

깨어있는 흰쥐의 일차체감각 신피질에서 신경세포 자발활동성이 체감각 가소성에 미치는 영향

양윤실, 은수용, 정성철

제주대학교 의학전문대학원 생리학교실

Abstract

Spontaneous activities of SI cortical neurons contribute to the somatotopic reorganization in awake rats

Yoon-Sil Yang, Su-Yong Eun, Sung-Cherl Jung

Department of Physiology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

In the central nervous system of awake animals, spontaneous activities of neurons participate in multiple functions for learning and performing behavior tasks and in abnormal processings such as epileptic seizure through their synaptic correlations with neighboring neurons. This suggests a possibility that spontaneous activities of SI cortical neurons may contribute to somatotopic reorganization, which is targeted by correlations of neuronal firing among receptive field (RF) and boundary neurons. In this study, we investigated changes of spontaneous activities of SI cortical neurons induced by TD in awake rats, and characterized their functional properties correlated with somatosensory plasticity. TD-induced changes of evoked response of RF center (RFC), RF boundary (RFB) and outside (RFO) neurons in SI cortex of an awake rat did show normal plastic changes during TD. However, spontaneous activities of all neurons including RFC were gradually facilitated and then recovered to initial value during TD. These results indicate that spontaneous activities of RFC neurons actively compensate the loss of somatosensory inputs from periphery to maintain neural communications with neighboring neurons. (J Med Life Sci 2009;6:312-317)

Key Words : SI cortex, Somatotopy, Deafferentation, Reorganization, Neural network

서론

의식이 있는 동물들의 뇌에서 발생하는 신경세포의 신호체계는 무의식의 마취된 동물들에서 보이는 그것과는 차이를 보이고 있는데, 대표적인 특성 중에 하나가 바로 세포들의 자발활동성(spontaneous activity)이 증가한다는 것이다. 이러한 자발활동성의 증가는 세포들 간의 연결구조체의 기능적 변화를 일으켜 보다 향상된 행동임무 수행이나 학습, 기억 습득 등에 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 따라서 이러한 현상은 일차 정보수집 영역인 감각 중추에서도 능동적 기능을 수행할 것으로 추측되어지나, 아직 구체적인 실험결과들이 제시되지 않고 있다. 일반적으로

감각 신경계의 정보처리는 말초 감각수용기관부터 중추신경계에 이르기까지 주변 환경이나 신체변화 등에 의한 상황의존적인 조절기능을 가지고 있다. 특히 체감각 신경계의 상황 의존적 조절기능-구심성 감각 차단(deafferentation)에 의해 활성화되는 .들에 의해서 감각수용장(receptive field, RF)의 재구성이 이루어지는 것으로 나타나는데, 국소마취나 저온차단 등의 일시적인 감각차단에 의해서도 빠르면서도 회복 가능한 체감각 표현의 재구성이 SI 신피질에서 일어난다는 것이 알려졌다^{2, 3)}. RF의 재구성의 대표적 특징은 1)차단된 구심성 감각을 받아들이던 중추 체감각신경계 각 영역의 신경세포들이 다른 구심성 감각을 받아들이거나, 2) 주변 세포들의 감각수용장이 확장되고³⁾, 새로운 감각수용장이 발현을 한다는 것이다^{2, 4, 5)}. 특히, 의식이 있는 동물에서 능동적 행동에 의해 SI 신피질과 VPL 시상야의 체감각 정보처리가 영향을 받는다는 것이 보고되었는데, 최근에는 이러한 체감각계의 상황 의존적 재구성이 발작 모델(stroke model) 원숭이에서 감각운동기능 회복에 영향을 준다는 것이 밝혀졌다⁶⁾.

중추 체감각신경계의 최상위영역인 SI 신피질에서 말초 감각

Address for correspondence : Sung-Cherl Jung
Department of Physiology, Jeju National University School of
Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : jungsc@jejunu.ac.kr

This work was supported by Hyo-Chun research fund of Jeju National University, School of Medicine in 2009 (Intramural No. 2009-0294)

