

تأثیر تخریب ناشی از اسید ایبوتونیک هسته ماینرت بر خصوصیات پاسخی نورونهای قشر بارل موشهای صحرایی

فاطمه گشادرو *M.Sc.، حسین استکی *M.D., Ph.D.

✉ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

* دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه فیزیولوژی

✉ آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۱۸۱-۱۹۸۳۵، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی

چکیده

دریافت مقاله: ۸۲/۱۲/۱۸، پذیرش مقاله: ۸۳/۲/۱۹

✉ **هدف:** بررسی تأثیر تخریب ناشی از اسید ایبوتونیک هسته ماینرت (NBM (Nucleus Basalis of Meynert روی خصوصیات زمانی جمع بندی پاسخهای برانگیخته شده توسط جابه‌جایی چند سیل و میدان دریافتی نورونهای قشر بارل موش

✉ **مواد و روشها:** موشهای صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۵۰ گرم در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه از حیوانات هسته ماینرت (NBM) توسط تزریق دو طرفه اسید ایبوتونیک (IBO) که در بافر فسفات سالین حل شده بود (۵ میکروگرم در ۵ میکرولیتر) تخریب گردید. گروه دوم فقط بافر فسفات سالین (PBS، pH=۷/۴) دریافت کردند. از ثبت خارج سلولی تک واحدی و جابه‌جایی کنترل شده سیلها برای مقایسه خصوصیات پاسخی نورونهای قشر بارل استفاده شد. سیبل‌های اصلی و مجاور آن به تنهایی و به طور ترکیبی با الگوهای زمانی مختلف صفر، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌ثانیه سیبل مجاور قبل از سیبل اصلی حرکت داده شدند تا خصوصیات جمع بندی زمانی پاسخها و همچنین میدان دریافتی تحریکی مهاري آنها مورد ارزیابی قرار گیرد.

✉ **یافته‌ها:** تخریب NBM توسط اسید ایبوتونیک، بزرگی پاسخ نورونها به جابه‌جایی سیبل اصلی را به طور معنی داری کاهش می‌دهد، اما اثری روی زمان شروع پاسخدهی (Latency) ندارد. تخریب NBM، مهار وابسته به زمان در میزان پاسخ نورونها به تحریک اصلی بعد از تحریک سیبل مجاور را نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد. همچنین میدان دریافتی تحریکی به وسیله تخریب NBM افزایش می‌یابد و میدان دریافتی مهاري تشدید می‌گردد.

✉ **نتیجه‌گیری:** این نتایج نشان می‌دهد که آورانه‌های NBM به قشر بارل در شکل دهی پاسخ نورونها و میدانهای دریافتی آنها مؤثر بوده به طوری که حذف NBM موجب تغییر بزرگی پاسخ نورونها، تغییر میدان دریافتی و همچنین تغییر مهار ایجاد شده بوسیله جابه‌جایی سیبل مجاور روی پاسخ نورونها به سیبل اصلی می‌گردد.

کلواژگان: قشر بارل، هسته ماینرت (NBM)، جمع‌بندی پاسخها، میدان دریافتی

مقدمه

از اثرات NBM روی قشر با واسطه این ساختمانها صورت گیرد (۱۱). نکته قابل توجه دیگر آن است که فقط ۳۰ درصد نورونهای NBM، کولینرژیک هستند (۱۲). مطالعات اخیر نشان داده است که نورونهای گابارژیک (۳۵-۳۰ درصد) و نورونهای دیگری که احتمالاً محتوی پپتیدها و با گلوامات هستند در NBM وجود دارند که این نورونها نیز فیبرهای خود را به قشر مغزی فرستاده و روی تحریک پذیری آن تاثیر می گذارند (۱۳)، لذا تحریک فارماکولوژیک و موضعی قشر مغز با استیل کولین تنها می تواند بخشی از اثرات با میانجیگری NBM را بازسازی کند در حالی که تحریک الکتریکی NBM و یا تخریب آن، الگوهای آزمایشی بهتری هستند که می توانند نقش این هسته را به طور کامل تر مورد ارزیابی قرار دهند. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تخریب ناشی از اسید ایبوتونیک هسته ماینرت روی خصوصیات زمانی جمع بندی پاسخهای برانگیخته شده توسط جایجایی چند سبیل و میدان دریافتی نورونهای قشر بارل موش صحرايي است.

مواد و روشها

* حیوانات

در این آزمایشها از ۱۴ موش صحرايي نر نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رژیم غذایی آب و دان فشرده بدون محدودیت و در درجه حرارت ۱۸ تا ۲۶ سانتی گراد، استفاده گردید. دو هفته قبل از ثبت الکتروفیزیولوژیک، حیوانات به طور تصادفی انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه اسید ایبوتونیک را به طور دو طرفه در NBM دریافت می کردند. گروه دیگر Sham-Operated بودند که فقط حلال دارو را دریافت می کردند.

* جراحی

استدا حیوانات با تزریق داخل صفاقي مخلوط کتامین (۱۰۰ mg/kg) و گریلازین (۴ mg/kg) بیهوش می شدند. سپس موهای سر تراشیده و در دستگاه استریوتاکس قرار می گرفتند. آن گاه با توجه به مختصات NBM در اطلس پاکسینوز و واتسون (۱۴) (۱/۳ - AP: -۱۴) از برگما، $\pm 2/6$ ؛ L از خط میانی، $-7/6$ ؛ P از سطح جمجمه] سوراخی با مه برقی ایجاد می کردند.

از سرنگ هاملتون ۵ میکرولیتری برای تزریق استفاده گردید. سرنگ هاملتون از طریق یک لوله رابط پلی اتیلنی به سوزن شماره ۲۷ متصل می شد. اسید ایبوتونیک (IBO) به میزان ۵ میکروگرم در ۵ میکرولیتر سالین بافر فسفات (PBS) (pH=۷/۴) حل می شود و با سرعت ۱ میکرولیتر در دقیقه به هر دو نیمکره تزریق می گردید. ۵ دقیقه بعد از اتمام تزریق، سوزن از بافت مغزی بیرون آورده می شد. گروه Sham-Operated به جای اسید ایبوتونیک فقط PBS به میزان ۵ میکرولیتر در NBM دریافت می کرد. بعد از تزریق پوست سر حیوان بخیه و حیوان به قفس تمیز منتقل می گردید تا مورد آزمایش ثبت

سیسم حسی پیکری جوندگان (از جمله موش صحرايي) از نظم و آرایش سبیلهای روی صورت برای پردازش اطلاعات تماسی دقیق استفاده می کند. موشها با حرکت دادن سرتاسری (sweep کردن) و ریتمیک سبیلها به سمت جلو و عقب که به آن Whisking می گویند، اشیاء و محل آنها را در محیط تشخیص می دهند (۱). به همین دلیل در زمان رفتارهای جستجوگرانه، موشها برای تشخیص ویژگیهای تماسی یک شیء سبیلهایشان را فعالانه حرکت می دهند. مطالعات سایکوفیزیکی روی موشهای آموزش دیده نشان داده است که این حیوانات می توانند تنها با استفاده از سبیلهایشان تفاوت های کوچک در بافت اشیاء را تشخیص دهند، که این کار در انسانها و پریمانتها با استفاده از نوک انگشتان صورت می گیرد (۲). بررسیهای آناتومیک و فیزیولوژیک نشان داده است که قسمتی از سیسم عصبی مرکزی که اختصاصاً اطلاعات حسی تماسی سبیلها را پردازش می کند محتوی مجموعه های نورونی در لایه IV قشر است که به آنها بارل (Barrel) گفته می شود. هر بارل با یک سبیل روی صورت طرف مقابل بدن ارتباط یک به یک دارد (۳).

