

**Zeitverarbeitung und postnatale Entwicklung im  
auditorischen Kortex bei der  
Fledermaus *Carollia perspicillata***

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biowissenschaften  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
in Frankfurt am Main

von  
Cornelia Hagemann  
aus Memmingen

Frankfurt 2010

Vom Fachbereich Biowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität als  
Dissertation angenommen

Dekan: Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz

1. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Kössl

2. Gutachter: PD Dr. Karl-Heinz Esser

Datum der Disputation: 3.9.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>13</b>
1.1 Grundsätzliche Typen der Echoortung .....	13
1.2 Die Entwicklung der Ortungslaute bei <i>C. perspicillata</i> .....	16
1.3 Schallverarbeitung und Anpassungen des auditorischen Systems bei Fledermäusen.	16
1.4 Der auditorische Kortex .....	19
1.5 Die Ontogenese des auditorischen Systems bei Fledermäusen.....	23
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	23
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
2.1 Versuchstiere .....	26
2.2 Narkose .....	27
2.3 Präparation .....	28
2.4 Elektrophysiologische Messung .....	29
2.4.1 Elektrophysiologisches Messsystem .....	29
2.4.2 Aufnahmeverfahren und akustische Stimulation.....	31
2.4.3 Datenanalyse .....	33
2.5 Kartierung mit Zeichenspiegel.....	34
2.6 Histologische Verifizierung der Elektrodenposition.....	35
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1 Teilprojekt I: FM-FM-Neurone bei adulten <i>C. perspicillata</i> .....	36
3.1.1 Antworteigenschaften auf Reintöne .....	36

3.1.2	FM-FM-Neurone im HF-Areal des auditorischen Kortex.....	37
3.1.3	Verteilung der Echoverzögerungszeiten und Abstimm­schärfe der DTC .....	41
3.1.4	Selektivität bei verschiedenen FM-Harmonischen und FM-Richtungen .....	43
3.1.5	Topografische Anordnung der Echoverzögerungszeiten.....	46
3.1.6	Beziehung zwischen CD und Position in rostro-kaudaler Richtung .....	50
3.2	Teilprojekt II: Postnatale Entwicklung der Frequenzabstimmung und -organisation.	52
3.2.1	Antworteigenschaften auf Reintöne während der Entwicklung .....	53
3.2.2	Kortikale Karten während der Entwicklung.....	63
3.3	Teilprojekt III: Postnatale Entwicklung der FM-FM-Neurone.....	72
3.3.1	Eigenschaften der FM-FM-Neurone während der Entwicklung .....	73
3.3.2	Chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone während der Ontogenese .....	83
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>94</b>
4.1	Methodische Betrachtungen.....	94
4.2	Generelle Eigenschaften der FM-FM-Neurone bei Adulten.....	97
4.3	Funktionelle Relevanz der FM-FM-Neurone .....	101
4.4	Neuronale Frequenz-Antworteigenschaften während der Entwicklung .....	102
4.5	Antworteigenschaften der FM-FM-Neurone und Chronotopie während der postnatalen Entwicklung.....	110
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>115</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>127</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>129</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung.....</b>	<b>132</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AAF	Anterior auditorisches Feld
AC	Auditorischer Kortex
AI	Primärer auditorischer Kortex
AII	Sekundärer auditorischer Kortex
AP	Aktionspotenzial
BD	<i>best delay</i> (engl.), Beste Echoverzögerung
BF	Beste Frequenz
CF	Charakteristische Frequenz
CF-FM	Konstantfrequente-Frequenzmodulierte Signale ( <i>Echoortungstyp</i> )
CD	<i>Characteristic delay</i> (engl.), Charakteristische Echoverzögerung
DF	<i>Dorsal-Fringe</i> (engl.), dorsaler Randbereich
DTC	<i>Delay-Tuningcurve</i> (engl.), Echoverzögerungs-Abstimmkurve
DP	Dorsoposteriores Feld
DSCF	Doppler-Effekt-Kompensationsfeld
dB SPL	dB <i>Sound pressure Level</i> (engl.), Schalldruckpegel
EVA	Echoverzögerungs-Antwortbereich
FM	Frequenzmodulierter Stimulus
FM <sub>E</sub>	FM des Echos
FM <sub>P</sub>	FM des Rufs ( <i>Pulse</i> ; engl.)
FTC	<i>Frequency-Tuningcurve</i> (engl.), Frequenz-Abstimmkurve
HF	Hochfrequent
IC	Colliculus inferior
LL	Lemniscus laterialis
NOS	obere Olivenkomplex
NC	Nucleus cochlearis
MGB	medialer Kern des Corpus geniculatum
MT	<i>Minimum threshold</i> (engl.), minimale Schwelle
MW	Mittelwert
PSTH	<i>Post-Stimulus-Time-Histogram</i> (engl.), Post-Stimulus-Zeit-Histogramm
SD	Standartabweichung
TF	Tieffrequent



# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Echoortung bei Fledermäusen.....	14
Abbildung 1.2: Echoortungstypen von Fledertieren (Chiroptera).....	15
Abbildung 1.3: Zentrale aufsteigende Hörbahn der Säuger .....	17
Abbildung 1.4: Auditorische Kortices von CF-FM-Fledermäusen und FM-Fledermäusen .....	21
Abbildung 2.1: Gewicht und Vorderarmlänge während der Entwicklung.....	27
Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Schädels.....	28
Abbildung 2.3: Schematischer Aufbau der Messapparatur .....	30
Abbildung 2.4: Akustischer Stimulus und gemessene elektrophysiologische Signale .....	32
Abbildung 2.5: Repräsentativer Echoortungsruf.....	33
Abbildung 2.6: Histologische Verifizierung der Elektrodenposition.....	35
Abbildung 3.1: Verteilung der neuronalen Antwortschwellen in Abhängigkeit von den CF .....	37
Abbildung 3.2: Antwortverhalten auf FM-FM-Stimulationspaare und einen einzelnen FM.....	39
Abbildung 3.3: Beispiele von FTC und DTC dreier Neurone .....	40
Abbildung 3.4: Verteilung der CD und BD im HF-Areal.....	42
Abbildung 3.5: Korrelation von CD und Bandweite der DTC.....	42
Abbildung 3.6: Verteilung der neuronalen Antworteigenschaften der FM-FM-Neurone.....	44
Abbildung 3.7: Neuronale Antworteigenschaften auf unterschiedliche FM-Richtungen .....	45
Abbildung 3.8: Chronotope Organisation der Neurone im auditorischen Kortex.....	49
Abbildung 3.9: Korrelation von CD und rostro-kaudaler kortikaler Position.....	51
Abbildung 3.10: Anzahl der analysierten Neurone für die unterschiedlichen Altersgruppen.....	53
Abbildung 3.11: Exemplarische Frequenz-Abstimmkurven während der Entwicklung.....	54
Abbildung 3.12: Verteilung und Häufigkeit der CF von HF-Neuronen .....	55
Abbildung 3.14: Antworteigenschaften der sekundären Abstimmkurven .....	59
Abbildung 3.15: Die Abstimmstärke der FTC während der Entwicklung.....	60
Abbildung 3.16: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei Neugeborenen .....	64
Abbildung 3.17: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei 7d-Tieren .....	66
Abbildung 3.18: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei 14d-Tieren.....	67
Abbildung 3.19: Frequenzorganisation der Neurone im AC der Altersgruppe 21d.....	68
Abbildung 3.20: Frequenzorganisation der Neurone im AC der Altersgruppe 28d.....	69
Abbildung 3.21: Frequenzorganisation der Neurone im AC von einem 35d-Tier .....	70
Abbildung 3.22: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei Adulten.....	71
Abbildung 3.23: Anteil von FM-FM-Neuronen.....	74
Abbildung 3.24: Beispiele von FTC und DTC bei Neugeborenen .....	75
Abbildung 3.25: DTC während der Entwicklung .....	76
Abbildung 3.26: Verteilung der CD und BD im HF-Areal.....	77

Abbildung 3.27: Sensitivität der FM-FM-Neurone an den CD.....	79
Abbildung 3.28: Echopegel an den BD während der Entwicklung.....	80
Abbildung 3.29: Beziehung zwischen maximalen Bandweiten und den CD.....	83
Abbildung 3.30: Kortikale Organisation der FM-FM-Neurone im AC bei Neugeborenen .....	85
Abbildung 3.31: Chronotope Organisation der FM-FM-Neurone im AC bei 7d-Tieren.....	87
Abbildung 3.32: Chronotope Organisation der FM-FM-Neurone im AC bei 14d-Tieren.....	88
Abbildung 3.33: Chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone im AC der Altersgruppe 21d..	89
Abbildung 3.34: Chronotope Organisation der Neurone im AC der Altersgruppe 28d.....	90
Abbildung 3.35: Chronotope Anordnung der Neurone im AC der Altersgruppe 35d .....	91
Abbildung 3.36: Korrelation von CD und rostro-kaudaler kortikaler Position.....	93
Abbildung 4.1: Vergleichende neuronale Hörschwellen von <i>C. perspicillata</i> .....	95
Abbildung 4.2: Morphometrische Analyse der Gehirngröße.....	96
Abbildung 4.3: Chronotope Organisation im HF-Areal des auditorischen Kortex.....	98

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Vorderarmlänge und Gewicht der Versuchstiere .....	26
Tabelle 3.1: Häufigkeit der verschiedenen Abstimmkurven.....	38
Tabelle 3.2: Verteilung der CD und BD. ....	41
Tabelle 3.3: Häufigkeit der Abstimmkurven-Formen.....	53
Tabelle 3.4: Häufigkeit der verschiedenen Abstimmkurven-Formen .....	73

## Zusammenfassung

Echoortende Fledermäuse verfügen über ein hochauflösendes Gehör. Sie können aus einer geringen Zeitverzögerung zwischen ausgesendetem Echoortungsruf und dem zurückkommenden Echo mit großer Präzision die Entfernung von Objekten bestimmen. Je nach Spezies und deren spezifischer Ortungsstrategie gibt es unterschiedliche Typen von Ortungslauten. Zu den am weitesten verbreiteten Spezies zählen die FM-Fledermäuse, deren Ortungslaute aus frequenzmodulierten (FM) Signalen bestehen. CF-FM-Fledermäuse verwenden zusätzlich zu FM-Komponenten konstantfrequente Komponenten (CF-FM). Diese sind besonders zur Detektion flügelschlagender Beuteinsekten vor dichtem Blattwerk hintergrund von Vorteil.

Im auditorischen Kortex von Fledermäusen existieren so genannte Echoverzögerungs-sensitive Neurone (FM-FM-Neurone), die auf die Auswertung dieser spezifischen Verzögerungszeiten spezialisiert sind und die zeitliche Differenz zwischen Rufaussendung (FM des Rufs) und rückkehrendem Echo (FM des Echos) analysieren. Eine Besonderheit von FM-FM-Neuronen ist, dass sie bei CF-FM-Fledermäusen systematisch, entsprechend ihrer bevorzugten Echoverzögerungen, im auditorischen Kortex angeordnet sind. Somit sind die FM-FM-Neurone chronotop entlang einer rostro-kaudalen Achse organisiert, wobei Neurone die auf lange Echoverzögerungen reagieren, kaudal und diejenigen, die auf kurze Echoverzögerungen antworten rostral angeordnet sind. FM-FM-Neurone wurden auch in FM-Fledermäusen nachgewiesen, jedoch waren sie nicht chronotop organisiert.