수용장을 표현해내는 기본 단위는 columnar structure이며, 이 구조물에는 상당히 많은 신경세포들이 존재를 하여 기능적으로는 차이가 있지만 동일 감각수용장에서 올라오는 정보들을 처리한다는 것이다⁷⁻⁹⁾. 따라서 동일 체감각 정보 입력에 따라 여러 개의 신경세포들이 활성화되며 상호 흥분-억제 균형을 유지하게 되는데, 의식이 있는 동물에서는 체감각 입력이 없는 상태에서도 세포들이 높은 발화율로 자발활동성을 보인다는 것은 세포들 간의 상호균형이 유지되고 있다는 것을 의미하지만, 그 기능적 의미는 아직 밝혀지지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 simultaneous multi single unit recording (SMSUR) 기록방법을 이용하여 중추 체감각신경계에 유발된 신경가소성의 기전적 고찰을 위해, 의식이 있는 흰쥐의 SI 신피질에서 자극 유발 활동성과 자발활동성이 어떻게 일시적 구심성 차단(temporal deafferentation, TD)에 의해 발생하는 somatotopic reorganization에 관여하는지를 조사하였다. 실험 결과에서, TD는 RF center (RFC) 세포들의 자극유발활동성을 유의하게 감소시키고 동시에 RF boundary (RFB)와 outside (RFO)의 활동성은 상승시키는 정상적인 reorganization을 보였다. 그러나 자발활동성 분석에서 RFC 세포들은 TD에 의해서 유의하게 상승하는 것으로 나타났는데, 이것은 바로 감소된 자극유발 활동성을 보상하기 위해 나타나는 것으로 판단된다. 이러한 기능에 의해서 의식이 있는 동물에서는 자극의 유무와 상관없이 SI 신피질 신경세포들의 상호균형관계가 유지된다고 추측된다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 처치

본 실험에서는 Sprague-Dawley 계 흰쥐(체중 250-300 g)를 사용하였으며, 실험동물에 관한 처치 및 처리는 제주대학교 실험동물위원회 규정에 의거하였다. 의식이 있는 상태의 신경세포의 활동성 및 신경망 조사를 위해서는 기록용 전극의 이식이 필요하였다. 실험동물의 SI 신피질과 VPL 시상에 전극이식을 위해서 수술 전 Ketamine(유한양행, 50 mg/mL, 0.5 ml/Kg)과 Rompun (Bayer, 0.3 mL/Kg)으로 마취시켰다. 전극이식 수술 후에는 마취에서 깨어나는 것을 확인하고 일주일 동안의 회복기간을 갖도록 하였으며, 회복기간 중에 수술부위의 상태를 지속적으로 관찰하였다.

2. 기록용 전극의 제작 및 이식

본 연구에서는 사용할 기록용 전극을 8채널 또는 16채널로 구성을 하였다. 전극 제작에 사용된 재료는 75 μ m 직경의 tungsten wire (A-M system, USA, teflon-coated)이며, 2 \times 4, 2 \times 8의 array 형태로 제작하였고, wire 사이의 간격은 100 μ m를 유지하였다. 의식이 있는 상태에서 신경세포들의 활동성을 측정하기 위해서, 실험 일주일전 이식수술을 시행하였다. 이식수술을 위해 마취된 흰쥐를 뇌정위 장치(Stereotaxic frame)에 고정시킨 후 SI 신피질 위치에 두개골 절제술을 실시하였으며 절개된 부위

주변 두개골에 전극 고정용 screw를 심고, 제작된 기록용 전극을 삽입하였다. 전극이 삽입된 다음, 신경세포의 활동 상태를 확인하고, 전극 고정용 screw와 함께 치과용 합성수지(Dental pink resin, Bosworth Co. USA)를 이용하여 두개골에 고정시킨 후 실험동물을 회복시켰다.

3. 신경 활동성 및 신경망 관찰을 위한 신경세포들의 활동성 기록

본 연구에서는 SI 신피질에서 기록되는 신경세포들의 활동성을 크게 두 가지로 나누어 기록하였다. 첫 번째는 선택된 말초 감각수용장 중 RFC 신경세포들이 반응하는 부위에 1Hz의 전기 자극이나 촉각자극을 주어 발생하는 신경세포의 자극유발 활동성이고 두 번째는 말초자극이 없는 상태에서 발화하는 자발 활동성이다. 단일 신경세포들의 자극유발 활동성은 5분 동안 가해진 300개의 말초자극에 의해 발화한 양을 누적시킨 Post-Stimulus Time Histogram (PSTH)으로 조사하였으며, 자발 활동성은 firing rate / 1초로 표현되는 Firing Rate Histogram (FRH)을 이용하여 5분단위로 조사하였다. 기록용 전극이 이식된 실험동물들은 충분한 회복기를 거친 후에 고정용 chamber로 옮겨 머리 부분과 몸통을 고정시켜 의식은 있으나 움직일 수 없도록 하였다. 고정된 흰쥐에 이식된 전극을 SMSUR 기록 시스템(Plexon Instrument)과 연결시킨 후 고정된 앞발 부위에 solenoid를 이용해 제작된 촉각 자극기를 통해 1Hz의 촉각자극을 인가하였으며, 촉각자극에 의해 유발된 자극유발 활동성과 자발 활동성을 기록하였다.