بارلها، اطلاعات آوران محیطی را که از طریق تالاموس می آید، تغییر شکل داده و برای جمع بندی و پردازش بیشتر در سایر لایه های ستون قشری توزیع می کنند (۴). پردازش اطلاعات حسی یکی از اعمال مهم قشر حسی اولیه است که در طی آن اطلاعات تماسی که از طریق جابه جایی سبیلها با الگوهای مختلف زمانی و مکانی به دست می آید با هم جمع بندی می شوند. وقتی سبیلها در ترکیب با هم جابجا می شوند بیشترین اثر مشاهده شده کاهش وابسته به زمان در تخلیه (دیس شارژ) نورونهای قشر حسی اولیه به جابه جایی سبیل دوم و سوم است. این نشان می دهد که اطلاعات چند سبیل در قشر با هم جمع بندی می شود در حالی که این جمع بندی در سطح تری ژمینال مشاهده نمی گردد (۵، ۶). بارلها علاوه بر آورانهای تالاموسی، اعصاب کاتکولامینرژیک، سروتونرژیک و کولینرژیک را نیز دریافت می کنند. که نقش این اعصاب تاکنون ناشناخته باقی مانده است (۷). آزاد شدن Ach در قشر به وسیله نورونهای کولینرژیک خود قشر (۲۰ درصد) و با نورونهای کولینرژیک NBM (۸۰ درصد) صورت می گیرد (۸، ۹). NBM به نواحی از قاعده مغز جلویی (BF) گفته می شود که در طول حاشیه طرفی و قدامی کپسول داخلی و در طول حاشیه میانی گلوبوس پالیدوس قرار گرفته است. تحریک الکتریکی NBM منجر به آزاد شدن Ach در نواحی مختلف قشر می شود (۱۰). طی ۲۰ سال گذشته تحقیقات متعددی پیرامون تاثیر استیل کولین در عملکرد قشر مغز انجام گرفته است که در بیشتر این تحقیقات اثر مستقیم Ach روی قشر مطالعه شده است. از آنجایی که Ach آیونتوفورز شده می تواند گیرنده های کولینرژیک که در vivo توسط نورونهای کولینرژیک خود قشر (و نه نورونهای کولینرژیک NBM) فعال می شوند را تحریک کند لذا اثر مستقیم Ach نمی تواند NBM را به طور دقیق بررسی کند. از طرف دیگر نورونهای NBM فیبرهای خود را غیر از قشر به محلهای دیگری (تالاموس و ساختمانهای زیر قشری) می فرستند که ممکن است بخشی

لوله شیشه‌ای نازکی به مرکز بلندگو چسبانده شد، ولتاژی از طریق بورد BCS 102 (ساخت داخل) به بلندگوها اعمال می‌شد تا جابه‌جایی به میزان ۷۰۰ میکرومتر، با سرعت ۱۰۰ میلی‌متر بر ثانیه و مدت ۲۰۰ میلی‌ثانیه در نوک لوله شیشه‌ای ایجاد کند. (لازم به تذکر است که میزان جابه‌جایی لوله شیشه‌ای توسط لام مدرج و زیر میکروسکوپ تنظیم می‌گردید). جهت جابه‌جایی از بالا به پایین بود. سیلی که به محرک مکانیکی پیشترین پاسخ را با کمترین تاخیر می‌داد به عنوان سیل اصلی (PW) و سیلی که در همان ردیف و عقب‌تر قرار داشت به عنوان سیل مجاور (AW) در نظر گرفته می‌شد. سیلها به طول ۱۵ میلی‌متر کوتاه شده و ۱۰ میلی‌متر آنها در داخل لوله شیشه‌ای گذاشته می‌شد. پس از جدا کردن یک نورو از قشر بارل، سیل اصلی و مجاور آن درون لوله شیشه‌ای متصل به بلندگوها قرار می‌گرفتند. هر پروتکل ثبت از هشت نوع تحریک مختلف تشکیل می‌شد (۶) که هر کدام به طور تصادفی و ۴۰ مرتبه با فرکانس یک هرتز انجام می‌گرفت و پاسخهای به دست آمده در فایل‌های جداگانه ذخیره می‌شدند. انواع تحریکات مکانیکی (۶) عبارت بودند از:

- ۱) تحریک سیل اصلی به تنهایی
- ۲) تحریک سیل مجاور به تنهایی
- ۳) تحریک سیل اصلی و مجاور همزمان
- ۴) تحریک سیل مجاور ۱۰ میلی‌ثانیه قبل از سیل اصلی
- ۵) تحریک سیل مجاور ۲۰ میلی‌ثانیه قبل از سیل اصلی
- ۶) تحریک سیل مجاور ۳۰ میلی‌ثانیه قبل از سیل اصلی
- ۷) تحریک سیل مجاور ۵۰ میلی‌ثانیه قبل از سیل اصلی
- ۸) تحریک سیل مجاور ۱۰۰ میلی‌ثانیه قبل از سیل اصلی

* آنالیز داده‌ها

از هیستوگرامهای زمانی پس از تحریک (PSTH)^۱ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. زمانی بعد از تحریک (با اندازه bin برابر ۱ میلی‌ثانیه) که میزان پاسخ از میانگین فعالیت خودبخودی به اندازه دو انحراف معیار^۲ بزرگتر بود به عنوان زمان شروع پاسخ در نظر گرفته شد (تأخیر پاسخ^۳). بزرگی پاسخ^۴ با شمارش تعداد اسپیکها به ازاء هر تحریک در مدت ۱۰ میلی‌ثانیه اول پس از شروع پاسخ مورد محاسبه قرار گرفت. از آنجا که شروع و انتهای جابه‌جایی سیلها دو پاسخ ایجاد می‌کرد، پاسخ اول پاسخ ON و پاسخ بعدی پاسخ OFF در نظر گرفته شد. فعالیت خودبخودی در مدت ۱۰۰ میلی‌ثانیه قبل از پاسخ ON اندازه‌گیری می‌شود.