Ein Ziel dieser Promotionsarbeit war es, diese FM-FM-Neurone bei der FM-Fledermaus *Carollia perspicillata* hinsichtlich ihrer physiologischen Eigenschaften und ihrer räumlichen Organisation im auditorischen Kortex zu untersuchen. Der auditorische Kortex bei adulten *C. perspicillata* lässt sich in zwei Bereiche einteilen. Zum einen in ventral liegende tieffrequente Areale, in denen dort lokalisierte Neurone charakteristische Frequenzen  $< 50$  kHz aufweisen. Zum anderen in das dorsale hochfrequente Areal (HF-Areal), in dem Neurone mit hochfrequenten Abstimmeigenschaften ( $\geq 50$  kHz) angeordnet sind.

Die Befunde der vorliegenden Studie an *C. perspicillata* zeigen, dass alle untersuchten kortikalen Neurone im HF-Areal sowohl auf hochfrequente Reintöne ( $\geq 50$  kHz) als auch auf FM-FM-Stimulation reagierten. Die FM-FM-Neurone waren vergleichbar mit denen bisher untersuchter Fledermauspezies und reagierten auf die identischen harmonischen FM-Komponenten des Echoortungsrufs und das zeitlich verzögerte Echo.

Die Echoverzögerungen, auf welche die Neurone im HF-Areal reagierten, lagen zwischen 1 und 32 ms, was einer Distanz zwischen Fledermaus und Objekt von 16 cm bis 5,3 m entspricht. Überraschenderweise waren die kortikalen FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* chronotop organisiert, ähnlich wie bei insektenfressenden CF-FM-Fledermäusen. Die im rostralen Bereich angeordneten Neurone reagierten auf kurze Echoverzögerungen zwischen 2 und 8 ms und waren mit einem Anteil von 66% überrepräsentiert. Neurone, die auf längere Echoverzögerungen ( $\geq 10$  ms) antworteten und somit größerer Distanzen erfassen, befanden sich in der kaudalen Hälfte des dorsalen auditorischen Kortex. Die Neurone waren in einem Bereich lokalisiert, der sich 3,3 mm in rostro-kaudaler und etwa 3,7 mm in dorso-ventraler Richtung erstreckte. Somit war das FM-FM-Areal bei *C. perspicillata* sogar deutlich größer als bei allen bisher untersuchten Arten.

Warum eine chronotope Anordnung von FM-FM-Neuronen im auditorischen Kortex bei CF-FM-Fledermäusen von Nutzen sein kann, ist bis heute nicht geklärt. Bislang wurde vermutet, dass eine systematische Anordnung die Zeitverarbeitungsprozesse optimiert und vor allem beim präzisen Insektenjagen vorteilhaft sein könnte. Der vorliegende Befund ist außergewöhnlich, da er zeigt, dass auch bei der überwiegend frugivoren FM-Fledermaus *C. perspicillata* FM-FM-Neurone chronotop angeordnet sind und damit verdeutlicht, dass der funktionelle Rückschluss hinsichtlich des Beutefangs neu diskutiert werden muss. Außerdem könnte die Tatsache, dass das kortikale FM-FM-Areal bei *C. perspicillata* im Vergleich zu anderen Spezies deutlich vergrößert ist, diese Spezies zu einem hervorragenden Modellorganismus für die Untersuchung von Zeitverarbeitung machen.

Neben der Charakterisierung von FM-FM-Neuronen bei adulten *C. perspicillata* war Ziel dieser Promotionsarbeit, die postnatale Entwicklung des auditorischen Kortex im Hinblick auf die Frequenzorganisation und die Zeitverarbeitung zu untersuchen. Studien der kortikalen Reifungsprozesse bei *C. perspicillata* sind deshalb sehr interessant, da diese Spezies, im Gegensatz zu anderen Säugern und Fledermäusen, bei der Geburt hörfähig ist. Die juvenilen *C. perspicillata*, die nach der Geburt bei dem Muttertier verbleiben, beginnen zwischen dem 17. und 22. postnatalen Tag selbst zu echoorten und zu fliegen. Der Zeitraum, bis die Echoortungslaute vergleichbar mit denen von Adulten sind, beträgt etwa 40 Tage.

Während der Entwicklung von *C. perspicillata* wurden im auditorischen Kortex drei wichtige Veränderungen hinsichtlich der Frequenzorganisation festgestellt: (1) Das Audiogramm zeigt, dass der Hörbereich von neugeborenen *C. perspicillata* charakteristische Frequenzen zwischen 15 und 80 kHz aufwies. Dieser Frequenzbereich entspricht etwa 72% des Hörbereichs von Adulten. Während der ersten vier postnatalen Entwicklungswochen fand eine Frequenzverschiebung um etwa 0,4 Oktaven hin zu höheren Frequenzen statt. Insgesamt erhöhten sich die charakteristischen Frequenzen der Neurone im HF-Areal von Neugeborenen bis hin zu Adulten um 30 kHz. (2) Die Sensitivität der hochfrequenten Neurone nahm während der ersten postnatalen Woche um 15 dB zu

und blieb ab dieser Entwicklungsphase relativ konstant. (3) Die Sensitivität der tieffrequenten Neurone im ventralen Areal des auditorischen Kortex nahm im Laufe der Entwicklung um etwa 30 dB zu. Die charakteristischen Frequenzen der tieffrequenten Neurone sanken unerwartet während der postnatalen Entwicklung von Juvenilen zu Adulten um etwa 10 kHz. Diese Ergebnisse könnten auf eine bidirektionale Ausreifung der Cochlea hinweisen.

Eine dritte Teilstudie befasste sich erstmalig mit der postnatalen Entwicklung der physiologischen Eigenschaften der FM-FM-Neurone und deren chronotoper Anordnung. Juvenile Fledermäuse der Spezies *C. perspicillata* sind frühestens ab dem 17. postnatalen Tag flugtüchtig und sollten somit spätestens ab diesem Zeitpunkt über funktionsfähige Entfernungsmessung mittels der FM-FM-Neurone verfügen. Die Befunde zeigen, dass während der postnatalen Entwicklung drei wichtige Modifikationen hinsichtlich der Eigenschaften der FM-FM-Neurone im dorsalen auditorischen Kortex und deren kortikaler Organisation auftreten: (1) Bereits bei Neugeborenen lag der Anteil an FM-FM-Neuronen bei 21% (n=22 von 106). Dieser Anteil nahm in der ersten Entwicklungswoche auf 56% zu und lag bei zwei Wochen alten Tieren bei 64%. Einhergehend mit der Flugtüchtigkeit der Tiere nahm der Anteil in der dritten Entwicklungswoche abrupt auf 84% zu. Ab dieser Entwicklungsphase bis hin zu Adulten stieg der Anteil an FM-FM-Neuronen um durchschnittlich 6% pro Woche. (2) Die Verteilung der charakteristischen Echoverzögerungen zeigt, dass FM-FM-Neurone bei Neugeborenen, im Vergleich zu älteren Entwicklungsphasen, keine Aktivität bei relativ kurzen (<4 ms) oder relativ langen (>16 ms) Echoverzögerungen aufwiesen. Somit werden bei Neugeborenen Entfernungen zwischen Fledermaus und Objekt von <0,5 m und >2,5 m auf neuronaler Ebene nicht codiert. Bereits nach der ersten postnatalen Woche waren die charakteristischen Echoverzögerungen ähnlich verteilt wie bei adulten Tieren, so dass bei Einwöchigen das neuronale Substrat zur Entfernungsmessung bereitgestellt ist. Die Sensitivität an den charakteristischen Echoverzögerungen nahm während der Entwicklung vom Neugeborenen zum Adulten um etwa 20 dB zu. (3) Bei Neugeborenen waren die FM-FM-Neurone im HF-Areal chronotop angeordnet. Über alle Altersgruppen hinweg blieb der Zusammenhang zwischen charakteristischen Echoverzögerungen und rostro-kaudaler kortikaler Position bestehen. Die Befunde der vorliegenden Studie zeigen erstmalig, dass die kortikalen Zeitverarbeitungsareale und die Chronotopie pränatal angelegt werden. Die kortikalen Zeitverarbeitungsmechanismen sind bereits zum Zeitpunkt der Geburt auf neuronaler Ebene funktionsfähig, obwohl die Tiere sie erst zwei bis drei Wochen später, einhergehend mit ihrer Flugtüchtigkeit und aktiver Echoortung, verwenden.



# 1. Einleitung

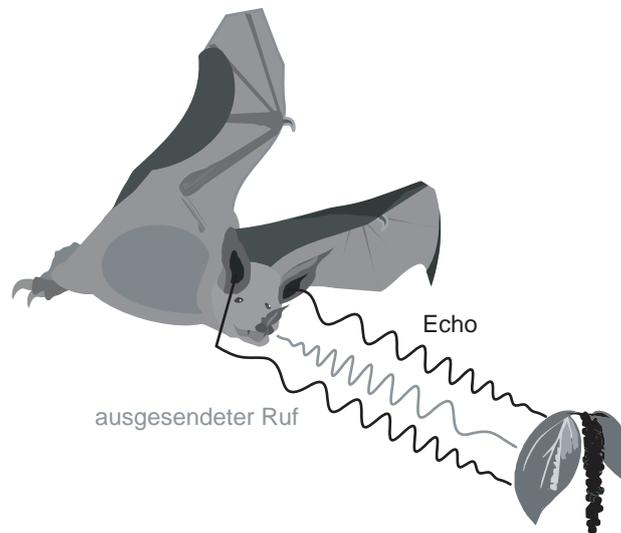
„Kann man mit den Ohren sehen?“ Diese Worte notierte der italienische Naturforscher Lazzaro Spallanzani (1729-1799) kurz vor seinem Tod in seinen Aufzeichnungen (Richarz und Limbrunner 1999). Bereits Ende des 18. Jahrhunderts war der Forscher fasziniert von der Tatsache, dass Fledermäuse (Microchiroptera) in absoluter Dunkelheit ohne Augenlicht fliegen konnten, jedoch mit verschlossenen Ohren die Orientierung verloren. Den Grund für diesen unerwarteten Befund fand er zeitlebens nicht heraus, da er die Fledertiere nicht rufen hörte (Gebhard 1997). Eine physikalische Erklärung für das Phänomen des „Ohrensehens“ gab es erst Mitte des 20. Jahrhunderts, als Donald Griffin (1915-2003) zeigen konnte, dass Fledermäuse für den Menschen unhörbare Ultraschalllaute aussenden und sich mittels Echoortung orientieren können (Griffin und Galambos 1941; Griffin 1951, 1958). Die dabei von den Fledermäusen ausgesendeten Laute werden von den Strukturen der Umgebung reflektiert (Abb. 1.1). Aus dem Echo dieser Rufe erhält die Fledermaus Informationen über Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Entfernung der in ihrer Umgebung befindlichen Objekte (Schnitzler 1968; Neuweiler 2000; Kalko 2002).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Aspekt der Entfernungsmessung. Es wurde die neuronale Verarbeitung der zeitlichen Information, das heißt der Verzögerung zwischen Lautaussendung und Eintreffen des rückkehrenden Echos, untersucht. Hierfür wurden bei einer Fledermausspezies (*Carollia perspicillata*) extrazelluläre Ableitungen *in vivo* genutzt, um den auditorischen Kortex elektrophysiologisch zu untersuchen und zu kartieren.

