischen Voraussetzungen für multisensorische Verarbeitung, d.h. anatomische Verbindungen aus unisensorischen Signalwegen und die Veränderung der Feuerrate einzelner Neurone durch multisensorische Stimulation, nicht alle Aspekte der multisensorischen Verarbeitung abdeckte, bzw. zuerst manche Interaktionen übersehen wurden. Zum einen hatten viele der multisensorischen Effekte, die in Einzelzellableitungen gemessen wurden, eine lange Latenz zum Stimulus (Jiang et al., 2001), d.h. die isolierte Verarbeitungszeit der unisensorischen Signale wäre dementsprechend sehr lange, was für schnelle multisensorische Reaktionszeiten kontraproduktiv wäre. Zum anderen gab es Studienergebnisse, die zeigten, dass multisensorische Stimulation auch unterschwellig neuronale Netzwerkaktivität beeinflussen kann (siehe Abschnitt 2.2.3). Und schließlich schauten viele der frühen anatomischen Studien auf Zonen die anatomisch in der kortikalen Hierarchie hoch angeordnet waren, d.h. die konvergenten Input aus „vermeintlich" unisensorischen kortikalen Arealen erhielten. In der Folge zeigte sich jedoch, dass auch frühe kortikale Hirnregionen konvergenten Input erhalten und in die multisensorische Verarbeitung eingreifen.

2.2.3 Multisensorisches Zusammenspiel in „modalitätsspezifischen", frühen Hirnregionen

Durch eine rasch steigende Anzahl multisensorischer Studien stellte sich schnell heraus, dass neben den zuvor beschriebenen Hirnarealen auch weitere Regionen in multisensorische Prozessierung involviert sind, die bis dahin als modalitätspezifisch oder unisensorisch galten, bis hin zu primär-sensorischen Kortizes. Dies führte zu einem Umdenken in der multisensorischen Forschungsgemeinde und weckte das Interesse an crossmodalen Prozessen in frühen sensorischen Arealen (Driver und Spence, 2000; Schroeder und Foxe, 2005; Ghazanfar und Schroeder, 2006; Kayser und Logothetis, 2007; Driver und Noesselt, 2008).
In einer systematischen, großflächigen Kartierung in somatosensorischen, auditorischen und visuellen Bereichen des Rattenkortex wurden multisensorische Zellen, wie sie in Abschnitt 2.2.2 charakterisiert wurden, wenn auch in sehr geringer Anzahl, in fast allen kortikalen Arealen gefunden, besonders in den Grenzbereichen zwischen den sensorischen Domänen, wo die Neurone verstärkt den multisensorischen Input integrierten (Wallace et al., 2004b). Ebenfalls konnte in Studien mit Affen gezeigt werden, dass das Feuerverhalten einzelner Neurone im auditorischen Kortex durch visuellen Input unter Einhaltung der drei

Prinzipien der multisensorischen Integration (siehe Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2) crossmodal verändert wird (Kayser et al., 2008). Ebenfalls verhielten sich multisensorische Neurone, die bei Verhaltenstests, die Entscheidungsprozesse zwischen verschiedenen Stimuli verlangten, gefunden wurden, in somatosensorischen bzw. auditorischen Kortizes nach diesen Regeln (Lemus et al., 2010). Des Weiteren zeigte eine fMRI-Bildgebungsstudie, dass rein-visuelle linguistische Signale (beim Lippenlesen) ausreichend sind, um die neuronale Aktivität im auditorischen Kortex zu aktivieren (Calvert, 1997). Tatsächlich scheinen also Neurone in vielen kortikalen Bereichen multisensorischen Input zu prozessieren und darüber hinaus zu integrieren (Stein und Stanford, 2008).

Zusätzlich wurden viele crossmodale Einflüsse in sensorischen Kortizes gefunden, die modulatorisch auf unterschwellige neuronale Aktivität wirken und somit mechanistisch der multisensorischen Integration individueller Neurone zugrunde liegen können. Diese unterschwelligen Phänomene wurden hauptsächlich auf Ebene der LFPs gemessen. Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, evozieren sensorische Stimulationen EPs/EKPs in den entsprechenden sensorischen Arealen. Sobald ein externes Ereignis Antworten evoziert und dadurch die Synchronisation neuronaler Netzwerke und Regelkreise extern initiiert, können diese auch intern die neuronale Synchronisation mit gleichbleibendem Potentialverlauf über viele Stimulationsdurchgänge aufrechterhalten, was einer evozierten Oszillation mit zum Stimulus fester Phase entspricht (Abb. 2Ai). EEG- und MEG-Studien am Menschen (Foxe et al., 2000; Cappe et al., 2010; Naue et al., 2011), aber auch lokale Feldpotentialmessungen im Tier (Lakatos et al., 2007; Kayser et al., 2008), zeigten, dass evozierte Antworten in sensorischen kortikalen Arealen sensibel auf crossmodalen Input reagieren und dieser die evozierte Aktivität modifizieren kann. Dies konnte sowohl in simplen Reaktionszeittests (Molholm et al., 2002), als auch während der Integration von Eigenschaften in Objekterkennungsaufgaben (Giard und Peronnet, 1999) beobachtet werden. Diese kortikalen Verarbeitungsprozesse der multisensorischen Signale erfolgten zu einem sehr frühen Zeitpunkt und die flexiblen, hoch adaptiven Prozesse könnten somit die Grundlage der multisensorischen Integration auf neuronaler Ebene bilden.

Die Integration von Objekteigenschaften wurde sehr oft, beispielsweise in visuomotorischen oder Kurzzeitgedächtnis-Aufgaben, mit lokaler und interregionaler oszillatorischer Aktivität in verschiedenen Frequenzbereichen kausal verbunden (Classen et al., 1998; Klimesch, 1999; Busch und Herrmann, 2003). Diese Assoziation lässt vermuten, dass ähnliche oszillatorische Mechanismen, wie bei der Objekteigenschaftsintegration, auch bei der Integration multisensorischer Stimuli wirken könnten. Und in der Tat, fanden Studien, die sich näher mit induzierter oszillatorischer Aktivität befassten, dass diese ebenfalls crossmodal moduliert wird (Lakatos et al., 2007) und im Menschen sogar

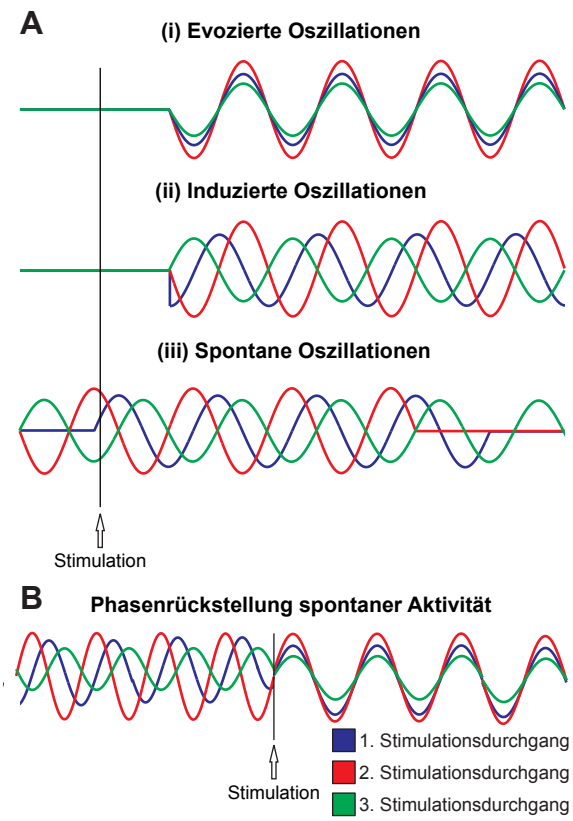


Abbildung 2. Schematische Darstellung verschiedener Formen kortikaler oszillatorischer Aktivität und deren kausaler Zusammenhang mit einem externen sensorischen Stimulus. (**A**) Darstellung einer evozierten (i), induzierten (ii), und spontanen (iii) Oszillation in drei verschiedenen Stimulationsdurchgängen. Besonders ist zu beachten, dass bei der evozierten Aktivität der Beginn und die Phase der Oszillationen einen festen Bezug zum Stimulus haben, bei der induzierten Aktivität nur der Beginn, aber nicht die Phase der Oszillationen und dass es bei den spontanen Oszillationen keinen kausalen Zusammenhang mit dem Stimulus gibt. (**B**) Schematische Darstellung des Mechanismus der Phasenrückstellung spontaner Oszillationen in drei verschiedenen Stimulationsdurchgängen.

prädiktiv für Reaktionsgeschwindigkeiten ist (Senkowski et al., 2006). Im Vergleich zu evozierter Aktivität ist zwar die Latenz zum Stimulus, nicht aber der Phasenverlauf der induzierten Oszillationen in multiplen Versuchsdurchläufen konsistent (Abb. 2Aii). Aus diesem Grund muss zur Untersuchung dieser Oszillationsart die elektrische Aktivität einzelner Stimulationsdurchgänge genauer in der Frequenzdomäne betrachtet und analysiert werden (Senkowski et al., 2007).

Oftmals sind neuronale Populationen schon bei dem Eintreffen eines externen Stimulus in interne Synchronisationsvorgänge, d.h. spontane, fortlaufende Oszillationen (Abb. 2Aiii), involviert und können je nach Stimulus (Art, Intensität, Timing) unterschiedlich auf diesen reagieren (Buszaki, 2011). Im Falle eines primären sensorischen kortikalen Areals wurde sowohl im Menschen, als auch im Tier gezeigt, dass die Reaktion auf einen crossmodalen Stimulus die Rückstellung der oszillatorischen Phase der spontanen Aktivität sein kann (Abb. 2B) (Lakatos et al., 2007; Kayser et al., 2008; Naue et al., 2011; Iurilli et al., 2012; Mercier et al., 2013). Diese Phasenkonzentrierung spontaner Aktivität durch einen crossmodalen Input könnte mechanistisch mit den beobachteten multisensorischen Veränderungen der durch den Stimulus evozierten oder induzierten Aktivität zusammenhängen.

2.2.4 Fragestellung und Motivation der Dissertation (Studie 1)

Bisher wurden diese drei crossmodalen Konzepte nicht für visuelle Modulation des S1 bestätigt. Um nun also ein ubiquitäres multisensorisches Konzept crossmodaler Modulation in primären sensorischen Kortizes voranzutreiben, untersucht der erste Teil dieser Dissertation crossmodale Veränderungen evozierter, induzierter und spontaner Aktivität im somatosensorischen und teilweise im visuellen Kortex und testet den kausalen Zusammenhang der crossmodalen Phasenrückstellung der spontanen Oszillationen mit den multisensorischen stimulusbezogenen Aktivitätsveränderungen.
Als zugrunde liegendes Korrelat, um Informationen von einer sensorischen Modalität und deren Signalwegen in frühe sensorische Areale einer anderen Modalität zu übertragen, dient natürlich wiederum Konvergenz. Nach der Entdeckung der crossmodalen Aktivitätsmodulation in primären sensorischen Arealen, wurde die Konnektivität dieser Areale in verschiedenen Spezies anatomisch erneut auf intermodale Projektionen untersucht. In frühen visuellen, somatosensorischen und auditorischen kortikalen Gebieten offenbarten anatomische Studien eine Vielzahl von feedback-Projektionen aus hierarchisch höheren multisensorischen Arealen (Paperna und Malach, 1991; Clavagnier et al., 2004), aber auch direkte Verbindungen zwischen primären Kortizes (Falchier et al., 2002; Cappe und Barone, 2005; Budinger et al., 2006; Bizley et al., 2007; Campi et al., 2010; Beer et al., 2011). Allerdings wurde lange Zeit kein direkter kausaler Zusammenhang zwischen den anatomischen Befunden und den Effekten in den frühen kortikalen Gebieten gefunden und viele Theorien über mögliche Verarbeitungsnetzwerke und Interaktionsdirektionalitäten wurden aufgestellt und kontrovers diskutiert (Driver und Noesselt, 2008). Ein Teil dieser Dissertation befasst sich mit der anatomischen Identifizierung der direkten kortiko-kortikalen Netzwerke und deren funktionaler Testung durch pharmakologische Interaktion. Ebenfalls testen wir, ob durch diese Verbindungen Informationen zwischen den Kortizes ausgetauscht werden und dies zur Synchronisation der Areale führt. Kohärente oszillatorische Signale können nämlich als essentieller Mechanismus dienen, um Areale und deren Signalverarbeitung zu verbinden (Fries, 2009), z.B. zum Zwecke der multisensorischen Wahrnehmung (Senkowski et al., 2008).

2.3 Sensorische Entwicklung

2.3.1 Unisensorische Entwicklung

Sensorische Netzwerke sind, wie in Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2 beschrieben, sehr komplex verschaltet und ermöglichen damit eine effiziente und verlässliche Informationsprozessierung zur Wahrnehmung unserer Umwelt. Daher ist im Verlauf der Hirnentwicklung die genaue anatomische und funktionelle Verknüpfung der neuronalen Populationen, die an der sensorischen Verarbeitung beteiligt sind, von entscheidender Bedeutung für die spätere Funktionsfähigkeit. Sowohl lokale Netzwerke mit ihren internen Verschaltungen, wie die kortikalen Schichten (Bystron et al., 2008), als auch Verknüpfungen über weite Entfernungen müssen verlässlich implementiert werden. Der Entwicklungsprozess findet sowohl unter dem Einfluss genetischer Faktoren, als auch elektrischer neuronaler Aktivität statt. Beide interagieren sehr eng miteinander. Genetische Faktoren, wie axonale chemotaktische Botenstoffe, Adhäsions- und Erkennungsmoleküle führen zur Entwicklung einer groben Architektur, die als Grundlage für strukturierte neuronale Aktivität dient (Goodman und Shatz, 1993; Inan und Crair, 2007).

Dennoch sind genetisch kodierte Informationen alleine nicht auszureichend, um die Entwicklung neuronaler Netzwerke zu steuern. Zusätzliche elektrische Aktivität ist essentiell, um die vorhandene grobe Konnektivität zu verfeinern. Frühe Oszillationen synchronisieren lokale und globale Verarbeitunsnetzwerke (Khazipov und Luhmann, 2006; Hanganu-Opatz, 2010) und sorgen damit für die anatomische Präzisierung dieser durch die Ausbildung axonaler Projektionen und Synapsen-Stärkung oder -Elimination (Soto et al., 2012). So synchronisieren beispielsweise spontane retinale Wellen elektrischer Aktivität den LGN mit V1 (Mooney et al., 1996; Hanganu et al., 2006) oder einzelne Barrel-Felder werden durch frühe Oszillationen mit den entsprechenden thalamischen neuronalen Gruppen verbunden (Minlebaev et al., 2011) und dadurch räumliche und zeitliche Vorlagen für die Verarbeitungsnetzwerke gebildet. Da diese elektrische Aktivität zu einem Zeitpunkt auftritt, an dem die sensorischen Rezeptoren der entsprechenden Modalitäten noch nicht auf externe Stimuli reagieren, wird sie als erfahrungsunabhängig bezeichnet.

Für ihre späteren Aufgaben müssen sich die sensorischen Systeme jedoch einer Vielzahl von Umgebungsbedingungen anpassen und dafür ist erfahrungsabhängige Aktivität, ausgelöst durch externe Aktivierung der sensorischen Systeme, notwendig. Die Zeiträume, in denen externe Inputs essentiell für die normale Entwicklung der verschiedenen sensorischen Netzwerke sind und in denen sie permanent sensorische Funktionen verändern, nennt man kritische Perioden (Berardi et al., 2000; Knudsen, 2004). Die Dauer

und der Beginn der kritischen Perioden variiert signifikant zwischen Gehirnregionen, sensorischen Systemen und Spezies. Deprivation normaler neuronaler Aktivität während dieser Entwicklungszeitfenster führt zu permanenten Verhaltensstörungen, während Deprivation nach der kritischen Periode die sensorische Leistung nur gering oder sogar überhaupt nicht andauernd beeinflusst. Ein klassisches Beispiel ist die Reifung des visuellen Systems und die anschließende Ausbildung visueller Wahrnehmung. Sowohl klinische Studien am Menschen als auch Studien in Tiermodellen zeigten, dass monokulare Deprivation (Abdeckung eines Auges) während einer bestimmten Entwicklungsperiode zu einem andauernden unilateralen Verlust von visuellen Fähigkeiten, aber auch zu morphologischen und funktionellen Veränderungen beispielsweise im V1 (veränderte EPs, verändertes Feuerverhalten der Neurone) führt (Wiesel und Hubel, 1963). Ein in den ersten Monaten unbehandelter kongenitaler Katarakt vermindert durch visuelle Deprivation z.B. die Fähigkeit visuelle Eigenschaften zu verbinden (Putzar et al., 2007b). Ebenso benötigt das somatosensorische System für seine Entwicklung externe taktile Einflüsse. Nach neonataler taktiler Deprivation in Ratten durch Läsion der Vibrissenfollikel oder auch das Schneiden der Schnurrhaare verändert sich die anatomische Feinstruktur des Kortex, die elektrische Aktivität im adulten Tier und das Verhalten, beispielsweise im Gap-crossing-Test (Simons et al., 1984; Allen et al., 2003; Lee et al., 2009). Elektrische Aktivität und sensorische Erfahrung in einer frühen, plastischen Periode ist also von entscheidender Bedeutung für die korrekte Ausbildung der sensorische Netzwerke und die Etablierung aller sensorischen Fähigkeiten.

2.3.2 Multisensorische Entwicklung

Wie auch Erwachsene sind Neugeborene während ihrer Entwicklung nicht nur unisensorischen Einflüssen ausgesetzt. Zudem müssen spätere multisensorische Fähigkeiten erlernt und die Grundlagen gelegt werden, um die multisensorische Umgebung kohärent wahrzunehmen. So wurde multisensorische Entwicklung mit der Hilfe von biopsychologische Tests als ein progressiver Prozess beschrieben, der in einer Zunahme oder Spezialisierung von Wahrnehmungsfähigkeiten resultiert (Bremner, 2012; Lewkowicz und Ghazanfar, 2009). Beispielsweise erlernen 4-8 Monate alte Kleinkinder ihre Sprachfähigkeiten durch multisensensorischen Input, indem sie die visuelle Aufmerksamkeit in dieser Zeitperiode auf die Mundpartie des Sprechenden verlagern, um redundante audiovisuelle Informationen zu sammeln (Lewkowicz und Hansen-Tift, 2012). Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben spielt sensorischer Input und die damit verbundene elektrische Aktivität in der Entwicklung eine große Rolle. So konnte auch

für multisensorische Entwicklung gezeigt werden, dass kritische Perioden existieren. Beispielsweise sind Patienten mit kongenital-binokularem Katarakt depriviert von normalen Sehmustern, was zu einer reduzierten audio-visuellen Interaktion (audio-visuellen Sprachwahrnehmung) im späteren Leben führt, obwohl die visuellen Fähigkeiten unbeeinflusst bleiben (Putzar et al., 2007a).

Mit dem Wissen über die Existenz von kritischen Perioden und der Notwendigkeit von sensorischem Input während der Entwicklung für spätere multisensorische Fähigkeiten begannen Forscher mit der Untersuchung der Entwicklung zellulärer neuronaler Korrelate, die, wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, der multisensorischen Integration zugrunde liegen (Stein et al., 2009). Aufnahmen im SC neugeborener Katzen zeigten, dass Neurone bei der Geburt noch nicht multimodal stimuliert werden können (Wallace und Stein, 1997). Erst im Verlauf der ersten Wochen beginnen die Zellen auf sensorischen Input von mehr als einer Modalität zu reagieren, jedoch unterscheiden sich die Antworten, d.h. das Feuerverhalten, noch von denen adulter Tiere in Latenz und Variabilität, die Zellen zeigen keine multisensorische Integration (Antwort auf multimodalen Stimulus unterscheidet sich nicht von der auf unimodalen) und die rezeptiven Felder der Neurone sind wesentlich größer. Auch im Sulcus ectosylvianus anterior (AES), einem Teil des Assoziationskortizes der Katze, der sich an der Grenze zwischen parietalem, frontalem und temporalem Lappen befindet und eng mit dem SC verbunden ist (Jiang et al., 2001), wurde eine ähnliche zelluläre Entwicklung beobachtet, allerdings um einige Tage verzögert (Wallace et al., 2006). Im Unterschied zu der Katze konnten im SC von Affen schon multisensorische Neurone direkt nach der Geburt gefunden werden, was vermutlich damit zusammenhängt, dass Augen und Ohren der Katzen sich erst nach einigen Tagen öffnen und externer sensorischer Input erst nach und nach detektiert wird (Wallace und Stein, 2001). Trotzdem entsprechen die Antworteigenschaften und die Anzahl der multisensorischen Zellen im neonatalen Affen-SC noch nicht denen in adulten Tieren. Zusätzlich konnte auch für die zellulären Antworten gezeigt werden, dass sensorischer Input in kritischen Perioden entscheidend für die spätere Funktion ist. Neurone im SC und im AES adulter Katzen, die nach ihrer Geburt im Dunkeln, ohne jeden visuellen Input gehalten werden, integrieren multisensorischen Input nicht (Wallace et al., 2004a; Carriere et al., 2007). Zusätzlich entwickeln sich in dieser kritischen Periode die fundamentalen Regeln oder Prinzipien der multisensorischen Integration (siehe Abschnitt 2.2.1, 2.2.2). Wenn beispielsweise neugeborenen Katzen, die im Dunkeln gehalten werden, in dieser Periode audio-visuelle Stimuli präsentiert werden, die zwar zeitlich simultan sind, jedoch räumlich getrennt, integrieren SC-Neurone später nur crossmodale Stimuli, die die gleiche räumliche Diskrepanz aufweisen (Wallace und Stein, 2007).

Auch konnte gezeigt werden, dass Deprivation einer Modalität crossmodale, plastische anatomische und funktionelle Veränderungen initiieren kann, die die spätere unisensorische Signalverarbeitung verändert. So zeigen visuell deprivierte Katzen und Mäuse eine anatomische Veränderung der Barrelfeldgröße und der Vibrissendicke (Rauschecker et al., 1992), visuell deprivierte Ratten Serotonin-induzierte funktionelle Veränderung der Vibrissenkartierung im S1 (Jitsuki et al., 2011) und kongenital blinde Menschen veränderte kortikokortikale Kommunikation bei auditorischer Stimulation (Klinge et al., 2010).

2.3.3 Fragestellung und Motivation der Dissertation (Studie 2)

Wie in Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2 beschrieben kann erstens unisensorischer Input sowohl entscheidend an der Entwicklung des Netzwerks der stimulierten Modalität, als auch an der crossmodalen Entwicklung von Netzwerken anderer Modalitäten mitwirken und zweitens multisensorischer Input die Reifung multisensorischer Netzwerke, z.B. im SC, beeinflussen. Jedoch wurde bisher nicht untersucht, welche sensorischen Einflüsse relevant sind für sowohl die Entwicklung neuronaler crossmodaler Mechanismen in frühen kortikalen Arealen, wie den primären Kortizes, die später eine entscheidende Rolle bei der multisensorischen Prozessierung spielen (siehe Abschnitt 2.2.3), als auch für die Entwicklung der modulatorischen Einflüsse auf unterschwellige neuronale Aktivität, die mechanistisch der multisensorischen Integration individueller Neurone zugrunde liegen kann. Der zweite Teil dieser Dissertation untersucht, ob auch für die multisensorische Prozessierung in primären kortikalen Arealen, hier am Beispiel des S1, kritische Perioden existieren. Ebenfalls soll durch die Untersuchung von Ratten in zwei unterschiedlichen Entwicklungszuständen (vor aktiver multisensorischer Exploration bzw. in adulten Ratten nach neonataler taktiler Deprivation) aufgeklärt werden, welcher sensorische Input in diesen Perioden entscheidend für die Entwicklung der multisensorischen Netzwerke und Prozessierungsmechanismen ist. Verhaltenstests sollen Aufschluss über die Veränderung multisensorischer kognitiver Funktionen im späteren Leben nach sensorischer Deprivation geben.

3. Material und Methoden

3.1 Extrazelluläre Feldpotentialmessungen

3.1.1 Vorbereitende operative Eingriffe

Alle Experimente wurden in Übereinstimmung mit den deutschen Gesetzen und den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere durchgeführt und sind durch die lokale Ethik-Kommission bewilligt (Antrag Nr. 21/10). Brown Norway Ratten wurden von Charles-River (Wilmington, MA, USA) bezogen und in der Versuchstierabteilung des UKE in einem 12 Stunden-hell/ 12 Stunden-dunkel-Zyklus und Futter *ad libitum* einzeln bzw. in ihrem Wurf gehalten. Tiere aus dem Brown Norway Inzuchtstamm zeichnen sich verglichen mit Albinorattenstämmen durch eine erheblich bessere Sehschärfe aus, z.B. vertikale Gitterschärfe, und sind dadurch in der Lage visuelle Verhaltenstests durchzuführen (Prusky und Harker, 2002). Für die Experimente wurden sowohl männliche, als auch weibliche Ratten genutzt und Messwerte beider Geschlechter wurden zur Ermittlung der Versuchsergebnisse in beiden Studien gemittelt. In Studie 1 wurden Tiere am postnatalen Tag (P)19-22 (32-41 g) für die elektrophysiologischen Messungen vorbereitet. In Studie 2 erfolgten die operativen Eingriffe an einer Versuchsgruppe mit geschlossenen Augen (GA) im Alter von P14-P16 (25-34 g) und in einer neonatal deprivierten Versuchsgruppe (ND) im Alter von P19-P22 (29-39 g). Durch diese Altersstufen und den damit zusammenhängenden Entwicklungszuständen der Ratten war gewährleistet, dass die Tiere der GA-Gruppe in Studie 2 die Augen geschlossen hatten und als Tiermodell ohne visuelle und multisensorische Erfahrung angesehen werden konnten, während die ND-Gruppe ohne neonatalen taktilen Input in diesem Alter bereits ihre Sinne simultan nutzen konnte. Die Versuchstiere aus Studie 1 wurden im entsprechenden Alter zur ND-Gruppe untersucht und somit konnten diese Ratten zusätzlich als Kontrollgruppe ohne neonatale sensorische Deprivation (d.h. mit normalem taktilen Input) eingesetzt und verglichen werden. Die Operationen wurden unter Ketamin/Xylazin-Anästhesie durchgeführt (72/9,6 mg/kg Körpergewicht, i.p.; Ketavet, Pfizer, NY, USA; Rompun, Bayer, Leverkusen, Deutschland). Körpertemperatur, Atemfrequenz und Schmerzreflexe wurden überwacht, die Augen der Ratten wurden mit Augensalbe vor Austrocknung geschützt und mit Aluminiumfolie bedeckt, um intensive Lichteinstrahlung und die damit verbundenen Ausbleichung der Retina zu vermeiden.

Zur Freilegung der *Calvaria* wurden *Kutis*, *Subkutis* und *Galea aponeurotica* entfernt und zwei Metallzylinder durch Dentalzement auf den *Os frontale* und *Os interparietale* des Craniums befestigt, die zur Fixierung im stereotaktischen Aufbau dienten. Die Kraniotomie über S1 und V1 in beiden Hemisphären wurde durch Bohrungen mit einem Durchmesser unter 0,5 mm durchgeführt, wodurch keine zerebrospinale Flüssigkeit oder Blut austreten konnte. Unserer Erfahrung nach kann solch ein Flüssigkeitsverlust kortikale Aktivität und neuronales Feuerverhalten reduzieren.

3.1.2 Elektrophysiologisches Messprotokoll

Extrazelluläre Aufnahmen wurden unter leichter Urethan-Anästhesie durchgeführt (0,5 g/kg Körpergewicht, i.p., Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Körpertemperatur, Atemfrequenz und Schmerzreflexe wurden überwacht. Während der Aufnahmen (80-220 min nach der initialen Dosis) wurde bei Bedarf (n=12 Ratten) zusätzliches Urethan über einen i.m. Katheter verabreicht (0,25-0,5 g/kg Körpergewicht). Elektrodenarrays mit 16 Kanälen, die linear auf einem Schaft in 100 µm-Abständen angeordnet waren (0,5-3 MΩ, Silicon Michigan Probes, NeuroNexus Technologies, Ann Arbor, MI, USA), wurden senkrecht im S1 (2,4-2,6 mm posterior zu Bregma und 5,5-5,8 mm lateral zur *Sutura sagitalis*) und V1 (6,9-7,1 mm posterior zu Bregma und 3,4-3,7 mm lateral zur *Sutura sagitalis*) in beiden Hemisphären bis zu einer Tiefe von 1,6 mm eingeführt. Durch langsames Absenken der Elektroden mithilfe des Stereotax konnten die Messungen sowohl mit präzise kontrollierten Koordinaten, als auch ohne Blutungen aus der *Pia mater encephali* durchgeführt werden. Die Koordinaten der Messungen konnten trotz des unterschiedlichen Alters (P14-P22) in allen Versuchsgruppen genutzt werden, da sowohl der Abstand zwischen Bregma und der *Sutura lambdoidea*, als auch der interaural-Abstand, sowie die Positionen vom V1 und S1 bezogen auf das Cranium, konstant waren. Die Elektroden wurden mit DiI (1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanin, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) kenntlich gemacht, einem lipophilen Tracer, der an die Elektrode grenzende Neurone durch laterale Plasmamembrandiffusion einfärbt, um in histologischen Schnitten *post-mortem* die Elektrodenspuren im S1 und V1 zu rekonstruieren (Abb. 4C, Abb. 13B, C). Zwei Silberdrähte wurden ins Cerebellum eingeführt und dienten als Erdungs- und Referenzelektroden. LFPs wurden mit einer Abtastrate von 32 kHz mit einem extrazellulären Multikanal-Verstärker (Digital Lynx 10S, Neuralynx, Bozeman, MO, USA) und der Aufnahmesoftware Cheetah gemessen. Während der Aufnahmen wurde das Signal analog zwischen 0,1 Hz und 5 kHz bandpass-gefiltert.

3.1.3 Sensorische Stimulation

Unimodale oder bimodale Stimulationen, in Form von Lichtblitzen bzw. der Auslenkung von Vibrissen, wurden durch eine spezialangefertigte Konstruktion, die in Zusammenarbeit mit der technischen Werkstatt des ZMNHs (Thorsten Renz und Fritz Kutschera) entwickelt und konstruiert wurde, durchgeführt, die nach der Elektrodenapplikation vor dem Tier aufgebaut wurde (Abb. 3A). Während der bimodalen oder crossmodalen Stimulation wurden die Vibrissenauslenkungen simultan zu den Lichtblitzen initiiert, entweder im gleichen Hemifeld (kongruent) oder in entgegengesetzten Hemifeldern (inkongruent) in Bezug auf den taktilen Stimulus. Die Schnurrhaare wurden mit einem präzisen Timing (0,013 ± 0,81 ms) ausgelenkt mithilfe von beidseitig unter den Vibrissen platzierten Aluminiumstäben, die jeweils durch einen druckluftbetriebenen Rundzylinder (RT/57110/M/10, Norgren, Eden Prairie, MN, USA) gesteuert durch Magnetventile (VCA, SMC, Tokyo, Japan) (Abb. 3B) exakt bewegt werden konnten. Um eine geräuschfreie und nichtelektrische Stimulation zu gewährleisten, wurden die Magnetventile außerhalb des Versuchsaufbaus platziert und mit Schaumstoff isoliert. Aufgrund der konstanten Auslenkstärke und -weite, blieben Muster und Dauer der induzierten Vibrissen-Vibrationen während der Versuchsdurchläufe konstant und beeinflussten somit nicht die crossmodalen Effekte. 50 ms LED-Lichtblitze (300 lx) wurden für die visuelle Stimulation verwendet. Die LED-Lichter wurden beidseitig auf die Augen der Ratte ausgerichtet. Eine spezialangefertigte Steuereinheit (V.115.2.09) (Abb. 3C) koordinierte die 4 verschiedenen Konditionen. Unimodale visuelle und taktile, und kongruente und inkongruente simultane crossmodale Stimulationen wurden durch die Steuereinheit randomisiert und mit Inter-Stimulus-Intervallen von 6,5 ± 0,5 s präsentiert.

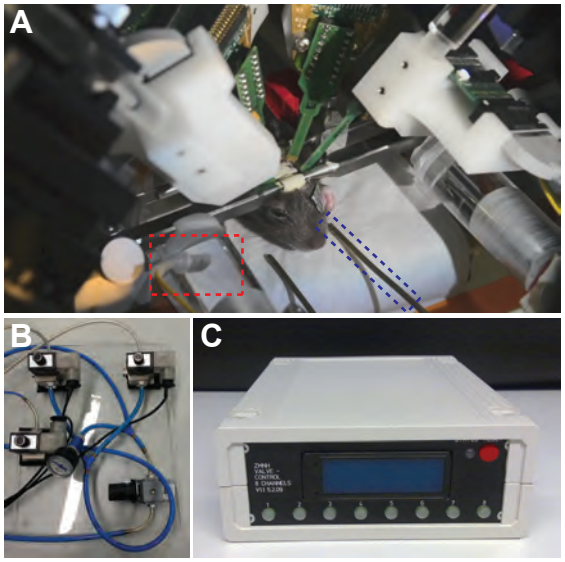


Abbildung 3. Versuchsaufbau der Stimulationsapparatur. (**A**) Versuchsaufbau mit taktilem (Aluminiumstab, blaue Markierung) und visuellem Stimulator (LED, rote Markierung) aufgebaut vor der implantierten, anästhesierten Ratte und auf die Vibrissen bzw. das Auge ausgerichtet. (**B**) Aufbau der Magnetventile und Druckluftzufuhr zur Steuerung der taktilen Stimulation. (**C**) Spezialangefertigte Steuereinheit zur Koordination der Stimulationskonditionen.

Da bei direkter Ansteuerung das Licht die Rezeptoren auf der Retina schneller erreicht als die taktilen Stimulatoren die Whisker auslenken (rechts: 46,4 ± 0,2 ms, links: 35,3 ± 0,3 ms Zeitunterschied aufgrund des Druckluftschlauchtotvolumens) wurde die Verzögerung durch einen Kontaktschalter gemessen, an das System weitergegeben und korrigiert. Somit konnte eine simultane Stimulation gewährleistet werden. Das nicht-stimulierte Auge wurde mit Aluminiumfolie bedeckt und die Ohren der Tiere zusätzlich mit Watte verschlossen. Für jedes Stimulationsparadigma wurde in beiden Studien 100 ± 10-mal stimuliert, mit Ausnahme der Lidocain-Experimente von Studie 1. Die Reversibilität der Wirkstoff-induzierten Blockade (Frostig und Xiong, 2008) reduzierte die effektiv-nutzbare Zeit für Stimulationen und folglich die Anzahl der Stimuli auf 50 ± 10.

3.1.4 Neonatales Schneiden der Vibrissen

In der zweiten Studie wurde in der ND-Gruppe der neonatale taktile Input über die Schnurrhaare depriviert, indem die Vibrissen geschnitten wurden. Hierfür wurden 3-12 h nach der Geburt sämtliche Makrovibrissen mit einem Mikrorasierer (ChroMini, Moser, Unterkirnach, Deutschland) auf eine Länge von unter 0,4 mm gekürzt. Dieser Vorgang wurde bis P6 alle 24 h wiederholt.

3.1.5 Blockade der V1-Aktivität mit Lidocain

Die Blockade der Aktionspotentiale in V1 wurde in Ratten durchgeführt die bereits zur Messung im Stereotax eingespannt waren. Ein Gesamtvolumen von 100-300 nl Lidocain (4% in ACSF, Sigma-Aldrich) wurde intrakortikal mit einer Infusionsrate von 200 nl/min durch eine 26-G-Kanüle (10 µl-Mikrospritze), die an eine Steuerungspumpe (Micro4, WPI, Sarasota, FL, USA) angeschlossen war, injiziert. Um die Lidocain-induzierte Blockade räumlich auf V1 zu beschränken, berechneten wir das benötigte Substanzvolumen gemäß der sphärischen Volumengleichung (Tehovnik und Sommer, 1997)

$$V = \frac{4}{3}\pi(r)^3$$

wobei V für das Lidocainvolumen und r für den Geweberadius steht, in dem die Neurone über ≥90 % der Zeit inaktiviert waren. Die Applikationsstelle war in der direkten Umgebung (<0,5 mm) zur Michigan-Elektrode, die im V1 implantiert war. In vorangegangen Studien wurde die Durchführung der Applikationen optimiert, so dass Nebeneffekte

aufgrund mechanischer Gewebeschädigungen vermieden wurden. Das Einführen der Mikrospritzenkanüle alleine, oder die Infusion von Lösungsmittel, hatte keinen Effekt auf die Netzwerkaktivität (Janiesch et al., 2011). Nach der Applikation wurde die Kanüle noch für 1-3 min im Kortex belassen, um eine optimale Diffusion sicherzustellen. Der Erfolg der Lidocain-Manipulation wurde durch die signifikant-reduzierten, visuell-evozierten Antworten im V1 bestätigt (Abb. 11B).

3.2 Retrograde Neuronenfärbung und Histologie

3.2.1 Retrogrades Tracing

Anästhesierte Ratten (Studie 1: P12-15, Studie 2: GA: P12-P13, ND: P14-P15), die durch einen speziellen Aufbau im Stereotax fixiert wurden, erhielten eine unilaterale Fluorogold Injektion (FG, Fluorochrome, Denver, CO, USA) im S1 (2,4-2,6 mm posterior zu Bregma und 5,5-5,8 mm lateral zur *Sutura sagitalis*). Ein Gesamtvolumen von 100 nl FG (5% in PBS) wurde durch eine 26-G-Kanüle mit einer Steuerungspumpe injiziert. Die langsame Injektionsgeschwindigkeit (30 nl/min) und das Belassen der Kanüle an der Injektionsstelle für mindestens 2-3 min sicherte eine optimale Diffusion des Tracers. 3-8 Tage nach der Injektion wurden die Ratten tief mit Ketamin/Xylazin anästhesiert und transkardial mit 4% Paraformaldehyd (PFA) perfundiert. Zum Perfusionszeitpunkt der GA-Tiere waren deren Augen noch immer verschlossen. Für die Mikroskopie wurden die Gehirne entnommen und in 4% PFA-Lösung für 24-72 h postfixiert. Gewebeblöcke, die S1 oder V1 enthielten, wurden in koronaler Ebene geschnitten (100 µm), luftgetrocknet und mit einem ultravioletten Anregungsfilter unter dem Fluoreszenzmikroskop untersucht (SZX16, Digital Camera DP72, Olympus, Tokyo, Japan). Zur Quantifizierung wurden FG-gefärbte Zellen per Auge ausgezählt. Die Aufnahmen wurden in Helligkeit und Kontrast mit Adobe Photoshop CS4 (Version 11.0.2) angepasst.