برای ارزیابی کیفی پاسخهایی که بوسیله ترکیب تحریک سیلها ایجاد می‌شود از معیار تسهیل^۵ (FI) استفاده می‌شود. FI به صورت Room/Rsum محاسبه می‌گردد. Rcom حداکثر پاسخی است که

* ثبت تک واحدی خارج سلولی

دو هفته پس از جراحی، که اسید ایپوتونیک تاثیر خود را اعمال کرد و حیوانات بهبود یافتند (۱۵) ثبت خارج سلولی انجام می‌شد. در روز آزمایش ابتدا حیوان با تزریق داروی یورتان (۱/۵۹/kg) بیهوش شده و داخل دستگاه استریوتاگس قرار می‌گرفت. برای دسترسی به قشر بارل استخوان جمجمه روی کورتکس PMBSF^۱ نیکره راست (۴-۱ میلی‌متر عقب برگما و ۷-۴ میلی‌متر سمت راست خط میانی) با دقت برداشته می‌شد تا سخت شامه در معرض دید قرار بگیرد. درجه حرارت بدن حیوان در تمام مدت آزمایش به وسیله دستگاه تنظیم‌کننده حرارت و پروبی که در رکتوم حیوان قرار داشت در حد ۳۷-۳۷/۵ درجه سانتی‌گراد ثابت می‌ماند. در صورت سبک شدن بیهوشی، ده درصد غلظت اولیه ماده بیهوشی تزریق می‌شد. از میکروالکتروود شیشه‌ای با نوک ۲-۵ میکرون که با NaCl ۳ مولار پر شده بود برای ثبت از نوروهای قشر بارل استفاده شد. الکتروود دیگر به پوست سر متصل می‌گردید. برای جابه‌جایی میکروالکتروود شیشه‌ای در قشر از میکرومتری که به دستگاه استریوتاگس متصل بود، با دقت یک میکرون و با زاویه ۲۰-۱۵ درجه نسبت به سطح قشر عمود شده بود استفاده می‌شد. الکتروود در مرکز بارل قرار می‌گرفت و به آهستگی پایین برده می‌شد بعد از ظاهر شدن فعالیت چند واحدی (Multiunit) روی اسپلوسکوپ با حرکت دادن سیلهای طرف مقابل ثبت، سیل اصلی که موجب حداکثر تحریک می‌گردد مشخص می‌گردید. پتانسیل و جریانات الکتریکی برداشت شده توسط میکروالکتروود، پس از تقویت (ده هزار بار) و پالایش (۱۰ kHz - ۳۰۰ Hz) به وسیله آمپلی‌فایر (WPI, DAM80) به ورودی دستگاه موج بیز (WPI, Window Discriminator) و به طور همزمان به دستگاه مدار تأخیری (ساخت داخل) منتقل می‌گردید. خروجی دستگاه مدار تأخیری، سیگنالهای ورودی را با تأخیر به اسپلوسکوپ حافظه‌دار (LG, OS-3040D) منتقل می‌کرد. خروجی Multiplex شده موج بیز برای کنترل و تنظیم سطوح بالایی و پایینی پنجره (Window) و نیز مشاهده چند واحدی سیگنالها، امواج اصلی را به یکی از کانالهای اسپلوسکوپ دوم ارسال می‌کرد. دستگاه موج بیز به ازاء هر اسپایک ورودی به داخل پنجره، یک موج مربعی تولید می‌کرد که از یک طرف به وسیله دستگاه شمارش‌گر، برای ثبت و آنالیز به کامپیوتر منتقل می‌شد و از طرف دیگر تریگر خارجی اسپلوسکوپ حافظه دار را فعال می‌کرد و بدین ترتیب شکل سیگنال ایزوله شده (Single-Unit) قابل مشاهده در اسپلوسکوپ حافظه دار می‌گردید.

الکتروود ثبت که معمولاً نسبت به سطح قشر عمود بود به آرامی تا لایه ۷ قشر (عمق ۱۲۰۰-۸۰۰ میکرون) پایین برده شد. ثبت در همه حیوانات از نوروهای لایه ۷ صورت گرفت.

* تحریکات مکانیکی

برای جابه‌جایی کنترل شده سیلها از دو بلندگو استفاده شد. انتهای

1. Postero Medial Barrel Subfield
2. Post Stimulus Time Histograms
3. Standard Deviation
4. Response Latency
5. Responce Magnitude
6. Facilitation Index

داری را نشان نمی‌دهد ($P > 0.05$).

زمان تاخیر پاسخ نورونها

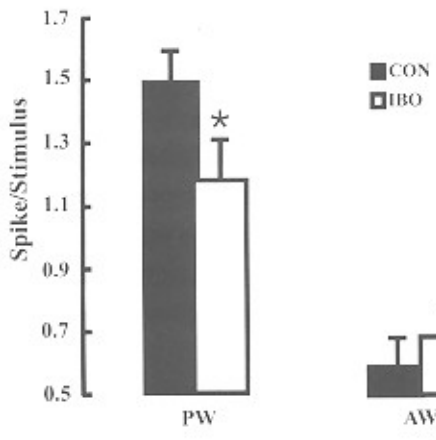
مقایسه زمان تاخیر پاسخ نورونها به جابه‌جایی مکانیکی سیبل اصلی و سیبل مجاور آن در گروه IBO و گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان نمی‌دهد. در حالی که تفاوت معنی داری بین زمان تاخیر پاسخ نورونها به جابه‌جایی سیبل اصلی در مقایسه با جابه‌جایی سیبل مجاور در گروه IBO و کنترل وجود دارد. زمان تاخیر پاسخ ON به انحراف سیبل اصلی و مجاور در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: زمان تاخیر پاسخ نورونها به انحراف سیبل اصلی و مجاور (پاسخ ON) در گروه IBO و گروه PBS (بر حسب میلی‌ثانیه)

	سیبل اصلی	سیبل مجاور
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
گروه IBO	۸/۲۳ \pm ۰/۳۸	۱۱/۴۸ \pm ۱/۰۱
گروه کنترل PBS	۸/۶۵ \pm ۰/۲۵	۱۲/۸۷ \pm ۱/۸۷

بزرگی پاسخ نورونها

بزرگی پاسخ نورونها ON در گروه IBO (1.13 ± 0.18) و در گروه کنترل (1.11 ± 0.48) اسپایک به ازاء هر تحریک است. مقایسه داده‌ها کاهش معنی داری را نشان می‌دهد ($P < 0.05$). نتایج نشان می‌دهد که تخریب NBM توسط اسپیدیونونیک موجب کاهش میزان پاسخدهی نورونها می‌گردد (شکل ۱).



شکل ۱: بزرگی پاسخ نورونها به تحریک سیبل اصلی (PW) و مجاور (AW) در گروه (IBO) و کنترل (PBS)

*** خصوصیات پاسخی نورونها در تحریکات ترکیبی سبیلها**

از تحریکات ترکیبی سبیلها که در آنها سیبل مجاور قبل از سیبل اصلی حرکت داده می‌شد برای مطالعه جمع‌بندی زمانی پاسخها و همچنین میدان دریافتی آنها استفاده شد. فواصل مطالعه شده بین تحریکات سیبل اصلی و مجاور صفر، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌ثانیه بود.

بوسیله ترکیب تحریک دو سیبل ایجاد می‌شود و Rsum مجموع پاسخهایی است که بوسیله تحریک منفرد هر یک از سبیلها بوجود می‌آید. اگر FI کمتر از ۱ باشد، نشان دهنده تعامل مهاری پاسخ به جابه‌جایی ترکیبی دو سیبل است. در حالی که اگر FI از ۱ بزرگتر باشد، نشان دهنده تداخل افزایش یافته پاسخ در مقایسه با مجموع ساده پاسخها به دو تحریک منفرد سیبل است (۵، ۶).