4. 중추 체감각신경계의 기능적 재구성을 유도하기 위한 실험적 처치

중추 체감각신경계에서 활동하는 신경세포들의 상황 의존적 변화특성들을 관찰하고, 기능적 재구성을 형성해내는 과정을 조사하기 위하여 각 실험동물들은 실험초기 30분 동안 정상상태의 안정된 신경세포 활동성을 기록한 후 앞발의 말초 감각수용장 중 RFC 신경세포들이 반응하는 부위에 국소마취(lidocaine, 2%, 30 μ L)를 실시하였으며, 말초 감각수용장 변화에 따른 신경세포들의 특성들을 국소마취전과 비교 관찰하였다.

5. 기록된 신경세포들의 활동성 및 세포들 간의 후연접 활동성 분석

국소마취에 의한 일시적 구심성 감각차단으로 유도되는 단일 신경세포들의 활동성 변화는 국소마취 전 30분을 기준으로 하여 국소마취 후의 발화율을 5분단위로 기록된 PSTH의 impulse 양으로 기록한 뒤 이를(no. of spikes / no. of sweeps) \times (1000 / no. of ms in epoch)의 공식에 의해 spikes/sec의 발화 빈도수로 환산하여 그 변화를 관찰하였으며, 변화율은 기준시간대의 발화율에 대해 증감된 impulse의 양을 %Change로 환산하였다. 신경망 분석을 위하여 동시에 기록된 신경세포들을 두 개씩 쌍(driving neuron & target neuron)을 지어 driving neuron의

활성화에 의해 유도되는 target neuron의 발화율을 계산해 넘으로써 두 신경세포간의 교차관련성(spike triggered cross-correlation)을 조사하고, 세포간의 흥분성 정보전달 유무 및 연결특성(synaptic property)을 관찰하였다. 두 신경세포의(이후 target neuron, driving neuron으로 표기) cross-correlation을 수행하여 그려진 cross-correlogram (STCC: spike triggered cross-correlogram)을 이용하여 세포들 간의 연결특성을 분석하였다.

6. 결과의 통계 처리

본 실험에서 얻은 모든 측정치는 평균 ± 표준 오차로 제시하였으며, 평균의 차이는 student's t-test (paired 또는 unpaired)를 이용하여 통계적으로 검정하고 유의 수준은 1% 또는 5%로 하였다.