3.2.2 Cytochromoxidase-Färbung

Direkt im Anschluss an die elektrophysiologische Messung wurden die Ratten tief mit Ketamin/Xylazin anästhesiert, transkardial mit 4% PFA perfundiert und die Gehirne der Tiere entnommen. In Studie 1 wurden diese entlang der *Sutura sagitalis* halbiert und jeweils eine Hälfte für eine Cytochromoxidase-Färbung (COX-Färbung) bzw. für eine Nissl-Färbung verwendet. In der zweiten Studie wurden die isolierten Gehirne der GA-Gruppe komplett für die Nissl-Färbung und die der ND-Gruppe komplett für die COX-

Färbung verwendet. Da COX eine Oxidoreduktase des Komplex IV der mitochondrialen Atmungskette ist, können Gehirnregionen, die sehr stoffwechselaktiv sind, wie die Barrels im S1, angefärbt werden. Wir nutzten die Färbungen zum einen für eine genaue Lokalisation der Elektrodenpositionen in transverser Ebene (Studie 1), zum anderen dienten sie zur Untersuchung anatomischer Veränderungen der einzelnen Barrelflächen nach neonataler taktiler Deprivation (Studie 2, ND). Dazu wurden subkortikale Gehirnregionen entfernt und der Kortex zwischen zwei Plexiglas-Platten abgeflacht. Dies diente dazu, alle kortikalen Regionen in eine Ebene zu bringen. Alle Gehirne wurden in 4% PFA für 24-72 h postfixiert. Die abgeflachten Kortizes wurden in transverser Ebene in 100 µm-Schnitte sektioniert und die Cytochromoxidase wurde angefärbt (Abb. 4B, Abb. 18B). Hierfür wurden die Schnitte in einer Lösung inkubiert, die Diaminobenzidin (0,5 mg/ml), Cytochrom C (0,6 mg/ml), Katalase (0,36 mg/ml), und Saccharose (44,4 mg/ml) enthielt. Die Schnitte wurden lichtmikroskopisch und zusätzlich unter dem Fluoreszenzmikroskop mit rotem Anregungsfilter (535-555 nm) untersucht, um die DiI-gefärbte Elektrodenspur zu rekonstruieren. Zur Quantifizierung der Barrelflächen in der ND-Gruppe der zweiten Studie wurden diese umrahmt und mit Adobe Photoshop CS4 in Helligkeit und Kontrast angepasst und vermessen.

3.2.3 Nissl-Färbung

Um die Somata der Zellen anzufärben und so die genauen koronalen Positionen der Ableitstellen in den kortikalen Laminae festzustellen, verwendeten wir die Nissl-Färbung. Hierfür wurden die Gehirne in koronaler Ebene in 100 µm-Schnitte sektioniert und luftgetrocknet. Die Färbung wurde, wie zuvor beschrieben (Brockmann et al., 2011), mit dem grün-fluoreszierenden Nissl-Farbstoff NeuroTrace® 500/525 (Invitrogen) durchgeführt. Hierzu wurden die rehydrierten Schnitte über 20 min mit NeuroTrace® (Verdünnung 1:100) inkubiert. Die Schnitte wurden gewaschen, mit Fluoromount gedeckelt und mit grünem (460-480 nm) und rotem Anregungsfilter (535-555 nm) unter dem Fluoreszenzmikroskop untersucht. Die Aufnahmen wurden in Helligkeit und Kontrast mit Adobe Photoshop CS4 angepasst.

3.3 Verhaltensversuche

Die für die Verhaltensversuche verwendeten Tiere wurden direkt nach der Geburt täglich gewogen. Kontroll- und ND-Ratten wurden im Open-Field und nach einer zweitägigen Familiarisierungsphase in einem mehrstufigen crossmodalen Objekterkennungsversuch

getestet. Alle Versuche wurden in einer rechteckigen schwarzen Plexiglas-Versuchsarena mit weißem Boden durchgeführt, um den Kontrast der dunklen Ratten zu optimieren. Die Abmessungen der Arena (L: 52 cm, B: 30 cm, H: 32 cm) waren so bemessen, dass das exploratorische Verhalten der Versuchstiere maximal war, während zufälliger Kontakt zu Objekten in der Arena minimiert wurde (Krüger et al., 2012). Das Verhalten der Ratten wurde mit einer 90 cm über der Arena hängenden schwarz-weiß CCD-Kamera gefilmt (VIDEOR TECHNICAL E. Hartig GmbH, Rödermark, Deutschland) und mit der Video-Mot2-Software analysiert (TSE Systems GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Sieben unterschiedlich geformte Testobjektpaare wurden für die Versuche verwendet (Abb. 27C), jedes einzelne davon kleiner als die doppelte Größe einer Ratte (H: 5-9 cm, Durchmesser: 3-4,5 cm) und ohne irritierende, lebewesensähnliche Formen (Augen- oder Raubtierformen). Unter dem Arenaboden wurde eine Metallplatte platziert, mit der die Objekte in den verschiedenen Versuchsdurchläufen magnetisch fixiert werden konnten. Für die rein-visuellen Tests wurden Glasgefäße (L: 6 cm, B: 5,5 cm, H: 10,5 cm) über die Objekte gestülpt, um die Ratten an der taktilen Exploration der Objekte zu hindern. In den rein-taktilen Tests wurde das Licht ausgeschaltet und die Arena ausschließlich über eine 18 W rot-gefärbte Lampe beleuchtet, so dass die Ratten keine visuellen Information über die Objekte erlangen konnten. Nach jedem Versuch wurde die Arena mit Ethanol (70%) gereinigt.

3.3.1 Open-Field-Test

Am 1.-3. Tag nach Augenöffnung (P17-P19) wurde das exploratorische Verhalten der Ratten mit einem Open-Field-Test untersucht. Hierbei konnten sich die Versuchstiere in der leeren Arena für 15 min frei bewegen. Der Boden der Arena wurde digital in 16 Zonen gleicher Größe eingeteilt, die sich entweder in der Arenamitte (offenes Feld=Open-Field), dem Rand oder in den Ecken befanden (4 Zonen in den Ecken, 8 am Rand, 4 im offenen Feld). Dauer und Häufigkeit von verschiedenen Verhaltensmustern der Ratten, d.h. Rearing, Wall-Rearing und Grooming (Aufrichten, Aufrichten an der Wand, Putzverhalten), wurden quantifiziert. Ebenfalls wurden die Zeiten, die die Versuchstiere in jeder Zone verbrachten, die Latenzen zum ersten Betreten der Zonen, und die Distanz und Geschwindigkeit, die sie dort zurücklegten, gemessen.

3.3.2 Familiarisierung

5 Minuten nach der Explorationsphase im Open-Field wurden die Ratten zur

Familiarisierung für 5 Minuten in die Versuchsarena gesetzt, in der nun beide Glasgefäße platziert waren, die während der rein-visuellen Objekterkennungsversuche als Abdeckung der Objekte verwendet wurden. Am darauf folgenden Tag wurden die Ratten erneut für 5 Minuten zur Familiarisierung in die Arena mit den Glasgefäßen gesetzt. Dieser Phase folgte eine 10-minütige Explorationsphase in der rein-taktilen Kondition, d.h. ausschließlich unter roter Beleuchtung. Diese Explorationsphasen familiarisierten die Tiere mit der Versuchsarena und den Glasabdeckungen sowohl mit, als auch ohne visuellen Input.

3.3.3 Crossmodaler Objekterkennungstest

Während der auf die Familiarisierungsphase folgenden drei Tage (P19/21-P21/23) wurden die Ratten in drei von fünf Objekterkennungstests untersucht: bimodal, unimodal-visuell, unimodal-taktil, crossmodal visuell-taktil und crossmodal taktil-visuell. Jeder dieser Tests bestand aus einer Probephase, in der die Ratte zwei gleiche Versuchsobjekte explorieren konnte, die 15 cm von den Rändern und 10,5 cm vom Mittelpunkt der Arena entfernt waren, und einer anschließenden Entscheidungsphase, in der eines der Objekte aus der Probephase bekannt, während das zweite neu war (alle Objekte wurden zufällig ausgewählt). In beiden Phasen wurde das Versuchstier mittig an die Längswand der Versuchsarena gesetzt mit dem Rücken zu den Objekten. Beide Testphasen dauerten 10 min, dazwischen wurde das Tier für 5 min in einen Haltekäfig gesetzt. Ausgewertet wurde die Objektinteraktion mit dem Objekterkennungsmodul der Video-Mot2-Software und einer 3-Punkt-Tracking-Methode, die die Bewegungen des Kopfes, des Schwanzes und des Massenschwerpunkts der Ratte identifizierte und aufzeichnete. Um die Versuchsgegenstände wurden 2 cm-breite Objekterkennungszonen definiert und die Interaktionsdauer gemessen, die als Verweilzeit des Kopfes der Ratte in der Objektzone definiert wurde. Das Hinaufklettern oder Sitzen auf Objekten wurde von der Interaktionszeit abgezogen. Aufgrund der kürzeren Aufmerksamkeitsspanne der Ratten während der rein-visuellen Testphasen, wurden in diesen die ersten 2 Minuten ausgewertet, in allen anderen Konditionen die ersten 5 Minuten. Ratten, die in der Probephase nicht mit den Objekten interagierten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Das Interaktionsverhältnis wurde berechnet, indem die Zeit, in der die Ratte mit dem neuen Objekt interagierte, durch die Gesamtinteraktionszeit geteilt wurde. Die Objekterkennungstests begannen einen Tag nach der Familiarisierungsphase für alle Versuchstiere mit dem bimodalen Paradigma. Die Tiere konnten in der Probe- und Entscheidungsphase visuell und taktil mit den Objekten interagieren. Am darauf folgenden Tag wurden die Tiere zufällig entweder im unimodal-visuellen Test, bei dem in beiden

Testungsphasen durch die Glasgefäße die taktile Interaktion unterbunden wurde, oder im unimodal-taktilen Test, bei dem in beiden Phasen keine visuelle Exploration möglich war, untersucht. Am dritten Tag wurden die Tiere wiederum zufällig ausgewählt und in den crossmodalen Versuchsbedingungen getestet, bei denen in einer Phase nur visuell, in der anderen nur taktil interagiert werden konnte.

3.4 Datenanalysen

3.4.1 Berechnung der evozierten Potentiale

Kontinuierliche LFP-Messungen wurden offline in einzelne 1000 ms-Stimulationszeitfenster unterteilt (300 ms prästimulus bis 700 ms poststimulus) und dem korrespondierenden Stimulationsparadigma zugeordnet (unimodal visuell oder taktil, crossmodal kongruent oder inkongruent). Diese Zeitfenster wurden für jede Messung gemittelt. Epochen, die Stimulations- oder Messartefakte beinhalteten, wurden ausgeschnitten. Die Eigenschaften der resultierenden evozierten Potentiale wurden genutzt, um die Position der Ableitstellen in den kortikalen Arealen der einzelnen Ratten zu bestätigen (maximale Amplitude der EPs in kortikaler Lamina IV, Polaritätsumkehr an der Grenze zwischen Lamina III und IV). Diese laminare Organisation wurde durch die Histologie abgesichert (Spur der DiI-markierten Elektrode), wobei Stromquellendichte-Analysen (current source density, CSD) eine funktionelle Identifizierung der supragranulären (S), granulären (G) und infragranulären (I) Schichten mit einer höheren räumlichen Auflösung ermöglichten. Eindimensionale CSD-Profile wurden mit einer fünf-Punkte-Formel berechnet (Nicholson und Freeman, 1975). Die CSD-Werte I_m wurden aus den geglätteten zweiten räumlichen Ableitungen des extrazellulären Feldpotentials Φ erhalten und durch folgende Formel errechnet:

$$I_m = -\frac{1}{kh^2} \sum_{m=-n}^{n} a_m \, \Phi(r + mh)$$

Hierbei steht h für die Distanz zwischen den Ableitstellen (100 µm) und r ist die Koordinate senkrecht zu den kortikalen Schichten ($n = 2$, $k = 7$, $a_0 = -2$, $a_{\pm 1} = -1$ und $a_{\pm 2} = 2$). Die blaue Farbe in den farbkodierten Spektren zeigt Stromsenken, während die rote Farbe Stromquellen repräsentiert. Die Anzahl der Zeitfenster, zusammengefasst für alle Ratten, wurde in den einzelnen Studien für die Stimulationskonditionen konstant gehalten: Studie 1 von Ableitstelle 1 (oben) bis 16 (unten): 707, 902, 1256, 1264, 1566, 1760, 1754, 1769, 1754, 1755, 1664, 1462, 1567, 1461, 1310, 983; Studie 2 GA: 98, 98,

376, 5569, 708, 721, 712, 708, 709, 708, 714, 696, 710, 664, 540, 530; ND: 489, 587, 585, 581, 688, 682, 684, 677, 686, 674, 677, 574, 572, 561. Der Beginn der EPs wurde für jeden Versuchsdurchgang über die Verzögerung zwischen Stimulus und erster EP-Auslenkung, die die doppelte Standardabweichung der Grundaktivität (-300 ms bis 0 ms) überstieg, berechnet. Die Peaks der EPs wurden als lokale LFP-Maxima/Minima in mobilen 100 ms-Zeitfenstern berechnet. Die Spitzen wurden als positiv (P) oder negativ (N) bezeichnet aufgrund der Oberflächenpolarität. Die Amplitude und Latenz dieser Peaks in Bezug auf den Stimulus wurden für alle Versuchsdurchgänge gemittelt und zusammen mit dem EP-Beginn auf Normalverteilung und signifikante Unterschiede korrigiert mit der Bonferroni-Holm Methode getestet. Zur Berechnung der Punktwolken wurden die Amplituden der P1- und N1-Peaks der EPs (Abb. 5C) in der jeweiligen kortikalen Schicht und Stimulationsbedingung für sämtliche Versuchsdurchgänge aller Ratten randomisiert und gegeneinander aufgetragen. Signifikante Veränderungen zwischen den Amplitudenverteilungen wurden festgestellt, indem die Euklidischen Abstände zwischen Punkten, die zu einer Stimulationsbedingung gehörten (intercluster Euklidischer Abstand) und der Euklidische Abstand aus Durchgängen, die zu zufällig gemischten Bedingungen gehörten (intracluster Euklidischer Abstand), berechnet und gegeneinander getestet wurden. Der Effekt der Lidocain-induzierten V1-Blockade wurde durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve jeder taktilen Antwort im S1 und visuellen Antwort im V1 unter Kontrollbedingungen und nach der Injektion erfasst.

3.4.2 Spektralanalyse der induzierten Aktivität

Für jeden Stimulationsdurchgang wurden die kontinuierlichen Wavelet-Koeffizienten C für 1500 ms-Stimulationszeitfenster (500 ms prästimulus bis 1000 ms poststimulus) auf der Frequenzskala a an der Position b mit der folgenden Formel berechnet:

$$C_{a,b} = \int_R \Phi(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \overline{\Psi(\frac{t-b}{a})} dt$$

Hierbei ist Ψ ein Morlet-Wavelet. Diese Spektren wurden, um 1/f-Rauschen zu vermeiden, auf die Koeffizienten der Grundaktivität (100-300 ms prästimulus) in allen Frequenzen normalisiert. Durch die Korrektur des 1/f-Rauschens und die niedrige Zeitauflösung der Wavelets ist das Timing der Energiemodulation etwas unpräziser in den niedrigen Frequenzbereichen. Grundaktivität-normalisierte Wavelets wurden für alle Ratten gemittelt und die einzelnen Koeffizienten wurden auf signifikante Unterschiede zwischen

unimodalen und crossmodalen Stimulationsbedingungen geprüft. Größere kohärente Gruppen (>50 zusammenhängende Punkte) signifikant unterschiedlicher Koeffizienten wurden in Zeit-Frequenzfenster gruppiert (Studie 1: (alle Schichten) Fenster I-IV: 150-230 ms/30-100 Hz, 440-550 ms/30-100 Hz, 850-900 ms/30-100 Hz, 115-915 ms/4-8 Hz; Studie 2: GA (alle Schichten) Fenster I-IV: 161-219 ms/15-40 Hz, 193-258 ms/43-100 Hz, 303-372 ms/35-100 Hz, 808-918 ms/23-53 Hz; ND (S) Fenster I-V: 74-88 ms/68-100 Hz, 174-190 ms/54-99 Hz, 328-336 ms/62-78 Hz, 127-170 ms/18-39 Hz, 171-203 ms/18-44 Hz, (G) Fenster I-IV: 115-170 ms/15-100 Hz, 171-214 ms/15-100 Hz, 704-784 ms/11-16 Hz, 785-855 ms/11-26 Hz, (I) Fenster I-IV: 111-170 ms/15-100 Hz, 171-211 ms/15-100 Hz, 644-763 ms/11-17 Hz, 764-878 ms/11-26 Hz), gemittelt und auf Signifikanz zwischen den Bedingungen getestet. Die Amplitude induzierter Oszillationen in verschiedenen Frequenzbändern wurde für individuelle Versuchsdurchgänge (300 ms prästimulus bis 700 ms poststimulus) mit Hilfe der Hilbert-Transformation zuvor gefilterter Daten (Butterworth Bandpassfilter dritter Ordnung) berechnet und für alle Versuchsdurchgänge gemittelt. Die mittleren Amplituden der Oszillationen während Zeitfenstern vor (50-150 ms prästimulus) und nach dem Stimulus (75-175 ms und 300-400 ms poststimulus) wurden auf signifikante Unterschiede getestet.

3.4.3 Phasenanalyse

Die Phasenverteilung zwischen verschiedenen Versuchsdurchgängen wurde zuerst durch die Berechnung der mittleren Länge des resultierenden Phasenvektors charakterisiert. Dafür wurden LFPs in einem 1500 ms-Stimulationszeitfenster (500 ms prästimulus bis 1000 ms poststimulus) in drei bzw. vier verschiedenen Frequenzbereichen gefiltert (Butterworth Bandpassfilter dritter Ordnung: 4-12 Hz; 12-30 Hz; 30-100 Hz oder 4-8 Hz; 8-12 Hz; 12-30 Hz; 30-100 Hz). Die Phase der oszillatorischen Aktivität wurde durch die Hilbert-Transformation extrahiert und stimulusbezogene Phasenwerte der einzelnen Versuchsdurchgänge wurden unter Zuhilfenahme von zirkulär-statistischen Methoden analysiert (Circular Statistic Toolbox). Aufgrund des digitalen Nullphasen-Filterns blieb die Phase zwar unverzerrt, aber die Zeitauflösung der Phasenverteilung war sehr gering. Die mittlere resultierende Vektorlänge wurde in jeder Frequenz und zu jedem Zeitpunkt berechnet und mit der resultierenden Phasenvektorlänge der Grundlinienaktivität normalisiert (300-500 ms prästimulus). Das 99%-Konfidenzintervall wurde mit einer auf die Anzahl aller Zeitpunkte ausgelegten z-Wert-Korrektur berechnet (n=1628, z=4,5214). Zusätzlich wurden die per Hilbert-Transformation extrahierten Phasenwerte der einzelnen Versuchsdurchgänge im Theta/Alpha-Frequenzbereich (4-8 Hz/8-12 Hz) in polaren

Histogrammen dargestellt, um die Phasenverteilungen zu spezifischen Zeitpunkten (250 ms prästimulus, sowie 50 ms, 150 ms und 250 ms poststimulus) und deren resultierenden Vektor zu bestimmen.

3.4.4 Kohärenzanalyse

Die Synchronität der oszillatorischen Aktivität zwischen den verschiedenen S1- und V1-Laminae in verschiedenen Frequenzbereichen wurde mithilfe der Magnitudenquadrat-Kohärenz C über die Frequenz f mit der folgenden Formel berechnet:

$$C_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}$$

Hierbei stehen x und y für die Signale aller Versuchsdurchgänge eines Tieres in der jeweiligen Stimulationsbedingung in den gemessenen Arealen (S1, V1), P_{xx} bzw. P_{yy} für die entsprechende Spektrale Leistungsdichte und P_{xy} für die Spektrale Kreuzleistungsdichte. Auf diese Art wurde die Kohärenz 0-1000 ms poststimulus zwischen den Kortizes in den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen berechnet (C_V nach unimodal-visueller Stimulation, C_T nach unimodal-taktiler Stimulation, C_C nach crossmodaler Stimulation). Von diesen gemittelten poststimulus-Kohärenzen wurden die gemittelten prästimulus-Kohärenzen abgezogen (0-1000 ms prästimulus, C_{PV}, C_{PT}, C_{PC}), um eine stimulationsinduzierte Veränderung der Kohärenz festzustellen. Da in der crossmodalen Stimulationsbedingung in beiden Kortizes Antworten evoziert wurden, die eine hohe stimulationsinduzierte Kohärenz aufwiesen, jedoch nicht aufgrund einer Synchronisation der Gehirnareale, sondern einer ähnlichen Form und Zeitverlaufs der evozierten Antworten, die durch die parallele feedforward-Prozessierung zustande kamen, wurden Versuchsdurchgänge nach taktiler Stimulation randomisiert und die Kohärenz dieser mit randomisierten visuellen Versuchsdurchgängen berechnet (C_{VT}). Von dieser wurde ebenfalls die gemittelte prästimulus-Kohärenz abgezogen (C_{PVT}). Die tatsächliche supraadditive, crossmodale Kohärenzänderung C_S wurde nach folgender Formel berechnet:

$$C_S = (C_C - C_{PC}) - ((C_V - C_{PV}) + (C_T - C_{PT}) + (C_{VT} - C_{PVT}))$$

Zur Quantifizierung und Signifikanztestung wurden die Mittelwerte dieser supraadditiven

relativen Kohärenzänderungen über 12-80 Hz gemittelt und geprüft. Die Kohärenzen wurden sowohl ipsilateral zwischen S1 und V1 berechnet, wobei beide Kortizes kontralateral zur taktilen und visuellen Stimulation lagen, als auch kontralateral zwischen S1 und V1, wobei sich nur S1 kontralateral zu beiden Stimulationen befand.

3.4.5 Direktionalitätsanalyse

Um Veränderungen der Direktionalität des Informationsflusses zwischen den kortikalen Arealen zu analysieren, benutzten wir eine Methode basierend auf der Granger-Kausalität (Granger, 1969), berechnet mithilfe der BSMART Toolbox (Cui et al., 2008). Für die verschiedenen Stimulationsbedingungen wurde der Granger-kausale Einfluss I von j auf i (Schichten im V1 auf Schichten im S1 und umgekehrt) mit der folgenden Formel berechnet:

$$I_{j\rightarrow i}(f) = -\log\left(1 - \frac{\left(V_{j,i} - \frac{V_{i,j}^2}{V_{j,i}}\right)|H_{i,j}(f)|^2}{S_{j,i}(f)}\right)$$

Hierbei ist V(f) die Rauschkovarianz, H(f) die Transferfunktion und S(f) die Spektralmatrix der bivariaten Modelle von X_i bzw. X_j. Um die stimulationsinduzierte Kausalitätsänderung zu berechnen, wurden von den poststimulus-Granger-Einflüssen (0-1000 ms poststimulus) die prästimulus-Werte (0-1000 ms prästimulus) in den verschiedenen Konditionen abgezogen. Dies geschah für 800 ms-Zeitfenster, die in 4 ms-Schritten über die komplette Zeit verschoben wurden (51 Zeitfenster). In der crossmodalen Stimulationsbedingung erreichten die evozierten Antworten S1 kurz vor V1, wodurch eine hohe Granger-Kausalität resultierte, die jedoch durch die parallele feedforward-Prozessierung zustande kam und nicht durch kortikale Kommunikation der gemessenen Hirnregionen. Um diese artifizielle Kausalität herauszurechnen, wurden die kausalen Einflüsse für kortikale Signale kalkuliert, die in der Zeitdomäne gespiegelt wurden (von 0 bis 1000 ms post- bzw. prästimulus), und von den zuvor berechneten Kausalitäten abgezogen. Dies wurde für jede Stimulationskondition durchgeführt und zur Quantifizierung und Signifikanztestung über das komplette Spektrum gemittelt und geprüft.

3.5 Statistik

Die Daten wurden mit spezialprogrammierten Routinen in Matlab Version 7.7 (MathWorks, Natick, MA, USA) importiert und offline analysiert. Im Text angegebene Werte stellen die

Mittelwerte ± Standardfehler des arithmetischen Mittels dar. Alle Testvariablen wurden mit dem Lilliefors-Test auf Normalverteilung getestet (α=0,05), und anschließend der zur Verteilung passende statistische Test gewählt (T-Test, Kruskal-Wallis-Test, ANOVA). Die Signifikanzgrenzen $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), und $p<0,001$ (***) wurden detektiert und entsprechend gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

4.1 Mechanismen der crossmodalen visuellen Modulation taktiler Prozessierung im primären somatosensorischen Kortex (Studie 1)

4.1.1 Evozierte Potentiale im S1 nach unimodaler im Vergleich zu visuell-taktiler Stimulation

Wir begannen unsere Studien mit der Untersuchung des Einflusses unimodaler Stimulationen (Lichtblitze und Auslenkungen der Vibrissen) auf das Lokale Feldpotential, das über die gesamte kortikale Tiefe des posterioren medialen Barrel-Feldes im S1 (Abb. 4, 5A) leicht Urethan-anästhesierter Brown Norway Ratten gemessen wurde (n=10). Da alle elektrophysiologischen Untersuchungen unter Urethan-Anästhesie und damit schlafähnlichen Bedingungen durchgeführt wurden (Clement et al., 2008), wurden störende Einflüsse durch spontane Vibrissenbewegungen (Whisking) und durch

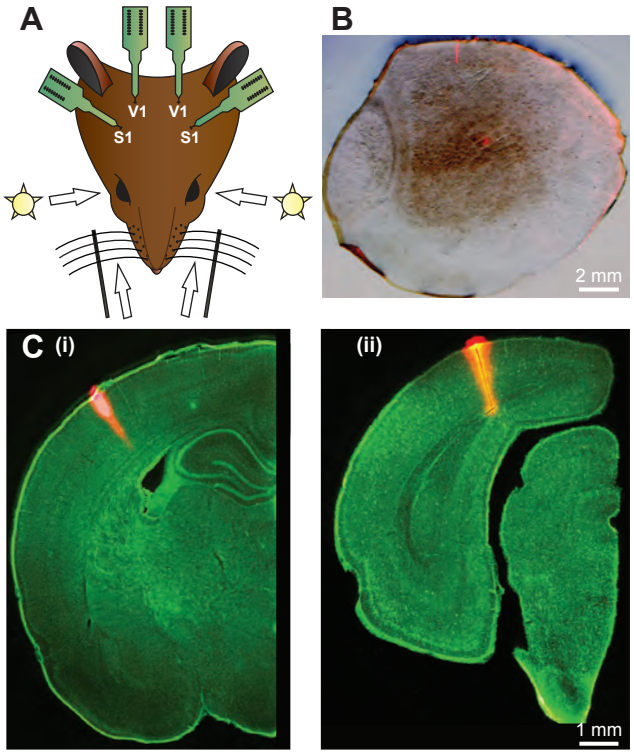


Abbildung 4. Positionen der Messelektroden im Barrel-Feld des S1 und im V1 während des visuell-taktilen Stimulationsparadigmas. (**A**) Schematische Darstellung der sensorischen Stimulation mittels Vibrissenauslenkung und/oder Lichtblitzen sowie die Positionen der Michigan-Arrays im S1 und V1 der Brown Norway Ratten. (**B**) Digitale Rekonstruktion der Dil-markierten Elektrodenspur (rot) im posteriomedialen Barrel-Feld von COX-gefärbten abgeflachten Schnitten. In der Mehrheit der Messungen waren die Aufnahmeelektroden über einem Barrel zentriert. (**C**) Digitale Rekonstruktion der Position der Dil-markierten Elektrode (orange) in Nissl-gefärbten (grün) 100 µm-dicken koronalen S1- (i) und V1- (ii) Schnitten.

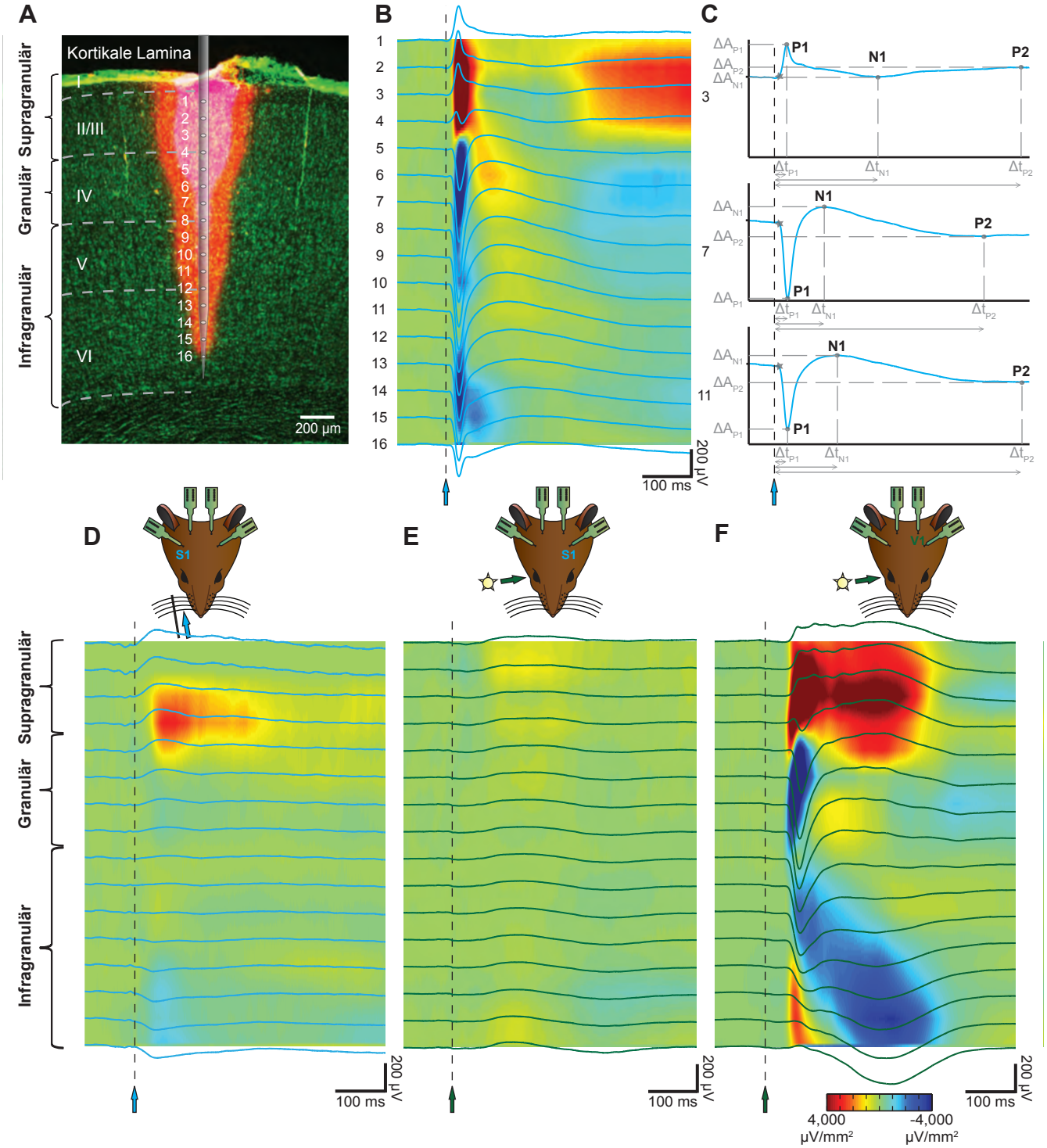


Abbildung 5. Unimodale evozierte Antworten im S1 und V1. (**A**) Digitale Rekonstruktion der Dil-markierten Elektrodenspur (rot) in den verschiedenen kortikalen S1-Laminae Nissl-gefärbter (grün) 100 µm-dicker koronaler Schnitte. (**B**) Gemittelte, durch Vibrissenauslenkung (cyanfarbener Pfeil) evozierte taktile Potentiale (cyan), und deren korrespondierende CSDs, dargestellt über alle Schichten des kontralateralen S1. Die Zahlen auf der linken Seite entsprechen den Elektrodenableitstellen

Aufmerksamkeitseffekte, die multisensorische Integrationsprozesse auf multiplen Ebenen stark modifizieren können (Talsma und Woldorff, 2005), vermieden.

Im kontralateralen S1 evozierten Vibrissenstimulationen elektrische Antworten mit schnellem ersten Peak, gefolgt von langsameren Komponenten mit positiver oder negativer Polarität (Abb. 5B, C). Durch Mitteln solcher LFP-Antworten über eine große Vibrissenstimulationsanzahl (100/Ratte) ergaben sich mittlere evozierte Potentiale (EPs) mit präzise zum Stimulus getimtem Einsatz. In einer bestimmten kortikalen Tiefe, entsprechend den supragranulären, granulären und infragranulären Schichten des kontralateralen S1 (Abb. 5B), gab es keinen signifikanten Unterschied der Einsätze und der Verzögerung der ersten EP-Peaks zwischen den untersuchten Ratten (S, $p=0{,}19$; G, $p=0{,}19$; I, $p=0{,}26$). Die taktile Stimulation evozierte eine kleinere Antwort im ipsilateralen S1 (Abb. 5D), die sehr wahrscheinlich aus einer Aktivierung nicht-kreuzender Projektionen resultierte. Die zum Stimulationszeitpunkt getimten multi-Komponenten-EPs im kontralateralen S1 wurden von einem Wechsel der Stromsenken zu Stromquellen an der Grenze zwischen granulären und supragranulären Schichten begleitet (Abb. 5B). In der granulären Lamina hatten die EPs die kürzeste Verzögerung zum Stimulus (12,8 ± 0,6 ms, n=1769 unimodale Stimulationsdurchgänge) und ihr erster Peak zeigte im Verglich zu den Peaks der anderen Schichten die größte absolute Amplitude (552,9 ± 7,1 µV, n=1754 Versuchsdurchgänge, $p<0{,}001$), sowie positive Oberflächenpolarität (P1). Passend zu der feedforward-Aktivierung, die bereits zuvor in primären kortikalen Arealen nach Stimulation beschrieben wurde (Schroeder et al., 1998; Fu et al., 2003), wurde die granuläre Antwort signifikant vor den initialen Antworten der supragranulären (Beginn 16,4 ± 1,0 ms, n=1032 Stimulationsdurchgänge) und infragranulären Schichten

aus (A). (**C**) Eigenschaften der unimodalen EPs in verschiedenen S1-Laminae. Für alle EPs wurden die Peak-Zeitpunkte (Δt) und die Amplituden (ΔA) in Bezug auf den Stimulationsbeginn (schwarze gestrichelte Linie) berechnet und für eine repräsentative Ableitstelle aus den supragranulären (oben), granulären (Mitte) und infragranulären (unten) Schichten des S1 dargestellt. Besonders ist zu beachten, dass der erste EP-Peak in den granulären und infragranulären Laminae negative Polarität, in der supragranulären Schicht und damit an der kortikalen Oberfläche jedoch positive Polarität besitzt. Der EP-Beginn wird durch die grauen Sterne markiert. Die Zahlen auf der linken Seite korrespondieren zu den Elektrodenableitstellen aus (A) und (B). (**D**) Gemittelte, durch Vibrissenauslenkung (cyanfarbener Pfeil) evozierte taktile Potentiale (cyan), und deren korrespondierende CSDs, dargestellt über alle Schichten des ipsilateralen S1. (**E**) Gemittelte, durch Lichtblitze (grüner Pfeil) evozierte visuelle Potentiale (grün), und deren korrespondierende CSDs, dargestellt über alle Schichten des kontralateralen S1. (**F**) Gemittelte, durch Lichtblitze (grüner Pfeil) evozierte visuelle Potentiale (grün), und deren korrespondierende CSDs, dargestellt über alle Schichten des kontralateralen V1. In (B), (D), (E) und (F) werden Stromsenken (einwärts-gerichteter transmembraner Nettostrom) in Blau dargestellt, Stromquellen (auswärts-gerichteter transmembraner Nettostrom) in Rot.

(Beginn 14,9 ± 0,5 ms, n=1457 Stimulationsdurchgänge) ausgelöst (p<0,001, p=0,001). Dem ersten EP-Peak folgten nach einer langen Verzögerung (~150-400 ms) zwei bis drei zusätzliche Peaks mit positiver oder negativer Polarität und geringerer Amplitude (Tabelle 1, 2). Der ausgeprägteste unter ihnen hatte negative Oberflächenpolarität (N1) und den frühesten Peak-Zeitpunkt in der granulären Schicht (154,0 ± 2,3 ms, n=1754 Stimulationsdurchgänge). Im Unterschied zur Vibrissenauslenkung evozierte ein kurzer Lichtblitz nach 73,6 ± 4,3 ms eine Antwort im kontralateralen S1, die signifikant kleiner war und gleiche Polarität in allen kortikalen Schichten aufwies (Abb. 5E). Wie erwartet wurde der kontralaterale V1 durch die Lichtstimulation stark aktiviert (Abb. 5F).