ارزیابی میدان دریافتی تحریکی^۳ به صورت اندازه‌گیری پاسخ ON سیبل مجاور (AW) نسبت به پاسخ ON سیبل اصلی (PW) مشخص می‌گردد (۱۶). اگر عدد بدست آمده صفر باشد نشان می‌دهد که میدان دریافتی تحریکی روی سیبل اصلی (PW) متمرکز شده است. در حالی که اگر عدد بدست آمده ۱ باشد نشان می‌دهد که میدان دریافتی بزرگ شده و سیبل مجاور نیز به همان خوبی سیبل اصلی پاسخ ایجاد می‌کند. ارزیابی میدان دریافتی مهاری^۱ به صورت نسبت پاسخ ON سیبل اصلی در الگوی تحریکات ترکیبی که در آن سیبل اصلی ۳۰ میلی‌ثانیه پس از سیبل مجاور حرکت داده می‌شود به پاسخ ON سیبل اصلی به تنهایی مشخص می‌گردد (۱۶). در صورتی که رقم بدست آمده، صفر باشد مهار پاسخها بطور کامل صورت گرفته است و اگر رقم حاصله ۱ باشد هیچ مهاری صورت نگرفته است. پس این نسبت اندازه‌گیری معکوسی از شدت مهار محیطی است.

*** بافت شناسی**

در انتهای هر آزمایش با عبور دادن جریان (شدت ۵ میکروآمپر، مدت ۱۰ ثانیه) از نوک الکترود ثبات محل ثبت لیژن داده می‌شد. سپس مغز حیوان خارج شده و در فرمالین ۱۰ درصد قرار می‌گرفت. پس از تثبیت بافت برشهای ۸۰ میکرونی از مغز تهیه و با روش نیسل رنگ آمیزی می‌گردید.

*** آزمونهای آماری**

در این تحقیق نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار (SEM) ارائه گردیده است و از آزمون Student t-test برای مقایسه بین دو گروه و آزمون ANOVA و متعاقب آن Tukey's test برای مقایسه یافته‌های بین گروهها استفاده شده است. اختلاف در سطح $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شده است.

یافته‌ها

از ۴۰ نورون در لایه ۷ قشر بارل ثبت گردید و خصوصیات پاسخی آنها مشخص شد. (۲۱ نورون از گروه لیژن دیده با IBO و ۱۹ نورون در گروه کنترل PBS).

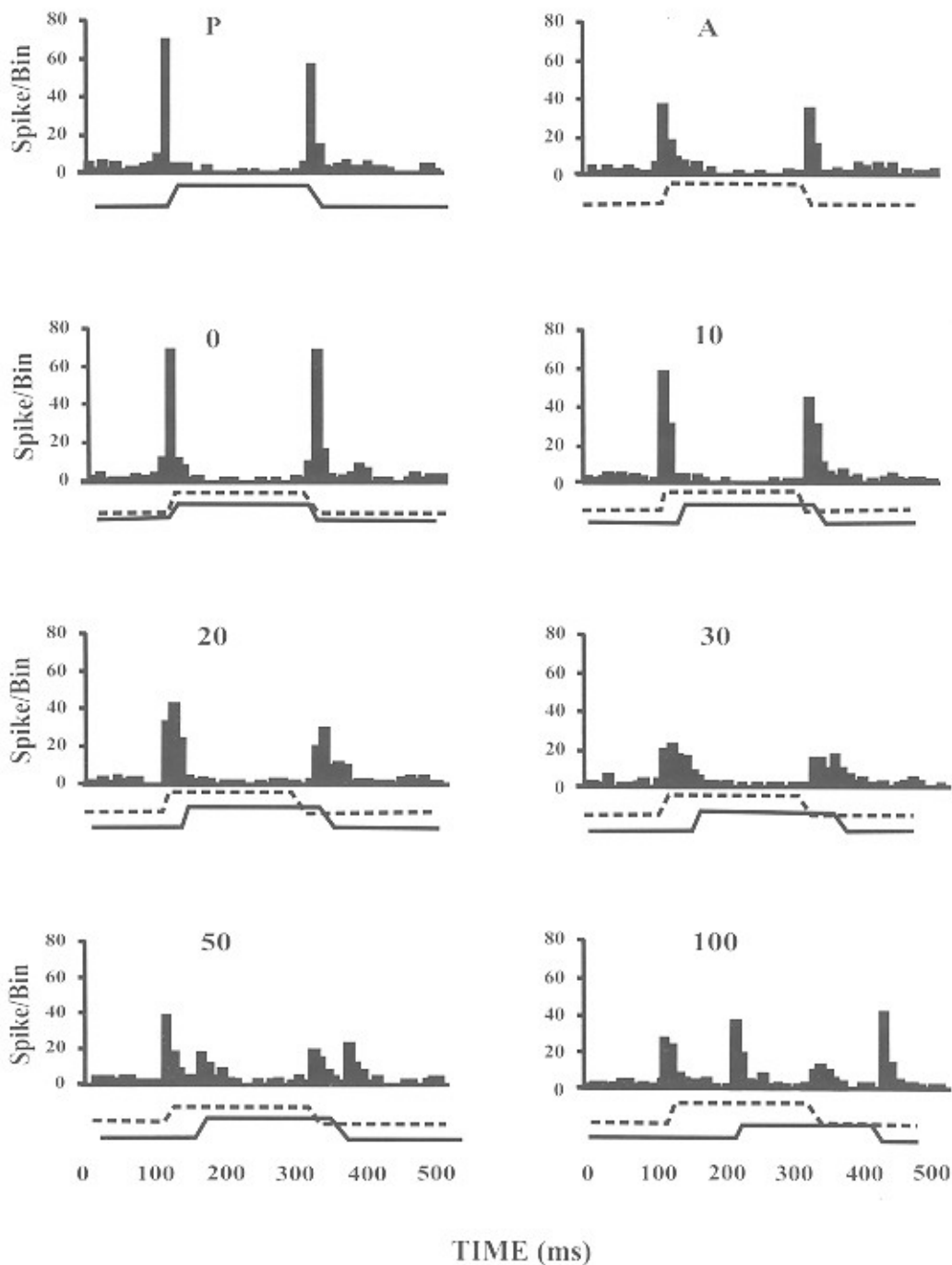
*** خصوصیات پاسخی نورونها به تحریک یک سبیل**

فعالیت خود به خودی

فعالیت خود به خودی نورونهای قشر بارل در گروه کنترل PBS (0.53 ± 0.08) و در گروه IBO (0.57 ± 0.07) اسپایک به ازاء هر تحریک (Spike/Stimulus) است. نتایج به دست آمده تفاوت معنی