## 1.1 Grundsätzliche Typen der Echoortung

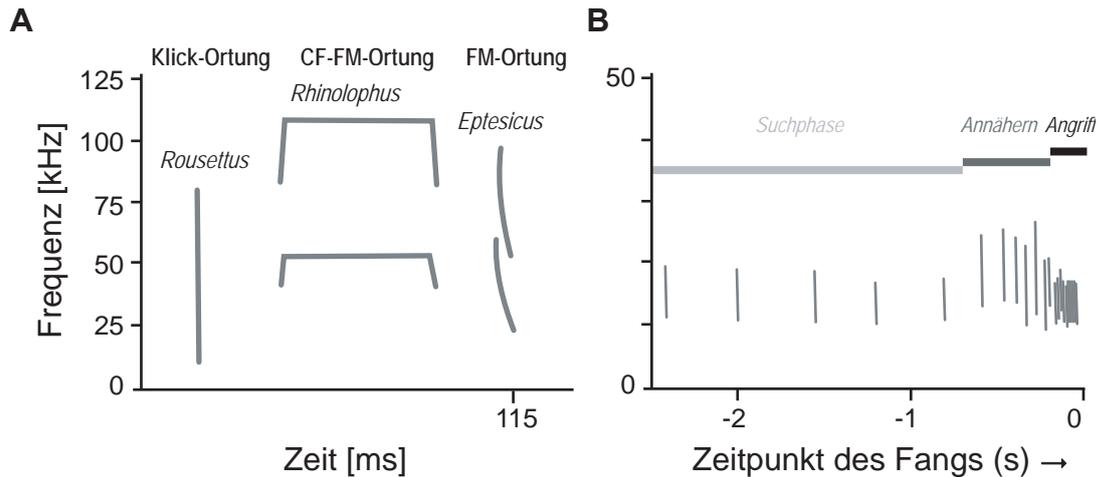
Fledertiere können für ihre artspezifischen Ortungsstrategien drei verschiedene Typen von Ortungslauten einsetzen (Abb. 1.2A): „Klick-Ortung“, „CF-FM-Ortung“ (Kombination aus konstantfrequenten und frequenzmodulierten Signalen) und „FM-Ortung“ (Neuweiler 2000; 2003a, b; Ulanovsky und Moss 2008). Fledermäuse, die „Klick-Ortung“ verwenden (z. B. Megadermatiden), werden auch als Breitbandfledermäuse bezeichnet. Aber auch der einzige echoortende Flughund *Rousettus aegyptiacus* (Pteropodidae) der Ordnung Megachiroptera setzt Klick-Laute zur Orientierung ein (Neuweiler 2000). Der Ruf der Breitbandfledermaus ist ein sehr kurzes (<1 ms) und leises Signal. Diese Art von Ortungssignal nutzen vor allem Fledermäuse, die bevorzugt Blätter, Stämme und Untergrund nach Nahrung absuchen (Neuweiler 2000). Das

Spektrogramm ähnelt dabei mit seinen vielen Harmonischen einem breitbandigen „Klick“ (Neuweiler 2000, 2003a).



**Abbildung 1.1: Echoortung bei Fledermäusen.** Die von der Fledermaus ausgesendeten Echoortungsrufe, deren Frequenz im Ultraschallbereich liegt, werden von Strukturen der Umgebung reflektiert. Auf Basis des zur Fledermaus zurückkehrenden Echos erhält die Fledermaus Informationen über Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Entfernung der Objekte.

Die Schmalbandfledermäuse sind darauf spezialisiert, fliegende Insekten im dichten Blätterwald mit Hilfe von CF-FM-Lauten zu lokalisieren. Hierzu zählen beispielsweise die Schnurrbartfledermaus (*Pteronotus parnellii*) und die Kleine Hufeisennase (*Rhinolophus rouxi*). Ihre kombinierten Ortungsrufe bestehen aus einem längeren, konstantfrequenten Anteil und einer daran anschließenden frequenzmodulierten (CF-FM) Komponente. Die Dauer des CF-FM-Signals ist so lang (15 bis 70 ms), dass die Echos nicht in den Ortungspausen, sondern bereits während der Lautaussendung eintreffen. Die Frequenz des CF-Teils ist nicht nur artspezifisch, sondern auch innerartlich etwas unterschiedlich. Diese individuellen Trägerfrequenzen benutzen die CF-FM-Fledermäuse, um in einem schmalbandigen Innenohrfilter das CF-Echo nach so genannten *Glints* („Glanzlichter“) abzuhören. Glints sind kurze, geringfügige Frequenz- und Amplitudenmodulationen, die durch Dopplereffekte entstehen, wenn das Ortungssignal auf schwirrende Insektenflügel trifft. Anhand der Glints sind CF-FM-Fledermäuse befähigt, im „Echosalat“ ihr flatterndes Beuteobjekt von dichtem Blattwerk zu unterscheiden (Neuweiler 1990, 2000, 2003a). Bei Schmalbandfledermäusen muss das Gehör in der Lage sein, kleinste Frequenzveränderungen wahrzunehmen. Dieser Gehörleistung liegt oftmals eine cochleäre Spezialisierung zugrunde (Schuller und Pollak 1979; Neuweiler 2000; Kössl 2002; Vater et al. 2003; siehe auch Kapitel 1.3).



**Abbildung 1.2: Echoortungstypen von Fledertieren (Chiroptera).** (A) Illustration von Spektrogrammen dreier verschiedener Echoortungsrufe unterschiedlicher Spezies: Der echoortende Nilflughund (*Rousettus aegyptiacus*, Megachiroptera) und einige Megadermatidae (Neuweiler 2003a) verwenden die Klick-Ortung; die Kleine Hufeisennase (*Rhinolophus hipposideros*) sendet CF-FM-Echoortungsrufe aus; die Große Braune Fledermaus (*Eptesicus fuscus*) verwendet FM-Echoortungsrufe. (B) Sequenzabfolge von FM-Echoortungsrufen der Europäischen Bulldogg-Fledermaus (*Tadarida teniotis*) während der Insektenjagd. Die Jagd wird grundsätzlich in drei Phasen unterteilt: Suchen, Annähern und die finale Phase mit Angriff auf das Beutetier. Verändert nach Neuweiler (2003a) und Ulanovsky und Moss (2008).

Die am häufigsten verwendeten Signaltypen bei insektivoren und frugivoren Fledermäusen sind FM-Ortungssignale (O'Neill 1995). Sowohl insektivore FM-Fledermäuse als auch CF-FM-Fledermäuse verwenden in der letzten Phase ihrer Jagd, dem Angriff, eine Art „Summen“, den finalen „Buzz“ (Abb. 1.2B). Dieser besteht vor allem aus FM-Komponenten, die mit sehr hoher Repetitionsrate ausgestoßen werden, um in der finalen Phase das akustische Bild vom Beuteinsekt zu verschärfen.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte fruchtfressende FM-Fledermaus *C. perspicillata* aus der Familie der Phyllostomidae verwendet zunächst ihren olfaktorischen Sinn zur ersten Detektion von reifen Früchten (Thies et al. 1998). Bei weiterer Annäherung verlässt sie sich jedoch ganz auf ihr Echoortungssystem. Die Rufe von *C. perspicillata* bestehen aus kurzen, frequenzmodulierten Signalen, die mehrere Harmonische enthalten. Ähnlich wie auf Insekten spezialisierte Fledermäuse, kann *C. perspicillata* selbst dünne Drähte detektieren und ihnen ausweichen (Koay et al. 2003).

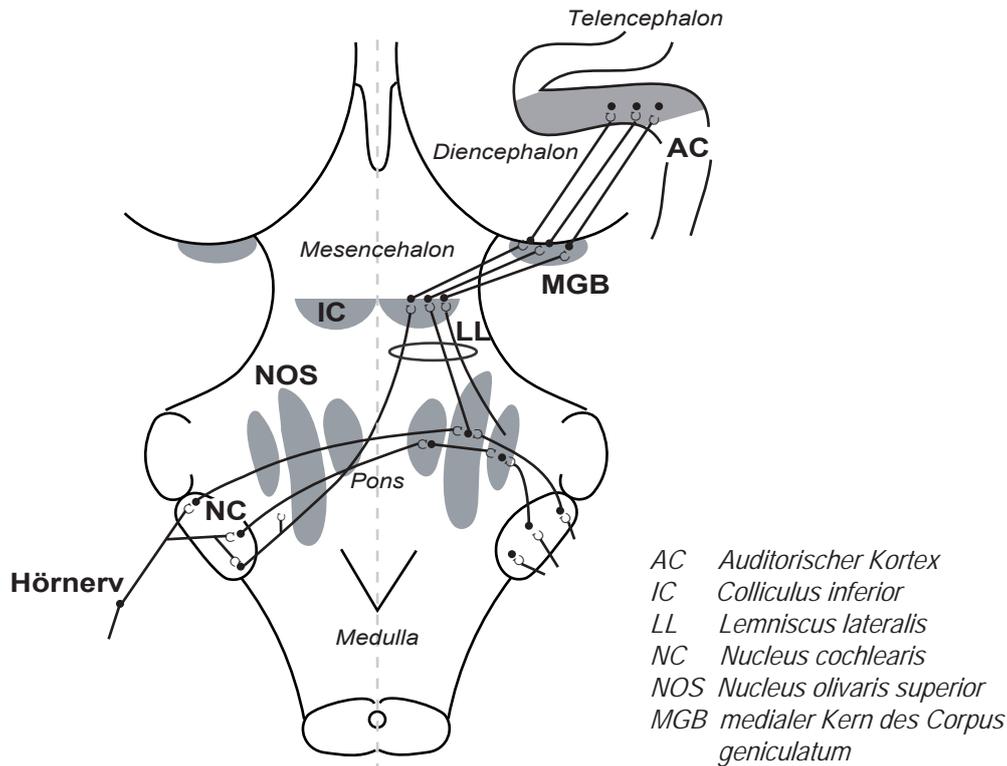
## **1.2 Die Entwicklung der Ortungslaute bei *C. perspicillata***

Sterbing (2002) untersuchte die Entwicklung der Echoortungslaute bei *C. perspicillata* und zeigte, dass die FM-Echoortungsrufe aus den Soziallauten (Isolationsrufe) entstehen. Die Muttertiere tragen ihre Jungtiere die ersten postnatalen Wochen mit sich (Matsumura 1979; Sterbing 2002). Die juvenilen Tiere senden zur Kommunikation mit dem Muttertier so genannte Isolationsrufe aus (Sterbing 2002). Diese bestehen bei Neugeborenen aus mehreren Harmonischen, wobei die lauteste die 1. Harmonische bei 40 bis 20 kHz ist (2. Harmonische 80-40 kHz, 3. Harmonische 120-60 kHz). Die Rufdauer bei Neugeborenen beträgt zunächst etwa 7,7 ms. Mit zunehmendem Alter findet eine stetige Entwicklung der Isolationsrufe bis hin zu den für die Orientierung essenziellen Echoortungsrufen statt. Die Jungtiere verbleiben etwa 17 bis 22 Tage bei der Mutter, bis sie schließlich so weit entwickelt sind, dass sie sich selbst mittels der ausgereiften Echoortungssignale orientieren können (Matsumura 1979; Sterbing 2002). Der Zeitraum, bis die Echoortungslaute vergleichbar mit denen von Adulten sind, beträgt etwa 40 Tage (Sterbing 2002).

Die Echoortungslaute der Adulten bestehen ebenfalls aus mehreren Harmonischen. Bei der Rufmodifikation vom Isolationslaut zum Echoortungsruf fällt nach den von Sterbing (2002) gewählten Analyse Kriterien die 1. Harmonische weg. Der adulte Echoortungsruf besteht somit aus mehreren frequenzmodulierten Harmonischen, wobei die 2. Harmonische im Frequenzbereich von 86 bis 59 kHz liegt, die 3. Harmonische bei 109,5 bis 74,6 kHz und die 4. Harmonische bei 117 bis 99,8 kHz (Sterbing 2002). Der Ruf verändert sich also während der Entwicklung dahingehend, dass beim Echoortungsruf die hochfrequenten Anteile zunehmend prominenter werden und die 3. Harmonische die energiereichste Harmonische darstellt (Sterbing 2002). Zusätzlich zu der Lautumgestaltung von einem tieffrequenten Isolationsruf zu einem hochfrequenten Echoortungsruf sinkt die Rufdauer auf 1 ms (Sterbing 2002).