Im folgenden Schritt wurden die taktile und visuelle Stimulation simultan in entweder dem gleichen Hemifeld (kongruent) oder in entgegengesetzten Hemifeldern (inkongruent) in Bezug auf den taktilen Reiz initiiert (Abb. 6). Verglichen mit unimodalem P1 und N1 (552,9 ± 7,1 µV, 9,6 ± 2,7 µV), aber auch den Peaks der arithmetischen Summe der unimodalen Stimuli (536,9 ± 8,0 µV, 123,5 ± 3,8 µV), rief kongruente visuell-taktile Stimulation eine stärkere S1-Aktivierung hervor (Abb. 6Ai). Besonders die absolute Amplitude beider Peaks in der granulären Schicht war verstärkt (P1: 581,8 ± 6,9 µV, p<0,001, N1: 133,1 ± 2,5 µV, p<0,001, n=1754 crossmodale Stimulationsdurchgänge). Während der Beginn der EPs (11,4 ± 0,3 ms, n=1769 Stimulationsdurchgänge) und der P1-Peak-Zeitpunkt (26,0 ± 0,2 ms, n=1769 Stimulationsdurchgänge) sich nicht zwischen unimodaler und crossmodaler Bedingung unterschieden, trat der N1-Peak wesentlich schneller nach visuell-taktiler Stimulation auf (137,6 ± 1,5 ms, n=1754, p<0,001). Im Gegensatz dazu wurden keine vergleichbaren supraadditiven Effekte der EPs durch inkongruente bimodale Stimulation evoziert (Abb. 6Aii). Der Beginn des crossmodal-verstärkten ersten EP-Peaks im S1 war deutlich vor dem frühesten Beginn der durch Licht-evozierten Antwort im kontralateralen V1 (37,3 ± 0,8 ms) (Abb. 5F). Damit vergrößerte der visuelle Reiz das somatosensorisch-evozierte Potential schon vor der Aktivierung des V1. Die supraadditiven Effekte nach bimodaler Stimulation wurden nicht durch die Volumenleitfähigkeit des Gehirngewebes beeinflusst. Dies wurde durch eine Analyse der Stromquellendichte (=current source density, CSD) bestätigt (Abb. 6B). Die Amplitude der P1- und N1-CSD-Signale war entsprechend den aus den LFPs berechneten EPs verstärkt verglichen mit unimodaler Stimulation oder der arithmetischen Summe aus visueller und taktiler Antwort. Die Berechnung der inter- und intracluster Euklidischen Abstände für die P1/N1-Amplitudenverteilung der unimodalen und crossmodalen EPs bestätigte eine signifikante visuell-somatosensorische Verstärkung nach kongruenter (S, p=0,06; G, p<0,001; I, p<0,001), aber nicht nach inkongruenter Stimulation (Abb. 6C). Die crossmodale Verstärkung war also nur signifikant, wenn visueller und taktiler Reiz

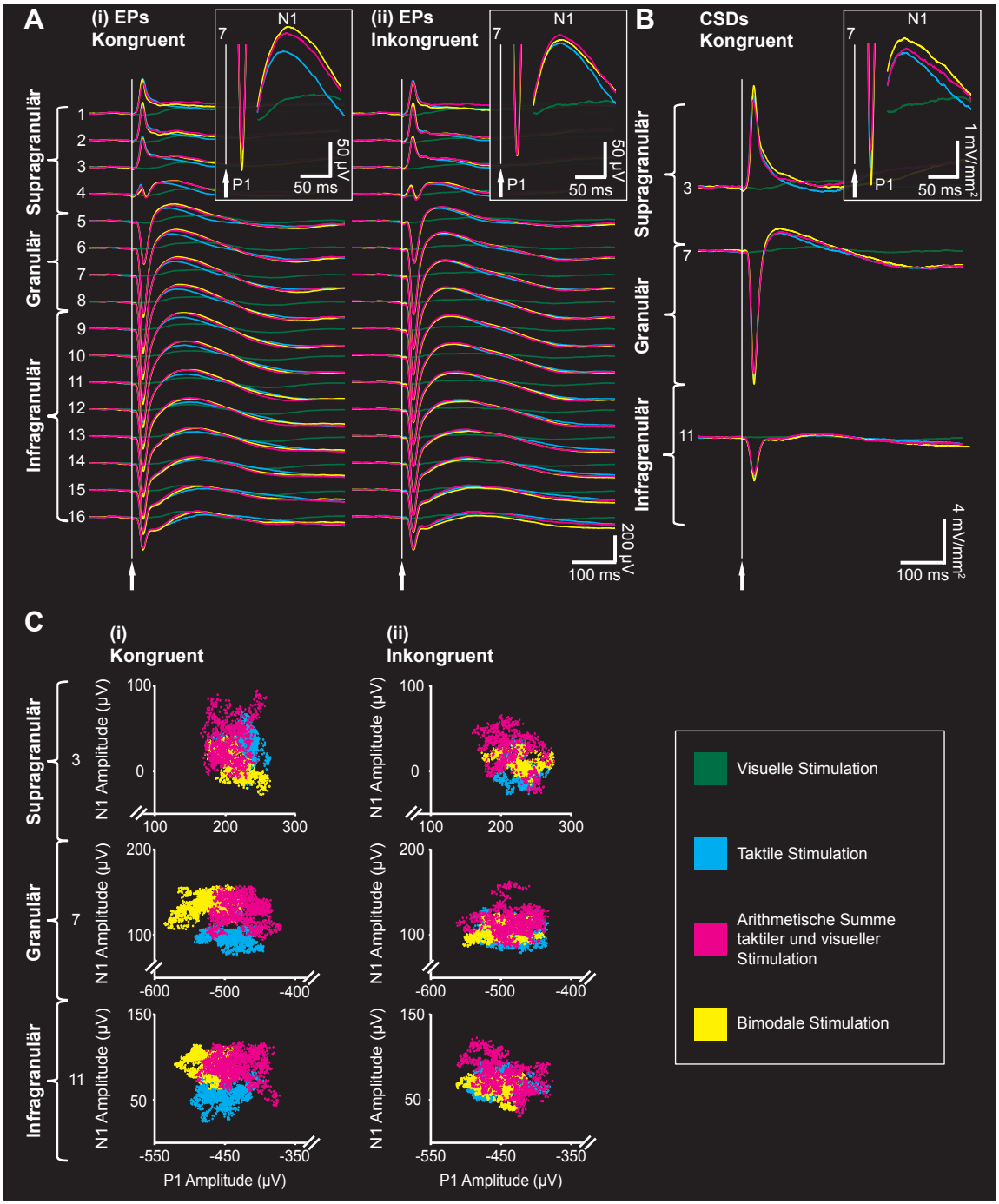


Abbildung 6. Unimodale und crossmodale evozierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld. (**A**) Gemittelte Potentiale evoziert durch visuelle (grün), taktile (cyan) und crossmodale (gelb) Stimulation in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller Antworten (magenta). Die bimodale Stimulation wurde entweder kongruent (i) oder inkongruent (ii) durchgeführt. Das eingefügte Bild in der Abbildung zeigt die Stimulus-evozierte Antwort in der granulären Schicht in einer stärkeren Vergrößerung. Besonders zu beachten ist die Anwesenheit eines supraadditiven Effekts auf die ersten positiven (P1) und negativen (N1)

Peaks nach kongruenter Stimulation, der aber nach inkongruenter Stimulation nicht vorhanden ist. (**B**) Gemittelte CSD-Signale nach visueller (grün), taktiler (cyan) und kongruenter crossmodaler (gelb) Stimulation in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller Antworten (magenta). Die bimodale Stimulation wurde entweder kongruent (i) oder inkongruent (ii) durchgeführt. Das eingefügte Bild in der Abbildung zeigt den supraadditiven Effekt auf P1 und N1 in einer stärkeren Vergrößerung. (**C**) Punktwolken der P1- und N1-EP-Amplituden sämtlicher Ratten, aufgenommen an der gleichen Stelle in supragranulären, granulären und infragranulären Laminae. Kongruente (i), aber nicht inkongruente (ii) Stimulation führte zu einer signifikanten ($p<0{,}001$) Trennung der Amplitudencluster zwischen crossmodaler und unimodaler Stimulation bzw. der arithmetisch summierten Werte.

aus demselben Hemifeld stammten.

4.1.2 Induzierte oszillatorische Aktivität im S1 nach unimodaler im Vergleich zu visuell-taktiler Stimulation

Zusätzlich zu den typischen multi-Komponenten EPs charakterisieren zwei weitere Netzwerkaktivitätsmuster S1: (i) spontane, fortlaufende Oszillationen und (ii) Stimulus-induzierte Oszillationen (siehe Abschnitt 2.2.3) (Senkowski et al., 2007) (Abb. 7A). Spontane Oszillationen korrelieren bekanntlich mit verschiedenen Hirnzuständen (z.B. UP- und DOWN-Zustände) und können demzufolge einzelne eintreffende Reize modulieren (Civillico und Contreras, 2012). Da sie aber nicht kausal mit den sensorischen Stimuli zusammenhängen, werden die spontanen Oszillationen durch das Mitteln der LFPs über eine große Stimulationsanzahl aufgehoben. Der zweite Aktivitätstyp, die Stimulus-induzierten Oszillationen, hängt dagegen kausal mit dem Stimulus zusammen, ist aber im Gegensatz zu den evozierten Antworten nicht phasenstarr zum Stimulus, d.h. die Phasen der Oszillationen zu einem bestimmten Zeitpunkt sind zufällig verteilt. Deshalb werden diese Oszillationen besser durch das Auftragen individueller Frequenz-Energie-Spektren für viele Stimulationsdurchgänge hervorgehoben, wohingegen sie durch Mitteln der LFPs in der Zeitdomäne aufgehoben werden.

Die Stimulation der Vibrissen induzierte in den supragranulären, granulären und infragranulären Schichten des S1 auffällige Oszillationen mit Frequenzen die vom Theta- (4-8 Hz) bis ins Gamma-Frequenzband (30-100 Hz) reichten (Abb. 7). Die Analyse einer großen Anzahl von individuellen Frequenz-Spektren zeigte, dass kurz nach der stark ausgeprägten evozierten Aktivität die Amplitude der Stimulus-induzierten Gamma-Band-Oszillationen im Vergleich zur Amplitude der Grundaktivität signifikant verringert wurde (Stimulus-induziert (75-175 ms poststimulus): S: 8,9 ± 0,2 µV; G: 10,3 ± 0,2 µV; I: 10,9 ± 0,3 µV; Grundaktivität (50-150 ms prästimulus): S:12,6 ± 0,8 µV, $p=0{,}02$; G: 15,0

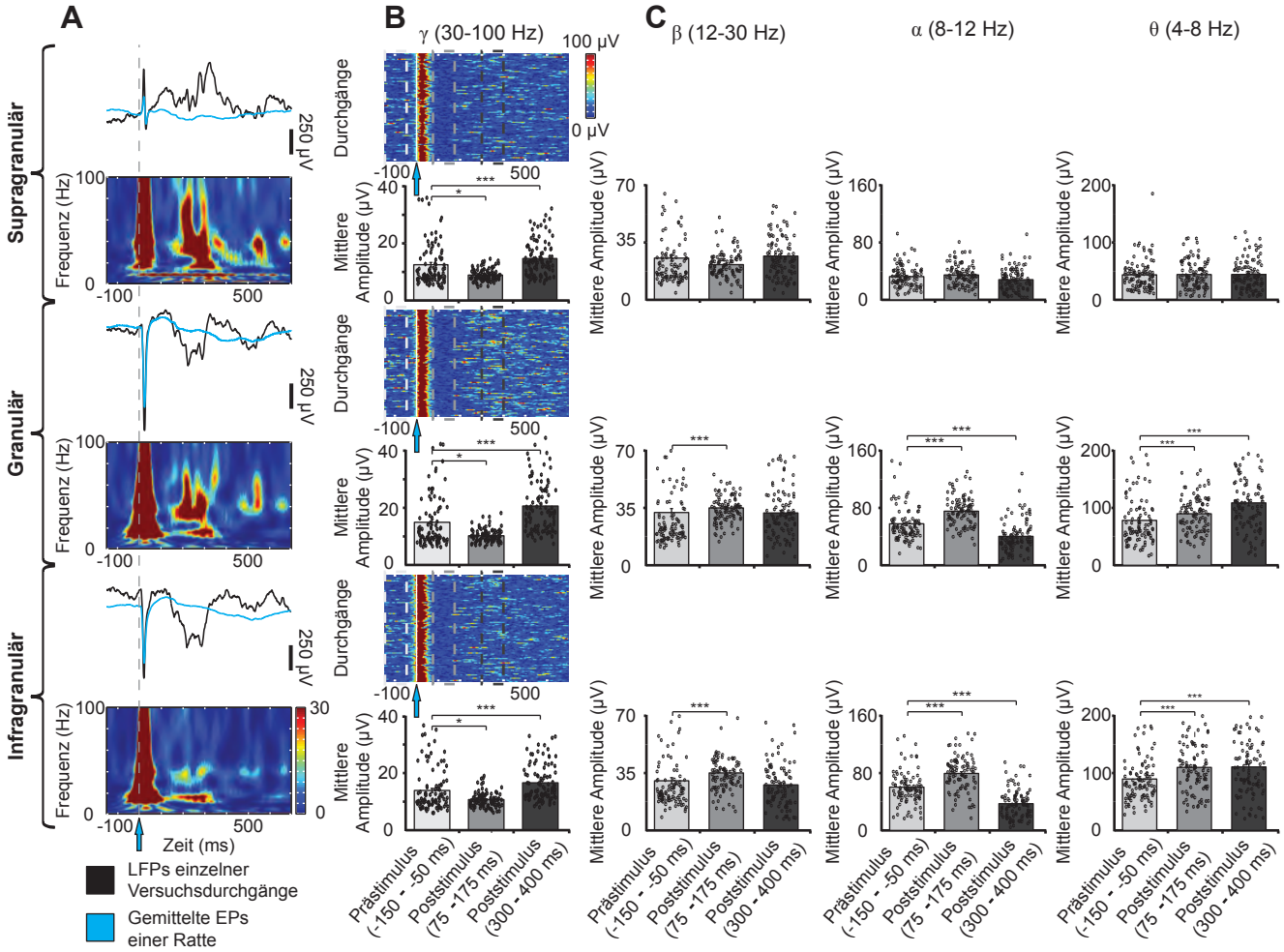


Abbildung 7. Taktil-induzierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld. (**A**) Einzelne (schwarz) und gemittelte (cyan) Antworten einer Ratte auf Vibrissenauslenkung (gestrichelte graue Linie, cyanfarbener Pfeil) in supragranulären, granulären und infragranulären Schichten des kontralateralen S1 begleitet von den korrespondierenden Grundaktivität-normalisierten Morlet-Wavelet-Spektren einzelner Versuchsdurchgänge. Besonders zu beachten ist der auffällige Leistungsanstieg speziell im Gamma-Frequenzband, der der Stimulus-evozierten Antwort überlagert ist. (**B**) Zeitprofil der taktil-induzierten Gamma-Band-Oszillationen in supragranulären, granulären und infragranulären Laminae einer repräsentativen Ratte. Die oberen farbkodierten Graphen der Gamma-Band-Amplitude (30-100 Hz) wurden zur Identifizierung von Zeitfenstern genutzt, in denen die Amplitude der induzierten Oszillationen in allen Versuchsdurchläufen modifiziert wurde (gestrichelte mittel- und dunkelgraue Boxen), um sie mit der Amplitude der oszillatorischen prästimulus-Aktivität zu vergleichen (gestrichelte hellgraue Box). Die unteren Bardiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Amplitude der Gamma-Band-Oszillationen während der zuvor definierten prä- und poststimulus Zeitfenster. Einzelne Punkte korrespondieren zu den Amplituden einzelner Versuchsdurchgänge. (**C**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) stellen die Amplitudenunterschiede für Beta- (links), Alpha- (Mitte) und Theta-Oszillationen (rechts) während der zuvor definierten Zeitfenster nach Mittelung für alle Stimulationsdurchgänge dar.

Einzelne Punkte korrespondieren zu den Amplituden einzelner Versuchsdurchläufe. Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert (p<0,05, *; p<0,01, **; p<0,001, ***).

± 1,0 µV, p=0,03; I: 14,1 ± 0,7 µV, p=0,03). Diesem Energieabfall folgte eine Stimulus-induzierte Erhöhung der Gamma-Band-Netzwerkaktivität (300-400 ms poststimulus), die signifikant die Grundaktivität überstieg (S: 14,8 ± 0,6 µV, p<0,001; G: 20,7 ± 1,0 µV, p<0,001; I:16,9 ± 0,6 µV, p<0,001) (Abb. 7B). Zusätzlich induzierte taktile Stimulation niederfrequente Oszillationen, die zwischen den Laminae etwas weniger konsistent waren. Die Amplitude der Theta-Band-Aktivität stieg signifikant (p<0,001) von 77,9 ± 4,5 µV (G) und 89,2 ± 4,1 µV (I) vor dem Stimulus auf 89,4 ± 3,4 µV (G) bzw. 109,4 ± 4,4 µV (I) nach dem Stimulus an. Entsprechend wurden auch Alpha- und Beta-Band-Oszillationen signifikant durch den Stimulus moduliert (Abb. 7C).

Um die Effekte simultaner visuell-taktiler Stimulationen auf die induzierte oszillatorische Aktivität im S1 zu analysieren, vereinigten wir die Grundaktivität-normalisierten Morlet-Wavelet-Spektren aller Versuchsdurchgänge sämtlicher Tiere (n=8), jeweils für die vier verschiedenen Konditionen: unimodal-visuelle, unimodal-taktile, simultane kongruente und inkongruente crossmodale Stimulation. Unimodal-visuelle Stimulation modifizierte die Energieverteilung über das Frequenzspektrum in keiner der S1-Schichten (Abb. 8A). Im Gegensatz dazu induzierte Vibrissenstimulation auffällige Antworten in verschiedenen Frequenzbändern in S, G und I Laminae (Abb. 8B). Während der crossmodalen Stimulation wurde schließlich die somatosensorische Aktivität visuell moduliert (Abb. 8C). Um die Effekte der crossmodalen Stimulation auf die oszillatorische Aktivität zu quantifizieren, verglichen wir die Grundaktivität-normalisierte-Energieänderung an jedem Zeit-Frequenz-Punkt der Morlet-Wavelet-Spektren. Die Zeitpunkte, an denen die Energie signifikant durch crossmodale Stimulation im Vergleich zu unimodaler Stimulation verändert wurde, wurden in zusammenhängende Punktwolken eingeteilt. Drei Zeitfenster (I: 150-230 ms; II: 440-550 ms; III: 850-900 ms poststimulus) mit signifikant unterschiedlicher induzierter Gamma-Band-Aktivität (30-100 Hz) und ein Zeitfenster (IV: 115-915 ms poststimulus) mit signifikant unterschiedlicher induzierter Theta-Band-Aktivität (4-8 Hz) resultierten aus dieser Methode (Abb. 8B, C). Während des ersten Zeitfensters nahm die mittlere relative Energie zur Grundenergie in allen kortikalen Schichten ab, wohingegen in Zeitfenster II die mittlere relative Energie nach bimodaler Stimulation zunahm. Die relative Verstärkung im Gamma-Frequenzband (definiert als Bruchteil der Energie der Grundaktivität) war deutlicher in den granulären (von 1,3 ± 0,1 auf 1,9 ± 0,2, p=0,004) als in den infragranulären und supragranulären Schichten (von 1,1 ± 0,1 auf 1,5 ± 0,1, p=0,029; von 1,4 ± 0,1 auf 1,7 ± 0,2, p=0,134) zu beobachten. Im

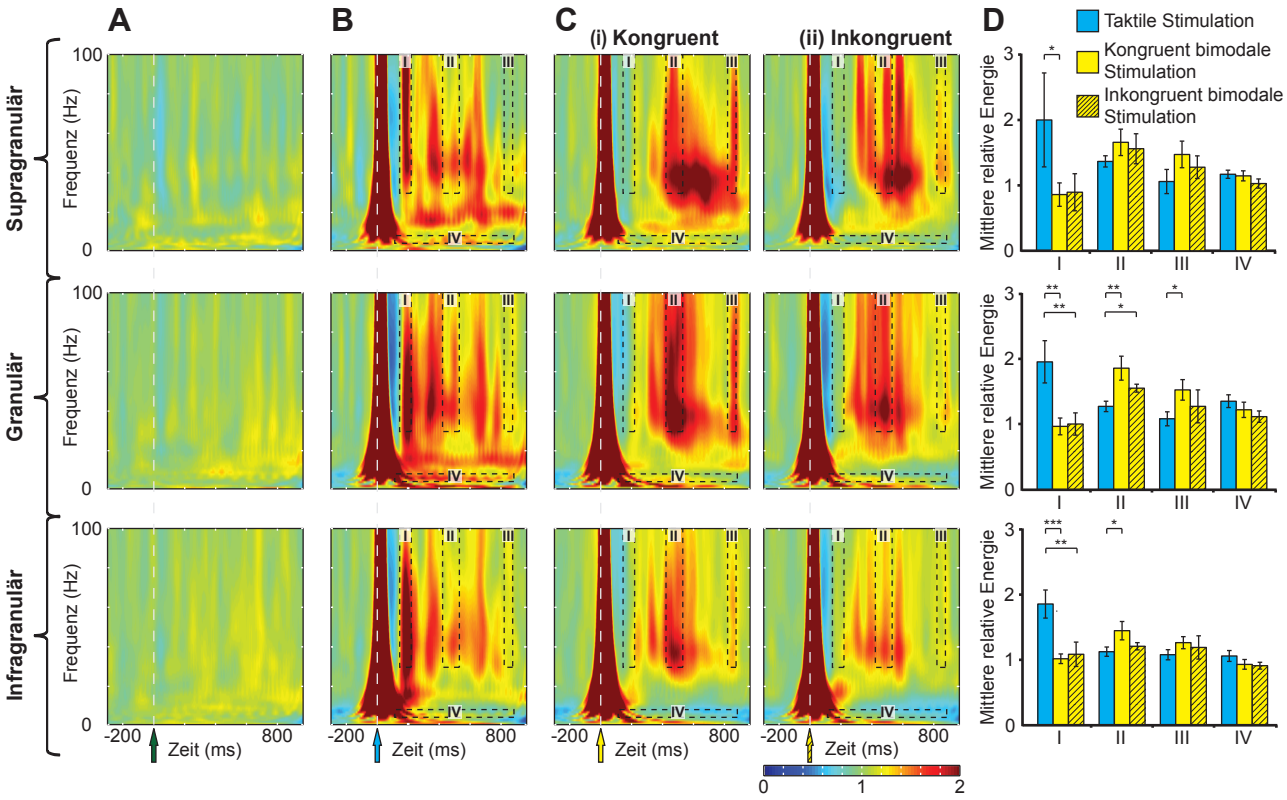


Abbildung 8. Unimodale und crossmodale induzierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld. Grundaktivität-normalisierte Morlet-Wavelet-Spektren der LFPs in supragranulären (oben), granulären (Mitte) und infragranulären (unten) S1-Laminae gemittelt für alle Ratten, dargestellt von 250 ms vor bis 950 ms nach visueller (**A**), taktiler (**B**) und kongruenter/inkongruenter visuell-somatosensorischer (**C**) Stimulation. Der Stimulus ist durch die gestrichelten grauen Linien und die Pfeile markiert. Zeitfenster mit signifikant unterschiedlichen Energiemodulationen zwischen taktiler und kongruent bimodaler Stimulation sind durch gestrichelte schwarze Boxen hervorgehoben (I-IV). (**D**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Energie der oszillatorischen Aktivität während der zuvor definierten poststimulus Zeitfenster I-IV normalisiert mit der Energie der prästimulus Aktivität (Grundaktivität). Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert (p<0,05, *; p<0,01, **; p<0,001, ***).

Vergleich zu unimodaler Stimulation verstärkte der bimodale Stimulus signifikant (p=0,02) die oszillatorische Aktivität in der granulären Schicht während des dritten Zeitfensters (1,1 ± 0,1 auf 1,5 ± 0,2). Inkongruente visuell-taktile Stimulation modifizierte die Energie der induzierten Oszillationen während dieser Zeitfenster in gleicher Art und Weise. Trotzdem waren die Änderungen weniger ausgeprägt verglichen mit der kongruenten Stimulationsbedingung (Abb. 8C, D). Der auffälligste Unterschied war die Abnahme der Gamma-Band-Energie induzierter Oszillationen während des dritten Zeitfensters von 1,5 ± 0,2 nach kongruenter auf 1,3 ± 0,3 nach inkongruenter Stimulation. Somit zeigten wir, dass visueller Input, der die Vibrissenauslenkung begleitete, die Energie der induzierten

Netzwerkoszillationen im S1 modifizierte.

4.1.3 Mechanismen und anatomische Grundlage des visuell-taktilen Zusammenspiels

Als nächstes zielten wir darauf ab, die neuronalen Mechanismen zu identifizieren, durch die der co-präsentierte visuelle Input auf der einen Seite die taktilen evozierten Potentiale und auf der anderen Seite die induzierte Netzwerkaktivität im S1 modulieren konnte. Dies diente dazu die beiden zentralen, crossmodalen Effekte in einem ubiquitären Konzept visuell-taktiler Prozessierung zu vereinen. Als möglicher Mechanismus könnte eine visuelle, Stimulus-induzierte Phasenrückstellung fortlaufender oszillatorischer Aktivität im S1 auf eine optimale Phase, während der der taktile Stimulus die höchste Effektivität besitzt, in Frage kommen. Diese Phasenrückstellung wurde in verschiedenen kortikalen Arealen unterschiedlicher Spezies als Mechanismus für multisensorische Verarbeitung ausgemacht (Lakatos et al., 2007; Mercier et al., 2013) (s. Abschnitt 2.2.3). Um diese Hypothese zu testen, verglichen wir die Phasensynchronität spontaner Oszillationen im S1 über eine große Anzahl unimodaler visueller Stimulationsdurchgänge und berechneten die mittlere Länge des resultierenden Vektors oszillatorischer Phasen für Theta- (4-8 Hz), Alpha- (8-12 Hz), Beta- (12-30 Hz) und Gamma-Frequenzen (30-100 Hz). Bei exakt gleicher oszillatorischer Phase in allen Versuchsdurchgängen würde die mittlere Länge des resultierenden Vektors 1 ergeben, bei zufälliger oszillatorischer Phase wäre der Wert 0. Unimodale visuelle Stimulation induzierte eine deutliche, stimulusbezogene Phasenkonzentration von Theta- und Alpha-Band-Oszillationen in allen Schichten des kontralateralen S1 (Abb. 9A). Um Fehler durch Filtern in engen Frequenzbändern zu vermeiden und die statistische Testpower zu verbessern, wurden die Daten für den Theta- und Alpha-Frequenzbereich vereinigt. Eine ähnliche, aber schwächere Phasenkonzentration konnte im ipsilateralen S1 beobachtet werden (Abb. 9B). Visuell gesteuerte Oszillationen im kontralateralen S1 blieben für längere Zeit in Phase, die Synchronisation war in S bis 330 ms, in G bis 530 ms und in I bis 410 ms nach dem Stimulus signifikant (d.h. die mittlere Länge des resultierenden Vektors blieb über dem 99%-Konfidenzintervall). Eine ähnliche crossmodale Phasenrückstellung spontaner oszillatorischer Aktivität im Theta-Alpha-Frequenzband wurde im V1 nach taktiler Stimulation festgestellt (Abb. 9C).

Um zu entscheiden, ob das visuell-somatosensorische Zusammenspiel auf direkter Kommunikation zwischen neuronalen Netzwerken im V1 und S1 basiert, untersuchten wir zuerst mithilfe von anatomischem Tracing direkte Verbindung zwischen den beiden

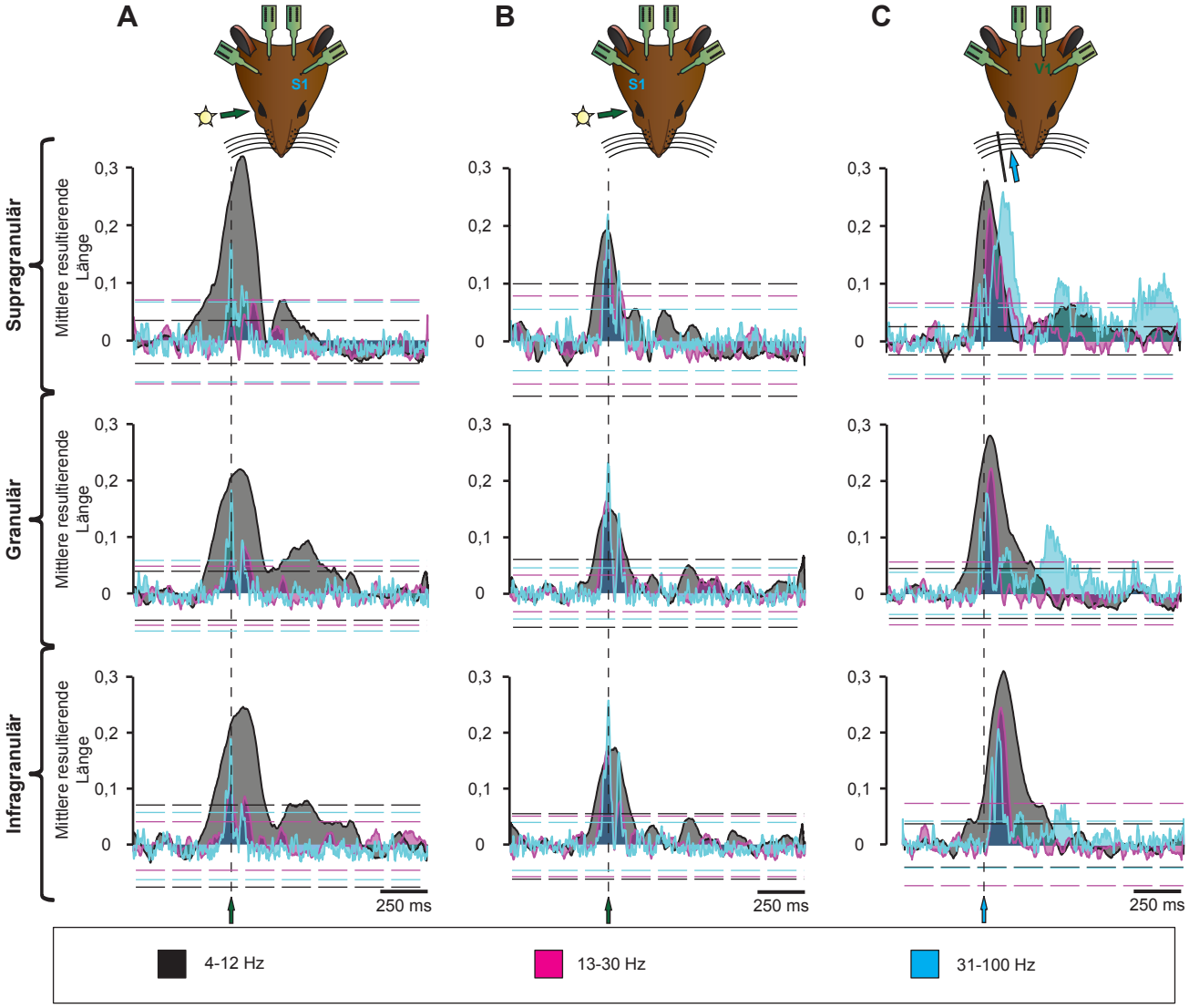


Abbildung 9. Phasenkonzentration der oszillatorischen Aktivität nach kontralateraler und ipsilateraler Stimulation. (**A**) Graphen zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen im S1 nach kontralateraler visueller Stimulation. Die Werte wurden für drei Frequenzbänder [Theta-Alpha (4-12 Hz) in Schwarz; Beta (13-30 Hz) in Magenta; Gamma (30-100 Hz) in Cyan] berechnet und für sämtliche Versuchstiere in den entsprechenden Schichten gemittelt. (**B**) Graphen zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen im S1 nach ipsilateraler visueller Stimulation. Besonders zu beachten ist die weniger ausgeprägte und kürzere Phasenkonzentration nach ipsilateraler im Vergleich zu kontralateraler Stimulation. (**C**) Phasenkonzentration oszillatorischer Aktivität im V1 nach kontralateraler taktiler Stimulation. In allen Graphen ist der Stimulus durch eine gestrichelte schwarze Linie und einen Pfeil markiert. Die farbigen gestrichelten Linien markieren die Grenzen der Konfidenzintervalle mit α=0,01.

primären sensorischen Kortizes. Wir injizierten kleine Mengen des retrograden Tracers Fluorogold, der durch eine hohe Ausbleichungsresistenz charakterisiert ist (Schmued

und Fallon, 1986), in S1 von dreizehn Ratten mit speziellem Fokus auf die genaue und ausschließliche Applizierung des Tracers innerhalb der kortikalen Laminae (Abb. 10A). Wie auch schon in vorangehenden Studien beschrieben, fanden wir deutlich fluoreszent markierte Mutterzellkörper, die feedforward-Projektionen zum Barrel-Feld aussenden, sowohl im VPM und *Nucleus posteriores* des Thalamus, als auch im ipsilateralen sekundären somatosensorischen Kortex. Zusätzlich identifizierten wir markierte Zellen im visuellen Kortex und in geringerem Ausmaß im Motorkortex (Abb. 10A, B). Bemerkenswerterweise zeigten die FG-Injektionen, dass V1-Neurone direkt zum S1 projizieren. Retrograd gefärbte Nervenzellen konnten im V1 sämtlicher untersuchter Ratten detektiert werden (Abb. 10B, C) und waren in einem kleinem kortikalen Volumen (0,064 mm3) in den S und G Laminae konzentriert. Die maximale Zelldichte variierte stark zwischen den Tieren (13-

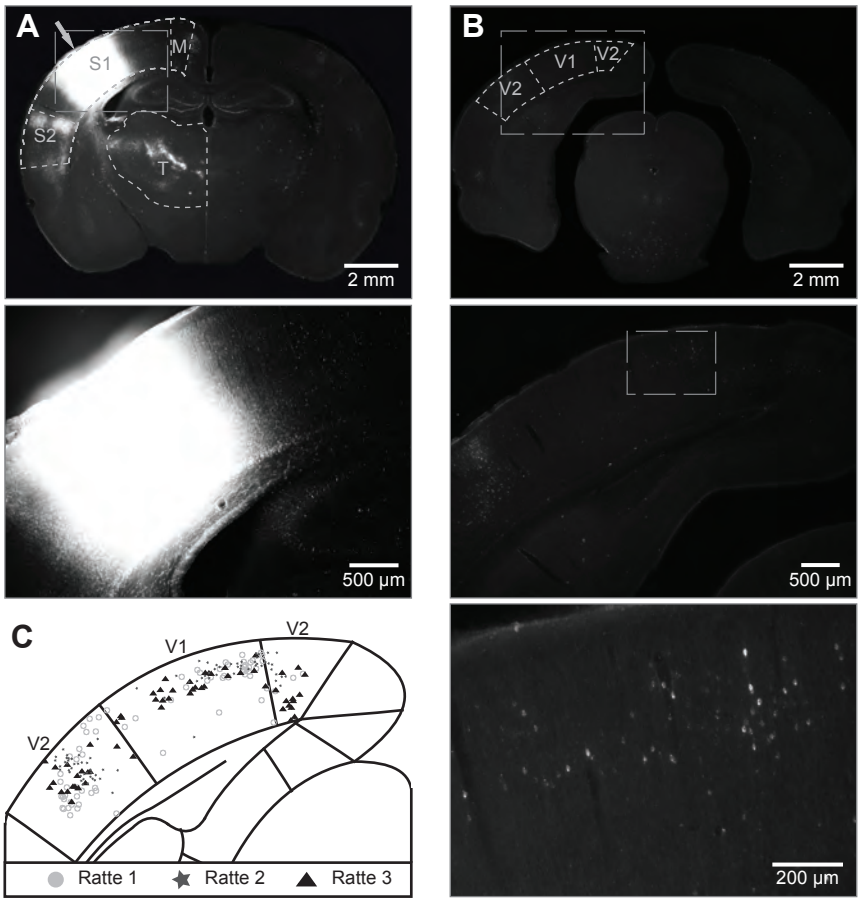


Abbildung 10. Direkte Konnektivität zwischen S1 und V1 kenntlich gemacht durch retrogrades Tracing mit Fluorogold. (**A**) Die obere Aufnahme zeigt die FG-Diffusion von der Injektionsstelle (Pfeil) in alle S1-Schichten in einem 100 µm-dicken koronalen Schnitt. Besonders zu beachten ist die hohe Dichte der retrograd gefärbten Zellen in thalamischen Kernen (T), dem Motorkortex (M) und dem sekundären somatosensorischen Kortex (S2). Die untere Aufnahme unter stärkerer Vergrößerung bestätigt die Restriktion des Tracers auf S1-Schichten. (**B**) Aufnahmen, die in steigender Vergrößerung (von oben nach unten) die retrograd-gefärbten Neurone im V1 und V2 zeigen. Besonders zu beachten ist die niedrige Dichte der gefärbten Zellen im V1 im Vergleich zum V2. (**C**) Ein Diagramm, das die Anzahl und Position der retrograd-gefärbten Neurone im V1 und V2 von drei Ratten (Sterne, Kreise, Dreiecke) zeigt. Besonders ist zu beachten, dass die Mehrzahl der gefärbten Neurone in granulären und supragranulären V1-Schichten lokalisiert ist.

56 Zellen; Mittelwert: 28,9 ± 5,8 Zellen), eventuell durch die leicht variierende Position der FG-Injektionsstelle im S1. Neurone im kontralateralen V1 blieben ungefärbt, was darauf hindeutet, dass keine direkten interhemisphärischen Verbindungen zwischen V1 und S1 vorhanden sind. Daraufhin stellten wir die Hypothese auf, dass die direkte Konnektivität zwischen den primären Kortizes die anatomische Basis darstellt, die der funktionellen Kommunikation zwischen S1 und V1 zugrunde liegt.

Zur Testung dieser Hypothese schalteten wir die elektrische Aktivität im V1 pharmakologisch aus (n=5 Ratten). Kleine Mengen (100-300 nl) des Natriumkanal-, und damit Aktionspotentialblockers, Lidocain wurden mit einer niedrigen Geschwindigkeit (200 nl/min) in V1 injiziert. Wie in vorherigen Veröffentlichungen geprüft (Brockmann et al., 2011) und im Einklang mit der sphärischen Volumenkalkulation, wirkte Lidocain auf ein kleines, auf V1 begrenztes Volumen (Radius ~290-425 µm) und führte dort zu einer signifikanten Reduktion der visuellen Antworten (49,5 ± 11,4 %, $p<0{,}001$), während die taktilen Antworten im S1 unverändert blieben (Abb. 11). Die Effekte der transienten und partiellen V1-Dämpfung wurden im ipsilateralen Barrel-Kortex untersucht. Die Lidocain-induzierte Blockade der V1-Aktivität beeinflusste die bimodale Verstärkung

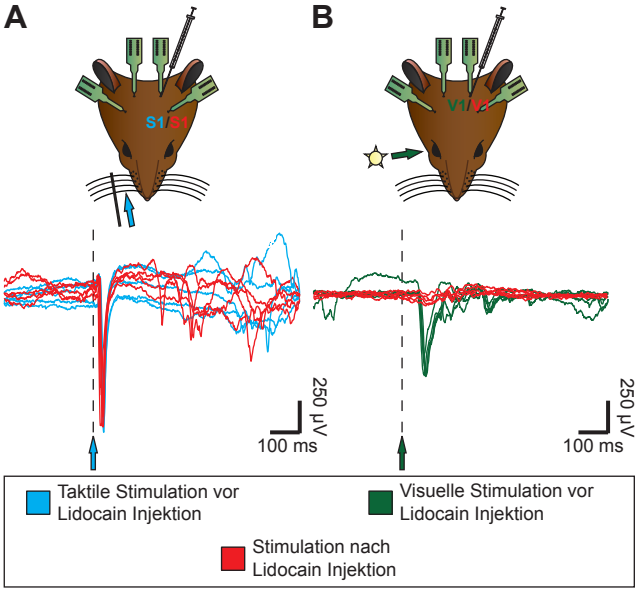


Abbildung 11. Lidocain-Auswirkungen auf die unimodal-evozierten und -induzierten Antworten im S1 und V1. (**A**) Das obere schematische Diagramm des experimentellen Protokolls zeigt die Art der unimodalen Stimulation (Vibrissenauslenkung), das abgeleitete Areal (S1) und die Stelle der Lidocain-Injektion (V1). Der unterer Bereich zeigt übereinandergelegte LFP-Antworten auf einzelne taktile Stimulationen aufgenommen im kontralateralen S1 vor (cyan) und nach (rot) der Lidocain-Injektion. Besonders zu beachten ist, dass die evozierte und induzierte Aktivität unbeeinflusst bleibt. (**B**) Das obere schematische Diagramm des experimentellen Protokolls zeigt die Art der unimodalen Stimulation (Lichtblitz), das abgeleitete Areal (V1) und die Stelle der Lidocain-Injektion (V1). Der unterer Bereich zeigt übereinandergelegte LFP-Antworten auf einzelne visuelle Stimulationen aufgenommen im kontralateralen V1 vor (grün) und nach (rot) der Lidocain-Injektion. Besonders zu beachten ist die Abnahme evozierter und induzierter Aktivität. In (A) und (B) markieren die gestrichelten Linien und Pfeile den taktilen/visuellen Stimulus.