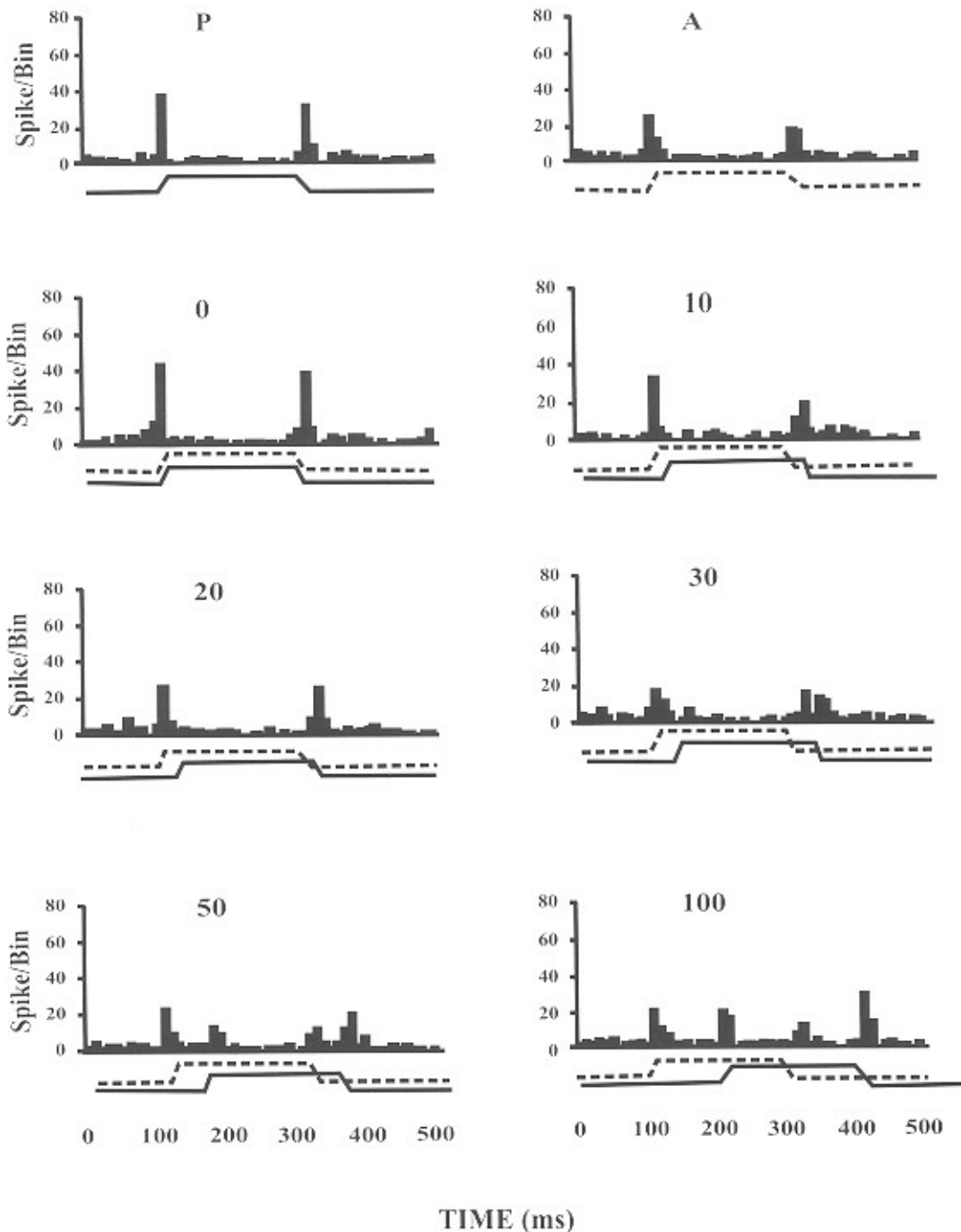
j. Excitatory Receptive Field
1. Inhibitory Receptive Field



شکل ۲: پاسخ یک نورون به دو گروه کنترل (PBS) به انواع تحریکات (P) تحریک سیل اصلی به تنهایی (A) تحریک سیل مجاور به تنهایی (0) تحریک سیل اصلی و مجاور همزمان (10) تحریک سیل اصلی ۱۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (20) تحریک سیل اصلی ۲۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (30) تحریک سیل اصلی ۳۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (50) تحریک سیل اصلی ۵۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (100) تحریک سیل اصلی ۱۰۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور خطوط پیوسته جایجایی سیل اصلی را نشان می دهد و خطوط شکسته جایجایی سیل مجاور را نشان می دهد. اندازه bin هیستوگرامهای (PSIH) ۱۰ میلی ثانیه می باشد. مدت ثبت ۱۰۰۰ میلی ثانیه است که در اینجا فقط ۵۰۰ میلی ثانیه اول نشان داده شده است.

نتایج بدست آمده نشان داد که در هر دو گروه جایجایی سیل مجاور قبل از سیل اصلی پاسخ نورون به سیل اصلی را کاهش می دهد و بیشترین تاثیر مهاری در فاصله زمانی ۳۰ میلی ثانیه ایجاد می گردد. [F(5,108)=10.795, P<0.0001] برای گروه کنترل PBS و [F(5,112)=11.647, P<0.0001] برای گروه IBO.

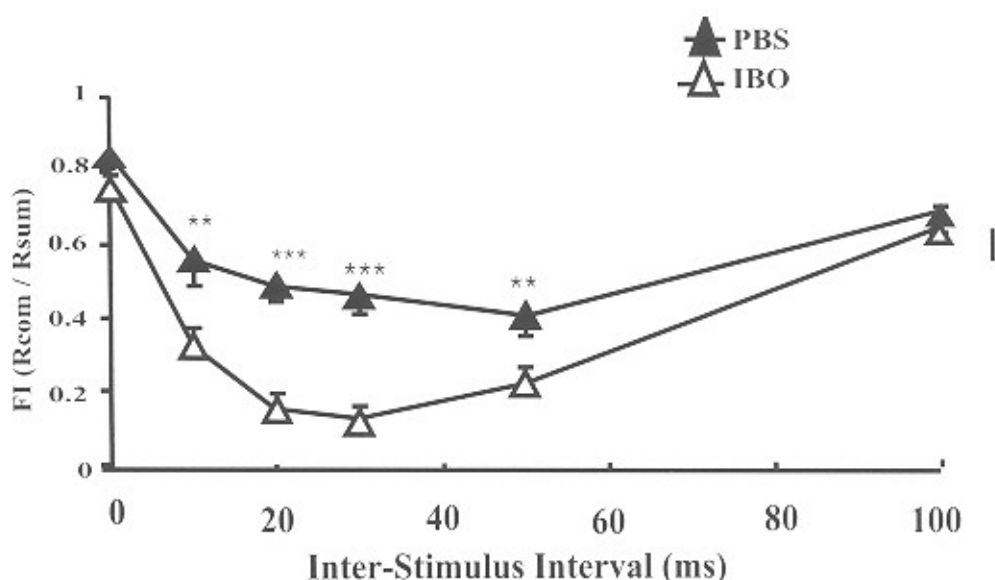
هر هشت نوع تحریکات مکانیکی سیلها ۴ مرتبه به طور تصادفی اعمال می شد. سپس معیار سهیل (FI) محاسبه گردید (شکل ۲ و ۳). شکل ۴ نشان می دهد که چگونه FI در فواصل مختلف بین انحراف سیلها در گروه IBO و PBS تغییر پیدا می کند (شکل ۴).



شکل ۳. پاسخ یک نورون در گروه IBO به انواع تحریکات (P) تحریک سیل اصلی به تنهایی (A) تحریک سیل مجاور به تنهایی (0) تحریک سیل اصلی و مجاور همزمان (10) تحریک سیل اصلی ۱۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (20) تحریک سیل اصلی ۲۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (30) تحریک سیل اصلی ۳۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (50) تحریک سیل اصلی ۵۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور (100) تحریک سیل اصلی ۱۰۰ میلی ثانیه پس از سیل مجاور خطوط پیوسته جایابی سیل اصلی را نشان می دهد و خطوط شکسته جایابی سیل مجاور را نشان می دهد. اندازه bin هیستوگرامهای (PSTH) ۱۰ میلی ثانیه می باشد (مدت تست ۱۰۰۰ میلی ثانیه است که در اینجا فقط ۵۰۰ میلی ثانیه اول نشان داده شده است).

ارزیابی میدان دریافتی تحریکی که به صورت نسبت پاسخ ON سیل مجاور (AW) به پاسخ ON سیل اصلی (PW) صورت گرفت نشان داد که به طور معنی داری ($P < 0/05$) این نسبت در گروه IBO افزایش پیدا کرده است. به عبارت دیگر حذف شیمیایی NBM موجب افزایش میدان دریافتی تحریکی می گردد (جدول ۲).