결 과

의식이 있는 실험동물(n=9)에서 신경활동성의 변화를 관찰하였는데, SI 신피질의 변화양상을 측정하기 위하여 의식은 있으나 몸을 움직일 수 없는 상태 하에서 수행하였다. 의식이 있는 상태에서 SI 신피질 신경세포들의 자극유발 활동성이 보이는 상황의 존적 변화양상은 의식이 없는 상태와 비슷하게 나타났다. Fig. 1A의 PSTH를 이용한 자극유발 활동성의 변화를 보면, RFC의 경우는 구심성 감각차단을 한 후에 그 발화율이 감소를 하고, RFB의 신경세포들은 발화율이 증가하는 것을 관찰할 수 있었으며, RFO 신경세포들도 비슷하게 발현되었다. 또한, 이들의 발화율 변화를 % change로 환산하여 시간대별로 나타낸 Fig. 1B에서도 정상적인 체감각 재구성이 일어나는 것을 관찰할 수 있다. 그러나 특이하게도 의식이 있는 상태에서는 SI 신피질 신경세포들이 가지고 있는 정상상태의 자발 활동성이 마취된 상태의 동물들보다 높게 나타났다(awake : 14.21 ± 0.45 spikes/sec, n=61; anesthetized : 8.28 ± 0.54 spikes/sec, $p < 0.05$, n=69, not shown). 또한 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 FRH으로 기록된 자발 활동성 변화를 보면 구심성 감각차단 후(Fig. 2, TD, 20min)에 모든 신경세포들의 발화율이 증가되는 것을 관찰하였다(Fig 2). 이러한 자발 활동성들의 시간대별 평균화시킨 변화를 보면 구심성 감각차단을 처치한 후 서서히 증가(20min: RFC : 25.42 ± 3.45 spikes/sec, $p < 0.05$, n=26; RFB : 31.46 ± 2.69 spikes/sec, $p < 0.05$, n=23; RFO : 29.45 ± 2.17 spikes/sec, $p < 0.05$, n=12)였으며, 60분대에는 초기치로 회복(60min: RFC : 12.79 ± 3.39 spikes/sec; RFB : 13.11 ± 2.43 spikes/sec; RFO : 12.46 ± 2.46 spikes/sec) 되었다(Fig. 3). 특이한 것은 RFC 신경세포들의 자발 활동성이 유의하게 상승을 하였다는데, 이는 자극유발 활동성의 반응양상과 상반되는 결과이다. 의식이 있는 상태에서 SI 신피질의 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 자극유발 활동성이 유도하는 후연접 활동성은 정상적인 특성을 보여 RFC에 의한 후연접 활동성은 일시적 구심성 차단에 의해

감소하고, RFB와 RFO의 활동성은 증가하였다(Fig. 4, Evoked [20 min]). 그러나 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 자발 활동성(Fig. 4, Spontaneous)에 의한 후연접 활동성들은 구심성 감각차단 후에 모두 증가(20min: RFC*RFC : 21.34 ± 4.58 %, $p < 0.05$; RFB*RFC : 18.26 ± 3.11 %, $p < 0.05$; RFO*RFC : 16.28 ± 2.78 %, $p < 0.05$; RFC*RFB : 46.35 ± 4.17 %, $p < 0.05$; RFB*RFB : 91.36 ± 7.93 %, $p < 0.01$; RFO*RFB : 69.29 ± 8.84 %, $p < 0.01$; RFC*RFO : 49.68 ± 4.94 %, $p < 0.05$; RFB*RFO : 69.51 ± 5.83 %, $p < 0.01$; RFO*RFO : 70.12 ± 6.16 %, $p < 0.01$) 하였다. 이러한 결과들은 깨어 의식이 있는 상태의 SI 신피질에서 말초 감각수용장의 상황의존적 변화에 자극유발 활동성뿐만 아니라 자발 활동성들이 능동적으로 반응하고 있다는 것을 의미

Figure 1. Effect of TD to peripheral, RFC area on the afferent somatosensory transmission to RFC, RFB and RFO neurons which were simultaneously recorded in SI cortex of awake rat(s) (n=9). (A) Post-stimulus time histogram (PSTH). Evoked unit responses of each RFC, RFB and RFO neuron were triggered by subcutaneous electrical stimulation under the peripheral RFC area during 5 min pre-TD control period (Before), during 5 min after 20 min post-TD (TD, 20min) and during 5 min after 60 min post-TD (TD, 60 min). Arrow in (A) indicates stimulus time. (B) Averaged temporal changes (RFC and RFB, refer to the left Y axis) and activity (RFO, refer to the right Y axis) of afferent transmission to each neuron (RFC : n=26; RFB : n=23; RFO : n=12) during 60 min post-TD period, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, compared with control period. Arrows are the time of TD. Dot line indicates the averaged value of control period.