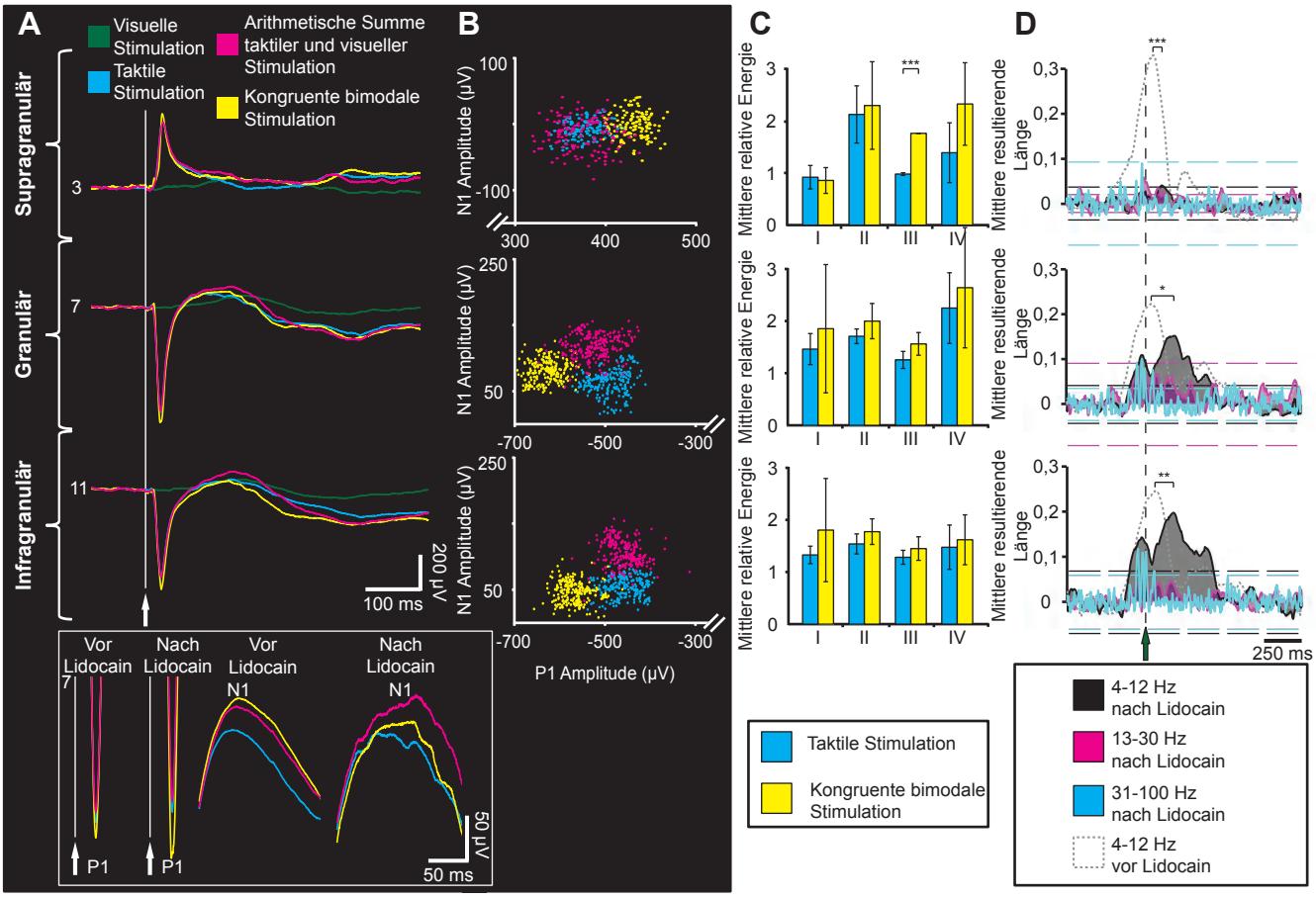


Abbildung 12. Konsequenzen der Lidocain-induzierten Blockade der V1-Aktivität für crossmodale Antworten im S1. (**A**) Gemittelte Potentiale evoziert durch visuelle (grün), taktile (cyan) und kongruente crossmodale (gelb) Stimulation nach V1-Lidocain-Injektion in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller Antworten (magenta). Das eingefügte Bild in der Abbildung zeigt die Stimulus-evozierte Antwort in der granulären Lamina vor und nach Lidocain-Injektion in einer stärkeren Vergrößerung. Besonders zu beachten ist die Persistent des supraadditiven Effekts am P1-Peak und die Vernichtung des Effektes am N1-Peak nach Lidocain-Injektion. (**B**) Punktwolken der P1- und N1-EP-Amplituden sämtlicher Ratten, aufgenommen an der gleichen Stelle in supragranulären, granulären und infragranulären Laminae nach Lidocain-Injektion. (**C**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Energie der oszillatorischen Aktivität induziert durch taktile (cyan) oder kongruente bimodale (gelb) Stimulation nach Lidocain-Injektion. Die Werte wurden auf die Energie der prästimulus-Aktivität normalisiert (Grundaktivität). Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert (p<0,001, ***). (**D**) Lidocain-Effekte auf die Phasenkonzentration der oszillatorischen Aktivität im S1 nach kontralateraler visueller Stimulation. Diagramme zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen nach der Lidocain-Blockade. Die Werte wurden für jede S1-Lamina (n=5 Ratten) in drei verschiedenen Frequenzbändern gemittelt [Theta-Alpha (4-12 Hz) in Schwarz; Beta (13-30 Hz) in Magenta; Gamma (30-100 Hz) in Cyan]. Die Phasenkonzentration im 4-12 Hz-Frequenzband vor der Lidocain-Injektion ist als gestrichelte graue

des ersten EP-Peaks (P1) in den S, G, und I Schichten nicht (Abb. 12A, Tabelle 3). Jedoch eliminierte Lidocain die crossmodale Erhöhung des zweiten Peaks (N1), dessen Amplitude sich nun nach unimodaler (S: 25,1 ± 20,4 µV, n=102 Versuchsdurchgänge; G: 75,8 ± 7,3 µV, n=243 Versuchsdurchgänge; I: 56,4 ± 8,2 µV, n=248 Versuchsdurchgänge) und crossmodaler Stimulation (S: 21,4 ± 32,1 µV; G: 89,4 ± 9,5 µV; I: 46,5 ± 9,2 µV) nicht mehr unterschied (Abb. 12A, B). Des Weiteren eliminierte die Blockade der V1-Aktivität fast alle Energiedifferenzen zwischen den Netzwerkaktivitäten, die durch unimodale bzw. crossmodale Stimulation induziert wurden (Abb. 12C). Die Partielle Ausschaltung von V1 ermöglichte auch die Testung, ob die Phasenrückstellung der fortlaufenden oszillatorischen Aktivität das visuell-taktile Zusammenspiel grundlegend moduliert. Die Untersuchungen der mittleren Länge des resultierenden Vektors zeigten, dass die Phasenkonzentration langsamer Oszillationen (4-12 Hz) durch kontralateralen visuellen Input nach Lidocain Injektion im V1 in allen kortikalen Schichten des S1 signifikant reduziert und in der S Lamina fast komplett verschwunden war (Abb. 12D). Zusätzlich verzögerte die funktionelle Trennung von S1 und V1 die restliche Phasenkonzentration in der G und I Schicht (~190 ms bzw. ~180 ms poststimulus).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Verbindungen zwischen V1 und S1 für die Steuerung der crossmodalen Prozessierung notwendig sind. Die in dieser Studie gezeigte direkte Konnektivität repräsentiert möglicherweise einen Signalweg, der die visuelle Phasenrückstellung im Barrel-Feld steuert, wobei subkortikale feedforward Interaktionen scheinbar für die frühen supraadditiven Effekte in den evozierten Antworten verantwortlich sind.

Linie indiziert. Der Stimulus ist durch eine gestrichelte schwarze Linie und einen grünen Pfeil markiert. Die farbigen gestrichelten Linien markieren die Grenzen der Konfidenzintervalle mit α=0,01.

	Unimodal (taktile Stimulation)				Bimodal (visuell-taktile Stimulation)			
Elektroden-position / Tiefe (µm)	**EP-Beginn (ms)**	**Peak 1 (ms)**	**Peak 2 (ms)**	**Peak 3 (ms)**	**EP-Beginn (ms)**	**Peak 1 (ms)**	**Peak 2 (ms)**	**Peak 3 (ms)**
1 / 100	14,0 ± 1,1 (n.s.)	21,6 ± 0,3 (***)	237,0 ± 6,0 (n.s.)	447,5 ± 7,4 (*)	15,1 ± 1,8	20,8 ± 0,2	251,6 ± 7,6	488,3 ± 6,7
2 / 200	15,0 ± 1,2 (n.s.)	21,3 ± 0,2 (n.s.)	230,5 ± 5,4 (n.s.)	470,3 ± 6,2 (n.s.)	15,1 ± 2,4	21,8 ± 0,2	244,1 ± 6,3	503,4 ± 5,7
3 / 300	19,6 ± 2,8 (n.s.)	21,3 ± 0,2 (***)	308,4 ± 5,7 (*)	486,4 ± 5,0 (*)	13,1 ± 1,9	21,7 ± 0,2	313,3 ± 5,8	523,3 ± 4,3
4 / 400	18,4 ± 2,0 (n.s.)	23,5 ± 0,5 (n.s.)	93,3 ± 1,6 (***)	369,5 ± 4,5 (***)	20,1 ± 3,0	26,7 ± 0,7	120,4 ± 2,3	404,5 ± 4,3
5 / 500	15,5 ± 1,4 (n.s.)	29,1 ± 0,3 (n.s.)	155,1 ± 2,9 (***)	414,4 ± 4,0 (**)	13,9 ± 1,1	28,9 ± 0,3	142,4 ± 2,3	424,3 ± 3,6
6 / 600	13,8 ± 1,0 (n.s.)	27,4 ± 0,2 (n.s.)	157,6 ± 2,7 (***)	436,9 ± 3,7 (n.s.)	12,1 ± 0,4	27,0 ± 0,2	134,9 ± 1,7	430,0 ± 3,2
7 / 700	13,5 ± 1,0 (n.s.)	26,8 ± 0,2 (n.s.)	154,0 ± 2,3 (***)	441,4 ± 3,6 (n.s.)	12,3 ± 0,3	26,3 ± 0,2	137,6 ± 1,5	436,6 ± 3,3
8 / 800	12,8 ± 0,6 (n.s.)	26,5 ± 0,2 (n.s.)	157,8 ± 2,2 (***)	442,8 ± 3,6 (***)	11,4 ± 0,3	26,0 ± 0,2	142,6 ± 1,4	437,1 ± 3,3
9 / 900	13,0 ± 0,6 (n.s.)	27,0 ± 0,3 (n.s.)	166,0 ± 2,1 (***)	444,3 ± 3,7 (***)	11,7 ± 0,3	26,4 ± 0,2	151,6 ± 1,5	439,7 ± 3,4
10 / 1000	13,2 ± 0,6 (n.s.)	27,1 ± 0,3 (n.s.)	190,1 ± 2,6 (***)	448,9 ± 3,8 (***)	12,9 ± 0,5	26,7 ± 0,3	160,8 ± 1,5	443,4 ± 3,6
11 / 1100	13,8 ± 1,1 (n.s.)	27,2 ± 0,3 (n.s.)	203,3 ± 2,6 (***)	455,1 ± 3,9 (***)	12,9 ± 0,5	27,2 ± 0,3	172,1 ± 1,7	452,5 ± 3,7
12 / 1200	13,6 ± 0,7 (n.s.)	27,7 ± 0,4 (n.s.)	211,0 ± 2,8 (***)	461,2 ± 4,3 (***)	13,3 ± 0,7	28,0 ± 0,4	207,0 ± 3,0	457,5 ± 4,2
13 / 1300	13,5 ± 0,8 (n.s.)	29,3 ± 0,6 (**)	234,5 ± 3,3 (***)	464,3 ± 4,4 (***)	13,1 ± 0,6	29,4 ± 0,5	237,2 ± 3,7	459,2 ± 4,3
14 / 1400	16,8 ± 1,9 (n.s.)	33,9 ± 0,9 (***)	244,1 ± 3,7 (***)	463,1 ± 4,7 (n.s.)	17,2 ± 1,6	34,2 ± 0,8	261,8 ± 4,2	457,9 ± 4,7
15 / 1500	21,0 ± 2,4 (n.s.)	47,9 ± 1,5 (n.s.)	263,4 ± 4,3 (*)	472,2 ± 5,1 (***)	21,1 ± 2,1	40,5 ± 1,1	202,8 ± 3,0	383,1 ± 3,9
16 / 1600	24,8 ± 3,1 (n.s.)	58,0 ± 1,8 (n.s.)	295,4 ± 5,6 (n.s.)	468,7 ± 5,7 (***)	32,2 ± 4,2	48,5 ± 1,5	201,0 ± 3,6	355,8 ± 3,9

Tabelle 1. Beginn und Peak-Zeiten der EPs in allen S1-Schichten nach unimodaler (Vibrissenauslenkung) und crossmodaler Stimulation. Die Zeiten sind in beiden Stimulationskonditionen als Mittelwerte ± Standardfehler des arithmetischen Mittels angegeben. Die Werte wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen getestet und stehen in Klammern unter den Zeiten ($p<0,05$, *; $p<0,01$, **; $p<0,001$, ***).

	Unimodal			Bimodal		
Elektroden-position / Tiefe (µm)	**Peak 1 (µV)**	**Peak 2 (µV)**	**Peak 3 (µV)**	**Peak 1 (µV)**	**Peak 2 (µV)**	**Peak 3 (µV)**
1 / 100	255,0 ± 6,5 (n.s.)	26,9 ± 6,6 (*)	66,6 ± 6,0 (n.s.)	253,4 ± 6,7	42,1 ± 6,1	83,8 ± 6,3
2 / 200	271,4 ± 6,3 (n.s.)	5,0 ± 6,2 (n.s.)	74,9 ± 5,8 (n.s.)	281,7 ± 6,6	14,9 ± 5,6	80,8 ± 5,7
3 / 300	228,9 ± 5,5 (n.s.)	0,8 ± 5,0 (n.s.)	74,6 ± 5,3 (n.s.)	214,8 ± 6,4	7,3 ± 4,7	87,3 ± 5,0
4 / 400	-18,2 ± 6,6 (n.s.)	84,5 ± 3,7 (***)	-8,6 ± 4,7 (**)	-24,9 ± 6,2	100,6 ± 3,3	-18,5 ± 4,6
5 / 500	-313,7 ± 7,2 (n.s.)	96,2 ± 2,8 (***)	-40,9 ± 4,0 (n.s.)	-320,8 ± 6,6	126,0 ± 2,8	-56,0 ± 3,8
6 / 600	-498,0 ± 7,2 (**)	104,0 ± 2,6 (***)	-85,5 ± 3,8 (*)	-515,9 ± 6,8	136,9 ± 2,6	-105,2 ± 3,9
7 / 700	-552,9 ± 7,1 (***)	98,6 ± 2,7 (***)	-110,2 ± 3,9 (**)	-581,8 ± 6,9	133,1 ± 2,5	-130,5 ± 3,8
8 / 800	-544,6 ± 6,7 (***)	93,0 ± 2,7 (***)	-122,4 ± 3,9 (**)	-574,1 ± 6,7	127,5 ± 2,4	-141,2 ± 3,8
9 / 900	-527,4 ± 6,3 (***)	83,8 ± 2,8 (***)	-130,4 ± 3,96 (**)	-562,7 ± 6,3	118,3 ± 2,5	-144,2 ± 3,6
10 / 1000	-496,5 ± 5,8 (***)	76,6 ± 2,9 (***)	-125,2 ± 3,7 (*)	-535,3 ± 5,9	107,0 ± 2,6	-137,1 ± 3,5
11 / 1100	-464,2 ± 5,6 (***)	61,6 ± 3,2 (***)	-128,5 ± 3,9 (n.s.)	-493,8 ± 5,9	94,0 ± 3,0	-125,4 ± 3,7
12 / 1200	-435,9 ± 5,9 (***)	53,5 ± 3,5 (***)	-126,3 ± 4,2 (n.s.)	-459,2 ± 6,0	79,6 ± 3,5	-111,8 ± 4,0
13 / 1300	-426,1 ± 6,0 (***)	34,0 ± 3,9 (***)	-115,3 ± 4,1 (n.s.)	-449,2 ± 6,0	59,8 ± 3,7	-107,8 ± 4,2
14 / 1400	-400,2 ± 6,5 (**)	25,9 ± 4,6 (**)	-102,6 ± 4,7 (n.s.)	-415,7 ± 6,5	43,7 ± 4,4	-96,6 ± 4,8
15 / 1500	-321,9 ± 6,8 (**)	10,7 ± 5,4 (*)	-91,1 ± 5,3 (n.s.)	-328,3 ± 6,6	29,7 ± 4,9	-72,3 ± 5,1
16 / 1600	-239,3 ± 7,6 (n.s.)	18,3 ± 6,4 (*)	-73,8 ± 6,1 (*)	-243,6 ± 7,8	39,5 ± 5,9	-41,7 ± 5,8

Tabelle 2. EP-Amplituden in allen S1-Schichten nach unimodaler (Vibrissenauslenkung) und crossmodaler Stimulation. Die Amplituden sind in beiden Stimulationskonditionen als Mittelwerte ± Standardfehler des arithmetischen Mittels angegeben. Die Werte wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen getestet und stehen in Klammern unter den Amplituden ($p<0,05$, *; $p<0,01$, **; $p<0,001$, ***).

	Unimodal (taktile Stimulation)				Bimodal (visuell-taktile Stimulation)			
Elektroden-position / Tiefe (µm)	**EP-Beginn (ms)**	**Peak 1 (ms)**	**Peak 2 (ms)**	**Peak 3 (ms)**	**EP-Beginn (ms)**	**Peak 1 (ms)**	**Peak 2 (ms)**	**Peak 3 (ms)**
3 / 300	8,0 ± 2,0 (n.s.)	28,4 ± 0,7 (n.s.)	193,9 ± 25,6 (**)	475,0 ± 16,3 (n.s.)	8,1 ± 4,0	28,5 ± 0,8	89,3 ± 17,5	472,3 ± 14,5
7 / 700	15,3 ± 3,7 (n.s.)	27,7 ± 0,5 (n.s.)	67,0 ± 3,0 (***)	344,7 ± 5,9 (n.s.)	12,9 ± 2,7	29,8 ± 1,1	110,1 ± 3,6	427,9 ± 10,1
11 / 1100	13,0 ± 2,6 (n.s.)	32,6 ± 1,6 (n.s.)	79,7 ± 4,6 (n.s.)	410,3 ± 8,4 (n.s.)	14,1 ± 3,5	30,6 ± 1,1	92,0 ± 4,4	358,4 ± 6,5
Elektroden-position / Tiefe (µm)		**Peak 1 (µV)**	**Peak 2 (µV)**	**Peak 3 (µV)**		**Peak 1 (µV)**	**Peak 2 (µV)**	**Peak 3 (µV)**
3 / 300		378,9 ± 17,9 (**)	25,1 ± 20,4 (n.s.)	127,3 ± 20,7 (n.s.)		428,3 ± 19,3	21,4 ± 32,1	102,2 ± 26,8
7 / 700		-607,6 ± 22,7 (*)	75,8 ± 7,3 (n.s.)	-162,8 ± 11,5 (n.s.)		-669,5 ± 18,6	89,4 ± 9,5	-185,9 ± 10,4
11 / 1100		-506,7 ± 19,6 (**)	56,4 ± 8,2 (n.s.)	-162,5 ± 10,6 (**)		-582,7 ± 18,8	46,5 ± 9,2	-207,7 ± 9,6

Tabelle 3. Beginn, Peak-Zeiten und Amplituden der EPs in allen S1-Schichten nach unimodaler (Vibrissenauslenkung) und crossmodaler Stimulation während der Lidocain-induzierten V1-Blockade. Die Zeiten und Amplituden sind in beiden Stimulationskonditionen als Mittelwerte ± Standardfehler des arithmetischen Mittels angegeben. Die Werte wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen getestet und stehen in Klammern unter den Amplituden ($p<0,05$, *; $p<0,01$, **; $p<0,001$, ***).

4.2 Kritische sensorische Einflüsse für die Reifung crossmodaler Verarbeitungsmechanismen und -netzwerke (Studie 2)

4.2.1 Crossmodale Effekte im S1 von präjuvenilen Ratten während eines Entwicklungsstadiums ohne multisensorische Erfahrung

Um zu testen, ob crossmodaler visuell-taktiler Input die Prozessierung im S1 von Ratten, die aufgrund ihres Entwicklungsstandes ihre Sinne zur Exploration der Umgebung noch nicht in Kombination benutzt haben, beeinflusst, nahmen wir, wie bereits in Studie 1 beschrieben, während visueller, taktiler oder crossmodaler Stimulation LFPs simultan im S1 und V1 auf, diesmal jedoch in leicht anästhesierten P14-P16 präjuvenilen Brown Norway Ratten (n=6) (Abb. 13A, B). Die LFPs wurden auch in dieser Studie mit Elektroden gemessen, die mit 16 Aufnahmestellen im Abstand von 100 µm auf einem Schaft bestückt waren und somit über die gesamte Tiefe des Kortex reichten, der in diesem Alter ~220 µm schmaler war als bei den Tieren aus Studie 1 (Abb. 13C). In diesem präjuvenilen Entwicklungsstadium sind die Synapsen der inneren plexiformen Schicht der Retina bereits ausgebildet (Weidman und Kuwabara, 1968), aber die Augen der Ratten bleiben noch für weitere 12-24h geschlossen (P15-P17). Versuchstiere in diesem Entwicklungsstadium bildeten die Geschlossene-Augen-Gruppe (GA). Nur Ratten die präzise getimte V1-Aktivität nach kontralateraler Lichtblitzstimulation der Retina zeigten, die wir über die EPs und deren CSDs (100 Versuchsdurchgänge/ Ratte) bestimmen konnten, wurden in diese Gruppe aufgenommen (Abb. 13D). Unimodal-visuell-evozierte EPs in der granulären Lamina des kontralateralen V1 zeigten die höchste absolute Peakamplitude (142,4 ± 5,8 µV, n=1053 Versuchsdurchgänge, G-S: $p<0,001$, G-I, $p<0,001$) und einen signifikant schnelleren Beginn der Antworten als in supra- und infragranulären V1-Schichten (S, 85,3 ± 3,1 ms; G, 67,1 ± 1,0 ms; I, 90,0 ± 1,5 ms; G-S: $p=0,004$, G-I, $p<0,001$). Unimodale Vibrissenauslenkung evozierte Antworten im kontralateralen S1, die ein ähnliches feedforward-Profil mit einem früheren Beginn als im V1, aber einem späteren Beginn als im S1 der P21 Kontrollratten aufwiesen (S, 57,7 ± 3,6 ms; G, 25,2 ± 0,7 ms; I, 32,6 ± 1,4 ms; G-S: $p<0,001$, G-I, $p<0,001$) (Fig. 13E). In der G Lamina zeigte der erste EP-Peak die größte absolute Amplitude (489,9 ± 7,3 µV, n=674 Versuchsdurchgänge, $p<0,001$) und positive Oberflächenpolarität (P1). Diesmal folgten dem initialen EP-Peak ein bis drei zusätzliche Peaks mit niedrigeren Amplituden und positiver oder negativer Polarität. N1 war, wie bei den Kontrolltieren, der ausgeprägteste dieser Folgepeaks. Visuelle Stimulation evozierte signifikant kleinere 98,1 ± 7,5 ms poststimulus-Antworten im kontralateralen S1 mit gleicher Polarität über die gesamten kortikalen Schichten (Abb. 13F).

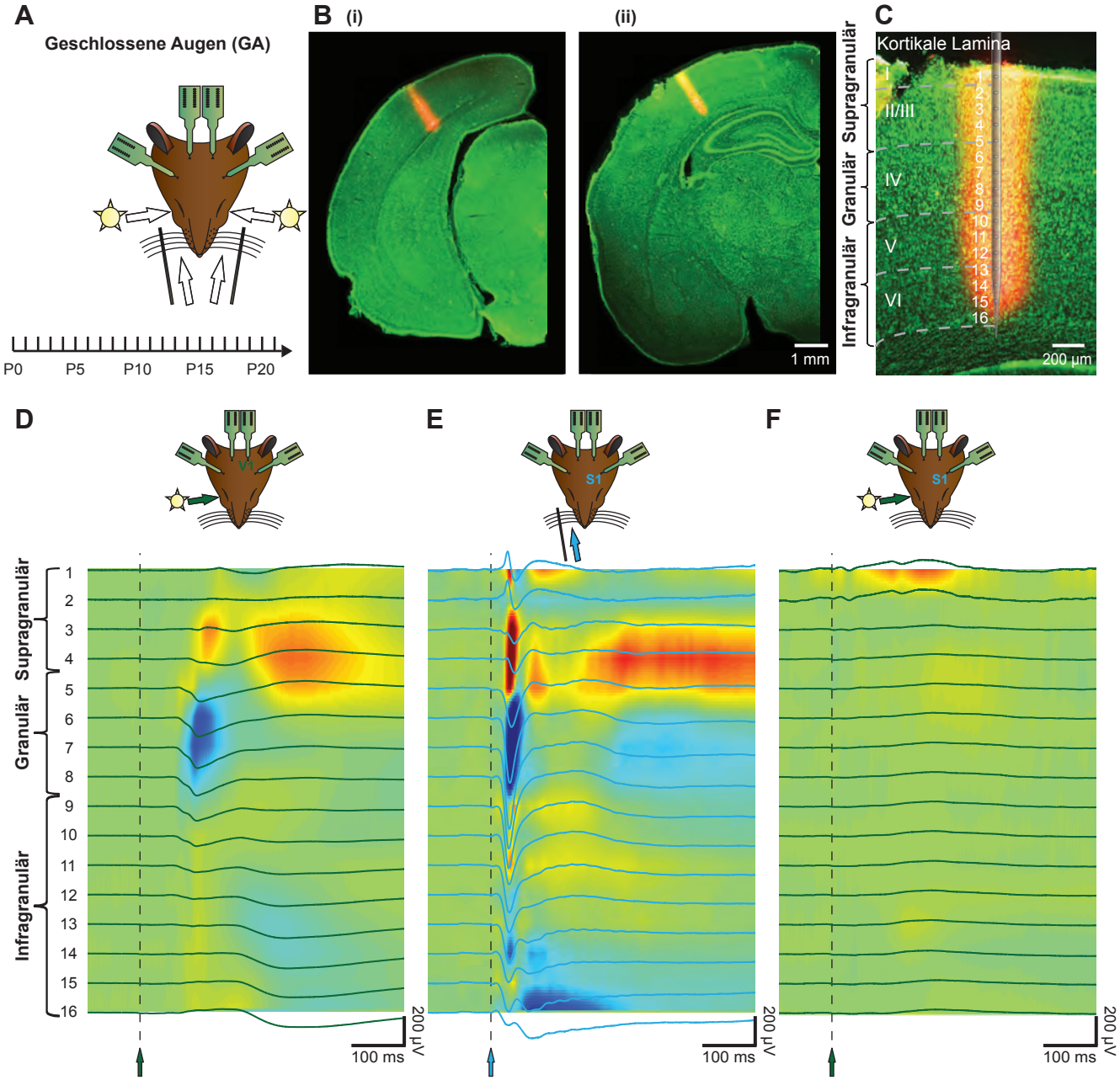


Abbildung 13. Experimentelles Paradigma und Versuchsaufbau für die Augen- und Vibrissenstimulation und die simultane Aufnahme der Netzwerkaktivität, sowie die unimodal-evozierten Antworten im S1 und V1 von Ratten mit geschlossenen Augen (GA). (**A**) Schematische Darstellung der sensorischen Stimulation durch Vibrissenauslenkung oder/und Lichtblitze, sowie die Position der Michigan-Arrays im S1 und V1 der Brown Norway Ratten mit geschlossenen Augen. (**B**) Digitale Rekonstruktion der Position der Dil-markierten Elektrode (orange) in Nissl-gefärbten (grün) 100 µm-dicken koronalen V1- (i) und S1- (ii) Schnitten (**C**) Vergrößerung von (Bii) zur Veranschaulichung der 16 Elektrodenableitstellen in den verschiedenen Schichten des primären somatosensorischen Kortex. (**D**) Gemittelte visuelle Potentiale (grün), die durch einen Lichtblitz (grüner Pfeil, schwarze gestrichelte Linie) im kontralateralen S1 evoziert wurden, und deren korrespondierende laminare CSD-Profile. Die Zahlen auf der linken Seite

Im nächsten Schritt wurden die crossmodalen kongruenten EPs im S1 mit den somatosensorischen und der arithmetischen Summen der visuellen und somatosensorischen EPs verglichen (Abb. 14A). Nach crossmodaler Stimulation vergrößerte sich P1 im Vergleich zu unimodaler Stimulation und der arithmetischen Summe aus taktiler und visueller Stimulation am stärksten in der G Lamina (taktil: 489,9 ± 7,3 µV; Summe: 491,3 ± 8,4 µV; crossmodal: 514,1 ± 6,5 µV; p=0,006, p=,013) (Abb. 14B). Der N1-Peak zeigte ebenfalls eine signifikante Vergrößerung nach crossmodaler im Vergleich zu taktiler Stimulation, aber nicht im Vergleich zur Summe der unimodalen Stimulationen (taktil, 38,2 ± 4,4 µV; Summe, 67,2 ± 5,5 µV; crossmodal, 67,4 ± 3,8 µV; p<0,001, p=0,66). Trotzdem wurde ein supraadditiver crossmodaler Effekt durch die inter- und intracluster Euklidischen Distanzen der P1- und N1-Amplituden in den verschiedenen Konditionen bestätigt, sie unterschieden sich signifikant (S, p=0,006; G, p<0,001; I, p<0,001) (Abb. 15C). Im Gegensatz dazu, veränderte inkongruente crossmodale Stimulation den Verlauf der unimodalen EPs nicht (Abb. 15A, B, D). Damit beeinflusst crossmodale Stimulation bereits in der präjuvenilen Ratte die evozierten Potentiale im S1.

Im nächsten Schritt berechneten wir die Grundaktivität-normierten Morlet Wavelet Spektren über mehrere Stimulationsdurchgänge und vereinigten sie zwischen den Tieren (n=6) in den verschiedenen Stimulationskonditionen (Abb. 14C, D). Während alleinige visuelle Stimulation nicht die Oszillationsenergie verglichen zur Grundenergie änderte (Abb. 16A), modulierte taktile Stimulation die Energie über ein breites Frequenzspektrum in allen Schichten (Abb. 16C). Im Vergleich zu taktil-induzierten S1-Oszillationen der Kontrollraten aus Studie 1 (Abb. 8B), dauerte die induzierte Modulation in den präjuvenilen Ratten kürzer an (Abb. 14C). Trotzdem wurde diese induzierte Aktivität signifikant in allen Laminae durch kongruente crossmodale Stimulation verändert (Abb. 14D). Wir berechneten die Signifikanz zwischen den Wavelet-Koeffizienten in unimodaler und crossmodaler Stimulationsbedingung für jeden Zeit-Frequenzpunkt und trugen die signifikanten Unterschiede in eine Ebene ein, um zusammenhängende Punktwolken zu finden, die sich zwischen den Bedingungen unterschieden (Abb. 16C). Wir identifizierten vier über die kortikale Tiefe verteilte Zeit-Frequenzfenster im Beta-Gamma-Frequenzband (I: 161-219 ms; II: 193-258 ms; III: 303-372 ms; IV: 808-918 ms poststimulus). Die granuläre Lamina zeigte einen signifikanten Abfall der mittleren

entsprechen den Elektrodenableitstellen aus (C). (**E**) Gemittelte taktile Potentiale (cyan), die durch Vibrissenauslenkung (cyanfarbener Pfeil, schwarze gestrichelte Linie) im kontralateralen S1 evoziert wurden, und deren korrespondierende laminare CSD-Profile. (**F**) Gemittelte visuelle Potentiale (grün), die durch einen Lichtblitz (grüner Pfeil, schwarze gestrichelte Linie) im kontralateralen S1 evoziert wurden, und deren korrespondierende laminare CSD-Profile.

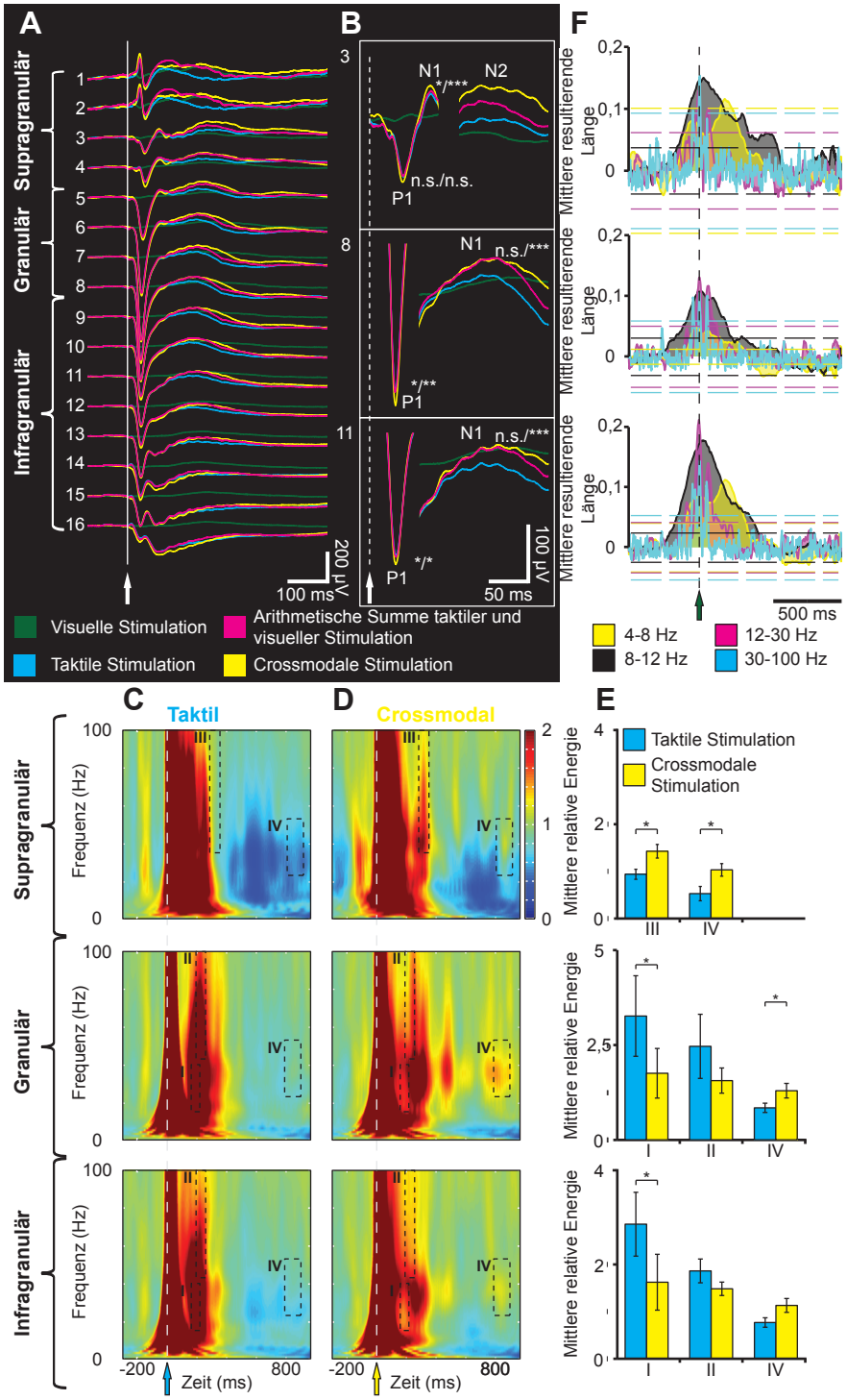


Abbildung 14. Unimodal- und kongruent-crossmodal-evozierte und -induzierte Antworten sowie visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im kontralateralen S1-Barrel-Feld von GA-Ratten. (**A**) Gemittelte Potentiale in präjuvenilen GA-Ratten evoziert durch visuelle (grün), taktile (cyan) und kongruente crossmodale (gelb) Stimulation in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller

relativen Oszillationsenergie im frühen Zeitfenster I (von 3,3 ± 1,1 auf 1,8 ± 0,7, p=0,02), während im Zeitfenster IV die Energie zunahm (von 0,8 ± 0,1 auf 1,3 ± 0,2, p=0,04) (Abb. 14E). Sowohl die Zeitfenster, als auch die Modulationseffekte ähnelten denen der Kontrolltiere. Nach inkongruenter crossmodaler Stimulation fanden wir ebenfalls eine signifikante Modulation der induzierten Oszillationsenergie (Abb. 16B, D), nur diesmal nicht in späteren Zeitfenstern. Diese Veränderung unterschied sich signifikant von den Effekten im kongruenten crossmodalen Stimulationsparadigma (Abb. 16E, F).