این شکل نشان می دهد که حذف شیمیایی NBM توسط اسیدایونوتونیک موجب جابه جایی منحنی به سمت پایین می گردد. به عبارت دیگر عدد FI در گروه IBO در همه فواصل زمانی کاهش پیدا می کند، که این کاهش FI از افزایش تعامل مهارى سیلها در گروه IBO حکایت می کند ($P < 0/001$).



شکل ۴: تاثیر فواصل مختلف بین انحراف سیبها روی معیار FI در گروه IBO و PBS. تخریب NBM توسط IBO کاهش FI در همه فاصله‌های بین تحریکات شده است. *** $P < 0.001$, J-test, ** $P < 0.01$, J-test

می‌برد (۱۷). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تزریق IBO به NBM (یا همان مقداری که در این مطالعه استفاده شد) موجب کاهش Ach قشر، کاهش فعالیت کولین استیل ترانسفراز (ChAT)، کاهش ظرفیت نوروتهای کولینرژیک قشر برای سنتز استیل کولین و کاهش تعداد گیرنده‌های Ach می‌گردند (۱۸، ۱۹، ۲۰).

نتایج این تحقیق با نتایج سایر مطالعات که از ایمونوتوکسین انتخابی IgG-Saporin (۲۱) برای حذف فیبرهای کولینرژیک NBM استفاده شده است، هماهنگ است. در سال ۱۹۹۸ Paul Herron و همکارانش نشان دادند تخلیه فیبرهای کولینرژیک توسط ایمونوتوکسین انتخابی IgG saporin موجب کاهش فعالیتهای برانگیخته شده نوروتهای قشر بارل در حیوانات جوان می‌شود. ولی روی حیوانات پیر تاثیری ندارد (۲۲). همین گروه در مطالعه‌ای دیگر تاثیر تخلیه کولینرژیک روی فعالیتهای خودبخودی و برانگیخته شده نوروتهای در لایه‌های مختلف قشر بارل را بررسی کردند و دریافتند که هم فعالیتهای خودبخودی و هم برانگیخته شده نوروتهای در لایه‌های مختلف قشر پس از تخلیه فیبرهای کولینرژیک کاهش پیدا می‌کند و بیشترین اختلاف مربوط به لایه VB است (۲۳).

در قشر بینایی اولیه نیز تخلیه فیبرهای کولینرژیک موجب می‌گردد تا بیش از نیمی از نوروتهای قشر پاسخ‌دهنده را به محرک حسی از دست بدهند و تجویز آیونوفورتیک Ach پاسخ ۸۳ درصد این سلولها را تا سطح طبیعی برگرداند. Ach پاسخ نوروتهای قشر بینایی را بدون تغییر فعالیت خود به خودی آنها تسهیل می‌کند (۲۴). در این تحقیق نیز اثرات مشاهده شده با کاهش Ach قشر ناشی از تخریب NBM قابل توجه می‌باشد Ach نورومدولاتور

ارزیابی میدان دریافتی مهارتی که به صورت نسبت پاسخ ON سیبیل اصلی در الگوی تحریک ترکیبی که در آن سیبیل اصلی ۳۰ میلی ثانیه بعد از سیبیل مجاور جایجا می‌شود به پاسخ ON سیبیل اصلی به تنهایی صورت گرفت نشان که این نسبت به طور معنی داری کاهش پیدا کرده است ($P < 0.001$). به عبارت دیگر شدت مهار محیطی در گروه IBO افزایش پیدا کرده است.

جدول ۲: میدان دریافتی تحریکی و مهارتی در گروه IBO و PBS

	میدان دریافتی تحریکی	میدان دریافتی
	AW/PW	CT-Ratio
گروه IBO	0.57 ± 0.07	0.38 ± 0.05
گروه PBS	0.14 ± 0.02	0.51 ± 0.05

بحث

در این مطالعه تاثیر حذف NBM روی خصوصیات پاسخی نوروتهای قشر بارل به تحریک تنهایی و ترکیبی سیبها مورد بررسی قرار گرفت.

* اثر حذف NBM روی خصوصیات پاسخی نوروتهای تحریک یک سیبیل

نتایج این تحقیق نشان داد که حذف NBM فعالیتهای برانگیخته شده نوروتهای قشر بارل را به طور معنی داری کاهش می‌دهد در حالی که اثری روی فعالیت خود به خودی نوروتهای و زمان شروع پاسخ ندارد.

حذف NBM توسط اسیدایوتونیک (IBO) صورت می‌گیرد. IBO آنالوگ گلو تامات است و جسم سلولی نوروتهای را در محل تزریق از بین



می‌شود بوسیله سبیل‌های اطراف تغییر می‌کند این تغییر و تداخل غالباً مهاری و در جهت افزایش تقابل فضایی بین سبیل اصلی و مجاور عمل می‌کند. به این ترتیب بارها تقابل میان ورودیهایی که از سبیل‌های مجاور می‌آیند را افزایش می‌دهند و یک نقشه سوماتوتوپیک دقیق از سبیل‌ها روی قشر بوجود می‌آورند (۶، ۳۲).

مطالعات قبلی نشان داده‌اند (۱۶، ۳۲) که میدان دریافتی مهاری نورونهای قشر را می‌توان بر اساس شدت مهاری که به وسیله سبیل‌های اطراف ایجاد می‌گردد مشخص کرد. در این مطالعه میدان دریافتی مهاری به صورت نسبت پاسخ نورونها به تحریک سبیل اصلی در الگوی تحریکات ترکیبی که در آن سبیل اصلی ۳۰ میلی ثانیه پس از سبیل مجاور حرکت داده می‌شود به پاسخ نورونها به تحریک سبیل اصلی به تنهایی مشخص گردید. نتایج نشان داد که این رقم در گروه IBO نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش پیدا کرده است. می‌توان نتیجه گرفت که حذف NBM شدت مهار محیطی را افزایش داده است. لذا به نظر می‌رسد که آورانه‌های NBM در ارتباطات نورونی بین بارلی و داخل بارلی مؤثر بوده به طوری که حذف آنها موجب تغییرات پایدار در این ارتباطات و در نتیجه تغییر شدت مهار محیطی شده است.

* اثر حذف NBM روی خصوصیات پاسخی نورونها به تحریک ترکیبی سبیل‌ها

نتایج ما نشان می‌دهد که تخریب جسم سلولی نورونهای NBM توسط اسید ایبوتونیک IBO باعث می‌شود که منحنی تغییرات FI نسبت به فواصل زمانی مختلف بین تحریکات به ست پایین کشیده شود.

مطالعات ثبت تک واحدی و Optical Imaging نشان داده که جابه‌جایی متوالی دو سبیل تداخلات مهاری ایجاد می‌کند که در آن پاسخ نورون به جابه‌جایی سبیل مجاور (AW) قبل از آن، مهار و سرکوب می‌شود (۳۲، ۳۳، ۳۴). درجه سرکوب پاسخ به تعدادی از فاکتورهای فضایی مانند جهت زاویه‌ای که سوی سبیل حرکت داده می‌شوند، تداخلی که سبیل‌ها منحرف می‌شوند و ترکیب ویژه تحریک سبیل‌ها بستگی دارد (۳۲).