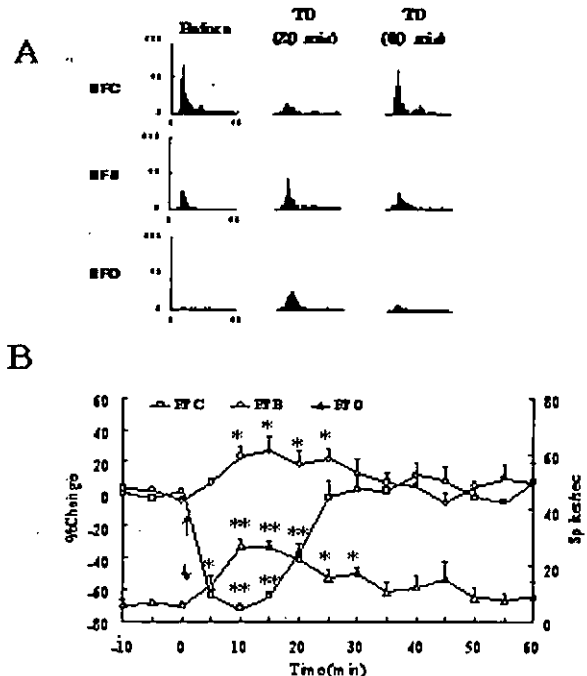


Figure 2. Changes of spontaneous activities of RFC, RFB and RFO neurons that were recorded in SI cortex both of awake rat (A) and of anesthetized rat for comparison (B). Each firing rate histogram (FRH) of neurons was generated with accumulation of firing rate per 1 sec during 5 min of pre-TD control period (Before), during 5 min of 20 min post-TD (TD, 20min) and during 5 min of 60 min post-TD (TD, 60min).

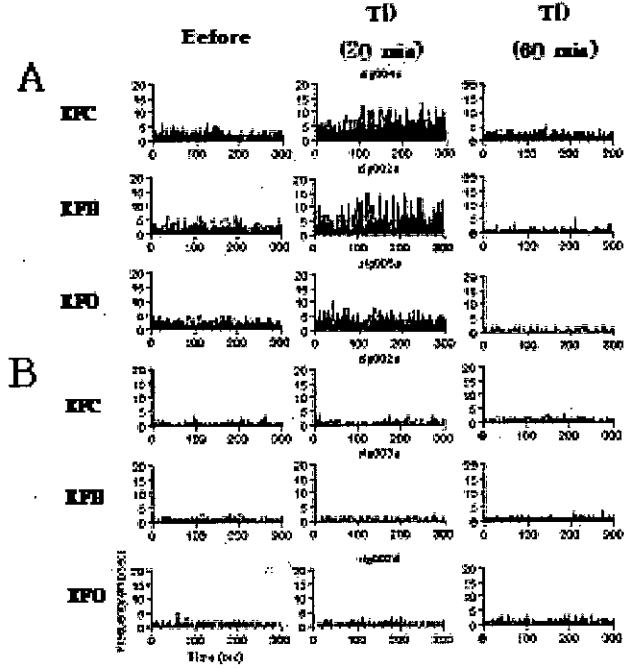
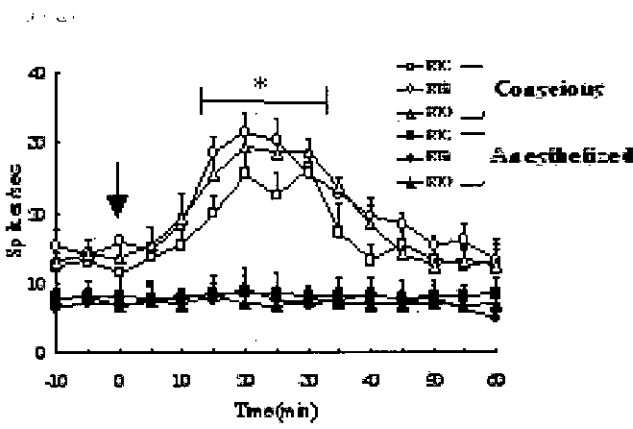


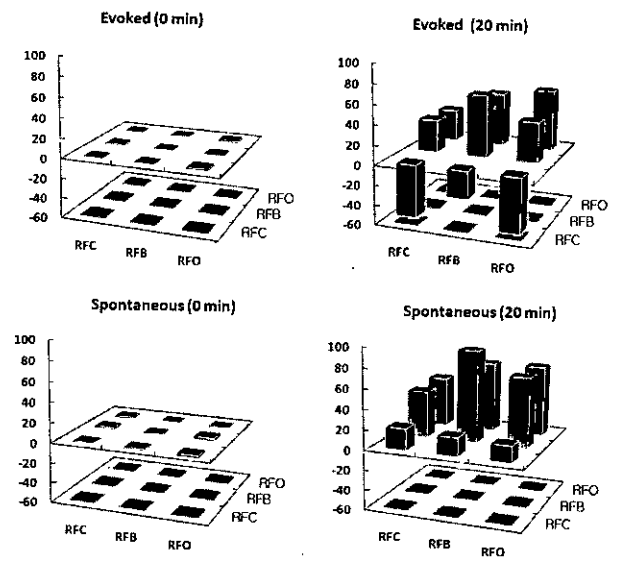
Figure 3. Averaged temporal changes of spontaneously firing rate of neurons that were recorded in SI cortex of awake rats (n=9) and of anesthetized rats for comparison (n=10). The number of each neuron is; Awake : n=61 (RFC = 26, RFB = 23, RFO = 12), Anesthetized : n=69 (RFC = 35, RFB = 23, RFO = 11). * p<0.05, compared with control period. Arrow is the time of TD. Dot line indicates the averaged value of control period.