## **1.3 Schallverarbeitung und Anpassungen des auditiven Systems bei Fledermäusen**

Die grundlegende Aufgabe des Hörsystems besteht darin, den Frequenzgehalt, die Amplitude und die zeitliche Struktur von Geräuschen aufzunehmen und zu analysieren. Dabei spielen bei der Hörverarbeitung unterschiedliche Schaltstationen eine wichtige Rolle (Abb. 1.3). Differenziert wird dabei in ein peripheres und ein zentrales Hörsystem. Das periphere System, das aus Außen-, Mittel- und Innenohr besteht, ist zunächst für die Schallaufnahme und Transduktion verantwortlich (Neuweiler 2003a).



**Abbildung 1.3: Zentrale aufsteigende Hörbahn der Säuger.** Zentrale Relaisstationen sind die Cochleariskerne (NC), der obere Olivenkomplex (NOS), der Lemniscus lateralis (LL), der Colliculus inferior (IC), der mediale Kern des Corpus geniculatum (MGB) und der auditorische Kortex (AC). Alle Strukturen sind bilateral symmetrisch angeordnet. Die dargestellten Verbindungen zeigen nur die aufsteigende Hörbahn des rechten auditorischen Kortex. Verändert nach Imig et al. (1990).

Die Schallwellen werden über die trichterförmige Struktur des Außenohrs, bestehend aus Ohrmuschel (Pinna) und dem äußeren Gehörgang (Meatus), gebündelt, frequenzspezifisch verstärkt und auf das Trommelfell geleitet. Bei Fledermäusen sind die Pinnae relativ groß, beweglich und weisen auf der Oberfläche ausgeprägte Furchen und Rillen auf (Neuweiler 2000; Chiu und Moss 2007). Durch die Größe und die alternierende Beweglichkeit der Ohren kann der Schall optimal gebündelt werden. Außerdem wirkt die Oberfläche der Ohrmuschel verstärkend als Frequenzfilter (Neuweiler 2000; Chiu und Moss 2007). Am Außenohr der Fledermäuse befindet sich ein charakteristischer Hautlappen, der so genannte Tragus, dessen Funktion noch nicht gänzlich geklärt ist. Aktuelle Studien stützen die Aussage, dass der Tragus vermutlich beim Richtungshören eine wesentliche Rolle spielt (Neuweiler 2000; Chiu und Moss 2007).

Im Mittelohr werden durch die auftreffenden Schallwellen das Trommelfell und die daran ansetzenden Gehörknöchelchen (Malleus, Incus und Stapes) in Schwingung versetzt, das Schallsignal wird verstärkt und auf das ovale Fenster übertragen. Das Trommelfell ist bei Fledermäusen an die hohen Frequenzen angepasst. Es ist sehr dünn und flächenmäßig relativ klein (Fläche bei Fledermäusen: 1,2 bis 11 mm<sup>2</sup> (Hoppe et al. 1982; Neuweiler 2000) im Vergleich zu 3,6 mm<sup>2</sup> bei der Hausmaus (Schwartzkopf

1957)). Das ovale Fenster bildet den Übergang zum flüssigkeitsgefüllten Innenohr. Die Verstärkungsfunktion des Mittelohrs ist dabei essenziell und ermöglicht eine Impedanzanpassung zwischen dem luftgefüllten Mittel- und dem flüssigkeitsgefüllten Innenohr (Neuweiler 2000, 2003a). Im Innenohr befindet sich die Hörschnecke (Cochlea), die das cortische Organ mit den Sinneszellen beherbergt. Die Cochlea hängt in einer knöchernen Kapsel über dem Bindegewebe nur lose in der Schädelbasis und wird durch Fetteinlagerungen in der Verbindungsschicht zusätzlich vom Schädelknochen isoliert (Hoppe et al. 1982; Neuweiler 2000). Dadurch wird bei der Schallaussendung die Schallübertragung vom Kopf auf die Cochlea abgeschwächt. Das Innenohr der CF-FM-Fledermaus ist im Verhältnis zur Körpergröße relativ groß: Bei einem Gewichtsverhältnis CF-FM-Fledermaus/Mensch von 20:70000 erreicht die Cochlea einer Hufeisennase zwei Drittel der Länge der menschlichen Cochlea (Hoppe et al. 1982; Neuweiler 2000).

Die in der Cochlea liegende Basilarmembran wird beim Auftreffen des Schalls ausgelenkt. Da die Elastizität der Basilarmembran von der Hörschneckenbasis bis zum Apex progressiv zunimmt, kommt es in Abhängigkeit von der Schallfrequenz an einem spezifischen Basilarmembranort zu einer maximalen Auslenkung. Nach diesem Tonotopieprinzip werden an der Basis der Basilarmembran hohe Frequenzen und am Apex tiefe Frequenzen abgebildet (Neuweiler 2003a). Die Tonotopie auf der Basilarmembran wird bei allen nachgeschalteten Verarbeitungsstationen innerhalb der Hörbahn beibehalten. Bei CF-FM-Fledermäusen ist die erste basale Windung der Cochlea, in der die hohen Ultraschallfrequenzen verarbeitet werden, überproportioniert (Hoppe et al. 1982; Neuweiler 2000; Vater 2004). Darüber hinaus ist in der Cochlea ein enger Frequenzbereich räumlich überrepräsentiert, was Schmalbandfledermäusen ermöglicht, anhand geringsten Frequenz- und Amplitudenmodulationen flatternde Beuteobjekte wahrnehmen zu können (Bruns 1979; Neuweiler 2000; Kössl 2002; Kössl et al. 2003). Analog zum visuellen System wird diese Überrepräsentation als akustische Fovea (Schuller und Pollak 1979) oder auditorische Fovea bezeichnet (Rübsamen et al. 1988).

Von den Sinneszellen des cortischen Organs werden die Schallreize in elektrische Potenziale umgewandelt und im Hörnerv als Aktionspotenziale codiert. Der Hörnerv leitet die Information entlang der aufsteigenden Hörbahn, welche die Verbindung zwischen Peripherie und dem primären AC darstellt, an das Gehirn (Neuweiler 2003a). Im Vergleich zu den aufsteigenden Bahnen anderer sensorischer Systeme, wie dem visuellen oder somatosensorischen, ist die aufsteigende Hörbahn wesentlich komplexer (Abb. 1.3). Vom Hörnerv ausgehend beginnt die Hörbahn beim Nucleus cochlearis, kreuzt von hier aus zur anderen Hirnhemisphäre, wobei bereits weitere Kerngebiete, wie der Nucleus olivaris superior, in die Hörbahn integriert sind. Von dort aus ziehen die Fasern kontralateral als Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior (IC) im Mesencephalon. Von dort aus erfolgt eine Weiterverschaltung zum Corpus geniculatum mediale (MGB) im Thalamus und zum primären AC (Imig et al. 1990; Neuweiler 2003a).

## 1.4 Der auditorische Kortex

### Zytoarchitektur des auditorischen Kortex

Anatomisch betrachtet besteht der AC der Fledermaus, wie auch bei anderen Säugern, aus sechs kortikalen Schichten (I-VI), die sich hinsichtlich der Zelltypen und Verschaltungsmuster unterscheiden (z. B. Fitzpatrick und Henson 1994; O'Neill 1995). Neuronale exzitatorische Eingänge aus dem MGB enden an Synapsen in Schicht IV und projizieren von dort zunächst in die Schichten I, II und III sowie von da aus in die tiefer gelegenen Schichten V und VI. Während die für den Kortex typischen Pyramidenzellen in Schicht V mit ihren Axonen mit subkortikalen Verarbeitungsstationen wie MGB oder Colliculus inferior (IC) verschaltet sind, enden die Fortsätze von Pyramidenzellen aus Schicht VI in kontralateralen Bereichen des AC. Diese aus den tieferen Schichten ausgehenden Projektionen sind exzitatorisch. Über inhibitorische Interneurone werden kortikale Informationen moduliert (Casseday und Pollak 1989; Fitzpatrick und Henson 1994).

### Organisation des auditorischen Kortex

Bei Fledermäusen sind die Schall verarbeitenden Stationen der aufsteigenden Hörbahn nicht grundsätzlich von denen anderer, das heißt nicht echoortender Säugetiere verschieden, jedoch hypertrophiert (u.a. Pollack et al. 1995; Pollak et al. 1995; Neuweiler 2000). Die auditorischen Zentren der Fledermäuse wurden bereits physiologisch umfassend untersucht und charakterisiert (Nucleus cochlearis: z. B. Kössl und Vater 1990; Nucleus lemniscus lateralis: z. B. Metzner und Radtke-Schuller 1987; Colliculus inferior: z. B. Sterbing et al. 1994; Davis 2005; frontaler Kortex: z. B. Eiermann und Esser 2000; auditorischer Kortex: z. B. Ostwald 1984; Esser und Eiermann 1999; Misawa und Suga 2001).

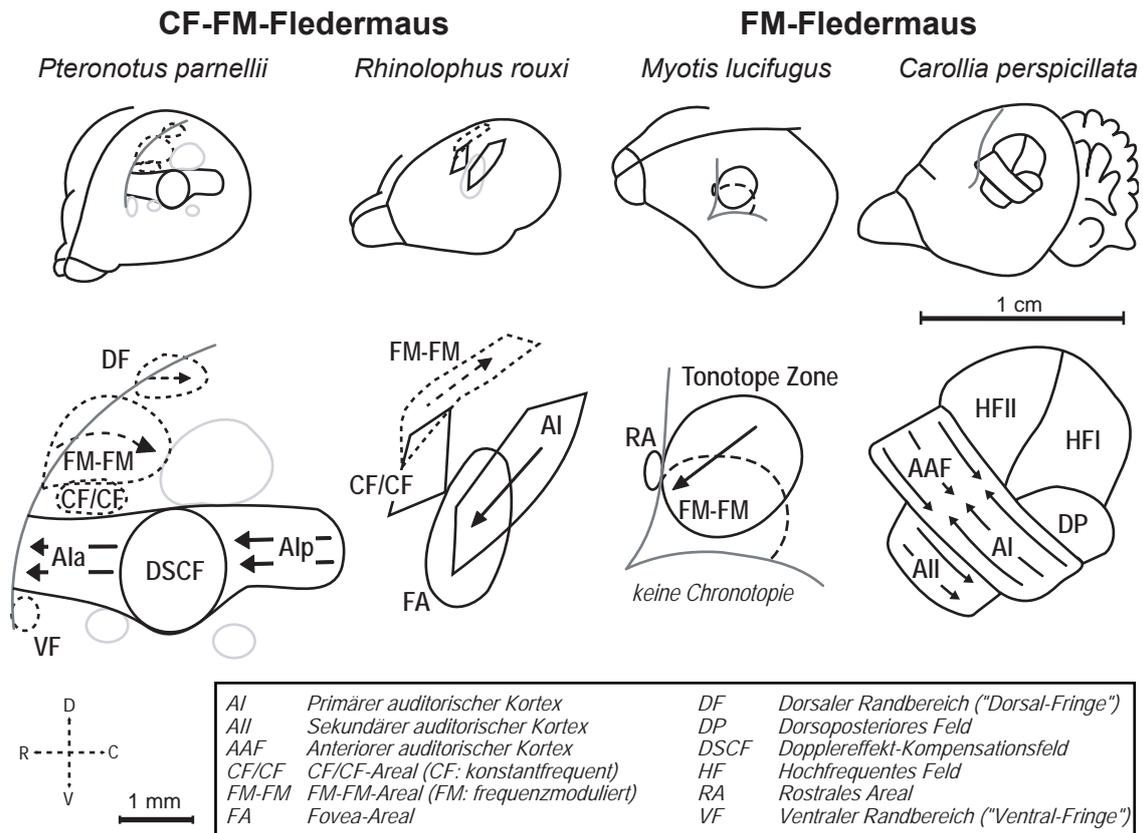
Analog zu anderen Säugern lässt sich der Hörkortex aufgrund neuronaler Eigenschaften und der Verarbeitung verhaltensrelevanter Reize in verschiedene Areale aufteilen (Abb. 1.4). Bei der CF-FM-Fledermaus *Pteronotus parnellii* wird der auditorische Kortex (AC) in mindestens zehn Areale untergliedert, in denen verschiedene Echoortungsparameter spezifisch ausgewertet werden (Fitzpatrick et al. 1998b). Hierbei werden tonotop organisierte primäre Kortexareale (A1a, DSCF, A1p) und nicht-tonotop organisierte Gebiete (u.a. DF, FM-FM-Areal, CF/CF-Areal) unterschieden. Im DSCF-Areal des primären AC erfolgt die hoch aufgelöste Erfassung der Frequenz der CF-Komponente des Echoortungssignals (Suga 1984; Fitzpatrick et al. 1993). In diesem Areal wird die CF-Frequenz des Ortungsrufs überrepräsentiert abgebildet. Im CF/CF-Areal zeigen Neurone stark fazilitierte Antworten auf die Kombination zweier CF-Signale, der ersten harmonischen CF-Komponente des Echoortungssignals mit der zweiten oder dritten CF-Komponente des Echos. Die CF/CF-Neurone analysieren spezifische Dopplereffekte