Um auch in dieser Studie die Phasensynchronität zwischen Versuchsdurchgängen zu ermitteln, berechneten wir die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen für Oszillationen im Theta- (4-8Hz), Alpha- (8-12 Hz), Beta- (13-30 Hz) und Gamma-Frequenzband (30-100 Hz). Nach visueller Stimulation im kontralateralen Hemifeld war die resultierende Vektorlänge in allen S1-Schichten erhöht, mit der größten Phasenkonzentration zwischen 8-12 Hz und in diesem Frequenzbereich signifikant über dem Konfidenzintervall (Abb. 14F). Zusätzlich zeigten polare Histogramme der Oszillationsphasenverteilung für diese Frequenz, dass 50, 150 und 250 ms poststimulus der mittlere resultierende Phasenvektor für diesen Zeitpunkt identisch für alle Schichten war (Abb. 16G). Ein visueller Stimulus aus dem ipsilateralen Hemifeld initiierte ebenfalls eine signifikante Phasenrückstellung im S1, am ausgeprägtesten zwischen 8-12 Hz (Abb. 17). Der erste Teil der Studie zeigt also, dass sich die crossmodale Datenprozessierung im

Antworten (magenta). (**B**) Peaks der Stimulus-evozierten Antworten jeweils einer repräsentativen Ableitstelle in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Laminae in einer stärkeren Vergrößerung. Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den maximalen absoluten Peakamplituden der verschiedenen Stimulationskonditionen (arithmetische Summe der unimodal-evozierten Antworten gegen kongruente crossmodale Antwort/taktile Antwort gegen kongruente crossmodale Antwort) getestet und entsprechend markiert (p<0,05, *; p<0,01, **; p<0,001, ***). (**C**) Taktil- und (**D**) kongruent-crossmodal-induzierte Grundaktivität-normalisierte Morlet-Wavelet-Spektren der LFPs in supragranulären (oben), granulären (Mitte) und infragranulären (unten) S1-Laminae gemittelt für alle GA-Ratten. Der Stimulus ist durch die gestrichelten grauen Linien und die Pfeile markiert. Zeitfenster mit signifikant unterschiedlichen Energiemodulationen zwischen taktiler und kongruent bimodaler Stimulation sind durch gestrichelte schwarze Boxen hervorgehoben (I-IV). (**E**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Energie der oszillatorischen Aktivität während der zuvor definierten poststimulus-Zeitfenster I-IV normalisiert mit der Energie der prästimulus-Aktivität (Grundaktivität). Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und markiert (p<0,05, *). (**F**) Graphen zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen in S, G und I S1-Schichten der GA-Ratten nach kontralateraler visueller Stimulation. Die Werte wurden mit LFPs, die in vier Frequenzbändern gefiltert wurden [Theta (4-8 Hz) in Gelb; Alpha (8-12 Hz) in Schwarz; Beta (12-30 Hz) in Magenta; Gamma (30-100 Hz) in Cyan], berechnet. Der visuelle Stimulus wurde durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert. Die farbigen gestrichelten Linien markieren die Grenzen der Konfidenzintervalle mit α=0,01.

S1 präjuveniler Ratten ohne multisensorische Erfahrung sehr ähnlich zur Verarbeitung in adulten Ratten darstellt.

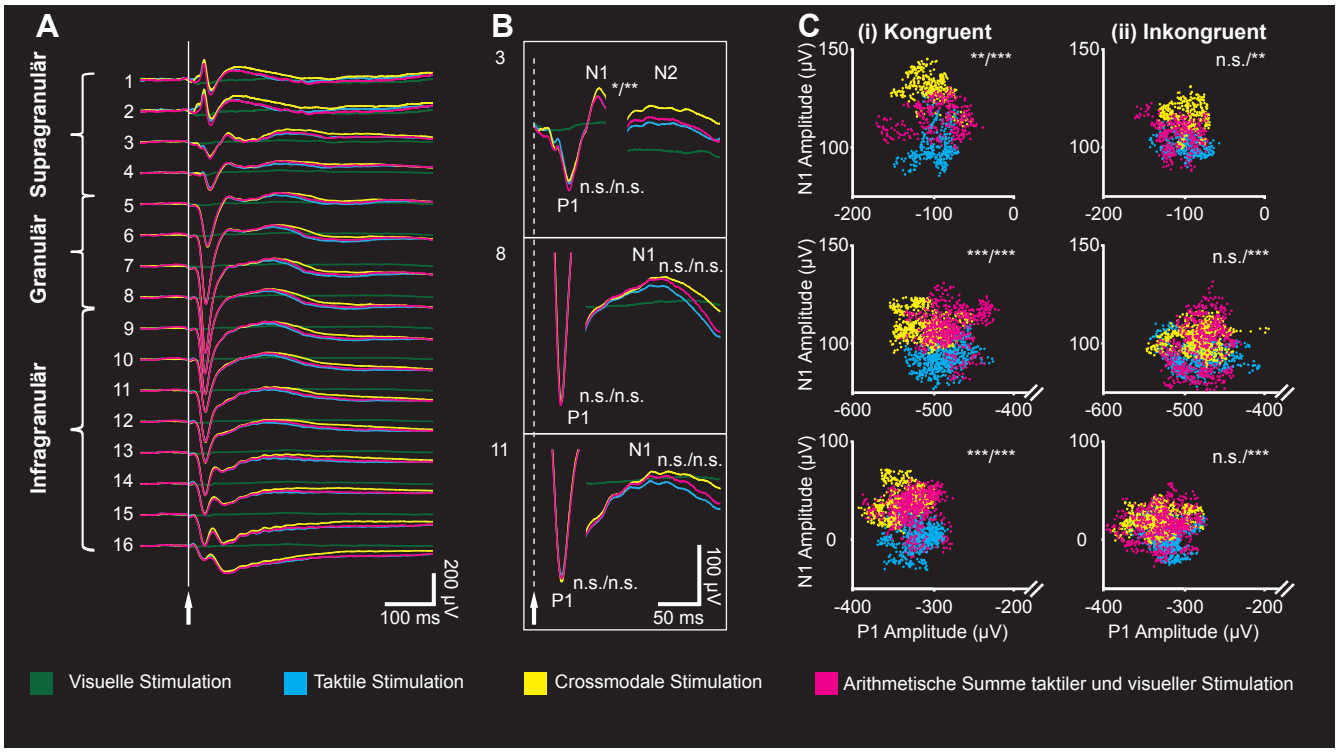


Abbildung 15. Unimodal- und crossmodal-evozierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld von GA-Ratten. (**A**) Gemittelte Potentiale in präjuvenilen GA-Ratten evoziert durch visuelle (grün), taktile (cyan) und inkongruente crossmodale (gelb) Stimulation in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller Antworten (magenta). (**B**) Peaks der Stimulus-evozierten Antworten jeweils einer repräsentativen Ableitstelle in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Laminae in einer stärkeren Vergrößerung. Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den maximalen absoluten Peakamplituden der verschiedenen Stimulationskonditionen (arithmetische Summe der unimodal evozierten Antworten gegen inkongruente crossmodale Antwort/taktile Antwort gegen inkongruente crossmodale Antwort) getestet und entsprechend markiert ($p<0{,}05$, *; $p<0{,}01$, **). (**C**) Punktwolken der P1- und N1-EP-Amplituden sämtlicher GA-Ratten, aufgenommen an der gleichen Stelle in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Laminae nach taktiler Stimulation (cyan), der arithmetischen Summe der Antworten nach beiden unimodalen Stimulationen (magenta) und nach kongruenter (i) oder inkongruenter (ii) crossmodaler Stimulation (gelb). Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den inter- und intracluster Euklidischen Distanzen getestet (arithmetische Summe gegen crossmodal/taktil gegen crossmodal) getestet und entsprechend markiert ($p<0{,}01$, **; $p<0{,}001$, ***).

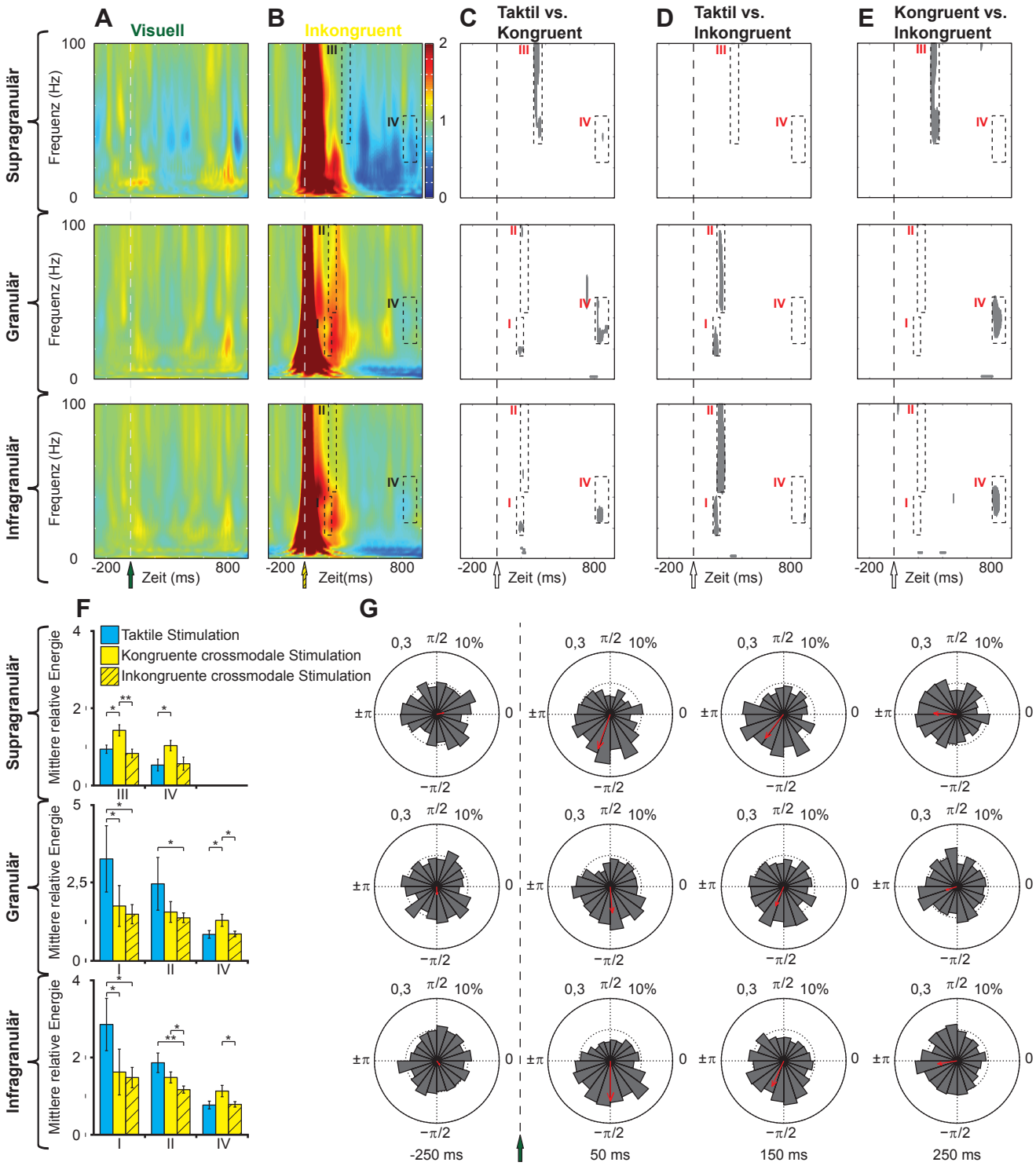


Abbildung 16. Unimodal- und crossmodal-induzierte Antworten sowie Phasenverteilungen spontaner oszillatorischer Aktivität nach visueller Stimulation im kontralateralen S1 von GA-Ratten. (**A**) Visuell- und (**B**) inkongruent-crossmodal-induzierte Grundaktivität-normalisierte Morlet-Wavelet-Spektren der LFPs in supragranulären (oben), granulären (Mitte) und infragranulären (unten) S1-Laminae gemittelt

für alle GA-Ratten. Der Stimulus ist durch die gestrichelten grauen Linien und die Pfeile markiert. Zeitfenster mit signifikant unterschiedlichen Energiemodulationen zwischen taktiler und bimodaler Stimulation sind durch gestrichelte schwarze Boxen hervorgehoben (I-IV). (**C**) Streudiagramme mit Zeit-Frequenzpunkten, die signifikant unterschiedliche relative Energiewerte zwischen taktiler und kongruenter crossmodaler, (**D**) taktiler und inkongruenter crossmodaler und zwischen (**E**) kongruenter crossmodaler und inkongruenter crossmodaler Stimulation in GA-Ratten aufweisen. Der Stimulus ist durch die gestrichelten schwarzen Linien und die Pfeile markiert. Zeit-Frequenzfenster, in denen mehr als 50 kohärente signifikant-unterschiedliche relative Energiewerte zwischen taktiler und bimodaler Stimulation zusammengefasst werden konnten, wurden detektiert und durch gestrichelte schwarze Boxen markiert (I-IV). (**F**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Energie der oszillatorischen Aktivität während der zuvor definierten poststimulus-Zeitfenster I-IV nach taktiler (cyan) und kongruenter und inkongruenter crossmodaler Stimulation (gelb), normalisiert mit der Energie der prästimulus-Aktivität (Grundaktivität). Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und markiert ($p<0,05$, **; $p<0,01$, **). (**G**) Polare Phasenverteilungshistogramme der Oszillationen im Alpha-Frequenzband (8-12 Hz) und deren resultierende Vektoren (rote Pfeile) zu verschiedenen visuellen prä- und poststimulus-Zeitpunkten im kontralateralen S1 in der GA-Kondition. Der Stimulus ist durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert.

4.2.2 Crossmodale Effekte im S1 von neonatal-taktil-deprivierten Ratten

Nachdem wir die Feststellung machten, dass S1 bereits zu einem Zeitpunkt darauf vorbereitet ist crossmodale Informationen zu prozessieren, an dem die zwei Modalitäten zum ersten Mal gemeinsam aktiviert werden, stellten wir die Frage, ob früher unisensorischer taktiler Input für die Reifung des visuell-taktilen Netzwerks entscheidend ist. Um taktilen Input bei Ratten während des Zeitraums zu vermeiden, in dem thalamokortikale Axone beginnen an der topographisch adäquaten Position in Lamina IV einzuwachsen (Inan und Crair, 2007), schnitten wir täglich die Vibrissen neugeborener Ratten von P0 bis P5 (Abb. 18A). Dieses Paradigma interferierte mit dem Input in einer Entwicklungsphase, für die gezeigt wurde, dass taktile Einflüsse in dieser Phase kritisch, d.h. notwendig, für taktile Funktionen im späteren Leben sind (Lee et al., 2009). Da Rattenvibrissen sehr schnell nachwachsen, konnten wir die LFPs in beiden V1 und S1 in anästhesierten P19-22 Brown Norway Ratten (n=9) mit dem gleichen Testparadigma wie in der GA-Gruppe aufnehmen (Abb. 18A). Diese Ratten bildeten die neonatal-deprivierte-Gruppe (ND). Verglichen mit Kontrolltieren (n=7), die nicht depriviert waren und somit normalen taktilen Input nach der Geburt erhielten, zeigten die ND-Tiere (n=6) eine durch Cytochromoxidasefärbung gemessene, leichte Ausdehnung der Flächen einzelner Barrel im S1, die allerdings nur punktuell für zwei Barrel signifikant war (Abb. 18B, C).

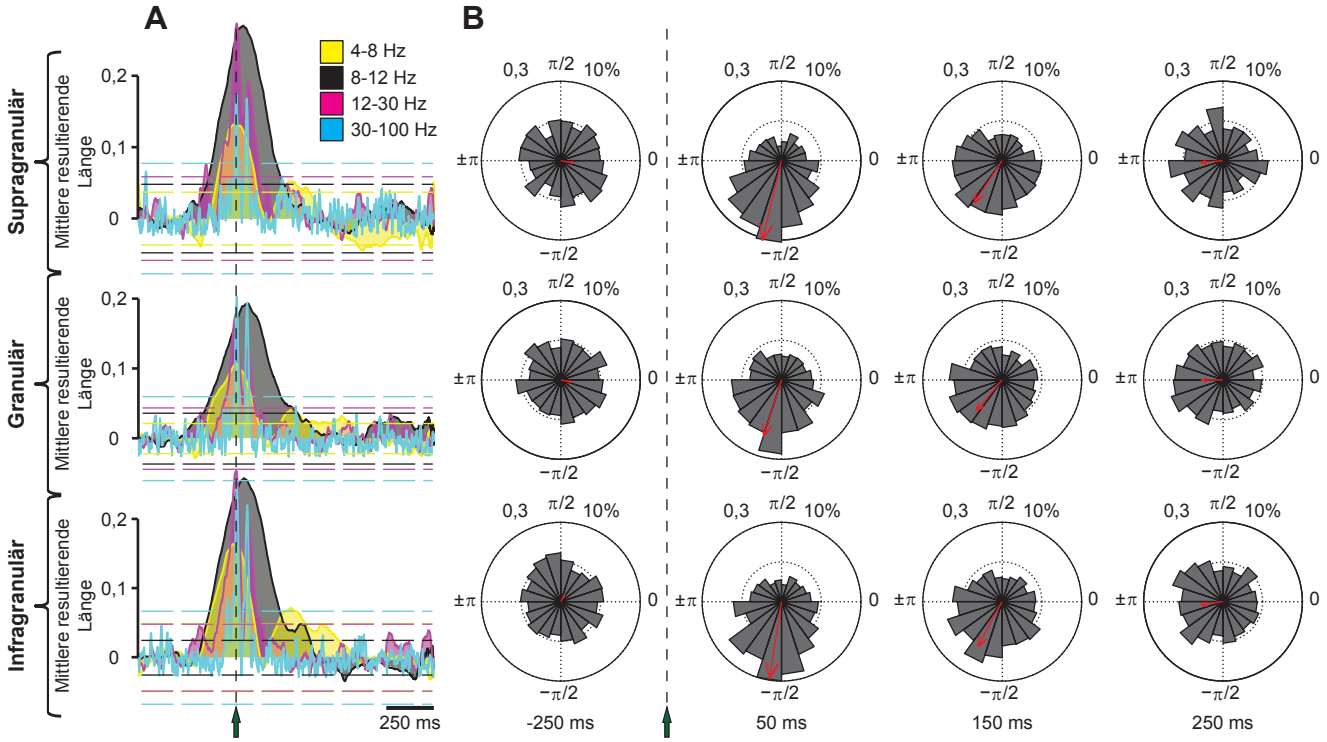


Abbildung 17. Visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im ipsilateralen S1-Barrel-Feld von GA-Ratten. (**A**) Graphen zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen in S, G und I S1-Schichten der GA-Ratten nach ipsilateraler visueller Stimulation. Die Werte wurden mit LFPs, die in vier Frequenzbändern gefiltert wurden [Theta (4-8 Hz) in Gelb; Alpha (8-12 Hz) in Schwarz; Beta (12-30 Hz) in Magenta; Gamma (30-100 Hz) in Cyan], berechnet. Der visuelle Stimulus wurde durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert. Die farbigen gestrichelten Linien markieren die Grenzen der Konfidenzintervalle mit α=0,01. (**B**) Polare Phasenverteilungshistogramme der Oszillationen im Alpha-Frequenzband (8-12 Hz) und deren resultierende Vektoren (rote Pfeile) zu verschiedenen visuellen prä- und poststimulus-Zeitpunkten im ipsilateralen S1 in der GA-Kondition. Der Stimulus ist durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert.

Evozierte Antworten nach unimodaler Vibrissenauslenkung im kontralateralen S1 zeigten in Übereinstimmung mit der GA- und Kontroll-Gruppe ein feedforward-Profil (S, 45,4 ± 3,0 ms; G, 19,2 ± 0,7 ms; I, 25,6 ± 1,3 ms; G-S: $p<0{,}001$, G-I, $p<0{,}001$) mit der größten Peak-Amplitude in der granulären Schicht (621,6 ± 13,5 µV, n=677 Versuchsdurchgänge, G-S: $p<0{,}001$, G-I, $p=0{,}002$) (Abb. 18D). Dementsprechend evozierte ein kurzer Lichtblitz eine signifikant kleinere Antwort im kontralateralen S1 (145,9 ± 8,5 ms poststimulus) mit gleicher Polarität in allen Laminae (Abb. 18E). Im Gegensatz zu Kontrolltieren und der GA-Gruppe unterschied sich die P1-Antwort der EPs nicht zwischen crossmodaler, unimodal-taktiler Stimulationskondition und der arithmetischen Summe der unimodalen Stimulationsbedingungen (taktil: 621,6 ± 13,5 µV; Summe: 641,0 ± 14,8 µV;

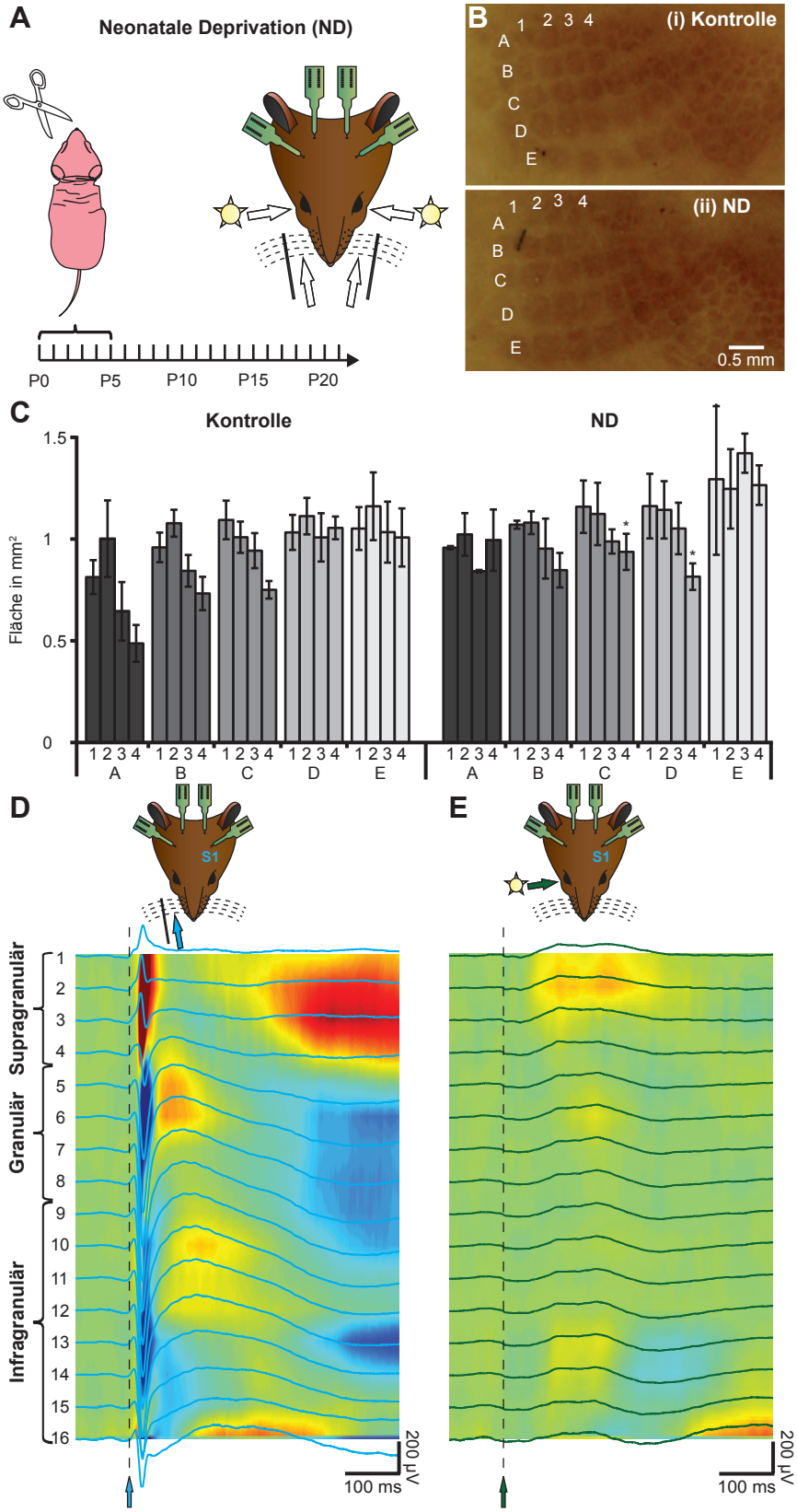


Abbildung 18. Experimentelles Paradigma und Versuchsaufbau, sowie anatomische Barrel-Feld

crossmodal: 644,9 ± 13,4 µV; p=0,73, p=0,95) (Fig. 19A, B). Der N1-Peak war lediglich nach crossmodaler Stimulation im Vergleich zu taktiler Stimulation signifikant erhöht, nicht jedoch verglichen mit der arithmetischen Summe der unimodalen Stimulationen (taktil, 124,4 ± 4,4 µV; Summe, 166,0 ± 7,9 µV; crossmodal, 167,2 ± 4,4 µV; p<0,001, p=0,38). Folglich waren auch die inter- und intracluster Euklidischen Distanzen der P1- und N1-Amplituden der crossmodalen und taktilen Stimulationsbedingung signifikant unterschiedlich (S, p<0,001; G, p<0,001; I, p<0,001) nicht jedoch die Distanzen der crossmodalen Stimulation und der Summe der unimodalen Stimulationen (S, p=0,59; G, p=0,025; I, p=0,11) (Abb. 20C). Inkongruente crossmodale Stimulation erhöhte nicht die Peakamplituden der unimodalen EPs, sondern verkleinerte sie sogar leicht (Abb. 20A, B, D). Damit veränderte frühe Deprivation von taktilen Inputs die crossmodale Prozessierung im S1 im späteren Leben.

Die Grundaktivität-normalisierten Morlet-Wavelet-Spektren zeigten Stimulus-induzierte S1-Aktivität nach unimodal-taktiler (Abb. 19C), jedoch nicht nach visueller Stimulation (Abb. 21A), vergleichbar mit den Kontrolltieren. Induzierte Aktivität wurde in allen S1-Laminae signifikant durch crossmodale Stimulation verändert (Abb. 19D), jedoch konnten Punktwolken, in denen sich die Bedingungen signifikant unterschieden, nur in frühen Zeitfenstern gefunden werden (G, I: 115-170 ms, II: 171-214 ms) (Abb. 21C). So verringerte sich die relative induzierte Aktivität in der granulären Schicht signifikant in Zeitfenster I (von 2,1 ± 0,6 auf 0,8 ± 0,3, p=0,002) und II (von 2,0 ± 0,5 auf 0,9 ± 0,1, p=0,003) (Abb. 19E), aber anders als bei den Kontrolltieren aus Studie 1 oder den GA-Tieren gab es zu keinem Zeitpunkt einen crossmodalen Energieanstieg gegenüber unimodaler Stimulation. Nach inkongruenter crossmodaler Stimulation fanden wir eine signifikante Modulation der induzierten Oszillationsenergie (Abb. 21B, D), jedoch weniger ausgeprägt in frühen Zeitfenstern (S: I-V; G, I: I, II) und sogar eine Verringerung

Veränderungen und unimodal-evozierte Antworten im S1 von Ratten nach neonataler Deprivation (ND). (**A**) Schematische Darstellung des Zeitverlaufs des Vibrissenschneidens und der elektrophysiologischen Messungen im S1 und V1 während des ND-Paradigmas. (**B**) COX-gefärbte abgeflachte histologische Schnitte des posteriomedialen Barrel-Feldes einer Kontroll- (i) und einer ND-Ratte (ii). Barrel-Reihen und -Spalten sind durch weiße Buchstaben und Zahlen hervorgehoben. (**C**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die durchschnittliche Größe einzelner Barrels in Kontroll- und ND-Ratten. Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den Bedingungen getestet und markiert (p<0,05, *). (**D**) Gemittelte taktile Potentiale (cyan), die durch Vibrissenauslenkung (cyanfarbener Pfeil, schwarze gestrichelte Linie) im kontralateralen S1 evoziert wurden, und deren korrespondierende laminare CSD-Profile. (**E**) Gemittelte visuelle Potentiale (grün), die durch einen Lichtblitz (grüner Pfeil, schwarze gestrichelte Linie) im kontralateralen S1 evoziert wurden, und deren korrespondierende laminare CSD-Profile.

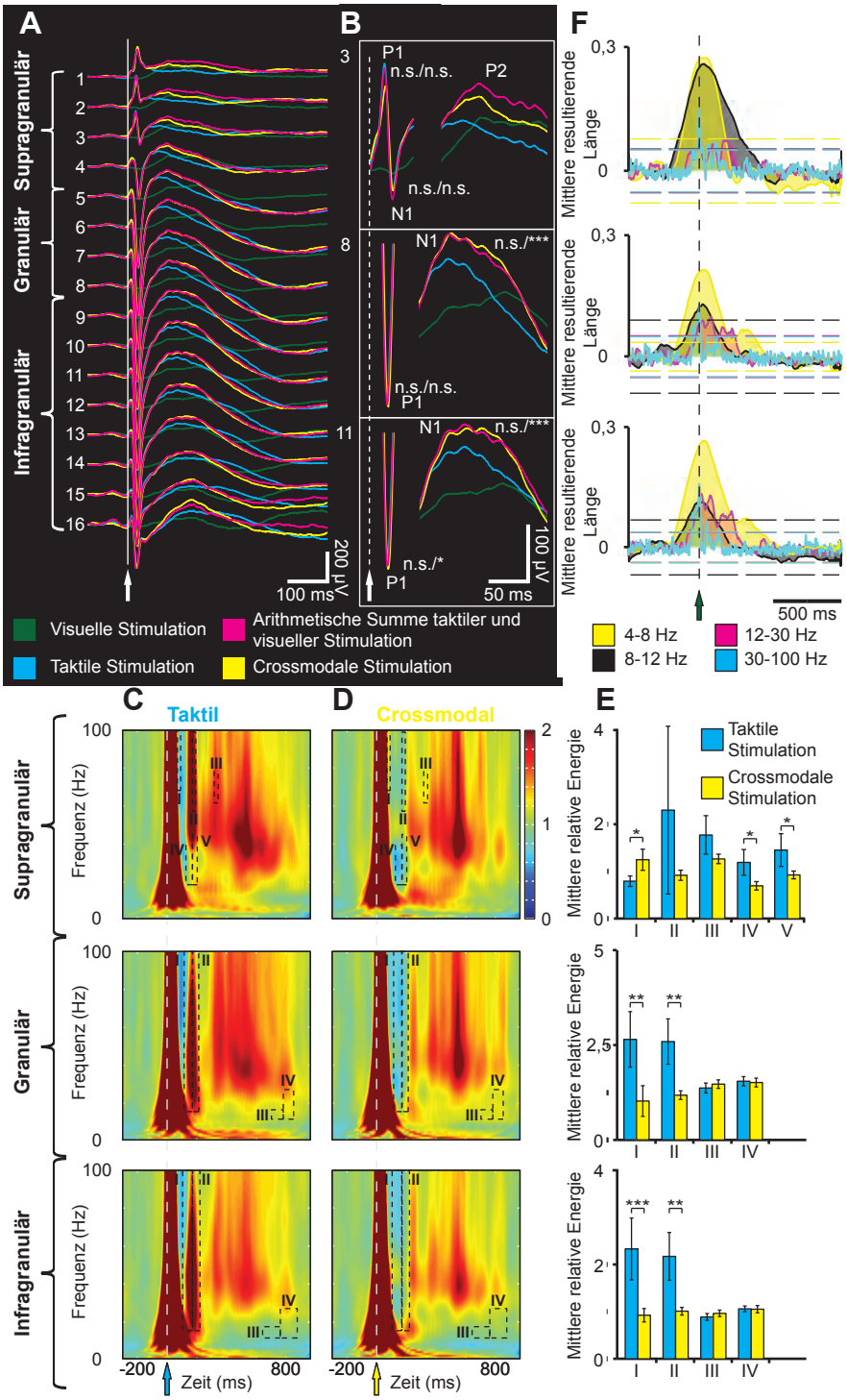


Abbildung 19. Unimodal- und kongruent-crossmodal-evozierte und -induzierte Antworten sowie visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im kontralateralen S1-Barrel-Feld von ND-Ratten. (**A**) Gemittelte Potentiale in ND-Ratten evoziert durch visuelle (grün), taktile (cyan) und kongruente crossmodale (gelb) Stimulation in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller Antworten

der Energie in späten Zeitfenstern (G, I: III, IV) (Abb. 21E, F).
Des Weiteren wurde die mittlere Länge des resultierenden Vektors der Oszillationsphasen durch visuelle Stimulation des kontralateralen Auges in allen S1-Schichten von ND-Tieren vergrößert, jedoch diesmal mit der stärksten Phasenkonzentration zwischen 4-8 Hz, signifikant über dem Konfidenzintervall (Abb. 19F). Die Phasenkonzentration fand in ND-Tieren also hauptsächlich in niedrigeren Frequenzen als in der Kontrollgruppe statt und veränderte somit auch die Phasenverteilung der Oszillationen zu spezifischen poststimulus-Zeitpunkten (Abb. 21G). Ein visueller Stimulus aus dem ipsilateralen Hemifeld initiierte eine Phasenrückstellung im S1 am ausgeprägtesten zwischen 8-12 Hz (Abb. 22). Demzufolge veränderte die neonatale, temporäre Deprivation taktiler Einflüsse die spätere lokale Verarbeitung nach crossmodaler Stimulation im S1.

4.2.3 Zugrundeliegende anatomische und funktionelle kortiko-kortikale Netzwerkveränderungen in ND-Ratten

Durch anatomisches Tracing und pharmakologisches Ausschalten der V1-Aktivität fanden wir in der ersten Studie, dass die visuelle Stimulus-induzierte Rückstellung der spontanen neuronalen Oszillationen und die Energiemodulation der S1-Aktivität von der Kommunikation zwischen primären sensorischen Kortizes abhängt und dass direkte

(magenta). (**B**) Peaks der Stimulus-evozierten Antworten jeweils einer repräsentativen Ableitstelle in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Laminae in einer stärkeren Vergrößerung. Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den maximalen absoluten Peakamplituden der verschiedenen Stimulationskonditionen (arithmetische Summe der unimodal-evozierten Antworten gegen kongruente crossmodale Antwort/taktile Antwort gegen kongruente crossmodale Antwort) getestet und entsprechend markiert ($p<0.05$, *; $p<0.001$, ***). (**C**) Taktil- und (**D**) kongruent-crossmodal-induzierte Grundaktivität-normalisierte Morlet-Wavelet-Spektren der LFPs in supragranulären (oben), granulären (Mitte) und infragranulären (unten) S1-Laminae gemittelt für alle ND-Ratten. Der Stimulus ist durch die gestrichelten grauen Linien und die Pfeile markiert. Zeitfenster mit signifikant unterschiedlichen Energiemodulationen zwischen taktiler und kongruent bimodaler Stimulation sind durch gestrichelte schwarze Boxen hervorgehoben (I-V). (**E**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Energie der oszillatorischen Aktivität während der zuvor definierten poststimulus-Zeitfenster I-V normalisiert mit der Energie der prästimulus-Aktivität (Grundaktivität). Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert ($p<0.05$, *; $p<0.01$, **; $p<0.001$, ***). (**F**) Graphen zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen in S, G und I S1-Schichten der ND-Ratten nach kontralateraler visueller Stimulation. Die Werte wurden mit LFPs, die in vier Frequenzbändern gefiltert wurden [Theta (4-8 Hz) in Gelb; Alpha (8-12 Hz) in Schwarz; Beta (12-30 Hz) in Magenta; Gamma (30-100 Hz) in Cyan], berechnet. Der visuelle Stimulus wurde durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert. Die farbigen gestrichelten Linien markieren die Grenzen der Konfidenzintervalle mit $\alpha=0{,}01$.