고찰

본 연구에서는 움직임은 없으나 깨어있는 상태에서의 실험동물에서 SI 신피질 신경세포들의 두 가지 활동성들이 모두 신경가소성에 관여를 하였는데, 깨어 있는 상태에서도 자극유발 활동성으로 분석한 RFC RFB 그리고 RFO 신경세포들의 신경가소적 변화는, 차단된 RFC 신경 활동성은 감소하고, 주변 RFB와 RFO의 활동성은 증가하는 정상적 현상을 보여주고 있다. 그와 동시에 자발 활동성들의 발화율이 구심성 감각차단 후에 증가를 하고 있는데, 이러한 현상은 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들에서 모두 관찰되었다. 특히 RFC의 발화율 증가는 의식이 없는 마취된 쥐에서는 관찰되지 않는 특성이 있다. 특히, RFC 신경세포들의 자극유발 활동성에 의한 후연접 특성들이 구심성 감각차단 후 감소하는데 비해 자발 활동성에 의한 후연접 특성은 증가하고 있는 것으로 조사되었다. 이와 더불어 RFB와 RFO 신경세포들의 자발 활동성에 의한 후연접 특성들도 증가하는 것으로 보아, 깨어 있는 상태에서는 SI 신피질의 자발 활동성들이 자극유발 활동성에 나타나는 신경가소성에 관여를 하고 있는 것으로 사료된다. 그러나 기존 보고에 의하면 깨어있는 상태에서 주로 발생하는 SI 신피질 신경세포들의 자발 활동성들은 신경가소성에 관여를 하지 않고, 항상성 조절 기전에 관여를 하는 것으로 조사되었는데, 이러한 현상은 신피질에서 발생하는 신경가소성에 대해 이차적으로 나타날 수 있는 항상성 조절기전에는 자발 활동성들이 관여를 한다는 것이다¹⁰. 신피질 신경세포들의 자발 활동

Figure 4. Averaged postsynaptic activities that were measured among RFC, RFB and RFO neurons in SI cortex of awake rats. The Y axis of histogram present the %CHANGE. The number of postsynaptic activities to be averaged is: RFC*RFC, n=88 pairs; RFB*RFC, n=64 pairs; RFO*RFC, n=34 pairs; RFC*RFB, n=64 pairs; RFB*RFB, n=69 pairs; RFO*RFB, n=36 pairs; RFC*RFO, n=34 pairs; RFB*RFO, n=36 pairs; RFO*RFO, n=24 pairs.