مطالعات ثبت داخل سلولی از قشر بارل نشان داده که انحراف سبیل اصلی (PW) و سبیل مجاور آن (AW) ایجاد یک EPSP می‌کند که توسط یک IPSP طولانی (۱۰۰-۵۰ میلی ثانیه) دنبال می‌شود. به طوری که تحریک ناشی از حرکت PW دارای آمپلیتود بزرگتر و تاخیر کوتاهتر از تحریک ناشی از جابه‌جایی AW است (۳۵، ۳۶، ۳۷) وقتی دو سبیل با یک فاصله زمانی مناسب نسبت به هم جابه‌جا می‌شوند طوری که یک تحریک همزمان در نورونهای قشر ایجاد شود، در نتیجه جمع شدن پاسخها یک پاسخ تسهیلی به وجود می‌آید. تداخلات تسهیلی ناشی از تحریک چند سبیل در یک محدوده باریک زمانی (کمتر از ۹ میلی ثانیه) تنظیم شده است. در صورتی که تحریک دو سبیل با هم‌دیگر منطبق نشود تنها تحریک اول ثبت می‌گردد و تحریک بعدی به دلیل تداخل با جزء مهاری پاسخ اول کاهش پیدا می‌کند (۵).

مهم قشر بوده و نقش مهمی در بزرگی پاسخهای قشر دارد و باعث افزایش شدت و مدت فعالیت نورونی، نورونهای قشر می‌گردد (۲۶، ۲۷، ۲۸).

* اثر حذف NBM بر روی میدان دریافتی تحریکی نورونها (RF تحریکی)

نتایج ما نشان می‌دهد که تخریب نورونهای NBM روی RF نورونها در قشر بارل تأثیر می‌گذارد و موجب افزایش معنی دار میدان دریافتی تحریکی در گروه IBO می‌گردد. RF از خصوصیات پایدار نورونهای قشری است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تخریب نورونهای NBM می‌تواند تغییرات معنی داری روی اعمال قشری در یک دوره نسبتاً کوتاه (۲ هفته) به وجود آورد. RF حاصل عملکرد تأثیرات تحریکی و مهاری ذاتی، تأثیرات داخل قشری و آورانه‌های صعودی است. اندازه RF بوسیله نورونهای گابارژیک تعدیل می‌شود (۲۰). کوچکترین RF در لایه IV، جایی که جمعیت بزرگی از نورونهای گابارژیک ذاتی قرار دارند مشاهده می‌شود. Dykes و همکارانش مشاهده کردند که کاربرد آناگونست گابا در گربه‌ها موجب افزایش اندازه RF می‌شود (۲۸). Kyriazi و همکارانش بطور مشابه مشاهده کردند که در موش صحرایی نیز کاربرد آناگونست گابا اندازه RF را زیاد می‌کند در حالی که کاربرد گابا اندازه RF را کاهش می‌دهد (۲۹).

به نظر می‌رسد کاهش Ach موجب کاهش فعالیت نورونی سراسری گشته و نورونهای گابارژیک به طور ویژه تحت تأثیر کاهش Ach قرار گرفته‌اند. زیرا آزمایشات قبلی نشان داده‌اند که تخلیه فیبرهای کولینرژیک NBM توسط IgG-saporin موجب کاهش ایمونواکتیویتی گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در نواحی خاصی از قشر بارل می‌شود. به طوری که دانسته نوروپیل و ایمونواکتیویتی اجسام سلولی برای گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) در ناحیه دیواره بین بارل‌ها کاهش پیدا می‌کند (۳۰).

* اثر حذف NBM روی میدان دریافتی مهاری نورونها (RF تحریکی)

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که حذف NBM موجب افزایش شدت مهار محیطی می‌گردد. نورونهای بارل مشابه سیستم بینایی دارای میدان دریافتی مرکز - محیط هستند. میدان دریافتی مرکزی، کوچک، متمرکز روی سبیل اصلی و تحریکی است. در حالی که میدان دریافتی محیطی، مهاری می‌باشد. دو جزء میدان دریافتی بوسیله مسیرهای مختلف در بارل ایجاد می‌شوند. میدان دریافتی مرکزی توسط ورودیهایی تالامو کورتیکال ایجاد می‌گردد و میدان دریافتی محیطی عمدتاً بوسیله ارتباطات داخل قشری و بین بارلی شکل می‌گیرد (۳۱). مدارهای نورونی قشر بارل، ورودی نورونهای تالاموس را که دارای میدان دریافتی برای چند سبیل با یک محیط مهاری ضعیف هستند به یک میدان دریافتی، برای یک سبیل که دارای محیط مهاری قوی هستند تغییر شکل می‌دهند. پاسخی که بوسیله تحریک یک سبیل ایجاد



جا شده است. به نظر می‌رسد کاهش پاسخ دهی نورونها به تحریکات برانگیخته شده در گروه IBO به دلیل کاهش Ach و همچنین افزایش شدت مهار محیطی موجب انتقال یکنواخت منحنی به سمت پایین شده است. نتایج به دست آمده پیشنهاد می‌کند که NBM نقش مهمی در شکل‌دهی پاسخ نورونی و تنظیم تعادل تحریک و مهار نورونهای لایه ۷ قشر بارل دارد و می‌تواند روی جمع‌بندی زمانی اطلاعات تماسی در قشر مؤثر باشد. به طوری که حذف آن توسط اسیداپوتونیک موجب تغییر خصوصیات پاسخی نورونها، تغییر میدان دریافتی آنها و تغییر پردازش اطلاعات حسی می‌گردد.

تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر بخشی از یافته‌های طرح پژوهشی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب می‌باشد که بدین وسیله از آنان تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از آقای محمد نوربخش که در تهیه سخت‌افزار و نرم‌افزار مورد نیاز ما را یاری کردند و آقای رسول فرازی فر صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

پیشنهاد شده است که نداخلات تسهیلی و مهاری در قشر بارل نقش مهمی در ترجمه نقطه به نقطه اطلاعات محیطی به یک فضای متصل به هم در قشر دارد. زیرا در طی یک رفتار جستجوگرانه، حیوان با تغییر جهت سر در طول سطوح اشیاء سیلپهای خود را فعالانه در عرض سطوح اشیاء تماس می‌دهد و از این طریق اشیاء را از نقاط تماس درک می‌کند (۵، ۳۲). اگر تنها یک سیل به سطح اشیاء تماس پیدا کند، یک نقطه از شیء درک می‌شود و اگر دو سیل یا بیشتر همزمان و یا به فواصل زمانی مختلف با شیء تماس پیدا کند اطلاعات بیشتری درباره صاف بودن سطح و جهت سطوح اشیاء از طریق پاسخهای تسهیلی و مهاری در قشر بارل بدست می‌آید و حیوان را قادر به تشخیص موقعیت، فاصله و زاویه سطوح نسبت به صورت می‌نماید (۵).