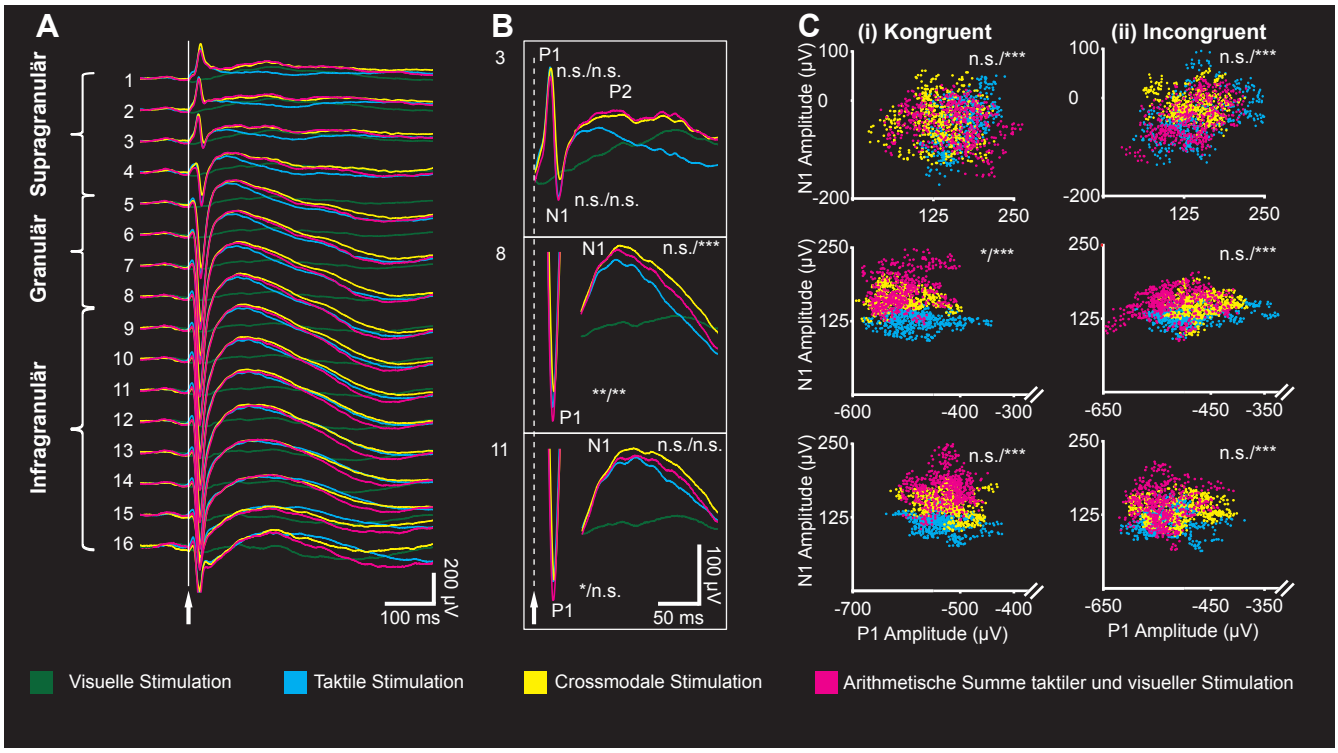


Abbildung 20. Unimodal- und crossmodal-evozierte Antworten im kontralateralen S1-Barrel-Feld von ND-Ratten. (**A**) Gemittelte Potentiale in ND-Ratten evoziert durch visuelle (grün), taktile (cyan) und inkongruente crossmodale (gelb) Stimulation in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Schichten im Vergleich mit der arithmetischen Summe taktiler und visueller Antworten (magenta). (**B**) Peaks der Stimulus-evozierten Antworten jeweils einer repräsentativen Ableitstelle in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Laminae in einer stärkeren Vergrößerung. Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den maximalen absoluten Peakamplituden der verschiedenen Stimulationskonditionen (arithmetische Summe der unimodal evozierten Antworten gegen inkongruente crossmodale Antwort/taktile Antwort gegen inkongruente crossmodale Antwort) getestet und entsprechend markiert ($p<0.05$, *; $p<0.01$, **; $p<0.001$, ***). (**C**) Punktwolken der P1- und N1-EP-Amplituden sämtlicher ND-Ratten, aufgenommen an der gleichen Stelle in supragranulären, granulären und infragranulären S1-Laminae nach taktiler Stimulation (cyan), der arithmetischen Summe der Antworten nach beiden unimodalen Stimulationen (magenta) und nach kongruenter (i) oder inkongruenter (ii) crossmodaler Stimulation (gelb). Die Werte wurden auf Signifikanz zwischen den inter- und intracluster Euklidischen Distanzen getestet (arithmetische Summe gegen crossmodal/taktil gegen crossmodal) getestet und entsprechend markiert ($p<0{,}05$, *; $p<0{,}001$, ***).

kortiko-kortikale Projektionen V1 und S1 verbinden und einen Teil des visuell-taktilen Netzwerks darstellen. Daher untersuchten wir ebenfalls die anatomischen Verbindungen in beiden Testparadigmen der zweiten Studie. Wir injizierten kleine Mengen FG in S1 der GA- (n=5) und der ND-Ratten (n=5) (Abb. 23A, D). In den GA-Ratten fanden wir Mutterzellkörper im V1 und dem sekundären visuellen Kortex (V2) mit einer

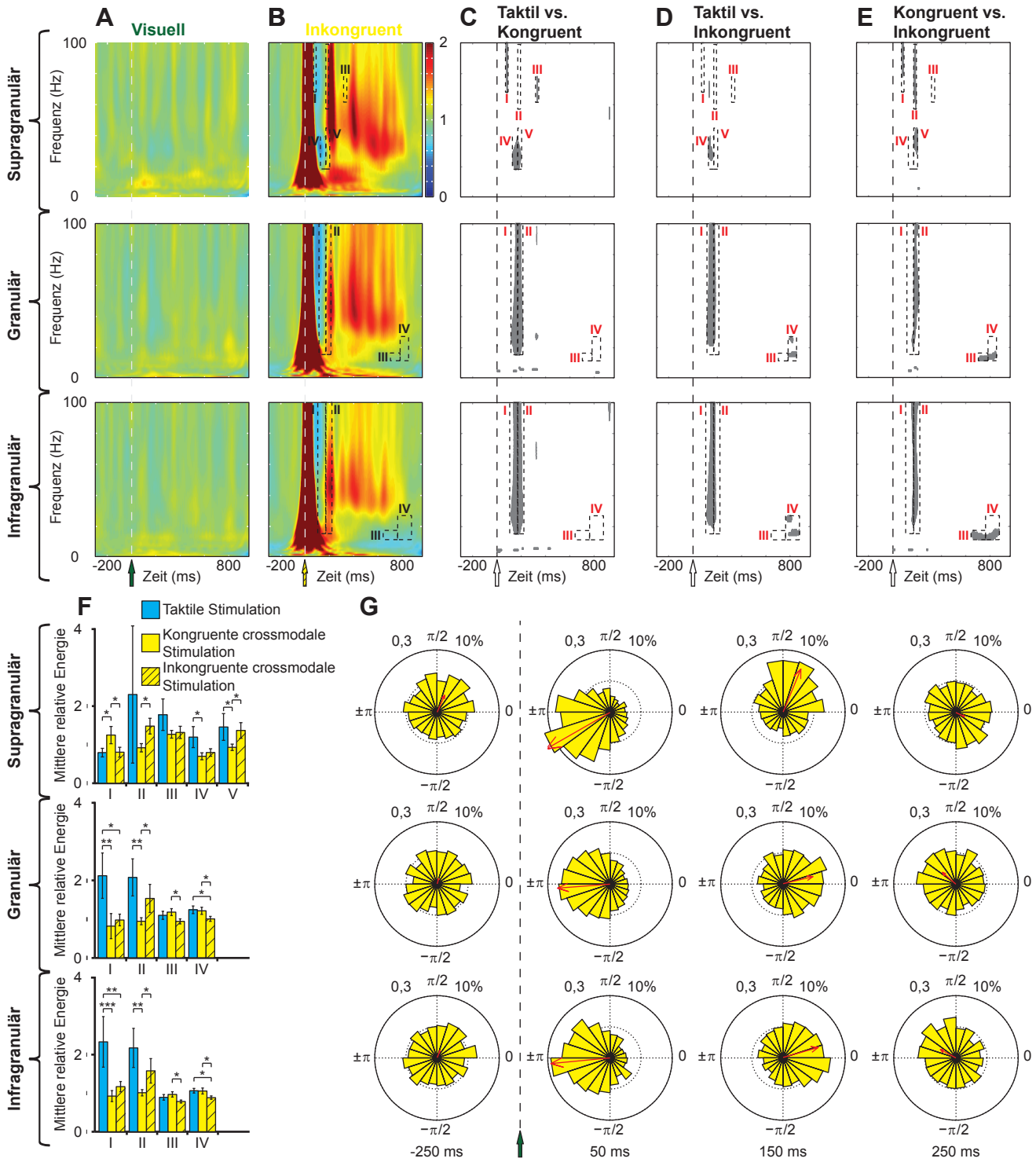


Abbildung 21. Unimodal- und crossmodal-induzierte Antworten sowie Phasenverteilungen spontaner oszillatorischer Aktivität nach visueller Stimulation im kontralateralen S1 von ND-Ratten. (**A**) Visuell- und (**B**) inkongruent-crossmodal-induzierte Grundaktivität-normalisierte Morlet-Wavelet-Spektren der LFPs in supragranulären (oben), granulären (Mitte) und infragranulären (unten) S1-Laminae gemittelt für alle ND-Ratten. Der Stimulus ist durch die gestrichelten grauen Linien und die Pfeile markiert.

Zeitfenster mit signifikant unterschiedlichen Energiemodulationen zwischen taktiler und bimodaler Stimulation sind durch gestrichelte schwarze Boxen hervorgehoben (I-V). (**C**) Streudiagramme mit Zeit-Frequenzpunkten, die signifikant unterschiedliche relative Energiewerte zwischen taktiler und kongruenter crossmodaler, (**D**) taktiler und inkongruenter crossmodaler und zwischen (**E**) kongruenter crossmodaler und inkongruenter crossmodaler Stimulation in ND-Ratten aufweisen. Der Stimulus ist durch die gestrichelten schwarzen Linien und die Pfeile markiert. Zeit-Frequenzfenster, in denen mehr als 50 kohärente signifikant-unterschiedliche relative Energiewerte zwischen taktiler und bimodaler Stimulation zusammengefasst werden konnten, wurden detektiert und durch gestrichelte schwarze Boxen markiert (I-V). (**F**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die mittlere Energie der oszillatorischen Aktivität während der zuvor definierten poststimulus-Zeitfenster I-V nach taktiler (cyan) und kongruenter und inkongruenter crossmodaler Stimulation (gelb), normalisiert mit der Energie der prästimulus-Aktivität (Grundaktivität). Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und markiert ($p<0.05$, *; $p<0.01$, **; $p<0.001$, ***). (**G**) Polare Phasenverteilungshistogramme der Oszillationen im Theta-Frequenzband (4-8 Hz) und deren resultierende Vektoren (rote Pfeile) zu verschiedenen visuellen prä- und poststimulus-Zeitpunkten im kontralateralen S1 in der ND-Kondition. Der Stimulus ist durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert.

höheren maximalen Zelldichte als in den Kontrolltieren (44-98 Zellen; Mittelwert 63 ± 9,6 Zellen) (Abb. 23B, C), d.h. obwohl direkte kortiko-kortikale Projektionen in dieser Entwicklungsperiode bereits vorhanden sind, ist eventuell eine anschließende Netzwerkverfeinerung notwendig. Im Gegensatz dazu, veränderte neonatale taktile Deprivation drastisch die anatomische Konnektivität. Die Dichte der markierten Zellen im V1 und V2 war in den ND-Ratten signifikant reduziert (5-26 Zellen; Mittelwert 13 ± 3,6 Zellen) (Abb. 23E, F).

Daraufhin stellten wir die Hypothese auf, dass durch die reduzierte anatomische Konnektivität zwischen V1 und S1 in ND-Ratten auch die funktionelle Kommunikation zwischen diesen Kortizes gestört sein könnte und dies zu der zuvor untersuchten Veränderung der lokalen Verarbeitung crossmodaler Inputs im S1 führen könnte. Im ersten Schritt testeten wir, ob crossmodaler Input relativ zu unimodaler Stimulation die Synchronisation zwischen V1 und S1 verändert, und ob neonatale taktile Deprivation diesen Effekt beeinflusst. Wir berechneten dafür die Magnitudenquadrat-Kohärenzveränderung relativ zur Kohärenz der Grundaktivität nach unimodaler oder crossmodaler Stimulation für Kontrolltiere mit normalem taktilem Input während der Entwicklung und für Tiere der ND-Gruppe (Kontrolle: n=10, ND: n=9). In den Kontrollratten veränderte unimodale visuelle oder taktile Stimulation die Kohärenzen zwischen infragranulären und granulären Schichten des V1 und S1 nicht, und das sowohl in der gleichen Hemisphäre (kontralaterale Stimulation), als auch in entgegengesetzten Hemisphären (nur S1 war kontralateral zum Stimulus) im Vergleich zur Grundkohärenz (Abb. 24). Die relative Kohärenz war nur

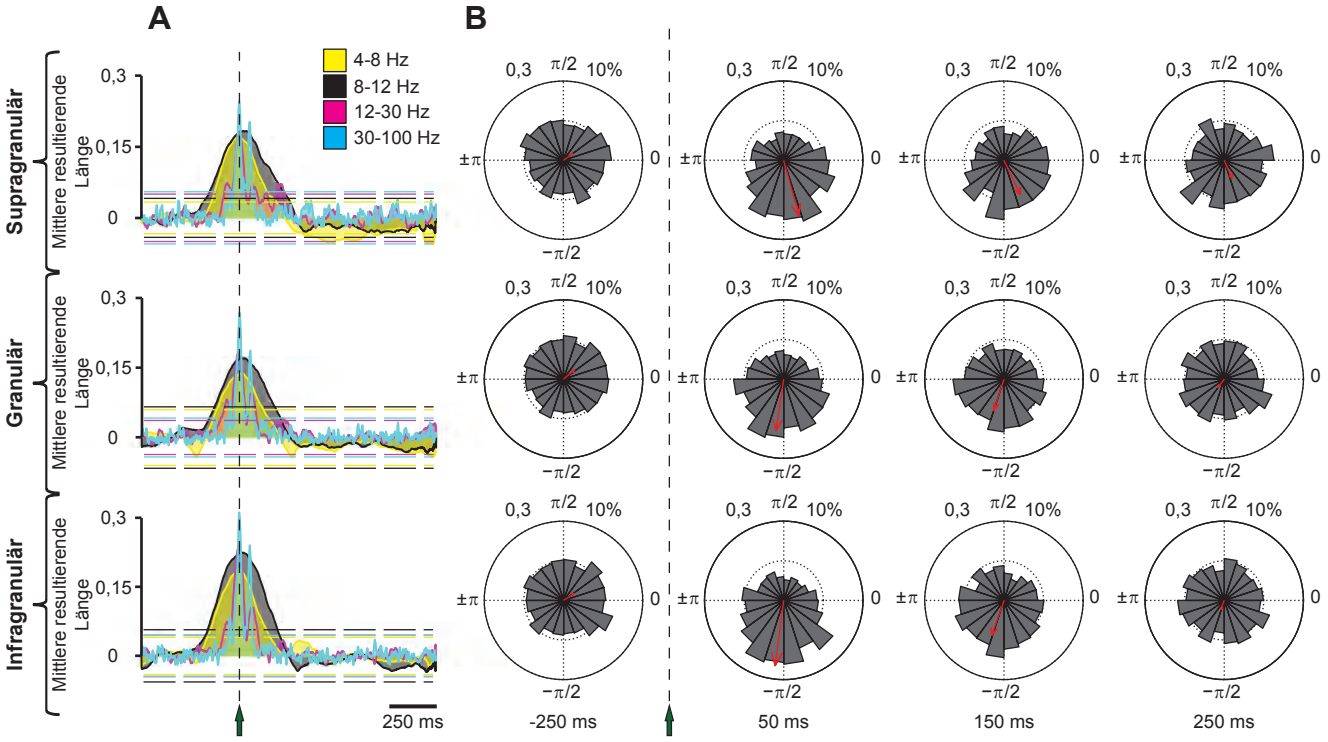


Abbildung 22. Visuell-induzierte Phasenkonzentrationen spontaner oszillatorischer Aktivität im ipsilateralen S1-Barrel-Feld von ND-Ratten. (**A**) Graphen zeigen die mittlere resultierende Vektorlänge der oszillatorischen Phasen in S, G und I S1-Schichten der ND-Ratten nach ipsilateraler visueller Stimulation. Die Werte wurden mit LFPs, die in vier Frequenzbändern gefiltert wurden [Theta (4-8 Hz) in Gelb; Alpha (8-12 Hz) in Schwarz; Beta (12-30 Hz) in Magenta; Gamma (30-100 Hz) in Cyan], berechnet. Der visuelle Stimulus wurde durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert. Die farbigen gestrichelten Linien markieren die Grenzen der Konfidenzintervalle mit α=0,01. (**B**) Polare Phasenverteilungshistogramme der Oszillationen im Alpha-Frequenzband (8-12 Hz) und deren resultierende Vektoren (rote Pfeile) zu verschiedenen visuellen prä- und poststimulus-Zeitpunkten im ipsilateralen S1 in der ND-Kondition. Der Stimulus ist durch die gestrichelte schwarze Linie und den grünen Pfeil markiert.

zwischen den supragranulären Laminae des V1 und S1 reduziert (visuelle Stimulation: ipsilateral -6,8 ± 1,0 % p<0,001, kontralateral -2,3 ± 0,8 %, p=0,02; taktile Stimulation: ipsilateral -5,7 ± 2,5 %, p=0,04, kontralateral -3,7 ± 3,5 %, p=0,32). Daraufhin subtrahierten wir beide unimodalen Kohärenzmodulationen von der crossmodalen Modulation und korrigierten artifizielle Einflüsse, die nicht aus Synchronisationsveränderungen zwischen den Kortizes resultierten. Dadurch erhielten wir eine Kohärenzänderung, die einen direkten supra- oder subadditiven Effekt durch crossmodale Stimulation repräsentierte (Abb. 25A-C). Wir fanden einen signifikanten supraadditiven Kohärenzeffekt zwischen ipsilateralen, aber nicht zwischen contralateralen granulären Schichten des V1 und S1 in Kontrolltieren zwischen 12 und 80 Hz (ipsilateral 8,8 ± 3,4 % p=0,02, kontralateral

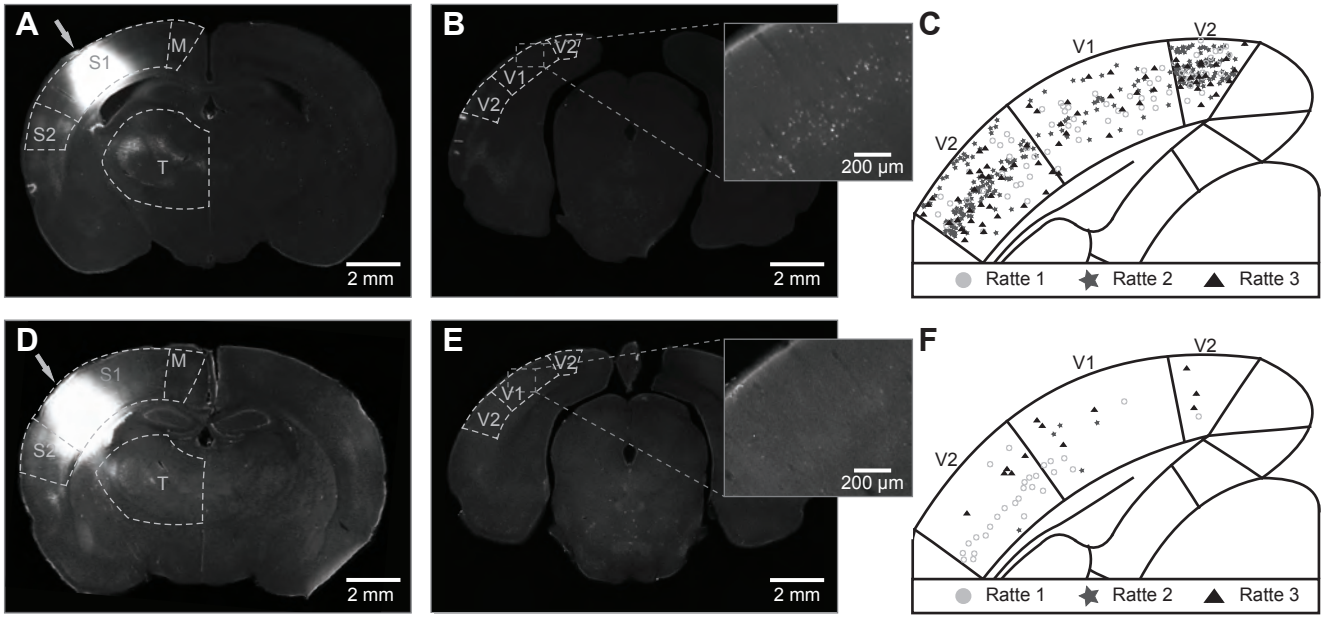


Abbildung 23. Direkte Konnektivität zwischen S1 und V1 von GA- und ND-Ratten kenntlich gemacht durch retrogrades Tracing mit Fluorogold. (**A**) Die Aufnahme zeigt die FG-Diffusion von der Injektionsstelle (Pfeil) in alle S1-Schichten in einem 100 µm-dicken koronalen Schnitt einer P15-Ratte in der GA-Kondition. (**B**) Die Aufnahme zeigt die retrograd-gefärbten Neurone im V1 und V2 der Ratte aus (A). Das eingefügte Bild in der Abbildung zeigt V1-Neurone in einer stärkeren Vergrößerung. (**C**) Ein Diagramm, das die Anzahl und Position der retrograd-gefärbten Neurone im V1 und V2 von drei GA-Ratten (Sterne, Kreise, Dreiecke) zeigt. (**D**) Die Aufnahme zeigt die FG-Diffusion von der Injektionsstelle (Pfeil) in alle S1-Schichten in einem 100 µm-dicken koronalen Schnitt einer P20-Ratte in der ND-Kondition. (**E**) Die Aufnahme zeigt die retrograd-gefärbten Neurone im V1 und V2 der Ratte aus (D). Das eingefügte Bild in der Abbildung zeigt V1-Neurone in einer stärkeren Vergrößerung. (**F**) Ein Diagramm, das die Anzahl und Position der retrograd-gefärbten Neurone im V1 und V2 von drei ND-Ratten (Sterne, Kreise, Dreiecke) zeigt.

1,1 ± 2,1 %, p=0,71) (Abb. 25A, C). In ND-Ratten beobachteten wir die gleiche Tendenz, obwohl die Effekte den Signifikanzlevel nicht erreichten (ipsilateral 7,4 ± 3,9 %, p=0,12, kontralateral 0,5 ± 3,4 %, p=0,53) (Abb. 25B, C). Somit wird scheinbar in Kontroll- und ND-Tieren die Synchronität zwischen den primären Kortizes in der gleichen Hemisphäre crossmodal erhöht.

Dennoch ist die Aussage dieser durch Kohärenz gemessenen Synchronität nicht adäquat, um zu entscheiden, ob eine direkte Kommunikation zwischen den Kortizes stattfindet. Weitere Hirnregionen könnten unabhängig die Aktivität in beiden sensorischen Arealen steuern und damit die neuronalen Populationen synchronisieren. Deshalb prüften wir, ob eine Direktionalität der neuronalen Aktivität zwischen den Kortizes besteht mit einer auf Granger-Kausalität basierenden Methode. Wir berechneten die Granger-kausalen Einflüsse

nach unimodaler und crossmodaler Stimulation, korrigierten Artefakte, und verglichen sie mit der Direktionalität der Grundaktivitäten. Nach unimodaler Stimulation fanden wir in Kontrollratten eine signifikante langanhaltende relative Reduktion des oszillatorischen Antriebs aller S1-Schichten durch alle V1-Schichten (G-V1 auf G-S1: -2,7 ± 1,0 %, p=0,01), und eine Verstärkung des entgegengesetzten Antriebs vom V1 durch S1 (G-S1 auf G-V1: 2,3 ± 0,9 %, p=0,02) (Abb. 26A-C). In ND-Ratten ist diese Kausalitätsänderung nach unimodaler Stimulation schwächer ausgeprägt (G-V1 auf G-S1: -0,6 ± 0,2 %, p=0,007; G-S1 auf G-V1: 0,4 ± 0,2 %, p=0,063) (Abb. 26D). Dieser schwächere Antrieb in beide kortiko-kortikalen Richtungen in ND-Ratten verglichen mit Kontrolltieren bewahrheitete sich auch für die crossmodale Stimulationsbedingung (Abb. 25D, E). Wie bei der Kohärenzberechnung subtrahierten wir die unimodalen von den crossmodalen Granger-kausalen Einflüssen und fanden eine deutliche Modulationsdifferenz der Direktionalität zwischen unimodaler und crossmodaler Stimulation in Kontrollratten, aber keine Modulationsdifferenz in der ND-Gruppe (G-V1 auf G-S1: Kontrolle 1,7 ± 0,3 %, ND 0,1 ± 0,8 %, p=0,01; G-S1 auf G-V1: Kontrolle 1,5 ± 0,3 %, ND 0,7 ± 0,1 %, p=0,04) (Abb. 25F, G). Diese crossmodale Direktionalitätsmodulation in Kontrollratten erhöhte den Einfluss vom V1 auf S1 verglichen zur unimodalen Stimulationskondition, während der Einfluss vom S1 auf V1 in früheren Zeitfenstern weiter abnahm, dann jedoch in späteren

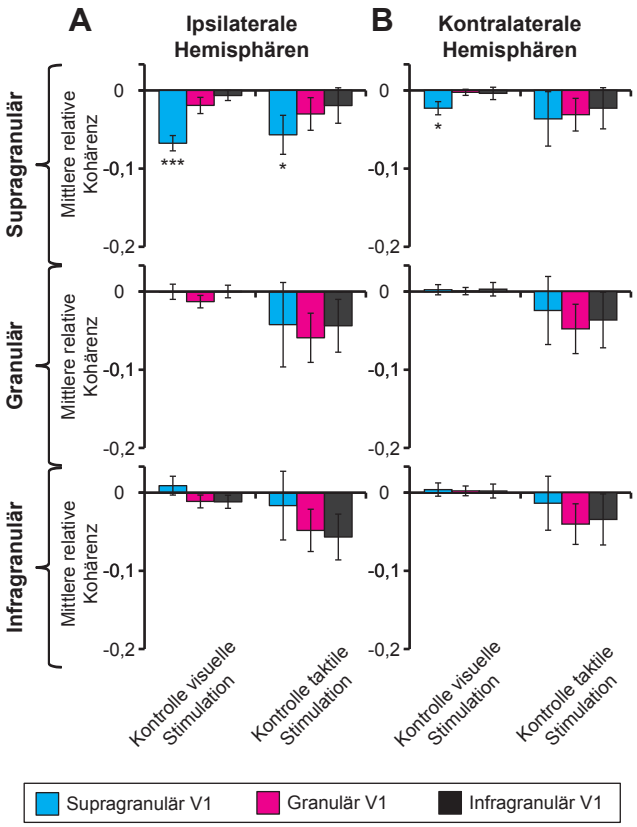


Abbildung 24. Kortiko-kortikale Synchronisation zwischen S1 und V1 nach unimodaler Stimulation in Kontrollratten. (**A**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die visuell- oder taktil-induzierte Kohärenzveränderung relativ zur Grundkohärenz gemittelt über 12-80 Hz zwischen supragranulären (oben), granulären (Mitte) oder infragranulären (unten) S1-Schichten und supragranulären (cyan), granulären (magenta) oder infragranulären (schwarz) Schichten des ipsilateralen oder (**B**) kontralateralen V1 in Kontrollratten. Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert (p<0.05, *; p<0.001, ***).

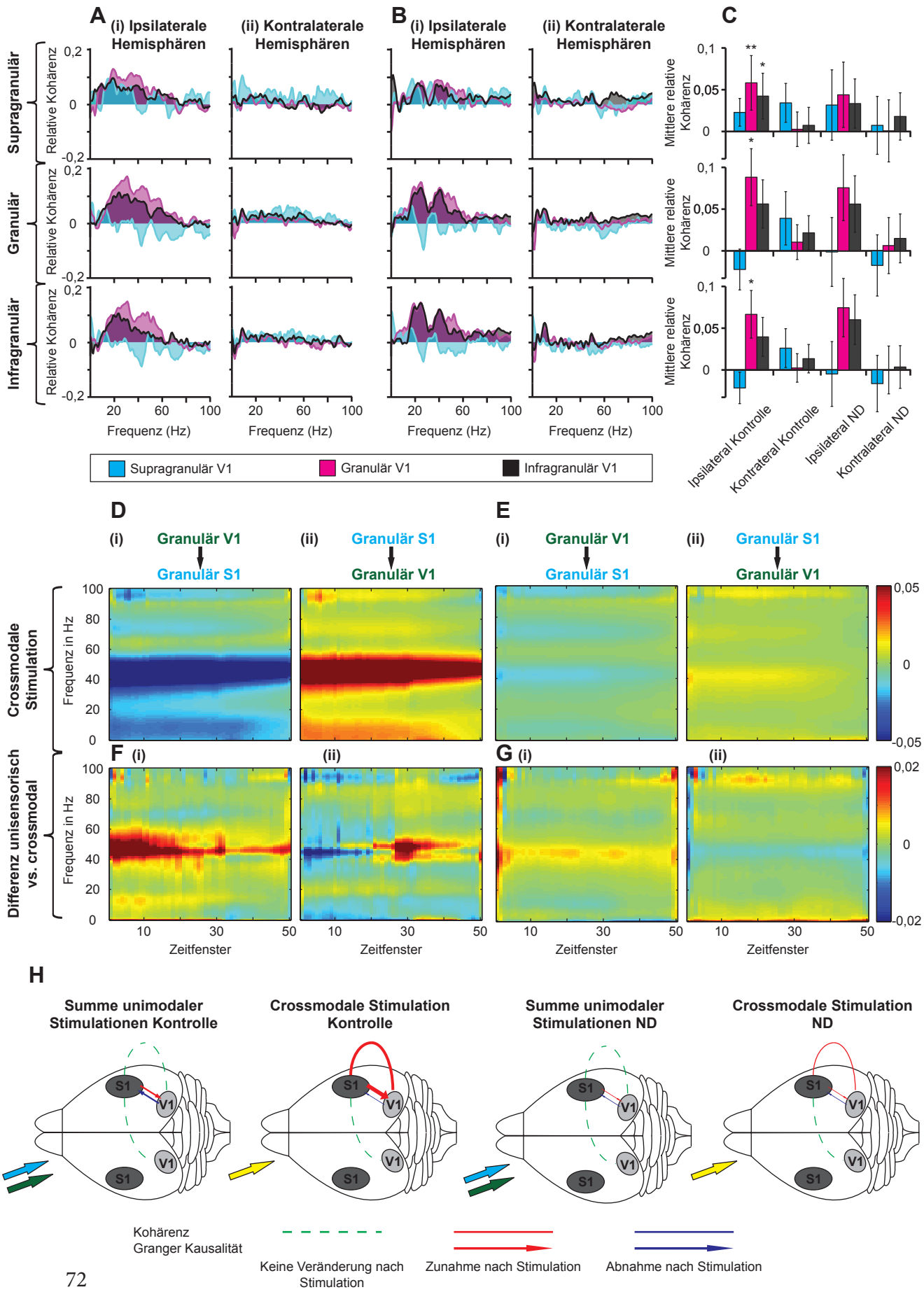

A
(i) Ipsilaterale Hemisphären
(ii) Kontralaterale Hemisphären
B
(i) Ipsilaterale Hemisphären
(ii) Kontralaterale Hemisphären
C
Supragranulär
Granulär
Infragranulär
Relative Kohärenz
Frequenz (Hz)
Mittlere relative Kohärenz
Ipsilateral Kontrolle
Kontrateral Kontrolle
Ipsilateral ND
Kontralateral ND
Supragranulär V1
Granulär V1
Infragranulär V1
D
E
(i) Granulär V1 → Granulär S1
(ii) Granulär S1 → Granulär V1
Crossmodale Stimulation
Frequenz in Hz
F
G
Differenz unisensorisch vs. crossmodal
Zeitfenster
H
Summe unimodaler Stimulationen Kontrolle
Crossmodale Stimulation Kontrolle
Summe unimodaler Stimulationen ND
Crossmodale Stimulation ND
S1
V1
Kohärenz
Granger Kausalität
Keine Veränderung nach Stimulation
Zunahme nach Stimulation
Abnahme nach Stimulation

Abbildung 25. Kortiko-kortikale Synchronisation, funktionelle Kommunikation und Direktionalität des oszillatorischen Antriebs zwischen S1 und V1 in Kontroll- und ND-Ratten. (**A**) Spektren zeigen die Grundaktivität-normalisierte crossmodale Kohärenzmodulation relativ zu beiden unimodalen Kohärenzmodulationen zwischen S (oben), G (Mitte) oder I (unten) S1-Schichten und S (cyan), G (magenta) oder I (schwarz) V1-Schichten in Kontroll- und (**B**) ND-Ratten. Relative Kohärenzen wurden sowohl für S1 ipsilateral zu V1 (i), als auch für S1 kontralateral zu V1 (ii) berechnet. (**C**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die relative Kohärenz gemittelt über 12-80 Hz zwischen S1-Schichten und ipsi- oder kontralateralen V1-Schichten in Kontroll- und ND-Ratten. Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert ($p<0.05$, *; $p<0.01$, **). (**D**) Grundaktivität-normalisierte relative Granger-Kausalitätsänderungen über die Zeit und Frequenz aufgetragen nach crossmodaler Stimulation von der granulären V1-Schicht zur granulären S1-Lamina (i) und von der granulären S1-Schicht zur granulären V1-Lamina (ii) in Kontroll- und (**E**) ND-Ratten. (**F**) Differenzen der crossmodalen zur unimodal-induzierten Grundaktivität-normalisierten relativen Granger-Kausalitätsänderungen von der granulären V1-Schicht zur granulären S1-Lamina (i) und von der granulären S1-Schicht zur granulären V1-Lamina (ii) in Kontroll- und (**G**) ND-Ratten. (**H**) Schematische Darstellung der relativen Synchronisationsmodulation (Kohärenz, Linien) und Direktionalitätsänderung (Granger-Kausalität, Pfeile) zwischen S1 und V1 in Kontroll- und ND-Ratten nach unimodaler oder crossmodaler Stimulation verglichen zur Grundaktivität. Grüne Farben indizieren, dass keine Veränderung induziert wurde, rote Farben deuten auf eine Erhöhung, blaue auf eine Verkleinerung hin.

Zeitfenstern weniger negativ war. Somit ist das Modulationsmuster der Synchronität und die Kommunikation zwischen S1 und V1, die durch crossmodale Stimulation induziert werden, signifikant in Ratten verändert, die während der neonatalen Entwicklung von taktilem Input depriviert waren (Abb. 25H).

4.2.4 Defizite der ND-Ratten im crossmodalen Objekterkennungstest

Die elektrophysiologischen und anatomischen Experimente zeigten crossmodal-induzierte kortikale Kommunikations- und Prozessierungsmechanismen im S1, die in anästhesierten Ratten gemessen wurden und nach früher sensorischer Deprivation gestört und verändert waren. Diese Tiere waren zwar in einem unbewussten Zustand und damit unbeeinflusst von Top-Down-Kontrolle (z.B. Aufmerksamkeit), wodurch Fehler und Artefakte vermieden wurden, die nicht aus multisensorischer Verarbeitung resultierten, jedoch sind kritische Perioden als Phasen definiert, in denen Informationen durch sensorische Erfahrung bereitgestellt werden, die permanent die Arbeitsleistung und sensorische Funktion beeinflussen (Berardi et al., 2000; Knudsen, 2004) (s. Abschnitt 2.3.1). Um nun also potentielle Verhaltensdefizite in ND-Ratten zu untersuchen, verwendeten wir einen crossmodalen Objekterkennungstest (Winters und Reid, 2010), bei dem Ratten

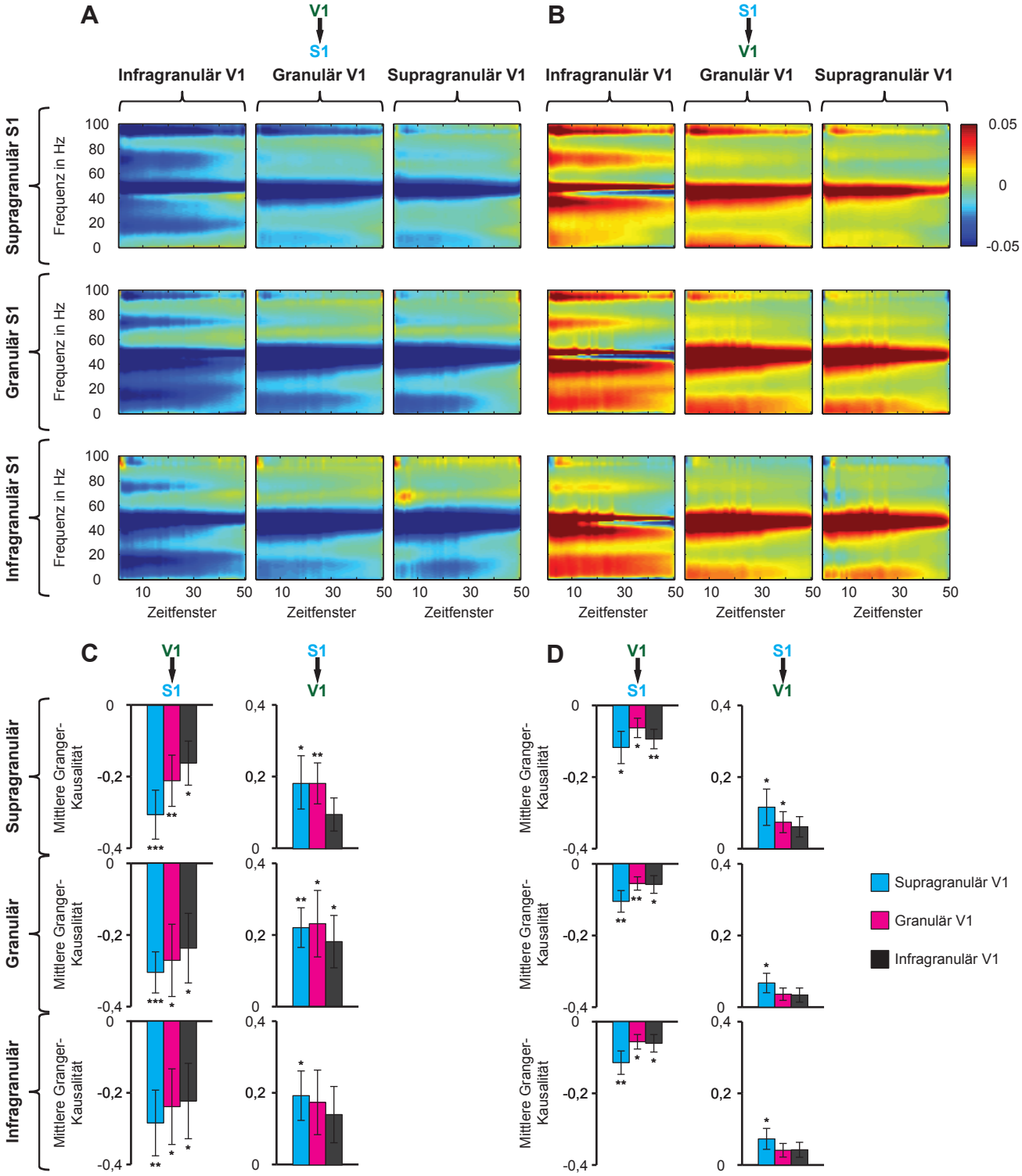


Abbildung 26. Funktionelle Kommunikation und Direktionalität des summierten unimodalen oszillatorischen Antriebs zwischen S1 und V1 in Kontroll- und ND-Ratten. (**A**) Summierte Grundaktivität-normalisierte relative Granger-Kausalitätsänderungen über die Zeit und Frequenz aufgetragen von V1-Schichten zu S1-Laminae und von (**B**) S1-Schichten zu V1-Laminae in Kontrollratten. (**C**)

einen spontanen oder automatischen crossmodalen Vergleich durchführten, um einen Objekterkennungsprozess zu ermöglichen. Kontroll- und ND-Ratten (Kontrolle: n=15; ND: n=18) zeigten weder Unterschiede in ihrer Gewichtsentwicklung (Abb. 27A), noch in der Distanz oder Geschwindigkeit der Fortbewegung, noch in ihrer Ängstlichkeit, gemessen durch die Zeiten, die sie in den verschiedenen Arealen des Open-Field-Tests verbrachten (Abb. 27B). Ebenfalls unterschieden sich die Häufigkeit und Dauer von verschiedenen Verhaltensmustern, wie Rearing, Wall-Rearing und Grooming (Aufrichten, Aufrichten an der Wand und Putzverhalten) nicht zwischen den Gruppen (Abb. 28A). Beide Gruppen wurden in einem Objekterkennungstest (novel object recognition, NOR) getestet, bei dem nach einer Probephase mit zwei baugleichen Objekten die natürliche Präferenz der Ratten für neue Gegenstände (Antunes und Biala, 2012) genutzt wurde, um ihre Fähigkeit zu testen, ein neues Objekt in einer Entscheidungsphase, in der ein Gegenstand aus der Probephase durch einen neuen ersetzt wurde, zu erkennen. Die für die Experimente genutzten Objekte unterschieden sich deutlich in ihrer Form (Abb. 27C) und die Ratten wurden in fünf Paradigmen mit unterschiedlichen Modalitätskombinationen, die zur Erkundung genutzt werden konnten, getestet (Abb. 27D). Im bimodalen (klassischen) NOR konnten die Ratten sowohl die visuelle, als auch die taktile Modalität nutzen, um Informationen über die Objekte in beiden Phasen zu sammeln, während in der unimodal visuellen Kondition, taktile Exploration der Gegenstände durch Glascontainer, die über den Objekten platziert waren und mit denen die Tiere zuvor familiarisiert wurden, verhindert wurde. Dementsprechend wurden in der rein-taktilen Bedingung beide Phasen unter rotem Licht durchgeführt, wodurch die visuelle Exploration der Objekte aufgrund des dichromatischen Sehvermögens der Ratten verhindert wurde (Jacobs et al., 2001). In den crossmodalen Konditionen wurde jeweils eine Phase in der rein-visuellen Bedingung und eine Phase in der rein-taktilen Bedingung durchgeführt und damit abgesichert, dass die Tiere nicht die Möglichkeit besaßen, crossmodale Assoziationen aus vorheriger Erfahrung zu formen. Kontroll- und ND-Ratten hatten in allen sensorische Konditionen für keines der beiden gleichen Objekte in der Probephase Präferenzen (Abb. 28B). Des Weiteren verbrachten Versuchstiere beider Gruppen signifikant mehr Zeit mit der Exploration der neuen Objekte in der Entscheidungsphase sowohl des bimodalen, als auch des unimodalen taktilen Versuchsaufbaus (Abb. 27E). Dennoch konnten nur

Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die gemittelten Granger-kausalen Einflüsse von S (oben), G (Mitte) oder I (unten) S1-Schichten auf S (cyan), G (magenta) oder I (schwarz) V1-Schichten oder umgekehrt nach unimodaler Stimulation in Kontroll- und (**D**) ND-Ratten. Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert ($p<0.05$, *; $p<0.01$, **; $p<0.001$, ***).