und somit Relativgeschwindigkeiten zwischen Fledermaus und Objekt (Manabe et al. 1978; Suga 1984). Im FM-FM-Areal des sekundären Hörkortex reagieren bei *P. parnellii* Neurone, so genannte FM-FM-Neurone, auf die Kombination der FM<sub>1</sub>-Komponente des Ortungslauts mit einer höheren harmonischen FM-Komponente des Echos (z. B. FM<sub>2</sub>). Dies geschieht aber nur, wenn eine bestimmte Zeitverzögerung zwischen Ortungslaut und Echo vorliegt (Simmons 1971; Simmons et al. 1975; O'Neill und Suga 1979).

Abbildung 1.4. illustriert die AC unterschiedlicher Fledermausspezies. Der AC der CF-FM-Fledermaus *R. rouxi* lässt sich in vier auditorische Felder unterteilen (Schuller et al. 1991). Es wird in einen ventralen Bereich, der tonotop organisiert ist, und in einen nicht-tonotop organisierten dorsalen Bereich differenziert. Der primäre auditorische Kortex (AI) ist tonotop organisiert, wobei der Frequenzgradient in kaudo-rostrale Richtung ansteigt. Im rostralen Bereich des AI grenzt das so genannte Fovea-Areal, das vergleichbar zur DSCF-Region bei *P. parnellii* ist, an. Im dorsalen AC bei *R. rouxi* befindet sich das FM-FM-Areal. In dieser Region sind FM-FM-Neurone lokalisiert, die auf die Kombination aus dem Ortungsruf und dem zeitlich verzögerten Echo reagieren.

Der AC der FM-Fledermaus *Myotis lucifugus* wird in zwei unterschiedlich große Areale unterteilt (Wong und Shannon 1988; O'Neill 1995). Beide Felder sind tonotop organisiert, wobei im kleineren, rostralen Areal Neurone mit relativ niedrigen Frequenzabstimmeeigenschaften (25 bis 35 kHz) lokalisiert sind. Im größeren, kaudal gelegenen Feld sind Neurone mit höheren Frequenzabstimmeeigenschaften angeordnet (40 bis 80 kHz), deren tonotoper Gradient von kaudal nach rostral ansteigt. Die im kleineren Feld lokalisierten Neurone weisen einen im Vergleich zum großen auditorischen Feld spiegelverkehrten Frequenzgradienten auf. Im ventralen Teil des größeren Feldes sind bei *M. lucifugus* FM-FM-Neurone lokalisiert, die im Vergleich zu denen bei *P. parnellii* keine systematische Anordnung aufweisen.

Bei der FM-Fledermaus *Carollia perspicillata* lässt sich der Hörkortex, wie bei anderen Säugern auch, aufgrund neurophysiologischer Eigenschaften in verschiedene Bereiche aufteilen (Esser und Eiermann 1999). Der AC von *C. perspicillata*, der in Abbildung 1.4 schematisch dargestellt ist, wird in sechs Areale unterteilt (Esser und Eiermann 1999). In den Gebieten „hochfrequentes Feld I“ (HFI) und „hochfrequentes Feld II“ (HFII), die im dorsalen Bereich des AC liegen, befinden sich vorwiegend Neurone mit hochfrequenten Antworteigenschaften ( $\geq 50$  kHz), wobei im HFI die neuronale Sensitivität der Neurone niedriger ist als im HFII. Im primären auditorischen Kortex (AI) sind Neurone lokalisiert, die relativ tieffrequente Antworteigenschaften aufweisen. Im AI befinden sich Neurone mit den niedrigsten charakteristischen Frequenzen und den sensitivsten Schwellenwerten. Weiterhin gibt es das „dorsoposteriore Feld“ (DP) und den „sekundären auditorischen Kortex“ (AII). Für diese beiden Areale sind Neurone charakteristisch, die niedrigfrequente Antworteigenschaften und hohe Minimalschwellen aufweisen (Esser und Eiermann 1999). Rostral zum AI grenzt das anteriore auditorische Feld (AAF), das eine im Vergleich zum AI spiegelverkehrte tonotopische Anordnung aufweist.



**Abbildung 1.4: Auditorische Kortexe von CF-FM-Fledermäusen und FM-Fledermäusen.** Dargestellt sind die AC von den CF-FM-Fledermäusen *P. parnellii*, *R. rouxi* und den FM-Fledermäusen *M. lucifugus* und *C. perspicillata*. Der AC kann je nach Spezies in unterschiedliche Areale differenziert werden. Tonotop organisierte Felder sind mit einem Pfeil in Richtung aufsteigender Frequenz markiert. In den mit gestrichelten Linien markierten Arealen befinden sich FM-FM-Neurone, die auf spezifische Echoverzögerungen abgestimmt sind. Der gestrichelte Pfeil gibt die Richtung der chronotopen Organisation der FM-FM-Neurone an, wobei Neurone, die auf kurze Echoverzögerungen reagieren, rostral angeordnet sind, und solche, die auf längere reagieren, hingegen kaudal angeordnet sind. Bei einigen FM-Fledermäusen konnten FM-FM-Areale nachgewiesen werden, jedoch sind diese nicht chronotop organisiert. Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte AC der Spezies *C. perspicillata* lässt sich in sechs Areale unterteilen (Esser und Eiermann 1999): AI, AAF, AII, DP, HF, HFII. Die Pfeilrichtung gibt die tonotop Frequenzanordnung in den Gebieten AAF, AI und AII an. Verändert nach Esser und Eiermann (1999); *P. parnellii*: Suga et al. (1983); *R. rouxi*: Radtke-Schuller und Schuller (1995); Radtke-Schuller (1997); Schuller et al. (1991); *M. lucifugus*: Wong und Shannon (1988); Shannon-Hartman et al. (1992).

### FM-FM-Areale im auditorischen Kortex

Im AC der Fledermäuse existieren spezialisierte Areale, deren Neurone spezifische Verzögerungszeiten zwischen ausgesendetem Echoortungsruf und zurückkommendem Echo analysieren. Die in diesem Bereich lokalisierten FM-FM-Neurone zeigen Aktivität, wenn nach einer FM-Komponente des Rufs zeitversetzt ein verzögertes FM-Echo eintrifft (Feng et al. 1978; O'Neill und Suga 1979; Suga 1984; Mittmann und Wenstrup 1995; Portfors und Wenstrup 1999). FM-FM-Neurone sind für Fledermäuse essenziell zur Entfernungsmessung. Ihre spezifische Abstimmung auf bestimmte Echover-

zögerungen wird durch eine zeitliche Interaktion zwischen Inhibition und Fazilitation erzeugt (Nataraj und Wenstrup 2006; Sanchez et al. 2008). Bei der Schnurrbartfledermaus *P. parnellii* wurden Vorstufen dieser neuronalen Verarbeitung bereits im auditorischen Mittelhirn und Thalamus nachgewiesen (Yan und Suga 1996; Portfors und Wenstrup 1999).

*P. parnellii*, die in der Fledermausforschung als Modelltier auf dem Gebiet der neuronalen Zeitverarbeitung gilt, besitzt zwei dorsale Kortexareale in denen Echoverzögerungen analysiert werden (DF-Areal, FM-FM-Areal). Bei *R. rouxi* wurde ebenfalls ein FM-FM-Areal nachgewiesen (Schuller et al. 1991). In diesen Spezies, die beide zu den CF-FM-Fledermäusen zählen, reagieren Neurone auf die Kombination der FM<sub>1</sub>-Komponente des Ortungslauts mit einer zeitversetzt eintreffenden höheren harmonischen FM-Komponente (heteroharmonisch z. B. FM<sub>1</sub>-FM<sub>2</sub>, FM<sub>1</sub>-FM<sub>3</sub>) des Echos (O'Neill und Suga 1982; Schuller et al. 1991; O'Neill 1995). Die FM-FM-Neurone sind so angeordnet, dass diejenigen Neurone, die auf kurze Verzögerungen des Echos reagieren, rostral und diejenigen, die auf längere Verzögerungen antworten, kaudal lokalisiert sind (O'Neill und Suga 1979; O'Neill und Suga 1982; Suga und Horikawa 1986; Schuller et al. 1991; Edamatsu und Suga 1993). Die Entfernung eines angepeilten Objekts wird somit im Kortex räumlich geordnet abgebildet (O'Neill und Suga 1979; O'Neill und Suga 1982; Suga und Horikawa 1986; Schuller et al. 1991; Edamatsu und Suga 1993). Die FM-FM-Neurone bei *P. parnellii* bilden einen Bereich optimaler Zeitverzögerung von etwa 0,4 bis 18 ms chronotop ab. Sie stellen damit das neuronale Substrat zur Entfernungsbestimmung von bestimmten Objekten in einer Distanz von bis zu 3 m dar (O'Neill und Suga 1979; Xiao und Suga 2004).

FM-FM-Neurone wurden auch in den FM-Fledermäusen *Eptesicus fuscus* (Dear et al. 1993), *M. lucifugus* (Wong und Shannon 1988) und *Antrozous pallidus* (Fuzessery 1994) nachgewiesen. Ein Unterschied zu CF-FM-Fledermäusen ist, dass die FM-FM-Neurone bei FM-Fledermäusen auf homoharmonische FM-Stimuli reagieren (z. B. FM<sub>1</sub>-FM<sub>1</sub>, FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub>; O'Neill 1995). Die Areale, in denen FM-FM-Neurone lokalisiert sind, sind zumeist keine spezialisierten FM-FM-Areale (O'Neill 1995), sondern überlagern meist mit tonotop organisierten Regionen (z. B. bei *M. lucifugus*: Wong and Shannon 1988; *E. fuscus*: Dear et al. 1993; siehe O'Neill 1995). Zudem sind die Neurone in diesen Arealen nicht chronotop angeordnet (Wong und Shannon 1988; Dear et al. 1993; Wong und Chen 2004).

Bei *C. perspicillata* entdeckten Esser und Eiermann (2004) FM-FM-Neurone in den HF-Arealen des AC. Diese Neurone zeigten Aktivität bei gleichartigen homoharmonischen FM-FM-Stimulationen, wie es vermutlich charakteristisch für FM-FM-Neurone von FM-Fledermäusen ist (O'Neill 1995).