성이 어떻게 항상성 조절기전에 관여를 하는지는 알려진 바가 없으나, 일시적인 구심성 차단뿐만 아니라, 오랜 기간 지속되는 경험 의존적(experience-dependent)이나 사용 의존적(use-dependent) 체감각 재구성에서도 자발 활동성들이 관여를 하고 있으며, 운동에 의해 조절되는 SI 신피질 신경세포의 활동성 변화에도 관여하는 것으로 보아, 자발 활동성들이 다양한 기전에 관여할 가능성을 제시하고 있다¹¹⁻¹³⁾. 깨어있는 동물의 뇌에서 활발하게 나타나는 SI 신피질 신경세포들의 자발 활동성은 시상 피질로를 통한 축삭을 받아들이는 IV layer뿐만 아니라, intragranular layer와 supragranular layer 모두에서 관찰되고 있으며, 피질피질로(corticocortical projection)에 의해 운동피질의 long-term potentiation에 관여를 하는 것으로 보고되었다¹⁴⁾. 또한, SI 신피질의 자발 활동성들은 말초자극에 의해 활성화되는 자극유발 활동성이 유발됨과 동시에 반응변화를 일으킨다는 것이 깨어있는 고양이 뇌에서 조사되었는데¹⁵⁾, 이것은 깨어 있는 동물의 뇌에서는 말초자극에 대한 암호화에 자극유발 활동성뿐만 아니라 자발 활동성이 관여를 하고 있다는 것을 의미한다. 특히, 깨어 있는 상태에서 SI 신피질 신경세포들의 자극에 의한 일차 흥분기(initial excitatory period)와 이차 흥분기(long latency excitatory period)가 마취된 상태보다 길고 강하게 나타나고, SI 신피질에서 마취된 상태에서는 말초자극에 반응하지 않던 disgranular zone이 반응을 보인다는 것은, 이러한 변화에 자발 활동성들이 관여한다는 것을 의미한다^{16, 17)}. 본 연구의 결과에서 나온 깨어있는 동물의 자발 활동성 변화가 구심성 감각 정보들의 변화에 의해 나타나는 신경가소성을 보상하기 위한 항상성유지 조절기전에 관여를 하는지, 아니면 깨어 있는 상태에서 운동연합과의 피질피질로를 통한 정보 송수신에 사용되는지는 정확하게 확인할 수는 없었으나, 깨어있는 상태의 뇌에서는 구심성 감각정보에 대해 SI 신피질에서 암호화하는 과정동안 자발 활동성들이 관여를 하여 변화되는 감각정보에 대해 자극유발 활동성들이 수행하지 못하는 이차적 조절기전들을 담당할 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

- 1) Xerri C, Merzenich MM, Peterson BE, Jenkins W. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol.* 1998 Apr;79(4):2119-48.
- 2) Northgrave SA, Rasmusson DD. The immediate effects of peripheral deafferentation on neurons of the cuneate nucleus in raccoons. *Somatosens Mot Res.* 1996;13(2):103-13.
- 3) Faggini BM, Nguyen KT, Nicoletis MA. Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Aug 19;94(17):9428-33.
- 4) Calford MB, Tweedale R. Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature.* 1988 Mar 31;332(6163):446-8.
- 5) Shin HC, Park S, Son J, Sohn JH. Responses from new receptive fields of VPL neurones following deafferentation. *NeuroReport.* 1995 Dec 29;7(1):33-6.
- 6) Shin HC, Chapin JK. Modulation of afferent transmission to single neurons in the ventroposterior thalamus during movement in rats. *Neurosci Lett.* 1990 Jan 1;108(1-2):116-20.
- 7) Iwamura Y, Tanaka M. Functional organization of receptive fields in the cat somatosensory cortex. I: Integration within the coronal region. *Brain Res.* 1978 Jul 28;151(1):49-60.
- 8) Sur M. Receptive fields of neurons in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in monkeys. *Brain Res.* 1980 Oct 6;198(2):465-71.
- 9) Warren RA, Dykes RW. Population analysis of single neurons in cat somatosensory cortex. *Somatosens Mot Res.* 1992;9(4):297-312.
- 10) Webster HH, Salimi I, Myasnikov AA, Dykes RW. The effects of peripheral deafferentation on spontaneously bursting neurons in the somatosensory cortex of waking cats. *Brain Res.* 1997 Mar 7;750(1-2):109-21.
- 11) Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol.* 1990 Jan;63(1):82-104.
- 12) Recanzone GH, Merzenich MM, Dinse HR. Expansion of the cortical representation of a specific skin field in primary somatosensory cortex by intracortical microstimulation. *Cereb Cortex.* 1992 May-Jun;2(3):181-96.
- 13) Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci.* 1993 Jan;13(1):87-103.
- 14) Kimura A, Grigor'yan R, Asanuma H. Long-term increases in neuronal activity in the motor cortex evoked by simultaneous stimulation of the thalamus and somatosensory cortex in cats. *Neurosci Behav Physiol.* 1999 Jul-Aug;29(4):475-81.
- 15) Busel' BI. Responses of somatosensory cortex neurons to afferent stimulation in awake cats. *Neirofiziológia.* 1974 Jul-Aug;6(4):359-66.
- 16) Chapin JK, Waterhouse BD, Woodward DJ.

Differences in cutaneous sensory response properties of single somatosensory cortical neurons in awake and halothane anesthetized rats. Brain Res Bull. 1981 Jan;6(1):63-70.

17) Chapin JK, Lin CS. Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. J Comp Neurol. 1984 Oct 20;229(2):199-213.