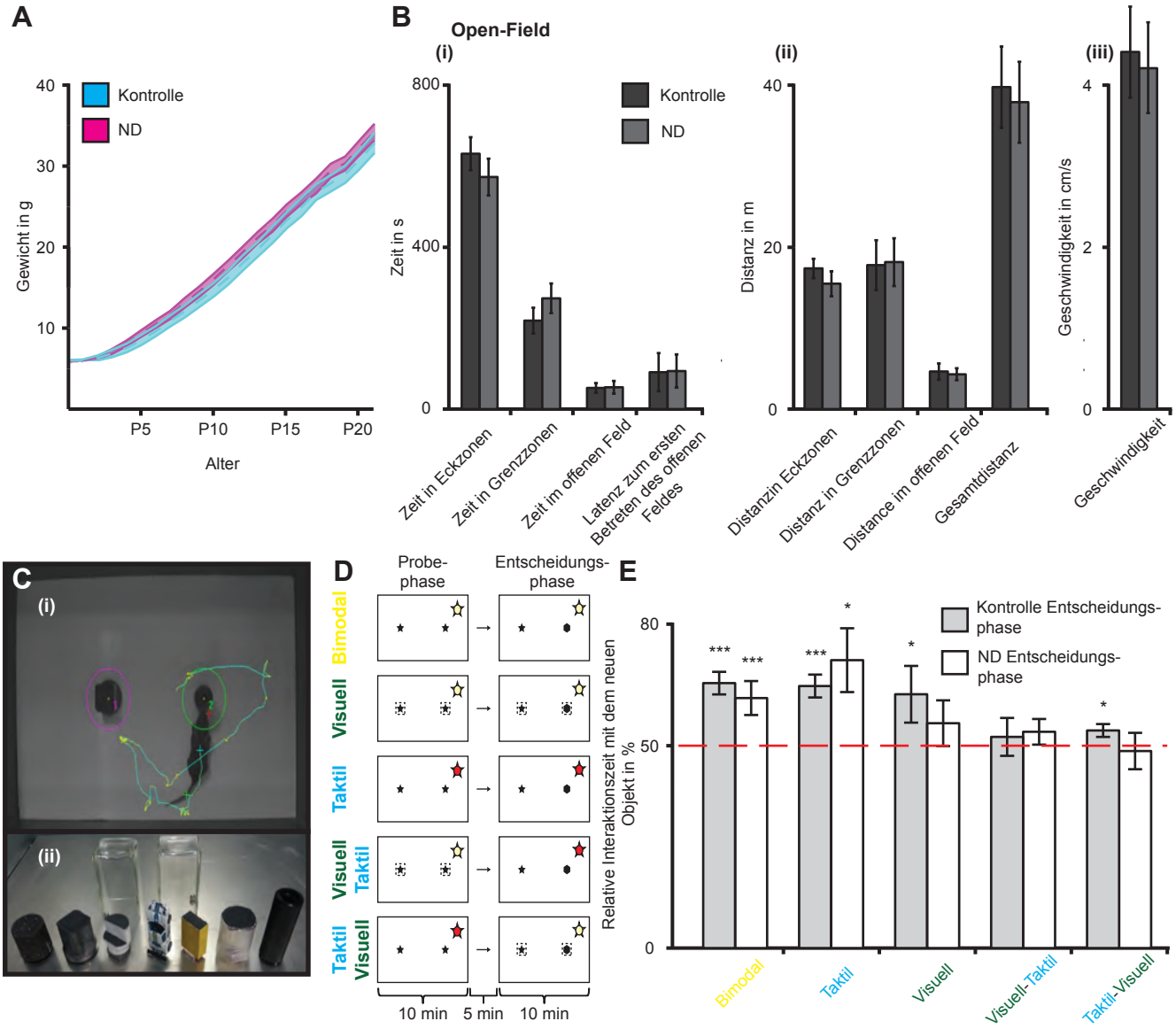


Abbildung 27. Verhaltenstests mit Kontroll- und ND-Ratten im Open-Field- und crossmodalen Objekterkennungstest. (**A**) Gewichtsentwicklung der Kontroll- (cyan) und ND-Versuchstiere (magenta). (**B**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die Zeiten, die die Kontroll- und ND-Versuchstiere in jeder Zone verbrachten und die Latenz zum ersten Betreten des offenen Feldes (i) und die Distanzen (ii) und Geschwindigkeit (iii), die sie dort zurücklegten. (**C**) Bilder zeigen das Tracking einer Ratte während der Entscheidungsphase des Objekterkennungstests (i) und die Objekte und Glasgefäße, die zur Testung benutzt wurden (ii). (**D**) Schematische Darstellung der fünf verschiedenen Objekterkennungstestkonditionen (bimodal, unimodal-visuell/taktil, crossmodal-visuell-taktil/taktil-visuell). Lichtbedingungen sind durch die roten (nur rotes Licht) oder gelben (Vollspektrum-Licht) Symbole angedeutet, die Glasgefäße durch die gepunkteten schwarzen Boxen. (**E**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die relativen Interaktionszeiten mit den neuen, unbekannten Objekten in % während der Entscheidungsphase in

Kontrollratten eine signifikante Präferenz für neue Objekte in der unimodal-visuellen Kondition entwickeln. In der crossmodal visuell-taktilen Bedingung entschieden beide Gruppen in etwa zufällig, während bei dem taktil-visuellen Test nur die Leistung der Kontrollratten Signifikanz erreichte. Folglich besteht nach neonataler taktiler Deprivation ein signifikantes, permanentes Verhaltensdefizit bei crossmodalen Vergleichsprozessen.

den fünf unterschiedlichen Objekterkennungstestkonditionen. Die rote Linie markiert eine zufällige Interaktionsverteilung. Die Werte wurden auf Signifikanz getestet und entsprechend markiert ($p<0.05$, *; $p<0.001$, ***).

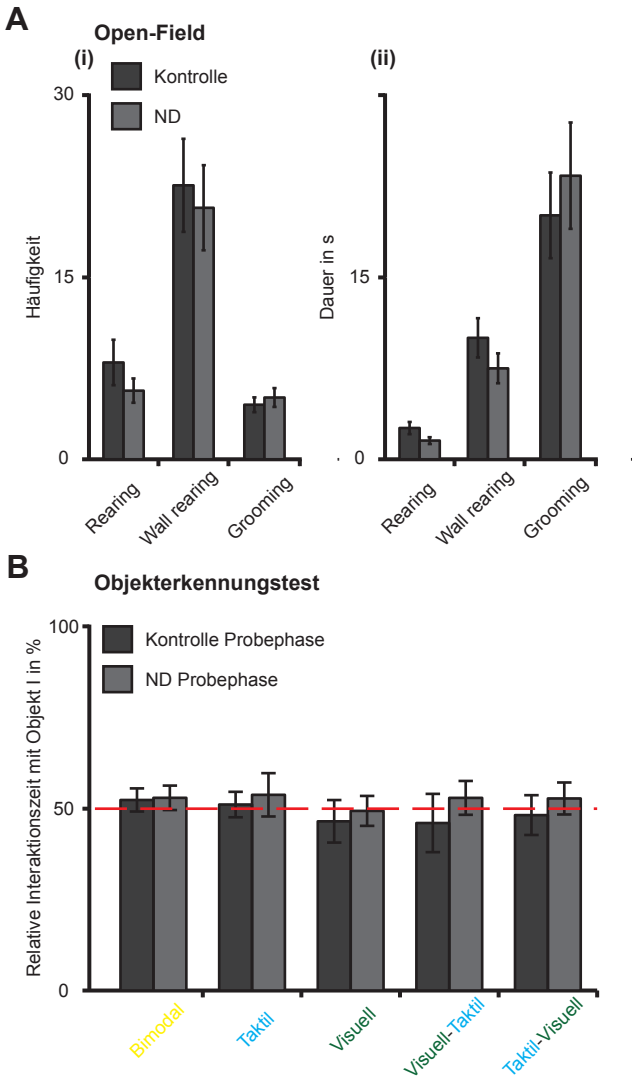


Abbildung 28. Verhaltensmuster und Probephasen von Kontroll- und ND-Ratten im Open-Field- bzw. crossmodalen Objekterkennungstest. (**A**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die Häufigkeit (i) und Dauer (ii) von verschiedenen Verhaltensmustern (Rearing, Wall-Rearing und Grooming) in Kontroll- und ND-Versuchstieren während des Open-Field-Tests. (**B**) Balkendiagramme (Mittelwert ± Standardfehler des arithmetischen Mittels) zeigen die relativen Interaktionszeiten mit einem der beiden gleichen Objekte in % während der Probephase in den fünf unterschiedlichen Objekterkennungstestkonditionen für Kontroll- und ND-Ratten. Die rote Linie markiert eine zufällige Interaktionsverteilung.

5. Diskussion

Der erste Teil der Dissertation untersuchte durch die Kombination elektrophysiologischer LFP-Ableitungen und *in vivo* Pharmakologie während sensorischer Stimulation mit anatomischen Tracingmethoden die funktionellen und strukturellen Korrelate visuell-somatosensorischer Interaktionen. Wir konnten zeigen, dass (i) die visuell-taktilen Informationen bereits im S1-Barrel-Feld prozessiert werden, (ii) die frühe visuell-crossmodale supraadditive Verstärkung der taktil-evozierten Antworten hauptsächlich aus der Verarbeitung in subkortikalen Arealen sensorischer Bahnen, unabhängig vom V1, stammt, und (iii) die visuelle Stimulus-induzierte Phasenrückstellung spontaner neuronaler Oszillationen und die Modulationen der induzierten oszillatorischen Leistung im S1 essentiell von der Kommunikation zwischen den primären sensorischen Kortizes abhängt (Abb. 29). Der zweite Teil der Dissertation demonstrierte mithilfe zweier Tiermodelle mit unterschiedlicher sensorischer Erfahrung während der neonatalen

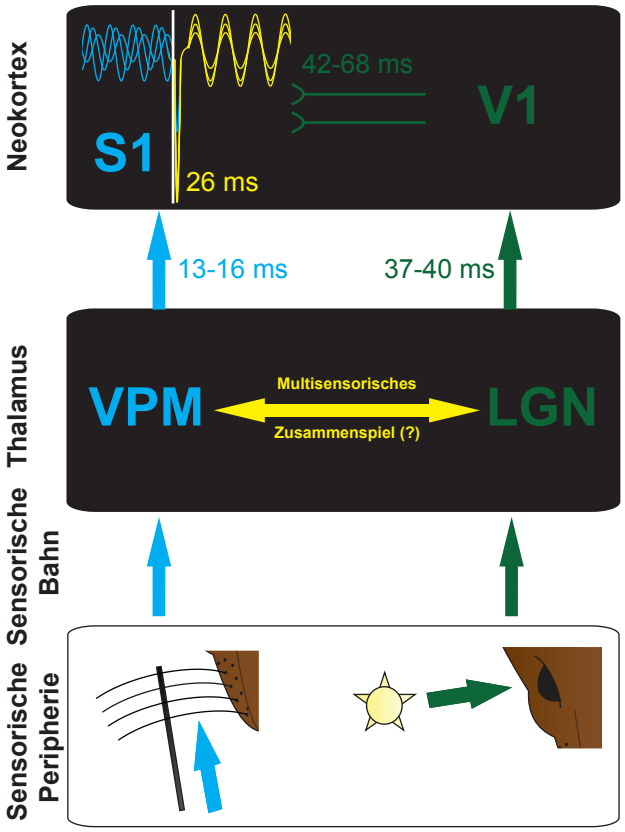


Abbildung 29. Schematisches Diagramm der Mechanismen und anatomischen Grundlagen des visuell-somatosensorischen Zusammenspiels (gelb) auf neokortikaler und subkortikaler Ebene. Wir vermuten, dass die ko-präsentierten visuellen (grün) und taktilen (cyan) Stimuli, die entlang der sensorischen Bahnen wandern, auf thalamischer und neokortikaler Ebene integriert werden. Direkte Projektionen vom V1 stellen vermutlich die Phase der spontanen Netzwerkoszillationen im S1 zurück, während crossmodale Interaktionen zwischen dem *Nucleus ventralis posteromedialis* (VPM), dem *Corpus geniculatum laterale* (LGN) und anderen thalamischen Kernen möglicherweise für die Verstärkung der frühen Stimulus-evozierten Antwort verantwortlich sind. Übertragungszeiten sind auf den Pfeilen vermerkt.

und präjuvenilen Entwicklung und der Kombination von elektrophysiologischen LFP-Ableitungen mit anatomischen Tracingmethoden und Verhaltensversuchen, dass (i) simultane multisensorische Exploration und visuelle Erfahrung nicht notwendig sind zur Implementierung der anatomischen und funktionellen Netzwerk-Konnektivität und der crossmodalen Prozessierung im S1, (ii) neonataler taktiler Input jedoch benötigt wird für die korrekte Reifung dieser Netzwerke und die Entwicklung der Funktionen und Verarbeitungsmechanismen dieser Netzwerke, und (iii) die neonatale taktile erfahrungsabhängige Periode kritisch ist für crossmodale Objekterkennungsfähigkeiten im späteren Leben.

5.1 Crossmodale Prozessierungseffekte und deren Mechanismen im S1

5.1.1 Evozierte und induzierte Potentiale

Wie in anderen Studien beschrieben (Roy et al., 2011), erreichten taktile Informationen, die von den Vibrissen detektiert wurden, die granuläre Schicht des Barrel-Feldes nach einer kurzen Latenz (~12 ms). Von hier breitete sich die Aktivität im lokalen Netzwerk in die infra- und supragranulären Laminae aus. Neben der sehr auffälligen evozierten Antwort, modifizierte der unimodal-somatosensorische Stimulus zusätzlich die S1-Netzwerkaktivität und induzierte neuronale Oszillationen mit einer großen Frequenz-Bandbreite (4-100 Hz). Simultane bimodale Stimulation der Vibrissen und der Augen verstärkte die evozierte Antwort und verändert signifikant die poststimulus-Leistung der Netzwerkoszillationen im Theta- und Gamma-Frequenzband, während das zeitliche Profil der Aktivierung größtenteils unbeeinflusst blieb. Die crossmodale Verstärkung der EPs war bereits am ersten Peak (P1) nach ~25 ms erkennbar, und auch die Amplitude des zweiten Peaks (N1) wurde nach ~150 ms erhöht. Diese supraadditiven Effekte, die auch in den CSDs gefunden wurden, resultierten aus lokalen Quellen im S1. Das Problem vieler EEG, MEG- und fMRI-Studien ist, dass aufgrund der schlechten zeitlichen bzw. räumlichen Auflösung, die genauen crossmodalen Interaktionszeiten und/oder die Quellen der Interaktionseffekte nicht genau bestimmt werden können (Driver und Noesselt, 2008). Auch verfälschen präparative Bewusstseinszustände, und ein damit verbundener Prior-entry (siehe Abschnitt 5.3.1), die multisensorische Aktivitätsmodulation und Studien, die versuchten diese Effekte zu kontrollierten, fanden erst nach ~100 ms crossmodale EP-Modulationen (Talsma und Woldorff, 2005). Ein zusätzlicher Vorteil intrakortikaler LFP-Messungen mit Elektrodenarrays ist, dass die lokale Aktivität in verschiedenen

Laminae getrennt voneinander betrachtet werden kann. So fanden wir die deutlichsten crossmodalen Effekte der EP-Antworten in der granulären S1-Eingangsschicht.
Die visuell-taktilen Stimulationen, die wir für unsere crossmodalen Paradigmen verwendeten, wurden simultan präsentiert und erfüllten demnach die zeitliche Regel multisensorischer Integration (siehe Abschnitt 2.2.1). Aufgrund der verschiedenen physikalischen Eigenschaften der sensorischen Signale (unterschiedliche Transmissionsgeschwindigkeiten in der Umwelt) ist jedoch das Zeitfenster der multisensorischen Integration in vielen Versuchskonditionen leicht verschoben. So ist z.B. die Integration bei audiovisuellen Synchronitätsbeurteilungen am höchsten, wenn auditorische Signale wenige ms nach den visuellen präsentiert werden, da wir auf eine schnellere Übertragungsgeschwindigkeit des Lichtes als des Schalls konditioniert sind (Lakatos et al., 2008; van Eijk et al., 2008). In dieser Dissertation wurden sensorische Reize verwendet die in direkter Nähe zu den sensorischen Organen der Ratte präsentiert wurden und die physikalische Transmissionszeit zu vernachlässigen ist. Trotzdem ist es nicht ausgeschlossen, dass die crossmodalen Effekte bei absoluter Simultanität der Stimulationen nicht ihr Maximum erreichen und dass leicht vorausgehende visuelle Stimulation diese verstärken könnte. Da die Stimulationsanzahl sehr hoch ist und die Versuchsdurchgänge einige Zeit in Anspruch nehmen, könnten aber auch zeitliche Rekalibrierungsmechansimen, wie für audio-visuelle Versuche beschrieben (Fujisaki et al., 2004), das Zeitfenster subjektiver Simultanität zwischen den Modalitäten anpassen.

5.1.2 Phasenrückstellung spontaner Netzwerkoszillationen

Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, stellten wir die Hypothese auf, dass die crossmodalen Modulationen der evozierten und induzierten oszillatorischen Aktivität ubiquitär in primären sensorischen Kortizes durch die Veränderung der Phase spontaner Netzwerkaktivität gesteuert wird. Visuelle Stimuli stellten die Phase der fortlaufenden Netzwerkoszillationen im Barrel-Feld zurück. Wenn Lichtblitze alleine präsentiert wurden, induzierten sie eine deutliche und langanhaltende Phasenkonzentration der Oszillationen in niedrigen Frequenzbereichen in allen Schichten des kontralateralen S1, während der Effekt auf der ipsilateralen Seite deutlich schwächer und kürzer war. Gleichermaßen verursachte taktile Stimulation eine Phasenrückstellung im V1. Überlagerte schnellere Oszillationen (im Beta-Gamma-Frequenzband), deren Amplitude durch die crossmodale Stimulation verstärkt wurde, akkumulierten demnach an einer spezifischen Phase der spontanen Oszillationen. Deshalb könnte der Effekt eines gleichzeitig präsentierten taktilen Stimulus durch die zu einem Zeitpunkt definierte und über Versuchsdurchgänge

konstante Phase spontaner Oszillationen im S1 moduliert werden. Die Koinzidenz eines Stimulus mit einer spezifischen Netzwerkoszillationsphase (hohe oder niedrige Erregbarkeit) wird mit einer Steigerung der Prozessierungseffektivität in Verbindung gebracht (Fries et al., 2001). Dem folgend wurde auch die oszillatorische Phasenrückstellung im primären auditorischen Kortex (A1) als möglicher zugrundeliegender Mechanismus crossmodaler Interaktionen postuliert (Lakatos et al., 2007). Sowohl supraadditive auditorisch-somatosensorische, als auch subadditive auditorisch-visuelle Interaktionen wurden mit der Phasenrückstellung oszillatorischer Aktivität im A1 assoziiert (Lakatos et al., 2007; Thorne et al., 2011). In unserer Studie zeigte der Mechanismus zusätzlich einen räumlichen Inkongruenz-Effekt, da die schwächere und kürzere Phasenkonzentration auch in einer schwächeren Leistungsmodulation induzierter oszillatorischer Aktivität resultierte. Aufgrund der ähnlichen crossmodalen Phasenmodulation im S1 und im V1, liegt die Hypothese nahe, dass die Phasenrückstellung spontaner Aktivität ein genereller Mechanismus multisensorischer Interaktionen zwischen allen sensorischen Systemen sein könnte.

5.1.3 Kortiko-kortikale Synchronisation, funktionelle Kommunikation und Direktionalität

Die Synchronisation oszillatorischer Signale in verschiedenen Hirnarealen (wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben) kann ein essentieller Mechanismus sein, diese Gebiete und deren Signalverarbeitung zu verbinden (Fries, 2009), indem neuronale Aktivität durch die rhythmischen Potentialänderungen gebündelt wird und so unser kognitives System dazu tendiert, ein Objekt oder Ereignis als zusammenhängend zu interpretieren (Singer, 1999). Nach unimodaler Stimulation blieb die Kohärenz zwischen S1 und V1 unverändert. Die Stimulation einer einzelnen Modalität veränderte also nicht die Synchronität der oszillatorischen Aktivität in beiden Kortizes, jedoch verschob sich das Kommunikationsgleichgewicht, so dass S1 einen größeren Einfluss auf V1 hatte als vor der Stimulation und V1 einen geringeren auf S1. Diese Verschiebung der Kommunikationsdirektionalität könnte mit der beobachteten Phasenrückstellung zusammenhängen, die nach unimodaler Stimulation in den jeweils crossmodalen Kortizes festgestellt wurde (siehe Abschnitt 5.1.2), da sie zwischen den Hirnarealen kommuniziert wurde, die oszillatorische Aktivität zwischen diesen jedoch nicht weiter synchronisierte. Die Interaktion der primären Kortizes könnte ein erster Prozessierungsschritt zur Vorbereitung von Aufmerksamkeitseffekten sein. Es wurde gezeigt, dass ein unimodaler Stimulus Aufmerksamkeit forcieren, die Aktivität in primären sensorischen Arealen

verändern und Reaktionszeiten auf ein nachfolgendes Event verkürzen kann (Prior-entry, siehe Abschnitt 5.3.1) (Spence und Parise, 2010).
Im Gegensatz dazu erhöhte crossmodale Stimulation die Synchronität der oszillatorischen Aktivität zwischen den Kortizes in derselben Hemisphäre und verstärkte zusätzlich die Steuerung des V1 durch S1. Die crossmodale Synchronisation der primären Areale kann zum einen die neuronale Prozessierung zwischen V1 und S1 verbinden, da interagierende Neurone einen stärkeren gegenseitigen Einfluss haben, wenn sie zur gleichen Zeit depolarisiert werden (Senkowski et al., 2008). Zum anderen könnten V1 und S1 durch simultane Signalweiterleitung einen höheren Einfluss auf hierarchisch höhere Areale entwickeln, auf die beide primären Kortizes konvergieren (Fries, 2009). Die Veränderung der Direktionalität unterstützt und steuert möglicherweise die kortiko-kortikale Synchronisation.

5.2 Anatomische Grundlagen und crossmodale Verarbeitungsbahnen

5.2.1 Thalamische Signalwege

Unsere Ergebnisse deuten auf zwei unterschiedliche Mechanismen der crossmodalen Interaktion hin. Zum einen sorgen wohl subkortikale multisensorische Regionen entlang der sensorischen Bahn, die die Informationen von der Peripherie auf den Neokortex verschalten, für die crossmodale Verstärkung der initialen evozierten Antwort im S1, die eine sehr kurze Latenz zum Stimulus besitzt. Verschiedene Indizien unterstützen diese Schlussfolgerung. Die partielle Ausschaltung von V1 durch Lidocain-Injektion beeinflusste nicht den ersten Peak der evozierten Antworten im S1, was darauf hindeutet, dass der multisensorische Verarbeitungsweg V1 umgeht. Darüber hinaus hatte der erste beobachtbare multisensorische Effekt eine kürzere Latenz, als die ersten visuellen Antworten sowohl im V1, als auch im S1. Thalamische Kerne (wie der LGN oder VPM, siehe Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2) verschalten sensorische Informationen von der Peripherie auf die granulären Schichten der korrespondierenden primären sensorischen Kortizes (Wise und Jones, 1978; Herkenham, 1980). Neben der unisensorischen Prozessierung, könnten manche thalamische Nuclei auch multisensorische Interaktionen vermitteln. Für diesen Fall wurden vier verschiedene Mechanismen postuliert (Cappe et al., 2009): (1) thalamische Kerne senden sensorische Informationen zu mehr als einem sensorischen Kortex; (2) crossmodaler Input wird auf thalamischer Ebene integriert und danach zu den sensorischen Kortizes gesendet; (3) sensorische Kortizes (und eventuell auch einzelne

Neurone) erhalten Input von verschiedenen thalamischen Regionen die verschiedenen sensorischen Input integrieren; (4) Inputs eines sensorischen Areals werden über den Thalamus zu einem anderen kortikalen Areal transferiert (kortiko-thalmokortikale Verbindung). Aufgrund der limitierten zeitlichen Auflösung vieler Bildgebungsverfahren (Barth et al., 1995; Noesselt et al., 2010) war es nicht möglich zu unterscheiden, ob thalamische multisensorische Effekte durch feedback-Verbindungen aus kortikalen Bereichen (Mechanismus 4) zustande kommen, oder ob sie aus einer bottom-up-Prozessierung resultieren (Mechanismen 1-3). Unsere Ergebnisse zeigen deutlich die Existenz eines thalamischen feedforward-Mechanismus, da die supraadditiven Effekte auf den ersten Peak der evozierten Antwort nicht durch Lidocain beeinflusst wurden und der Peakzeitpunkt zu kurz nach dem Stimulus war, um feedback-Interaktionen zuzulassen. Da wir in den anatomischen Tracingstudien keine retrograd gefärbten Zellen im LGN fanden, scheint Mechanismus 2 die wahrscheinlichste Erklärung für die elektrophysiologischen Befunde zu sein. Auch könnte eine Integration in einer thalamischen Struktur, die in Folge das integrierte Signal zu beiden Kortizes weiterleitet für die beobachteten crossmodalen Kohärenzveränderungen verantwortlich sein. Verschiedene thalamische Regionen reagieren auf Stimulationen mehrerer sensorischer Modalitäten und könnten sich dadurch als crossmodale Verarbeitungsknoten eignen (Tyll et al., 2011). Simultane visuelle und taktile Stimulation aktiviert beispielsweise Neurone im *Corpus geniculatum mediale* (Wepsic, 1966) und im *Nucleus reticularis* (Sugitani, 1979). Zusätzlich wurden crossmodale Interaktionen im auditorischen Thalamus gefunden (Komura et al., 2005). Da ebenfalls einige sensomotorische Schaltkreise vor der Verschaltung auf den Kortex geformt werden (Diamond et al., 2008), sind frühe thalamische crossmodale Interaktionen möglicherweise direkt mit multisensorischen Reaktionsbeschleunigungen korreliert.

5.2.2 Anatomische Korrelate der Phasenrückstellung

Wir untersuchten zusätzlich die anatomischen Bahnen, die die in Abschnitt 5.1.2 beschriebene Phasenrückstellung vermitteln könnten. Durch retrogrades Tracing und Lidocain-induzierte Blockade der V1-Aktivität konnten wir zeigen, dass direkte Projektionen vom V1 zum S1 die anatomische Grundlage der crossmodalen Netzwerkaktivitätsmodulation darstellen könnten. Die Neurone projizierten, wie auch für andere kortiko-kortikale Verbindungen beschrieben (Paperna und Malach, 1991), hauptsächlich in die supragranulären Schichten des S1 und dazu passend hatte Lidocain in dieser kortikalen Tiefe auch den größten Effekt auf die oszillatorische Phasenkonzentration. Kortiko-kortikale Projektionen, die in Lamina II/III enden,

könnten die Neurotransmitterfreisetzung in diesen Schichten verstärken. GABAerge Übertragung in den supragranulären Schichten wurde als Voraussetzung der Phasenkonzentrierung fortlaufender Aktivität und als zellulärer Schlüsselmechanismus, der der auditorischen Inhibition im V1 zugrunde liegt, identifiziert (Iurilli et al., 2012). Da jedoch die Dichte der direkten Projektionen vom V1 zum S1 relativ gering ist und die visuell-induzierte Phasenrückstellung, obwohl sie stark abgeschwächt wurde, nicht komplett durch die Lidocain-Injektion ausgelöscht wurde, ist es sehr wahrscheinlich, dass zusätzliche Kommunikationswege die Mechanismen der crossmodalen Interaktion verstärken oder ergänzen. Beispielsweise die hohe Dichte der retrograd-gefärbten Zellen im V2 (Abb. 10 B) lässt vermuten, dass visuelle Kortizes höherer Ordnung, die feedforward-Input aus dem V1 bekommen, gleichfalls involviert sein könnten. Trotzdem können nicht viele Umschaltpunkte zwischen V1 und S1 zwischengeschaltet sein, da die visuell-induzierte Phasenrückstellung im S1 nur leicht zum Beginn der visuell-evozierten Aktivität im V1 verzögert war (42-68 ms gegen 37-40 ms). Auf der anderen Seite könnten sowohl Projektionen von multisensorischen thalamischen Kerngebieten, als auch feedback-Projektionen aus höheren Konvergenzarealen (Theyel et al., 2010) für die verzögerten Lidocain-insensitiven Peaks der Phasenkonzentrierung verantwortlich sein. Die Direktionalitätsanalysen zeigten zudem, dass die beiden Kortizes miteinander kommunizieren und crossmodaler Input diese Kommunikation flexibel variieren kann.
Im Gegensatz dazu scheint die schwächere Leistungsmodulation und Phasenrückstellung der S1-Aktivität, die durch räumlich inkongruente Reize induziert wurden, auf unterschiedliche Mechanismen und Signalbahnen zurückzugreifen. Da keine direkten interhemisphärischen Verbindungen zwischen V1 und S1 gefunden wurden, könnten entweder ipsilaterale Projektionen von der Retina zum dorsalen LGN (Discenza und Reinagel, 2012), oder transkallosaler Informationstransfer zwischen den primären visuellen bzw. somatosensorischen Kortizes für die Phasenrückstellung, die nach visueller und taktiler Stimulation in entgegengesetzten Hemisphären auftrat, verantwortlich sein (Genç et al., 2011; Ragert et al., 2011).

5.3 Anästhesie, Bewusstsein und Wahrnehmung

5.3.1 Anästhesie und Bewusstsein

Die Ergebnisse des ersten Teils der Dissertation lassen vermuten, dass visuelle Modulation der S1-Aktivität die Prozessierung der taktilen Stimuli unterstützt. Obwohl der Bewusstseinszustand der Ratten (schlafähnliche Bedingungen unter Urethan-Anästhesie)

und die einfachen Stimulationsmuster, die benutzt wurden, nicht perfekt die Bedingungen natürlicher multisensorischer Umgebungsexploration widerspiegeln, konnten durch diese kontrollierten Bedingungen grundsätzliche Prinzipien und Mechanismen crossmodaler Interaktion identifiziert werden. Erst kürzlich wurde gezeigt (Rowland, 2012), dass Interaktionen, die im anästhesierten Tier gefunden wurden, ebenfalls die crossmodale Prozessierung in einer komplexen natürlichen Umgebung steuern. Ebenfalls konnte mit den Versuchsbedingungen vermieden werden das Aufmerksamkeit, die auf eine sensorische Modalität oder einen Ort gerichtet sein kann, die multisensorischen Effekte verfälscht, eine Vorgang der als Prior-entry bezeichnet wird (Spence und Parise, 2010). Prior-entry kann beispielsweise die Leistung bei Synchronitäts- oder temporalen-Beurteilungen beeinflussen und verändert damit die empfundene Zeit. Diese Verfälschungseffekte konnten wir in dieser Dissertation durch den Bewusstseinszustand der Ratten vermeiden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass frühe multisensorische Integration, die in EPs festgestellt wurde, sogar mit visuellen Suchvorteilen korrelieren und damit bestimmen kann, welche Vorgänge in einer reizüberfluteten Umgebung weitere Aufmerksamkeit benötigen (Van der Burg et al., 2011).

5.3.2 Verhalten

Ähnlich wie in jüngsten Forschungserkenntnissen audio-visueller Detektion erkennbar (Gleiss und Kayser, 2012), vermuten wir, dass auch der Zugang zu taktiler und visueller Information für Ratten von Vorteil sein, und Wahrnehmung unterstützen kann. Die Leistung in Vibrissen-basierten Unterscheidungsaufgaben beruht sogar im Dunkeln essentiell auf dem Feuerverhalten der V1-Neurone (Vasconcelos et al., 2011). Ebenfalls reduziert Beobachtung eines taktil-stimulierten Arms den auflösbaren Abstand in einer zwei-Punkt-Diskriminierung im Menschen (Kennett et al., 2001). Visuelle Modulation der S1-Aktivität ist in die visuelle Empfindungsverstärkung von Berührungen involviert (Serino et al., 2009). Darüber hinaus wurde im Menschen gezeigt, dass Integration multimodaler Eigenschaften bei Objekterkennungsaufgaben mit einer crossmodalen Modulation der ERPs und CSDs innerhalb der ersten 200 ms poststimulus einhergeht (Giard und Peronnet, 1999).

Unsere Verhaltensstudien zeigten, wie bereits zuvor beschrieben (Winters und Reid, 2010), dass auch Ratten in der Lage sind durch crossmodale Verbindung von Objekteigenschaften, diese zu identifizieren. Dafür müssen die Objekteigenschaften zuerst crossmodal prozessiert und integriert werden. Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass crossmodale Interaktionen auf subkortikaler (thalamischer) Ebene und

oszillatorische Steuerung primärer sensorischer Kortizes durch direkte Konnektivität leistungsfähige Instrumente der Informationsprozessierung darstellen, die dazu beitragen können, auffällige und möglicherweise relevante Vorgänge in der Umgebung besser zu detektieren und zu lokalisieren.

5.4 Kritische Perioden und erfahrungsabhängige Aktivität

5.4.1 Multisensorische erfahrungsabhängige Aktivität

Im zweiten Teil der Dissertation untersuchten wir, ob für die Entwicklung der crossmodalen Effekte im S1, deren Mechanismen und Verarbeitungsnetzwerke multisensorischer Input notwendig ist. Die Versuche mit präjuvenilen Ratten der GA-Gruppe zeigten, dass sowohl evozierte, als auch induzierte Aktivität durch einen visuellen crossmodalen Stimulus moduliert wurden, und der Modulationsverlauf sowie das zeitliche und räumliche Profil dieser Effekte denen der Kontrollratten entsprachen. Ebenfalls wurde die Phase spontaner Oszillationen durch visuelle Stimulation der Retina durch das geschlossene Augenlid zurückgesetzt. Obwohl die unimodalen Antworten im S1 und auch im V1 in Amplitude, Leistung, Latenz und Dauer noch nicht den Antworten in adulten Tieren entsprachen, waren die crossmodalen Effekte schon komplett entwickelt. Auch direkte kortiko-kortikale Verbindungen zogen bereits vom V1 zum S1, ohne dass die Netzwerke zuvor multisensorisch stimuliert worden waren. Im Affen-SC wurden direkt nach der Geburt, also ebenfalls ohne vorherigen simultanen multisensorischen Input, Zellen gefunden, die auf Input von mehr als einer sensorischen Modalität reagierten (Wallace und Stein, 2001). LeVay et al. folgerte 1980 aus den Versuchen mit neugeborenen Affen, dass visuelle Erfahrung keine große Rolle für die Entwicklung des visuellen Systems in Säugtieren zumindest bis zur Ebene des visuellen Kortex spielt, da sie direkt nach der Geburt visuell kompetent sind und die gleichen rezeptiven Feldeigenschaften wie bei erwachsenen Tieren besitzen. Gemäß unseren Daten könnte dies zum Teil auch für die Entwicklung der multisensorischen Netzwerke, die für die Prozessierung im S1 verantwortlich sind, der Fall sein. Darüber hinaus waren Zellantworten im V1 von neugeborenen Katzen ohne visuelle Erfahrung vergleichbar mit denen adulter Tiere (Hubel und Wiesel, 1963), eine monokulare Deprivation von Geburt an führte allerdings dazu, dass Zellen im kontralateralen V1 nicht mehr auf visuelle Reize reagierten (Wiesel und Hubel, 1963), demensprechend visuelle Erfahrung zwar nicht nötig war um visuelle Netzwerke zu etablieren, aber um sie aufrechtzuerhalten. So scheint auch in unserer Studie visuelle Erfahrung keine große Rolle in der multisensorischen Netzwerketablierung zu spielen. Allerdings kann visuelle

Deprivation in Katzen beispielsweise für eine Veränderung geniculo-kortikaler Axone sorgen (Antonini und Stryker, 1993). Weiterhin bleibt zu bedenken, dass die Ratten in der Studie zwar noch geschlossene Augen hatten und weder Muster erkennen, noch visuell ihre Umgebung explorieren konnten, jedoch wurde gezeigt, dass in Frettchen sogar die frühe Aktivität, ausgelöst durch Lichteinfälle durch die Augenlider, an der Entwicklung des visuellen Systems mitwirken kann (Akerman et al., 2002; Grubb und Thompson, 2004).

5.4.2 Neonatale taktile Aktivität

Ein Unterschied des taktilen gegenüber des visuellen Systems in der Ratte ist, dass die taktilen Sensoren schon bei der Geburt Input detektieren können, also zu einem Zeitpunkt an dem das Gehirn noch sehr unreif und somit schon sehr früh den formenden Einflüssen der Umwelt ausgesetzt ist. Taktile Deprivation während dieser plastischen Entwicklungsperiode hat dementsprechend auch Einfluss auf die anatomische und funktionelle Ausbildung des somatosensorischen Netzwerkes, beispielsweise die thalamo-kortikale Synapsenbildung (Feldman und Brecht, 2005; Fox und Wong, 2005). Unsere Ergebnisse zeigten, dass neonatale taktile Deprivation auch die Entwicklung multisensorischer Netzwerke behindert. Die crossmodale Modulation sowohl evozierter, als auch induzierter Aktivität war in ND-Ratten teilweise nicht vorhanden bzw. unterschied sich der Modulationsverlauf sowie das zeitliche und räumliche Profil dieser Effekte von denen der Kontrollratten. Die Phase spontaner Oszillationen wurde zwar durch visuelle Stimulation zurückgesetzt, jedoch fand die Phasenkonzentration in ND-Tieren hauptsächlich in niedrigeren Frequenzen als in der Kontrollgruppe statt und veränderte somit auch die Phasenverteilung der Oszillationen zu spezifischen poststimulus-Zeitpunkten. Wie in Abschnitt 5.1.2 beschrieben, akkumulieren überlagerte schnellere Oszillationen an spezifischen Phasen der spontanen Oszillationen, die in ND-Ratten jedoch zeitlich verschoben sind. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass der Effekt eines gleichzeitig präsentierten taktilen Stimulus durch die veränderte Phase spontaner Oszillationen im S1 unterschiedlich prozessiert wird und die Verarbeitungseffektivität dadurch sinkt (Fries et al., 2001). Ebenfalls war die Anzahl direkter kortiko-kortikaler Verbindungen in ND-Ratten stark reduziert und die funktionelle crossmodale Kommunikation (Synchronität und Direktionalität oszillatorischer Aktivität) zwischen den primären Kortizes war gestört. Viele der kognitiven Funktionen des Gehirns sind auf koordinierte Interaktionen zwischen Gehirnregionen angewiesen und es konnte gezeigt werden, dass Synchronitäts- oder Kommunikationsdefizite, wie sie pathologisch in

Schizophrenie-, Autismus- und Alzheimer-Patienten beobachtet werden konnten, direkt mit Störungen kognitiver Funktionen einhergehen (Uhlhaas und Singer, 2006). In unserer Studie waren taktil-deprivierte Ratten, die Synchronitäts- oder Kommunikationsdefizite zwischen V1 und S1 aufwiesen, ebenfalls nicht in der Lage crossmodale kognitive Objekterkennungstests zu lösen.