---

## 1.5 Die Ontogenese des auditorischen Systems bei Fledermäusen

Über die ontogenetische Entwicklung des auditorischen Systems bei Fledermäusen ist bisher relativ wenig bekannt. Untersuchungen an jungen Hufeisennasenfledermäusen (*R. rouxi*) lassen auf eine Reifungsphase der Ortungslaute und des Gehörs innerhalb der ersten postnatalen Wochen schließen. Mit zunehmendem Alter erhöhen sich sowohl die Frequenzen der Ortungslaute als auch die Vorzugsfrequenz der auditorischen Fovea (Rübsamen 1978; Rübsamen und Schäfer 1990; Rübsamen 1992). Dieser Prozess verläuft analog zum Entwicklungsprozess des auditorischen Systems anderer Säuger, bei denen zunächst die tief- und mittelfrequenten Bereiche prominent sind und eine Ausweitung der hochfrequenten Bereiche während der Entwicklung erfolgt (Rübsamen 1992).

Auch im IC bei *C. perspicillata* verschiebt sich die neuronale Vorzugsfrequenz während der Entwicklung vom juvenilen zum adulten Tier (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002). Bisher ist unklar, ob diese Veränderungen im auditorischen System in ähnlicher Form auch in nachgeschalteten Hörverarbeitungsstationen zeitgleich mit der Reifung des IC erfolgen, oder ob diejenigen auf kortikaler Ebene zeitversetzt stattfinden (Razak und Fuzessery 2002). Die Entwicklung von FM-FM-Arealen ist bisher gänzlich ungeklärt. Sowohl die Eigenschaften von FM-FM-Neuronen als auch deren kortikale Anordnung in den FM-FM-Arealen während der Ontogenese wurden bislang nicht untersucht. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist lediglich bekannt, dass bei *P. parnellii* FM-FM-Neurone bereits innerhalb der ersten postnatalen Wochen vorhanden sind (Kössl et al. 2009).

## 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der postnatalen Entwicklung des AC sowie mit der Entfernungsmessung auf kortikaler Ebene. Bislang konnten spezifische FM-FM-Areale, die topografisch organisiert sind, ausschließlich bei den CF-FM-Fledermäusen (z. B. *P. parnellii*, *R. rouxi*) nachgewiesen werden (siehe Abb. 1.4). Die Funktion der Chronotopie und deren mögliche Vorteile sind bis heute nicht ausreichend geklärt. Bei FM-Fledermäusen konnten zwar FM-FM-Neurone aber keine chronotope Anordnung nachgewiesen werden (Wong und Shannon 1988; Dear et al. 1993; Wong und Chen 2004). Daher nahm man an, dass das Phänomen der Chronotopie nur bei den in dichtem Blattwerk jagenden CF-FM-Fledermäusen ausgebildet sei.

In der vorliegenden Studie werden die neuronalen Eigenschaften des AC bei der fruchtfressenden FM-Fledermauspezies *C. perspicillata* mithilfe extrazellulärer Ableitung *in vivo* untersucht. Der experimentelle Teil der Arbeit gliedert sich in drei Einzelprojekte:

### **Teilprojekt I: FM-FM-Neurone bei adulten Tieren**

Es werden die Antwortcharakteristiken der FM-FM-Neurone und deren kortikale Anordnung untersucht. Grundsätzlich soll geklärt werden, inwieweit bestimmte spezifische Verhaltensweisen – beispielsweise Ortungsstrategien bei der Nahrungsbeschaffung – in Aufbau und Funktionsweise auf kortikaler Ebene der Tiere widergespiegelt werden. Somit findet erstmalig ein direkter Vergleich zwischen dem Ortungsverhalten im Jagdmodus bei aktiven Insektenjägern und dem Ortungsverhalten im generellen Orientierungsmodus bei einer überwiegend frugivoren Spezies statt. Die wesentlichen Kernfragen des Teilprojekts I, deren Klärung auch als Basis für die weiteren Themenkomplexe dient, sind die folgenden:

- Welche sind die charakteristischen Eigenschaften von FM-FM-Neuronen bei *C. perspicillata*?
- Wie sind die FM-FM-Neurone kortikal angeordnet?
- Welche funktionellen Rückschlüsse lassen die kortikalen Prozesse und die Organisation von FM-FM-Neuronen bei FM-Fledermäusen im Vergleich zu CF-FM-Fledermäusen zu?

### **Teilprojekt II: Postnatale Entwicklung der kortikalen Frequenz- Abstimmeigenschaften und Frequenzorganisation**

Der Reifungsprozess auf kortikaler Ebene soll in diesem Teilprojekt untersucht werden. Analog zur Analyse des AC bei adulten *C. perspicillata* (Esser und Eiermann 1999) soll der AC bei Tieren unterschiedlicher juveniler Altersstadien elektrophysiologisch charakterisiert und kartiert werden. Die Entwicklung der Frequenzorganisation mit Fokus auf die HF-Areale steht hierbei im Vordergrund. Diese Areale sind besonders interessant, da bisherige Studien zeigen, dass während der frühen postnatalen Phase das auditorische Verarbeitungssystem auf tiefe und mittlere Frequenzbereiche beschränkt ist und eine kontinuierliche Ausweitung in den hochfrequenten Bereich erst postnatal erfolgt (Rübsamen 1992). Mit diesem Projekt soll anhand der folgenden Kernfragen ein Einblick gewonnen werden, inwiefern sich während der Ontogenese der AC von *C. perspicillata* verändert:

- Ist der AC bereits in frühen Entwicklungsphasen, wie bei Adulten, in sechs Areale ausdifferenziert?
- Welche charakteristische Frequenzrepräsentation liegt im AC und im Besonderen im HF-Areal bei juvenilen Tieren der Spezies *C. perspicillata* vor?
- Welche Rückschlüsse sind hinsichtlich der Eigenschaften des AC vergleichend zu vorgeschalteten auditorischen Stationen, beispielsweise des IC, möglich?

### **Teilprojekt III: Postnatale Entwicklung der FM-FM-Neurone**

Zeitverarbeitungsprozesse bei Fledermäusen während früher postnataler Entwicklungsphasen sind nahezu unerforscht. Die Ontogenese der spezialisierten FM-FM-Areale, einhergehend mit komplexer neuronaler Plastizität in diesen Arealen ist gänzlich ungeklärt. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist lediglich bekannt, dass bei *P. parnellii* FM-FM-Neurone bereits innerhalb der ersten postnatalen Woche nachweisbar sind (Kössl et al. 2009). In dieser Entwicklungsphase können *P. parnellii* noch nicht spontan echoorten (Vater et al. 2003). Im vorliegenden Teilprojekt III sollen kortikale FM-FM-Neurone und deren Anordnung bei juvenilen *C. perspicillata* untersucht und folgende wesentliche Fragen beantwortet werden:

- Sind FM-FM-Neurone bereits in frühen Entwicklungsstadien, wenn die juvenilen Tiere selbst noch nicht fliegen und echoorten, ausgereift?
- Welche charakteristischen Eigenschaften haben die FM-FM-Neurone bei juvenilen Tieren, und wie verändern sie sich während der postnatalen Entwicklung?
- Welche kortikale Organisation liegt bei den FM-FM-Neuronen der Juvenilen vor?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurden an der Fledermausart *Carollia perspicillata* (Phyllostomidae) durchgeführt. Die Fledermäuse sind in Zentral- und Südamerika beheimatet und leben dort in großen Kolonien. Die Wildtiere wurden in den 1980iger Jahren in Costa Rica gefangen und als Labortiere domestiziert. Seit 2005 werden sie an der Universität Frankfurt als Versuchstiere gehalten und gezüchtet. Die klimatischen Zuchtbedingungen sind dem Herkunftsland der Tiere angepasst (Raumtemperatur bei 32 °C und relative Luftfeuchte zwischen 56 und 72%). Außerdem wird ein Tag-Nacht-Rhythmus von 12 Stunden eingehalten. Als Futterquelle stehen den Versuchstieren Fruchtbrei und Trinkwasser zur Verfügung.

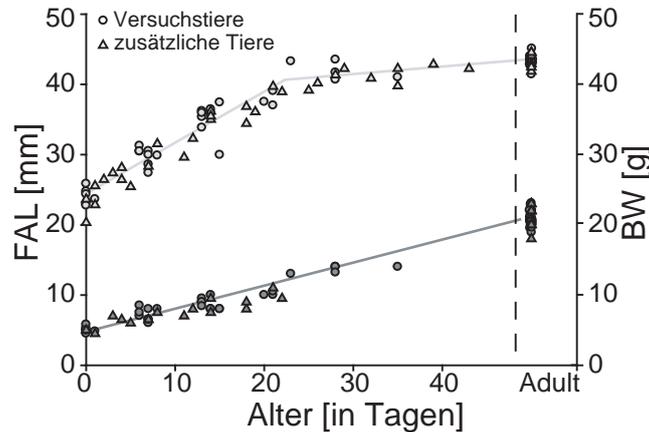
Für die Versuchsreihen wurden adulte Tiere unbekanntes Alters (Teilprojekt I; n=30) und für die Entwicklungsstudien (Teilprojekte II und III) juvenile Tiere (n=31; 0d bis 35d, d steht für postnataler Tag) beiderlei Geschlechts verwendet.

In Anlehnung an publizierte Studien zur Veränderung der Echoortungsrufe während der Entwicklung und an eine elektrophysiologische Entwicklungsstudie des IC (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002) fand eine Einteilung der Jungtiere in sechs Altersgruppen statt: 0d, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d. Die Versuchsreihen bei den juvenilen Tieren wurden je Altersgruppe im Alter  $\pm 1$ d durchgeführt. Die Altersgruppe 0d enthielt Tiere im Alter von weniger als 48 Stunden. Zur exakten Bestimmung des Alters der Jungtiere wurden trächtige *C. perspicillata* separat in einem Käfig (60x43x43 cm) gehalten und täglich auf Nachwuchs kontrolliert.

**Tabelle 2.1: Vorderarmlänge und Gewicht der Versuchstiere** (n=61). Von 30 adulten Tieren (Teilprojekt I) und von 31 juvenilen Tieren der Altersgruppen 0d, 7d, 14d, 21d, 28d und 35d (Teilprojekte II und III) wurden das Gewicht (BW) und die Vorderarmlänge (FAL) bestimmt. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen (SD), Minimal- und Maximalwerte.

Alter [d]	Anzahl [n]	BW [g]				FAL [mm]			
		Mittelwert	SD	Min	Max	Mittelwert	SD	Min	Max
0	6	5,1	0,4	4,5	5,8	24,1	1,2	22,7	25,8
7	8	7,3	0,9	6,0	8,5	29,8	1,2	27,4	31,3
14	9	8,7	0,8	8,0	10,0	35,2	2,2	30,0	37,4
21	4	10,9	1,4	10,0	13,3	39,2	2,8	37,0	43,3
28	3	13,7	0,5	13,2	14,0	42,0	1,4	40,7	43,5
35	1	14,0	-	-	-	41,0	-	-	-
Adult	30	21,1	1,7	18,0	23,0	43,5	0,9	41,9	44,6

Das Gewicht und die Vorderarmlänge der Versuchstiere wurden vor jedem Experiment bestimmt (Tabelle 2.1). Neugeborene *C. perspicillata* hatten ein Gewicht von durchschnittlich 5,1 g und eine Vorderarmlänge von 24,1 mm, die Vergleichswerte der adulten Tiere lagen bei 21,1 g und 43,5 mm. Aufgrund der in Abbildung 2.1 dargestellten Datenbasis ist für zukünftige Entwicklungsstudien eine Altersbestimmung anhand von Gewicht und Vorderarmlänge möglich.



**Abbildung 2.1: Gewicht und Vorderarmlänge während der Entwicklung.** Bei den Versuchstieren ( $n=61$ , 30 Adulte, 31 Juvenile) wurden das Gewicht (BW) und die Vorderarmlänge (FAL) bestimmt. Bei zusätzlichen 56 Tieren (davon 7 adulte Tiere), die nicht in die Elektrophysiologiestudie einbezogen wurden, wurden für 55 Tiere die FAL und für 33 Tiere das BW ermittelt. Sowohl BW als auch FAL stiegen signifikant mit zunehmendem Alter an (BW:  $p<0,0001^*$ , lineare Regression; FAL:  $p<0,0001^*$ , segmentierte lineare Regression).