نتایج این تحقیق نیز نشان داده است که پاسخ نورونهای لایه ۷ قشر بارل به تحریک AW قبل از آن کاهش پیدا می‌کند و بیشترین سرکوب پاسخی در زمان ۳۰ میلی‌ثانیه بوجود می‌آید ما میزان پاسخ مشاهده شده را به میزان پاسخ مورد انتظار تقسیم کردیم و FI را به دست آوردیم. مشاهده کردیم که در گروه IBO میزان FI به طور کاملاً معنی داری کاهش پیدا کرده است و منحنی به طور یکنواخت به سمت پایین جا به



References

1. Prigg T, Goldreich D, Carvell GE, Simons DJ: Texturediscrimination and unit recording in the rat whisker/barrel system. *physiol Behav* 2002; 77: 671-675
2. Carvell GE, Simons DJ: Biometric analysis of vibrissal tactilediscrimination in the rat. *J Neurosci* 1990; 10: 2638-48
3. Woolsey TA, Vanderloos H: The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. *Brain Res* 1970; 17:205-242
4. Simons DJ, Response properties of vibrissa unit in the rat SIsomatosensory neocortex. *J Neurophysiol* 1978; 41: 798-820
5. Shimegi S, Ichikawa T, Akasaki T, Sato H: Temporal characteristic ofresponse integration evoked by multiple whisker stimulation in thebarrelcortex of rats. *J Neurosci* 1999; 19(22): 10164- 10175
6. Simons DJ, Carvell GE: Thalamocortical response transformation in the rat vibrissa / barrel system. *J Neurophysiol* 1989; 61: 311-330
7. Waite PME, Tracy DJ: Trigeminal sensory system in: G Paxinos (ED), *The rat nervous system*. Acad. Press 1995. 705- 724
8. Eckenstein FP, Baughman RW, Quinn J: An anatomical study ofcholinergic innervation in rat cerebral cortex. *Neuroscience* 1988; 25:457-474
9. Lehman J, Nagy JI, Atmadia S, Fibiger HC: The nucleus basalis magnocellularis: The origin of a cholinergic projection to the neocortex of the rat. *Neuroscience* 1980; 5: 1161-1174
10. Jimenez-Capdeville ME, Dykes RW, Myasnikov AA: Differentialcontrol ofcortical activity by the basal forebrain in rats: A role for bothcholinergic and inhibitory influences. *J Comp Neurol* 1997; 381: 53-67
11. Grove EA: Efferent connections of the substantia inniminata in the rat. *JComp Neurol* 1988; 277: 347-364
12. Rye DB, Wainer BH, Mesulam EJ, Saper CB: Cortical Projectionarising from the basal forebrain: a study of cholinergic andnoncholinergic component employing combined retrograde tracing andimmunohistochemical localization of cholin acetyltransferase. *Neuroscience* 1984; 23: 627-643
13. Gritti I, Mancia M, Jones BE: GABAergic and noncholinergic basalforebrain neurons and isocortex in the rat. *J Comp Neurol* 1997a;383a:163-177
14. Paxinos G, Watson C: *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Acad.Press, New York, 1986
15. Nag S, Tang F : Cholinergic lesions of the rat brain by ibotenic acid and192-IgG-saporin : effects on somatostatin, substance P andneuropeptide Y levels in the cerebral cortex and the hippocampus. *Neurosci lett* 1998; 252: 83-86
16. Kyriazi H, Carvell G, Brumberg JC, Simons DJ: Laminardifferences inbicuculline methiodide,s effect on

- cortical neurons in the rat whisker /barrel system. *Somatosens Mot Res* 1998; 15(2): 146-156
17. Cunningham JT, Sullivan MJ, Edwards GL, Farinpour R, Beltz TG, Johnson AK: Dissociation of experimentally induced drinking behavior by ibotenic acid injection into the preoptic nucleus. *Brain Res* 1991; 554: 153-158
18. Wenk GL, Olton DS: Recovery of neocortex choline acetyltransferase activity following ibotenic acid injection in the nucleus basalis of Meynert in rats. *Brain Res* 1984; 293: 184-186
19. Dunnett SB, Whishaw IQ, Jones GH, Bunch ST: Behavioural, biochemical and histochemical effect of different neurotoxic amino acids injected into nucleus basalis magnocellularis of rats. *Neuroscience* 1987; 20: 653-669
20. Bednar J, Zhang X, Dastranj-sedghi R, Nordberg A: Differential changes of nicotinic receptors in the rat brain following ibotenic acid and 192-IgG saporin lesion of the nucleus basalis magnocellularis. *Int J Dev Neurosci* 1998; 16: 661-668
21. Wiley RG, Berbos TG, Deckwerth TL, Johnson Jr. E.M, Lappi DA: Destruction of cholinergic basal forebrain using immunotoxin to rat NGF receptor: modeling the cholinergic degeneration of Alzheimer's disease. *J Neurolog Sci* 1995; 128: 157-166
22. Herron P, Zhicheng LI, Schweitzer JB: Effect of cholinergic depletion on evoked activity in the cortex of young and aged rats. *Int J Dev Neurosci* 1999e; 16: 633-643
23. Herron P, Schweitzer JB: Effect of cholinergic depletion on neural activity in different laminae of the barrel cortex. *Brain Res* 2000; 872: 71-76
24. Sato H, Hata Y, Hagihara T, Tsumoto T: Effect of cholinergic depletion on neuron activities in the cat visual cortex. *J Neurophysiol* 1987; 58: 781-794
25. Metherate R, Tremblay N, Dykes RW: Acetylcholine permits long-term enhancement of neuronal responsiveness in cat primary somatosensory cortex. *Neuroscience* 1987; 22: 75-81
26. Rasmusson DD, Dykes RW: Long-term enhancement of evoked potentials in cat somatosensory cortex produced by co-activation of the basal forebrain and cutaneous receptors. *Exp Brain Res* 1988; 70: 276-286
27. Donoghue JP, Carroll KL: Cholinergic modulation of sensory response in rat primary somatic sensory cortex. *Brain Res* 1987; 408: 307-371
28. Dykes RW, Landry P, Metherate R, Hicks TP: Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons. *J Neurophysiol* 1984; 52: 1066-1093
29. Kyriazi HT, Carvell GE, Brumberg JC, Simons DJ: Quantitative effect of GABA and bicuculline methiodide on receptive field properties of neurons in real and simulated whisker barrels. *J Neurophysiol* 1996; 75: 547-560
30. Herron P, Zhang L, Zhicheng L, Schweitzer JB: Effect of cholinergic depletion on glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in the somatosensory cortex of rats. *Anat Embryol* 1997; 196: 27-38
31. Fox K, Wright N, Wallace H, Glazewski S: The origin of cortical surround receptive field studied in the barrel cortex. *J Neurosci* 2003; 23 (23) : 8380
32. Simons DJ: Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *J Neurophysiol* 1985; 54: 615-635
33. Kleinfeld D, Delancy KR: Distributed representation of vibrissa movement in the upper layer of somatosensory cortex revealed with voltage-sensitive dyes. *J Comp Neurol* 1996; 375: 89-108
34. Goldrich D, Peterson BE, Merzenich MM: Optical imaging and electrophysiology of rat barrel cortex. II. Responses to paired-vibrissa deflection. *Cereb Cortex* 1998; 8: 184-192
35. Carvell GE, Simons DJ: Membrane potential changes in rat S1 cortical neurons evoked by controlled stimulation of mystacial vibrissae. *Brain Res* 1988; 448: 186-191
36. Moore CI, Nelson SB: Spatio-temporal subthreshold receptive field in the vibrissa representation of rat primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2882-2892
37. Webber RM, Stanley GB: Nonlinear encoding of tactile patterns in the barrel cortex. *J Neurophysiol* 2004; 91: 2010-2022