5.5 Mögliche Auswirkungen und Folgestudien

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigten crossmodale Prozessierungseffekte, die die lokale Netzwerkaktivität im primären somatosensorischen Kortex veränderten. Indirekt konnte über die Lidocain-induzierte Blockade der V1-Aktivität, retrogrades Tracing und Kommunikationsanalysen gezeigt werden, dass sowohl subkortikale feedforward-Interaktionen, als auch direkte kortiko-kortikale Verarbeitung an den Effekten beteiligt sind. Für spätere Effekte sind sehr wahrscheinlich zusätzlich rekurrente feedback-Verbindungen aus höheren kortikalen Arealen mitverantwortlich. Um die genauen Netzwerkinteraktionen und essentiellen Knotenpunkte der Prozessierung für verschiedene crossmodale Prozessierungseffekte auszumachen, wären simultane extrazelluläre LFP-Messungen in primären sensorischen Kortizes und thalamischen Gebieten oder Assoziationskortizes, kombiniert mit systematischer pharmakologischer Ausschaltung derselben, sowie gewichtete Konnektivitätsanalysen in verschiedenen Stimulationskonditionen (räumliche oder zeitlich Inkongruenzen, unterschiedliche Stimulusintensitäten) hilfreich.

In unserer Studie verdeutlichten wir die Rolle des Mechanismus der Phasenrückstellung für multisensorische Prozessierung. Weiterführenden Aufschluss über die crossmodale neuronale Initiierung des Mechanismus und dessen Ursprünge könnten Analysen des Feuerverhaltens bestimmter Neuronenpopulationen (Timing zwischen verschiedenen Arealen und zum Stimulus und oszillatorischer Aktivität) und deren synaptische Potentiale beispielsweise durch parallele Einzelzellableitungen oder nach optogenetischer Aktivierung oder Deaktivierung der Neurone geben (Deisseroth, 2011; Iurilli et al., 2012).

Unsere Untersuchungen zeigten ebenfalls, dass neonatale taktile Deprivation die crossmodalen Objekterkennungsfähigkeiten der Ratten reduzierte. Der direkte Zusammenhang zwischen diesen Verhaltenstests und kortikalen crossmodalen Aktivitätsveränderungen bedarf allerdings chronischer elektrophysiologischer Messmethoden kombiniert mit Verhaltensversuchen.

Inkongruenzeffekte, die wir im S1 nach crossmodaler Stimulation finden konnten, könnten auf eine frühe Funktion der primären Kortizes für die crossmodale Kartierung

externaler Koordinaten in ein internes Repräsentationssystem hindeuten. Gerade zwischen dem taktilen und dem visuellen System kann es aufgrund von Stellungswechseln der Extremitäten zu einer Veränderung des relativen räumlichen Bezugs der Systeme kommen, z.B. beim Kreuzen der Arme, so dass topologische Koordinaten rekartiert werden müssen (Yamamoto und Kitazawa, 2001). Bisher wurden diese Kartierungsmechanismen hauptsächlich in Assoziationsarealen untersucht, wie dem PPC (Azañón et al., 2010).

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Spezifizität der crossmodalen Prozessierung. Die Mechanismen des visuell-somatosensorischen Zusammenspiels wurden in dieser Dissertation für taktile Inputs beschrieben, es wäre aber denkbar, dass diese auch bei der nozizeptiven Signalverarbeitung mithelfen (Mancini, 2013). Es wurde gezeigt, dass sowohl erfahrungsabhängiger taktiler, als auch nozizeptiver Input in einer kritischen Periode für die Ausbildung nozizeptiver Reflexe nötig ist (Waldenström et al., 2003), die Systeme also auch in der Entwicklung eng miteinander verbunden sind.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass zukünftige Studien über die multisensorische Signalverarbeitung unseres Gehirns verschiedene Methoden und Untersuchungsstrategien kombinieren und integrieren müssen.

6. Referenzen

Akerman, C.J., Smyth, D., und Thompson, I.D. (2002). Visual experience before eye-opening and the development of the retinogeniculate pathway. Neuron 36, 869–879.

Alais, D., und Burr, D. (2004). The ventriloquist effect results from near-optimal bimodal integration. Current Biology 14, 257–262.

Allen, C.B., Celikel, T., und Feldman, D.E. (2003). Long-term depression induced by sensory deprivation during cortical map plasticity in vivo. Nature Neuroscience 6, 291–299.

Antonini, A., und Stryker, M.P. (1993). Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. The Journal of Neuroscience 13, 3549–3573.

Antunes, M., und Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. Cognitive Processing 13, 93–110.

Arnold, D.H., Tear, M., Schindel, R., und Roseboom, W. (2010). Audio-visual speech cue combination. PloS One 5, e10217.

Azañón, E., Longo, M.R., Soto-Faraco, S., und Haggard, P. (2010). The posterior parietal cortex remaps touch into external space. Current Biology 20, 1304–1309.

Barraclough, N.E., Xiao, D., Baker, C.I., Oram, M.W., und Perrett, D.I. (2005). Integration of visual and auditory information by superior temporal sulcus neurons responsive to the sight of actions. Journal of Cognitive Neuroscience 17, 377–391.

Barth, D.S., Goldberg, N., Brett, B., und Di, S. (1995). The spatiotemporal organization of auditory, visual, and auditory-visual evoked potentials in rat cortex. Brain Research 678, 177–190.

Beer, A.L., Plank, T., und Greenlee, M.W. (2011). Diffusion tensor imaging shows white matter tracts between human auditory and visual cortex. Experimental Brain Research 213, 299–308.

Berardi, N., Pizzorusso, T., und Maffei, L. (2000). Critical periods during sensory development. Current Opinion in Neurobiology 10, 138–145.

Bizley, J.K., Nodal, F.R., Bajo, V.M., Nelken, I., und King, A.J. (2007). Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. Cerebral Cortex 17, 2172–2189.

Botvinick, M., und Cohen, J. (1998). Rubber hands "feel" touch that eyes see. Nature 391, 756.

Brecht, M. (2007). Barrel cortex and whisker-mediated behaviors. Current Opinion in Neurobiology 17, 408–416.

Bremner A.J., Lewkowicz D.J., und Spence C. (2012) Multisensory Development. Oxford University Press

Brockmann, M.D., Pöschel, B., Cichon, N., und Hanganu-Opatz, I.L. (2011). Coupled oscillations mediate directed interactions between prefrontal cortex and hippocampus of the neonatal rat. Neuron 71, 332–347.

Budinger, E., Heil, P., Hess, A., und Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. Neuroscience 143, 1065–1083.

Van der Burg, E., Talsma, D., Olivers, C.N.L., Hickey, C., und Theeuwes, J. (2011). Early multisensory interactions affect the competition among multiple visual objects. NeuroImage 55, 1208–1218.

Busch, N.A., und Herrmann, C.S. (2003). Object-load and feature-load modulate EEG in a short-term memory task. Neuroreport 14, 1721–1724.

Buzsáki G. (2011) Rhythms of the brain. Oxford University Press

Bystron, I., Blakemore, C., und Rakic, P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nature Reviews. Neuroscience 9, 110–122.

Calvert, G. (1997). Activation of Auditory Cortex During Silent Lipreading. Science 276, 593–596.

Campi, K., Bales, K., Grunewald, R., und Krubitzer, L. (2010). Connections of auditory and visual cortex in the prairie vole (Microtus ochrogaster): evidence for multisensory processing in primary sensory areas. Cerebral Cortex 20, 89–108.

Cappe, C., und Barone, P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. European Journal of Neuroscience 22, 2886–2902.

Cappe, C., Rouiller, E.M., und Barone, P. (2009). Multisensory anatomical pathways. Hearing Research 258, 28–36.

Cappe, C., Thut, G., Romei, V., und Murray, M.M. (2010). Auditory-visual multisensory interactions in humans: timing, topography, directionality, and sources. The Journal of Neuroscience 30, 12572–12580.

Carriere, B.N., Royal, D.W., Perrault, T.J., Morrison, S.P., Vaughan, J.W., Stein, B.E., und Wallace, M.T. (2007). Visual deprivation alters the development of cortical multisensory integration. Journal of Neurophysiology 98, 2858–2867.

Civillico, E.F., und Contreras, D. (2012). Spatiotemporal properties of sensory responses in vivo are strongly dependent on network context. Frontiers in Systems Neuroscience 6, 25.

Classen, J., Gerloff, C., Honda, M., und Hallett, M. (1998). Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. Journal of Neurophysiology 79, 1567–1573.

Clavagnier, S., Falchier, A., und Kennedy, H. (2004). Long-distance feedback projections to area V1: implications for multisensory integration, spatial awareness, and visual consciousness. Cognitive, affective, & behavioral neuroscience 4, 117–126.

Clement, E., Richard, A., Thwaites, M., Ailon, J., Peters, S., und Dickson, C.T. (2008). Cyclic and sleep-like spontaneous alternations of brain state under urethane anaesthesia. PloS One 3, e2004.

Cui, J., Xu, L., Bressler, S.L., Ding, M., und Liang, H. (2008). BSMART: a Matlab/C toolbox for analysis of multichannel neural time series. Neural Networks 21, 1094–1104.

Deisseroth, K. (2011). Optogenetics. Nature Methods 8, 26–29.

Diamond, M.E., Von Heimendahl, M., Knutsen, P.M., Kleinfeld, D., und Ahissar, E. (2008). “Where” and “what” in the whisker sensorimotor system. Nature Reviews. Neuroscience 9, 601–612.

Discenza, C.B., und Reinagel, P. (2012). Dorsal lateral geniculate substructure in the long-evans rat: a cholera toxin B subunit study. Frontiers in Neuroanatomy 6, 40.

Donner, T.H., und Siegel, M. (2011). A framework for local cortical oscillation patterns. Trends in Cognitive Sciences 15, 191–199.

Driver, J., und Noesselt, T. (2008). Multisensory interplay reveals crossmodal influences on "sensory-specific"brain regions, neural responses, and judgments. Neuron 57, 11–23.

Driver, J., und Spence, C. (2000). Multisensory perception: beyond modularity and convergence. Current Biology 10, R731–5.

Ebara, S., Kumamoto, K., Matsuura, T., Mazurkiewicz, J.E., und Rice, F.L. (2002). Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle-sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. The Journal of Comparative Neurology 449, 103–119.

Ehrsson, H.H., Spence, C., und Passingham, R.E. (2004). That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. Science 305, 875–877.

Van Eijk, R.L.J., Kohlrausch, A., Juola, J.F., und Van de Par, S. (2008). Audiovisual synchrony and temporal order judgments: effects of experimental method and stimulus type. Perception & Psychophysics 70, 955–968.

Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., und Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. The Journal of Neuroscience 22, 5749–5759.

Feldman, D.E. DE, und Brecht, M. (2005). Map plasticity in somatosensory cortex. Science 310, 810–815.

Fleming, M.D., Benca, R.M., und Behan, M. (2006). Retinal projections to the subcortical visual system in congenic albino and pigmented rats. Neuroscience 143, 895–904.

Fox, K., und Wong, R.O.L. (2005). A comparison of experience-dependent plasticity in the visual and somatosensory systems. Neuron 48, 465–477.

Foxe, J.J., Morocz, I. a, Murray, M.M., Higgins, B. a, Javitt, D.C., und Schroeder, C.E. (2000). Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. Brain Research. Cognitive Brain Research 10, 77–83.

Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. Annual Review of Neuroscience 32, 209–224.

Fries, P., Neuenschwander, S., Engel, a K., Goebel, R., und Singer, W. (2001). Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. Nature Neuroscience 4, 194–200.

Frostig, R.D., Xiong, Y., Chen-Bee, C.H., Kvasnák, E., und Stehberg, J. (2008). Large-scale organization of rat sensorimotor cortex based on a motif of large activation spreads. The Journal of Neuroscience 28, 13274–13284.

Fu, K.-M.G., Johnston, T. a, Shah, A.S., Arnold, L., Smiley, J., Hackett, T. a, Garraghty, P.E., und Schroeder, C.E. (2003). Auditory cortical neurons respond to somatosensory stimulation. The Journal of Neuroscience 23, 7510–7515.

Fujisaki, W., Shimojo, S., Kashino, M., und Nishida, S. (2004). Recalibration of audiovisual simultaneity. Nature Neuroscience 7, 773–778.

Genç, E., Bergmann, J., Tong, F., Blake, R., Singer, W., und Kohler, A. (2011). Callosal connections of primary visual cortex predict the spatial spreading of binocular rivalry across the visual hemifields. Frontiers in Human Neuroscience 5, 161.

Gentile, G., Petkova, V.I., und Ehrsson, H.H. (2011). Integration of visual and tactile signals from the hand in the human brain: an FMRI study. Journal of Neurophysiology 105, 910–922.

Ghazanfar, A.A. a, und Schroeder, C.C.E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? Trends in Cognitive Sciences 10, 278–285.

Giard, M.H., und Peronnet, F. (1999). Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. Journal of Cognitive Neuroscience 11, 473–490.

Gias, C., Hewson-Stoate, N., Jones, M., Johnston, D., Mayhew, J.E., und Coffey, P.J. (2005). Retinotopy within rat primary visual cortex using optical imaging. NeuroImage 24, 200–206.

Gibson, J. (1933). Adaptation, after-effect and contrast in the perception of curved lines. Journal of Experimental Psychology XVI, 341–360.

Gillmeister, H., und Eimer, M. (2007). Tactile enhancement of auditory detection and perceived loudness. Brain Research 1160, 58–68.

Gleiss, S., und Kayser, C. (2012). Audio-visual detection benefits in the rat. PloS One 7, e45677.

Goodale, M. a, und Milner, a D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. Trends in Neurosciences 15, 20–25.

Goodman, C.S., und Shatz, C.J. (1993). Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. Cell 72 Suppl, 77–98.

Granger, C. (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. Econometrica: Journal of the Econometric Society 37, 424–438.

Gray, C.M., König, P., Engel, A.K., und Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. Nature 338, 334–337.

Grubb, M.S., und Thompson, I.D. (2004). The influence of early experience on the development of sensory systems. Current Opinion in Neurobiology 14, 503–512.

Hanganu, I.L., Ben-Ari, Y., und Khazipov, R. (2006). Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. The Journal of Neuroscience 26, 6728–6736.

Hanganu-Opatz, I.L. (2010). Between molecules and experience: role of early patterns of coordinated activity for the development of cortical maps and sensory abilities. Brain Research Reviews 64, 160–176.

Harrington, L.K., und Peck, C.K. (1998). Spatial disparity affects visual-auditory interactions in human sensorimotor processing. Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung 122, 247–252.

Von Heimendahl, M., Itskov, P.M., Arabzadeh, E., und Diamond, M.E. (2007). Neuronal activity in rat barrel cortex underlying texture discrimination. PLoS Biology 5, e305.

Herkenham, M. (1980). Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. Science 207, 532–535.

Horton, J.C., und Hoyt, W.F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. Archives of Ophthalmology 109, 816–824.

Hubel, D.H., und Wiesel, T.N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. The Journal of Physiology 160, 106–154.

Hubel, D.H., und Wiesel, T.N. (1963). Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. Journal of Neurophysiology 26, 994–1002.

Hume, D. (1748) An Enquiry Concerning Human Understanding.

Huppelsberg J., und Walter K. (2003), Kurzlehrbuch Physiologie. Thieme Verlag

Inan, M., und Crair, M.C. (2007). Development of cortical maps: perspectives from the barrel cortex. The Neuroscientist : a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry 13, 49–61.

Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., Tucci, V., Benfenati, F., und Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. Neuron 73, 814–828.

Jackson, C. (1953). Visual factors in auditory localization. Quarterly Journal of Experimental Psychology 37–41.

Jacobs, G.H., Fenwick, J., und Williams, G. (2001). Cone-based vision of rats for ultraviolet and visible lights. The Journal of Experimental Biology 204, 2439–2446.

Janiesch, P.C., Krüger, H.-S., Pöschel, B., und Hanganu-Opatz, I.L. (2011). Cholinergic control in developing prefrontal-hippocampal networks. The Journal of Neuroscience 31, 17955–17970.

Jiang, W., Wallace, M.T., Jiang, H., Vaughan, J.W., und Stein, B.E. (2001). Two cortical areas mediate multisensory integration in superior colliculus neurons. Journal of Neurophysiology 85, 506–522.

Jitsuki, S., Takemoto, K., Kawasaki, T., Tada, H., Takahashi, A., Becamel, C., Sano, A., Yuzaki, M., Zukin, R.S., Ziff, E.B., Kessels, H., und Takahashi, T. (2011). Serotonin mediates cross-modal reorganization of cortical circuits. Neuron 69, 780–792.

Kaneko, A. (1979). Physiology of the retina. Annual Review of Neuroscience 2, 169–191.

Kayser, C., und Logothetis, N.K. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information? Brain Structure & Function 212, 121–132.

Kayser, C., Petkov, C.I., und Logothetis, N.K. (2008). Visual modulation of neurons in auditory cortex. Cerebral Cortex 18, 1560–1574.

Kennett, S., Taylor-Clarke, M., und Haggard, P. (2001). Noninformative vision improves the spatial resolution of touch in humans. Current Biology 11, 1188–1191.

Khazipov, R., und Luhmann, H.J. (2006). Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. Trends in Neurosciences 29, 414–418.

Kitada, R., Hashimoto, T., Kochiyama, T., Kito, T., Okada, T., Matsumura, M., Lederman, S.J., und Sadato, N. (2005). Tactile estimation of the roughness of gratings yields a graded response in the human brain: an fMRI study. NeuroImage 25, 90–100.

Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain Research. Brain Research Reviews 29, 169–195.

Klinge, C., Eippert, F., Röder, B., und Büchel, C. (2010). Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. The Journal of Neuroscience 30, 12798–12805.

Knudsen, E.I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. Journal of Cognitive Neuroscience 16, 1412–1425.

Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., und Ono, T. (2005). Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains. Nature Neuroscience 8, 1203–1209.

Krüger, H.-S., Brockmann, M.D., Salamon, J., Ittrich, H., und Hanganu-Opatz, I.L. (2012). Neonatal hippocampal lesion alters the functional maturation of the prefrontal cortex and the early cognitive development in pre-juvenile rats. Neurobiology of Learning and Memory 97, 470–481.

Lakatos, P., Chen, C.C.-M., O'Connell, M.M.N., Mills, A., und Schroeder, C.E. (2007). Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. Neuron 53, 279–292.

Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A.D., Ulbert, I., und Schroeder, C.E. (2008). Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. Science 320, 110–113.

Lee, L.-J., Chen, W.-J., Chuang, Y.-W., und Wang, Y.-C. (2009). Neonatal whisker trimming causes long-lasting changes in structure and function of the somatosensory system. Experimental Neurology 219, 524–532.

Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., und Romo, R. (2010). Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments? Neuron 67, 335–348.

LeVay, S., Wiesel, T.N., und Hubel, D.H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. The Journal of Comparative Neurology 191, 1–51.

Lewkowicz, D.J., und Ghazanfar, A. (2009). The emergence of multisensory systems through perceptual narrowing. Trends in Cognitive Sciences 13, 470–478.

Lewkowicz, D.J., und Hansen-Tift, A.M. (2012). Infants deploy selective attention to the mouth of a talking face when learning speech. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 109, 1431–1436.

Luck S.J. (2005) An Introduction to the Event-Related Potential Technique. MIT Press

Maldjian, J., Gottschalk, A., Patel, R.S., Detre, J., und Alsop, D.C. (1999). The sensory somatotopic map of the human hand demonstrated at 4 Tesla. NeuroImage 10, 55–62.

Mancini, F. (2013). Subcortical and Neocortical Mechanisms of Visual-Somatosensory Interplay. Journal of Neuroscience 33, 12555–12556.

Martin, P.R. (1986). The projection of different retinal ganglion cell classes to the dorsal lateral geniculate nucleus in the hooded rat. Experimental Brain Research 62, 77–88.

McGurk, H., und MacDonald, J. (1976). Hearing lips and seeing voices. Nature 264, 746–748.

Mercier, M.R., Foxe, J.J., Fiebelkorn, I.C., Butler, J.S., Schwartz, T.H., und Molholm, S. (2013). Auditory-driven phase reset in visual cortex: Human electrocorticography reveals mechanisms of early multisensory integration. NeuroImage 79, 19–29.

Meredith, M.A., und Stein, B.E. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. Science 221, 389–391.

Minlebaev, M., Colonnese, M., Tsintsadze, T., Sirota, A., und Khazipov, R. (2011). Early γ oscillations synchronize developing thalamus and cortex. Science 334, 226–229.

Molholm, S., Ritter, W., Murray, M.M., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., und Foxe, J.J. (2002). Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. Brain Research. Cognitive Brain Research 14, 115–128.

Mooney, R., Penn, a a, Gallego, R., und Shatz, C.J. (1996). Thalamic relay of spontaneous retinal activity prior to vision. Neuron 17, 863–874.

Nagy, A., Eördegh, G., Paróczy, Z., Márkus, Z., und Benedek, G. (2006). Multisensory integration in the basal ganglia. The European Journal of Neuroscience 24, 917–924.

Naue, N., Rach, S., Strüber, D., Huster, R.J., Zaehle, T., Körner, U., und Herrmann, C.S. (2011). Auditory event-related response in visual cortex modulates subsequent visual responses in humans. The Journal of Neuroscience 31, 7729–7736.

Nicholson, C., und Freeman, J.A. (1975). Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. Journal of Neurophysiology 38, 356–368.

Noesselt, T., Tyll, S., Boehler, C.N., Budinger, E., Heinze, H.-J., und Driver, J. (2010). Sound-induced enhancement of low-intensity vision: multisensory influences on human sensory-specific cortices and thalamic bodies relate to perceptual enhancement of visual detection sensitivity. The Journal of Neuroscience 30, 13609–13623.

Paperna, T., und Malach, R. (1991). Patterns of sensory intermodality relationships in the cerebral cortex of the rat. The Journal of Comparative Neurology 308, 432–456.

Penfield W., und Rasmussen T. (1950) The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function. The Macmillan Comp

Petersen, C.C. (2007). The functional organization of the barrel cortex. Neuron 56, 339–355.

Petersen, C.C., und Sakmann, B. (2000). The excitatory neuronal network of rat layer 4 barrel cortex. The Journal of Neuroscience 20, 7579–7586.

Pouget, A., Deneve, S., und Duhamel, J. (2002). A computational perspective on the neural basis of multisensory spatial representations. Nature Reviews. Neuroscience 3, 741–747.

Prusky, G.T., Harker, K.T., Douglas, R.M., und Whishaw, I.Q. (2002). Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains. Behavioural Brain Research 136, 339–348.

Putzar, L., Hötting, K., Rösler, F., und Röder, B. (2007a). The development of visual feature binding processes after visual deprivation in early infancy. Vision Research 47, 2616–2626.

Putzar, L., Goerendt, I., Lange, K., Rösler, F., und Röder, B. (2007b). Early visual deprivation impairs multisensory interactions in humans. Nature Neuroscience 10, 1243–1245.

Ragert, P., Nierhaus, T., Cohen, L.G., und Villringer, A. (2011). Interhemispheric interactions between the human primary somatosensory cortices. PloS One 6, e16150.

Rauschecker, J.P., Tian, B., Korte, M., und Egert, U. (1992). Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 89, 5063–5067.

Reep, R.L., Chandler, H.C., King, V., und Corwin, J. V (1994). Rat posterior parietal cortex: topography of corticocortical and thalamic connections. Experimental Brain Research 100, 67–84.

Rowland B.A., Perrault T.J., Keniston L.P., Vaughan J.W., und Stein B.E. (2012) Temporal profiles of multisensory integration in the awake cat superior colliculus. SFN Meeting 2012.

Roy, N.C., Bessaih, T., und Contreras, D. (2011). Comprehensive mapping of whisker-evoked responses reveals broad, sharply tuned thalamocortical input to layer 4 of barrel cortex. Journal of Neurophysiology 105, 2421–2437.

Schlack, A., Sterbing-D'Angelo, S.J., Hartung, K., Hoffmann, K.-P., und Bremmer, F. (2005). Multisensory space representations in the macaque ventral intraparietal area. The Journal of Neuroscience 25, 4616–4625.

Schmued, L.C., und Fallon, J.H. (1986). Fluoro-Gold: a new fluorescent retrograde axonal tracer with numerous unique properties. Brain Research 377, 147–154.

Schneider F., und Fink G.R. (2013) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Verlag

Schroeder, C.E., und Foxe, J. (2005). Multisensory contributions to low-level, "unisensory" processing. Current Opinion in Neurobiology 15, 454–458.

Schroeder, C.E., Mehta, a D., und Givre, S.J. (1998). A spatiotemporal profile of visual system activation revealed by current source density analysis in the awake macaque. Cerebral Cortex 8, 575–592.

Senkowski, D., Molholm, S., Gomez-Ramirez, M., und Foxe, J.J. (2006). Oscillatory beta activity predicts response speed during a multisensory audiovisual reaction time task: a high-density electrical mapping study. Cerebral Cortex 16, 1556–1565.

Senkowski, D., Gomez-Ramirez, M., Lakatos, P., Wylie, G.R., Molholm, S., Schroeder, C.E., und Foxe, J.J. (2007). Multisensory processing and oscillatory activity: analyzing non-linear electrophysiological measures in humans and simians. Experimental Brain Research 177, 184–195.

Senkowski, D., Schneider, T.R., Foxe, J.J., und Engel, A.K. (2008). Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing. Trends in Neurosciences 31, 401–409.

Serino, A., Padiglioni, S., Haggard, P., und Làdavas, E. (2009). Seeing the hand boosts feeling on the cheek. Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior 45, 602–609.

Shams, L., Kamitani, Y., und Shimojo, S. (2000). What you see is what you hear. Nature 408, 2000.

Simons, D.J., Durham, D., und Woolsey, T. (1984). Functional organization of mouse and rat SmI barrel cortex following vibrissal damage on different postnatal days. Somatosensory Research 1, 207–245.

Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? Neuron 24, 49–65, 111–125.

Singer, W. (2009). Distributed processing and temporal codes in neuronal networks. Cognitive Neurodynamics 3, 189–196.

Soto, F., Ma, X., Cecil, J.L., Vo, B.Q., Culican, S.M., und Kerschensteiner, D. (2012). Spontaneous activity promotes synapse formation in a cell-type-dependent manner in the developing retina. The Journal of Neuroscience 32, 5426–5439.

Spence, C., und Parise, C. (2010). Prior-entry: a review. Consciousness and Cognition 19, 364–379.

Stein B.E. (2012) The new handbook of multisensory processing. MIT Press

Stein, B.E., Huneycutt, W.S., und Meredith, M.A. (1988). Neurons and behavior: the same rules of multisensory integration apply. Brain Research 448, 355–358.

Stein, B.E., London, N., Wilkinson, L.K., und Price, D.D. (1996). Enhancement of Perceived Visual Intensity by Auditory Stimuli: A Psychophysical Analysis. Journal of Cognitive Neuroscience 8, 497–506.

Stein B.E., und Meredith M.A. (1993) The Merging of the Senses. MIT Press

Stein, B.E., Perrault, T.J., Stanford, T.R., und Rowland, B.A. (2009). Postnatal experiences influence how the brain integrates information from different senses. Frontiers in Integrative Neuroscience 3, 21.

Stein, B.E., und Stanford, T.T.R. (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nature Reviews Neuroscience 9, 255–266.

Sugihara, T., Diltz, M.D., Averbeck, B.B., und Romanski, L.M. (2006). Integration of auditory und visual communication information in the primate ventrolateral prefrontal cortex. The Journal of Neuroscience 26, 11138–11147.

Sugitani, M. (1979). Electrophysiological und sensory properties of the thalamic reticular neurones related to somatic sensation in rats. The Journal of Physiology 290, 79–95.

Tallon-Baudry, C., und Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. Trends in Cognitive Sciences 3, 151–162.

Talsma, D., und Woldorff, M.G. (2005). Selective attention and multisensory integration: multiple phases of effects on the evoked brain activity. Journal of Cognitive Neuroscience 17, 1098–1114.

Tehovnik, E.J., und Sommer, M.A. (1997). Effective spread and timecourse of neural inactivation caused by lidocaine injection in monkey cerebral cortex. Journal of Neuroscience Methods 74, 17–26.

Theyel, B.B., Llano, D. a, und Sherman, S.M. (2010). The corticothalamocortical circuit drives higher-order cortex in the mouse. Nature Neuroscience 13, 84–88.

Thorne, J.D., De Vos, M., Viola, F.C., und Debener, S. (2011). Cross-modal phase reset predicts auditory task performance in humans. The Journal of Neuroscience 31, 3853–3861.

Tyll, S., Budinger, E., und Noesselt, T. (2011). Thalamic influences on multisensory integration. Communicative & Integrative Biology 4, 378–381.

Uhlhaas, P., und Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. Neuron 52, 155–168.

Vasconcelos, N., Pantoja, J., Belchior, H., Caixeta, F.V., Faber, J., Freire, M.A.M., Cota, V.R., Anibal de Macedo, E., Laplagne, D.A., Gomes, H.M., und Ribeiro, S. (2011). Cross-modal responses in the primary visual cortex encode complex objects and correlate with tactile discrimination. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 108, 15408–15413.

Waldenström, A., Thelin, J., Thimansson, E., Levinsson, A., und Schouenborg, J. (2003). Developmental learning in a pain-related system: evidence for a cross-modality mechanism. The Journal of Neuroscience 23, 7719–7725.

Wallace, M.T., und Stein, B.E. (1997). Development of multisensory neurons and multisensory integration in cat superior colliculus. The Journal of Neuroscience 17, 2429–2444.

Wallace, M.T., und Stein, B.E. (2001). Sensory and multisensory responses in the newborn monkey superior colliculus. The Journal of Neuroscience 21, 8886–8894.

Wallace, M.T., und Stein, B.E. (2007). Early experience determines how the senses will interact. Journal of Neurophysiology 97, 921–926.

Wallace, M.T., Perrault, T.J.T., Hairston, W.D., und Stein, B.E. (2004a). Visual experience is necessary for the development of multisensory integration. The Journal of Neuroscience 24, 9580–9584.

Wallace, M.T., Ramachandran, R., und Stein, B.E. (2004b). A revised view of sensory cortical parcellation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101, 2167–2172.

Wallace, M.T., Carriere, B.N., Perrault, T.J., Vaughan, J.W., und Stein, B.E. (2006). The development of cortical multisensory integration. The Journal of Neuroscience 26, 11844–11849.

Weidman, T.A.T., und Kuwabara, T. (1968). Postnatal Development of the Rat Retina: An Electron Microscopic Study. Archives of Ophthalmology 79, 470–484.

Welch, R.B., DuttonHurt, L.D., und Warren, D.H. (1986). Contributions of audition and vision to temporal rate perception. Perception & Psychophysics 39, 294–300.

Wepsic, J.G. (1966). Multimodal sensory activation of cells in the magnocellular medial geniculate nucleus. Experimental Neurology 15, 299–318.

Wiesel, T.N., und Hubel, D.H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. Journal of Neurophysiology 26, 1003–1017.

Winters, B.D., und Reid, J.M. (2010). A distributed cortical representation underlies crossmodal object recognition in rats. The Journal of Neuroscience 30, 6253–6261.

Wise, S.P., und Jones, E.G. (1978). Developmental studies of thalamocortical and commissural connections in the rat somatic sensory cortex. The Journal of Comparative Neurology 178, 187–208.

Woolsey, T.A., und Van der Loos, H. (1970). The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Research 17, 205–242.

Yamamoto, S., und Kitazawa, S. (2001). Sensation at the tips of invisible tools. Nature Neuroscience 979–980.

Abstract

Real-world perception of environment and optimal behavior relies on integration of information from multiple senses. The classical idea of a hierarchical sensory organization is challenged by recent evidence from human, primate and rodent work showing that multisensory processing is already taking place in putatively unisensory neocortical regions like the primary cortices. However, the neural mechanisms and processing networks underlying multisensory interactions are still poorly understood.

In the first part of the dissertation we demonstrate the critical role of evoked, induced and spontaneous network oscillations and direct cortico-cortical connectivity between primary sensory cortices in visual-somatosensory interactions. Extracellular local field potential recordings from all layers of the barrel field in Brown Norway rats *in vivo* showed that bimodal stimulation (simultaneous light flash and whisker deflection) augmented the tactile-evoked response and changed the power of induced network oscillations via resetting the phase of ongoing oscillations. Bimodal stimulation also increased the synchrony and strengthened the communication between primary visual (V1) and somatosensory (S1) cortex. Anatomical tracing revealed sparse direct connectivity between these regions. Pharmacological silencing of V1 diminished but did not abolish cross-modal effects on S1 oscillatory activity, while leaving the early enhancement of the evoked response unaffected. Thus, visual stimuli seem to impact tactile processing by modulating network oscillations in S1 via cortico-cortical projections and subcortical feed-forward interactions.

Similar to unisensory development maturation of multisensory neurons in convergence regions, like the superior colliculus, and maturation of cross-modal abilities are dependent on sensory input during critical periods. However, the mechanisms, critical periods and experience-dependent activity underlying the development of cross-modal effects in primary sensory cortices remain largely unknown.

To elucidate this issue, we focused in the second part of the dissertation on the convergence of visual and tactile information in the S1 and V1 of Brown Norway rats at two developmental stages: (i) before active multisensory exploration and (ii) adult stage after neonatal tactile deprivation. Despite the lack of visual or multisensory experience, pre-juvenile rats showed an adult phenotype for augmentation of tactile-evoked response, power change of induced network oscillations and phase-reset of ongoing oscillations due to bimodal stimulation. On the other hand, neonatal tactile deprivation abolished the early cross-modal effects on evoked activity, changed the profile of induced power modulation

via shifting the phase-reset of spontaneous activity to lower frequencies and disturbed the cortico-cortical anatomical connectivity and functional communication in the adult rat. Tactile deprived animals also lost their ability to perform cross-modal object recognition tasks. Thus, tactile, but not minimal cross-modal or visual experience is mandatory for the development of multisensory processing in the S1.

Publikationen

Teile der Studien dieser Dissertation wurden zuvor veröffentlicht:

Sieben, K., und Hanganu-Opatz, I.L. (2012). Crossmodal stimulation influences communication in visual-somatosensory cortical networks of the Brown Norway rat. Seeing and Perceiving 25, 92. DOI: 10.1163/187847612X647117

Sieben, K., Röder, B., und Hanganu-Opatz, I.L. (2013a). Oscillatory entrainment of primary somatosensory cortex encodes visual control of tactile processing. The Journal of Neuroscience 33, 5736–5749. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4432-12.2013

Sieben, K., Hartung, H., Wolff, A., und Hanganu-Opatz, I.L. (2013b). The melody of the immature brain. e-Neuroforum 4, 11–17. DOI: 10.1007/s13295-013-0037-1

Sieben, K., Röder, B., und Hanganu-Opatz, I.L. (2013c). The development of cross-modal processing in the primary somatosensory cortex of the rat. Multisensory Research 26, 204. DOI: 10.1163/22134808-000S0152

Danksagung

Mein Dank geht an diejenigen, die mich in den großen und kleinen Dingen des Forschungsalltags unterstütz haben und mir somit diese Dissertation ermöglichten. Insbesondere möchte ich danken:

Meiner Betreuerin während der Doktorarbeit, Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz, die mir beibrachte, was Wissenschaft ausmacht, wie man wissenschaftliche Forschung umsetzt und seine Ziele erreicht. Vielen Dank für die Unterstützung, die kreative Freiheit im Labor und die Möglichkeit diese Dissertation zu verwirklichen.

Meiner Co-Betreuerin, Prof. Dr. Brigitte Röder, die mich mit viel Begeisterung in die Welt und die Community der Multisensorik einführte. Danke für die vielen Ideen, die konstruktiven Diskussionen und die Integration in die Gruppe.

Meinem Dissertationsgutachter, Prof. Dr. Christian Lohr, der sich die Zeit genommen hat mein Projekt zu begutachten. Vielen Dank für die Hilfe bei der Überwindung einiger Hindernisse, die auf dem Weg meiner Promotion aufgetaucht sind.

Meinem Kollegen, Achim Dahlmann, der mir in unendlicher Geduld bei den histologischen Untersuchungen zur Seite stand. Danke für die Unterstützung, auch in organisatorischen, philosophischen, musikalischen und gärtnerischen Fragen.

Meinen Kollegen aus der technischen Werkstatt, Fritz Kutschera und Torsten Renz, die mir beim Erfinden und Aufbauen der Versuchsapparatur große Hilfe leisteten. Vielen Dank für die Genialität, Geduld und Verlässlichkeit.

Dem Fachbereich Biologie, der mich in der finalen Umsetzung unterstützte.

Vielen Dank auch meinen zahlreichen Arbeitsgruppenkollegen, Jenny Backhaus, Sebastian Bitzenhofer, Dr. Marco Brockmann, Nicole Cichon, Dörte Clausen, Nina Domnick, Dr. Vito de Feo, Renate Erb, Dr. Henrike Hartung, Christoph Janiesch, Hanna-Sophie Krüger, Maja Kukovic, Sandra Maaß, Anette Marquardt, Dr. Beatrice Pöschel, Stephanie

Riemann, Kai Siebert, Martin Westerberg, Florian Winterhoff und Dr. Amy Wolff, die mir in unzähligen Situationen zur Seite standen.

Und natürlich all meinen Freunden und meiner Familie, die mir auch in anstrengenden und belastenden Zeiten den Rücken frei hielten, mich ständig motivierten und unterstützten. Vielen Dank euch allen! Rock on!

Das Projekt wurde durch die Exzellenzinitiative der Stadt Hamburg fianziert (‘neurodapt!’).

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

Unterschrift: _____

Kay Sieben