## 2.2 Narkose

Alle Versuche sind gemäß der geltenden Bestimmungen des Tierschutzgesetzes (§9 deutsches Tierschutzgesetz) und des internationalen Tierversuchsprogramms durchgeführt worden (National Institutes of Health: „*Principles of laboratory animal care*“; NIH 86-23, 1985). Während des gesamten Experiments befanden sich die Tiere unter Vollnarkose. Die adulten Tiere wurden durch subkutane Injektion einer Initialdosis von Ketamin und Xylazin betäubt. Die Dosierung erfolgte in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Tieres (9,7 mg/kg Ketavet® und 38,9 mg/kg Rompun®). Während des Experiments wurde die Betäubung aufrechterhalten und die Hälfte der Initialdosis alle zwei Stunden verabreicht. Bei den juvenilen Tieren bestanden Hinweise auf eine Rompun-Unverträglichkeit (Hagemann 2006), so dass ihnen ausschließlich Ketamin verabreicht wurde (20mg/kg Ketavet®). Bei den Juvenilen war erfahrungsgemäß die Initialdosis ausreichend, um die Tiere über den gesamten Versuchszeitraum zu anästhesieren. Bei Bedarf wurde eine weitere Dosis während des Experiments injiziert.

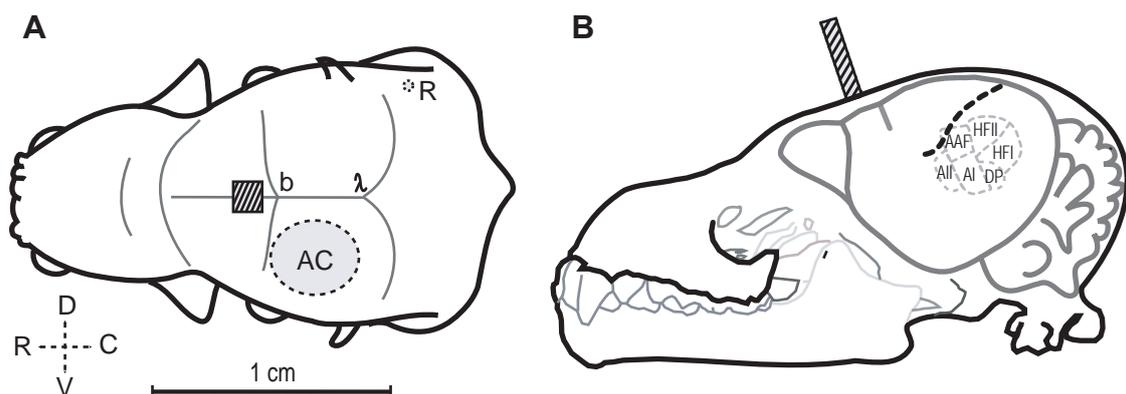
Während der Experimente wurde die Wirkung der Narkose regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls angepasst. Die Kontrolle erfolgte durch saches Kneifen am Außenohr oder am Flügel des Tieres, um einen Rückzugsreflex festzustellen. Zudem wurden

Herzfrequenz und Atmung während des Versuchs beobachtet. Die Körpertemperatur des Versuchstieres wurde mit einem Heizkissen (Harvard, Small Blanket System) auf etwa 38°C gehalten. Dazu wurde der Messfühler eines handelsüblichen Raumthermometers unter dem Tier platziert.

## 2.3 Präparation

Für die Kraniotomie wurden die Tiere mit einem Maulhalter (Eigenbau) fixiert, Haut und Muskulatur an der Oberseite des Schädels wurden entfernt. Anschließend wurde ein Metallstift (7 mm lange Vierkantstange, 2x2 mm, Messing) auf dem Schädel mit Cyacrylatklebstoff (Pattex® Sekundenkleber, flüssig) vorfixiert und mit Zahnzement (Paladur®, Heraeus Kulzer GmbH) festgeklebt (Abb. 2.2B). Nach Aushärtung des Zahnzements konnte der Metallstift in einer Haltevorrichtung festgeschraubt und somit eine definierte Position des Tierschädels bestimmt werden. Um eine Referenzelektrode (chlorierter Silberdraht) zu platzieren, wurde mittels einer Kanüle (Sterican®, B. Braun Melsungen AG) ein kleines Loch mit ca. 0,2 mm Durchmesser hinter Bregma und 3,5 mm lateral von der Mittellinie in den Schädel gebohrt.

Daraufhin wurde eine Trepanation zwischen Bregma und Lambda etwa 2 mm von der Mittellinie vorgenommen, wo sich das auditorische Areal der linken Hemisphäre befindet (Abb. 2.2A, B). Die Lage des AC wurde mittels dominanter Blutgefäße, beispielsweise am pseudozentralen Sulcus (siehe auch Esser und Eiermann 1999) bestimmt. Aufgrund der bereits veröffentlichten kortikalen Frequenzkarte von *C. perspicillata* (Esser und Eiermann 1999) ermöglichten die Frequenz-Antworteigenschaften der erfassten Neurone eine definierte Ableitlokalisation innerhalb des AC.



**Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Schädels.** (A) In der Draufsicht sind die Schädelnähte Lambda ( $\gamma$ ) und Bregma (b) des Schädels von *C. perspicillata* dargestellt. Außerdem sind die Positionen der Referenzelektrode (R) und die des Metallstifts abgebildet (schraffiertes Viereck, auch in B). Der gestrichelte Kreis kennzeichnet die Stelle der Trepanation über dem auditorischen Kortex (AC). (B) Die laterale Ansicht zeigt die Lage des Gehirns und des AC im Schädel (einschließlich seiner sechs Unterteilungen und des prägnanten pseudozentralen Sulcus (schwarz-gestrichelte Linie). Verändert nach Esser und Eiermann (1999) und Simmons (2006).

Während des Experimentes wurde der exponierte Kortexbereich mit 0,9%iger Natriumchloridlösung befeuchtet, um ein Austrocknen des Hirngewebes zu vermeiden. Die Dauer der Versuche betrug zwischen 16 und 24 Stunden. Nach Beendigung des Experiments wurden Referenzwerte (XY-Koordinaten) beispielsweise an Blutgefäßkreuzungen erfasst, der Kopf des Tieres zunächst in 4% Paraformaldehyd zur Fixierung aufbewahrt und später zur Anfertigung kortikaler Karten verwendet (siehe auch Kapitel 2.5).

## 2.4 Elektrophysiologische Messung

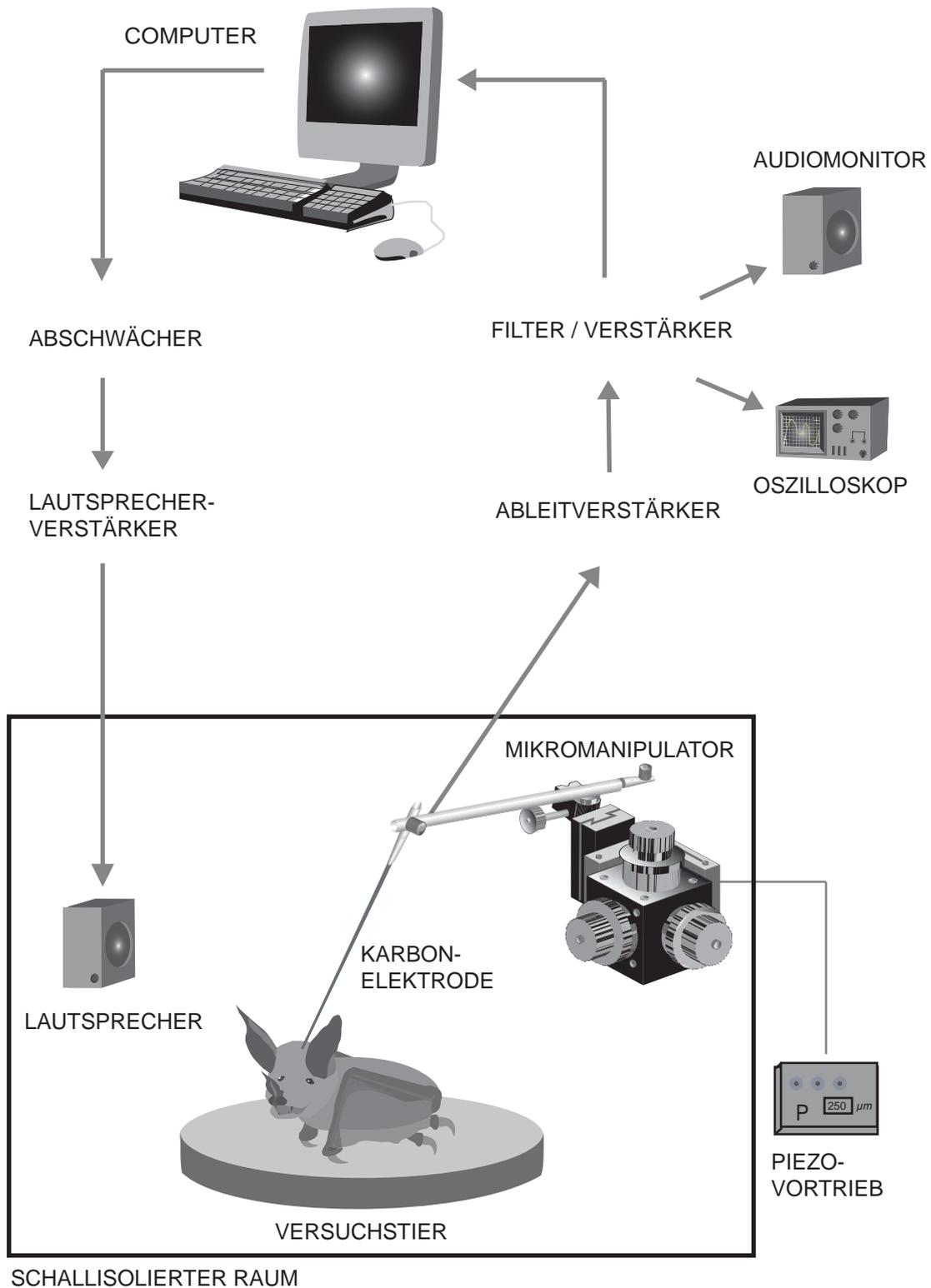
Die Messungen wurden in einer schallgedämpften und elektrisch isolierten Kammer (Eigenbau) durchgeführt. Die elektrophysiologischen Ableitungen erfolgten stets an der linken Hirnhälfte des jeweiligen Tieres.

Es wurden extrazelluläre Ableitungen von einzelnen Neuronen oder kleinen Neuronengruppen (2 bis 3 Neurone) vorgenommen (*Single-* bzw. *Multi-units*). Der Einfachheit halber wird in dieser Arbeit nur von „Neuronen“ bzw. „Zellen“ die Rede sein, auch wenn es sich bei den abgeleiteten Signalen um *Multi-units* handelt.

### 2.4.1 Elektrophysiologisches Messsystem

Der akustische Reiz wurde über einen Lautsprecher (ScanSpeak Revelator R2904/7000, Avisoft Bioacoustics, Berlin, Deutschland) verabreicht, der kontralateral im Abstand von 30 cm und etwa 35° zur Längsachse des Tieres in der horizontalen Ebene positioniert war. Der Frequenzgang des Lautsprechers wurde mit einem geeichten Mikrofon (B&K 4135 ¼ Zoll, Brüel & Kjaer GmbH, Langen) gemessen und im Versuch entsprechend dieser Kalibrierung automatisch berücksichtigt. Für die Reizgenerierung und die Aufzeichnung des elektrischen Signals wurde ein Computer (Pentium 4 Prozessor 1,80 GHz, 256-MB-RAM Arbeitsspeicher, Windows XP®) mit einer Digital-analog-Wandlerkarte (DAP 5200a, Microstar Laboratories, Bellevue, USA; Samplingrate 386 kHz) eingesetzt. Die akustischen Reize, die der Computer erzeugte, wurden über einen programmierbaren Abschwächer (PA5, Tucker-Davis Technologies, Alachua, USA) und einen Lautsprecherverstärker (Stereo Power Amplifier RB 850, Rotel Electronics Co. Ltd., Tokyo, Japan) zum Lautsprecher übertragen (Abb. 2.3).

Die durch die Elektrode (siehe Kapitel 2.4.2) erfassten elektrischen Spannungsdifferenzen wurden verstärkt und gefiltert (Bandpass: 0,3 bis 5 kHz, TDT PC1, Tucker-Davis Technologies, USA) und mittels der Wandlerkarte im Computer von einem analogen in ein digitales Signal umgewandelt und aufgenommen.



**Abbildung 2.3: Schematischer Aufbau der Messapparatur.** Die linke Seite zeigt die Stimulusgenerierung und die Applikation der Signale, die rechte Seite die Aufnahme extrazellulärer elektrischer Potenziale.

## 2.4.2 Aufnahmeverfahren und akustische Stimulation

Um Aktionspotenziale extrazellulär messen zu können, wurden Karbonelektroden (Carbostar-1, 0.4-0.8 M $\Omega$ , Kation Scientific, Minneapolis, USA) verwendet. Die Karbonelektrode war an einem Mikromanipulator mit Piezo-Vortriebsselement (PM 101, Science Products GmbH, Hofheim, Deutschland) befestigt. Sie wurde orthogonal auf die Kortexoberfläche positioniert. Die jeweiligen XY-Koordinaten der Penetrationen und Referenzpunkte (Kreuzungen von Blutgefäßen, Eckpunkte der Schädelöffnung) in der Tangentialebene der Kortexoberfläche wurden mittels der digitalen Einbaumessschrauben des Mikromanipulators erfasst.

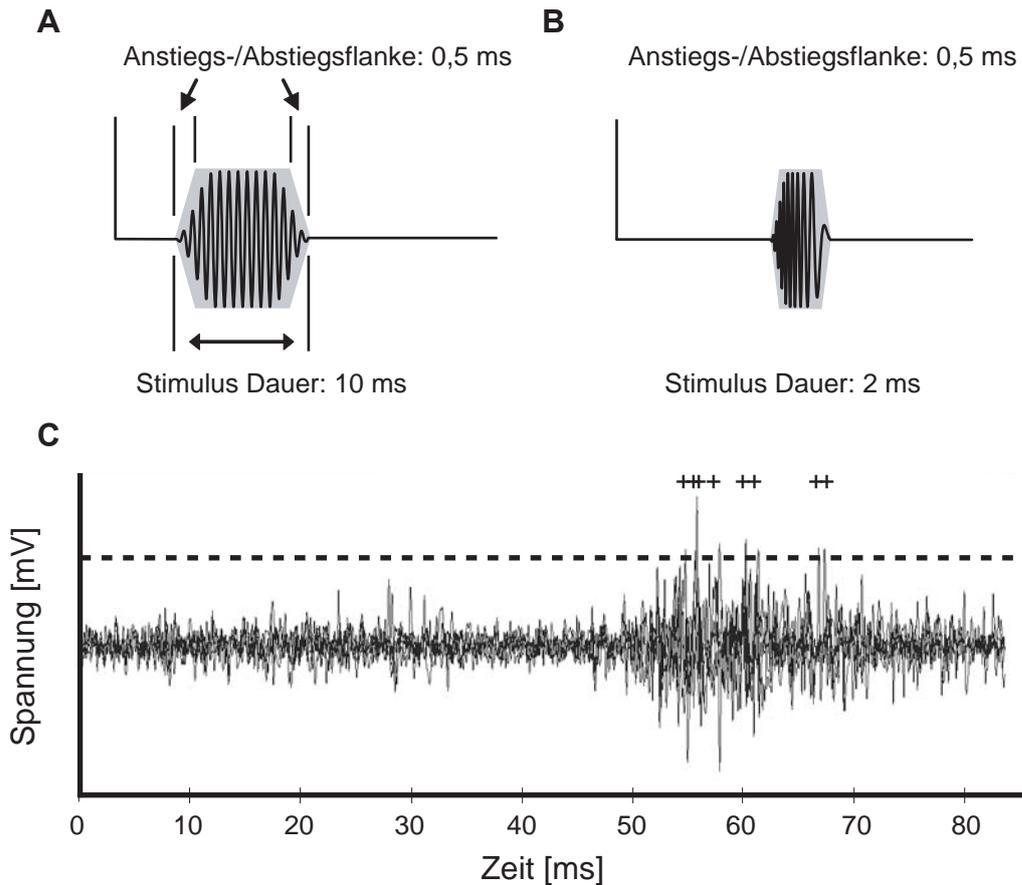
Die elektrophysiologischen Messungen erfolgten bei intrakortikalen Penetrationstiefen zwischen 210 und 490  $\mu\text{m}$  (Schicht III, IV). Der Abstand zwischen benachbarten Penetrationen in rostro-kaudaler und dorso-ventraler Richtung betrug zwischen 150 und 200  $\mu\text{m}$  (siehe auch 2.6).

In der vorliegenden Arbeit wurden Reintöne und FM-Signale zur akustischen Stimulation verwendet. Eine schematische Darstellung der Stimuli und der während der Stimuluspräsentation gemessenen neuronalen Signale wird in Abbildung 2.4 gezeigt. In den einzelnen Stimulationsparadigmen, die im Folgenden erklärt werden, wurden verschiedene Stimulusparameter wie Lautstärke, Frequenz oder Echoverzögerung schrittweise variiert.

Zur Ermittlung von neuronalen Frequenz-Antwortbereichen wurden Reintöne von 10 ms Dauer mit jeweiliger Anstiegs- und Abstiegsflanke von 0,5 ms präsentiert. Stimuliert wurde in einem Frequenzbereich von 10 bis 120 kHz und mit einer Lautstärkevariation in 10 dB Schritten in einem Bereich zwischen 0 und 100 dB SPL. Die Stimuluspräsentation der jeweiligen Frequenz-Lautstärke-Kombination erfolgte zufallsverteilt. Die verschiedenen Reintöne wurden mit einer Repetitionsrate von 250 ms dargeboten und die jeweilige Kombination fünfmal wiederholt.

Um neuronale Aktivität bei Ruf-Stimulation (FM<sub>P</sub>) und verzögertem Echo (FM<sub>E</sub>) zu messen, wurden die Frequenzbereiche und die Dauer der FM-Stimuli so gewählt, dass das präsentierte Signal die natürlichen Echoortungsruf-Komponenten der Tiere simuliert. Ein exemplarischer Echoortungsruf von *C. perspicillata* ist in Abbildung 2.5 dargestellt. Es wurden für die akustische Stimulation folgende FM-Signale verwendet: 1. Harmonische mit einer Zentrumsfrequenz von 33 kHz (42,1-28,2 kHz), 2. Harmonische mit einer Zentrumsfrequenz von 66 kHz (84,2-56,4 kHz), 3. Harmonische mit einer Zentrumsfrequenz von 99 kHz (126,3-84,6 kHz) und 4. Harmonische mit einer Zentrumsfrequenz von 132 kHz (168,4-112,8 kHz). Pro Messung wurde immer nur mit derselben Harmonischen (z. B. Ruf FM<sub>2</sub> und Echo FM<sub>2</sub>) stimuliert. Eine Messreihe stellt eine Ausnahme dar, da hier mit unterschiedlichen FM-Paaren (z. B. FM<sub>1</sub>-FM<sub>2</sub>) stimuliert wurde (siehe auch Kapitel 3.1.4). Die Dauer eines einzelnen FM-Signals betrug 2 ms mit einer Anstiegs- und Abstiegsflanke von 0,5 ms.

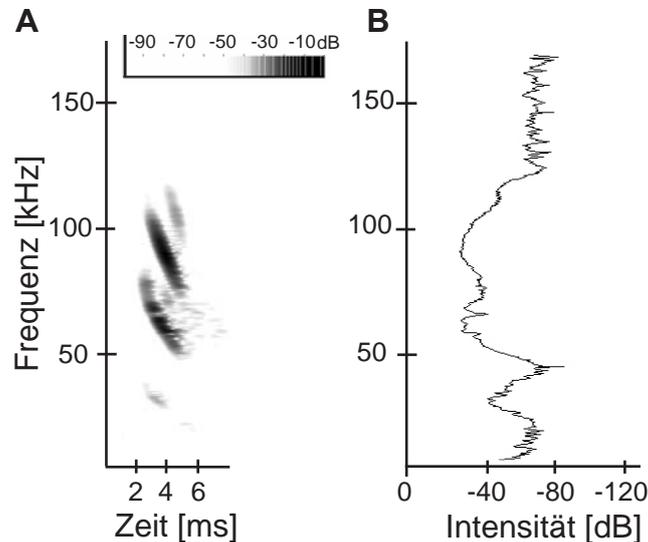
Zur Ermittlung von neuronalen Echoverzögerungs-Antwortbereichen wurde mit einer Echoverzögerung zwischen 0 und 30 ms stimuliert, was Distanzen von bis zu 5 m entsprechen würde, und mit einer Lautstärkevariation in 10 dB Schritten in einem Bereich zwischen 0 und 100 dB SPL stimuliert. Die Präsentation der entsprechenden Stimulus-Kombinationen erfolgte zufällig verteilt mit einer Wiederholrate von 250 ms und wurden jeweils achtmal wiederholt. In einer Messreihe wurden neben den abwärtsgerichteten FM-Stimuluspaaren, die den natürlichen Ortungssignalen entsprechen, auch aufwärtsgerichtete Stimuli präsentiert (siehe auch Kapitel 3.1.4).



**Abbildung 2.4: Akustischer Stimulus und gemessene elektrophysiologische Signale.** (A) Schematische Darstellung eines einzelnen Reinton-Signals. (B) Schematische Darstellung eines FM-Signals, das den natürlichen Echoortungsruf der Fledermaus simuliert. (C) Während der akustischen Stimulation an der Elektrode im AC gemessenes elektrisches Signal. Die gestrichelte Linie markiert die manuell willkürlich gesetzte Schwelle. Jeder Schwellenübertritt wird als Aktionspotenzial gewertet (gekennzeichnet mit einem Kreuz).

Für die Entwicklungsstudie (Teilprojekt III) wurden Isolations- und Echoortungsrufe von juvenilen Tieren aus eigener Zucht aufgenommen, analysiert und mit einer bereits veröffentlichten Lautentwicklungstudie (Sterbing 2002) verglichen. Die FM-Signale für die akustische Stimulation wurden entsprechend dem Lautrepertoire der juvenilen Tiere aus eigener Zucht angepasst. Die Zentrumsfrequenzen der Stimuli bei den Juveni-

len betragen 30 kHz (FM<sub>1</sub>: 38,8-24,7 kHz), 60 kHz (FM<sub>2</sub>: 49,4-77,6 kHz), 90 kHz (FM<sub>3</sub>: 74,1-116,4 kHz) und 120 kHz (FM<sub>4</sub>: 98,8-155,2 kHz). Die Rufdauer wurde spezifisch für die jeweilige Altersgruppe gewählt (0d: 5 ms, 7d: 4 ms; 14d, 21d, 28d: 3 ms; 35d: 2 ms).



**Abbildung 2.5: Repräsentativer Echoortungsruf.** Dargestellt ist ein individueller Echoortungsruf von *C. perspicillata* aus eigener Zucht, aufgenommen mit einem Fledermausdetektor (Ultrasound Advice U30, London, England). Das Sonogramm (A) zeigt vier FM-Harmonische. Der Frequenzbereich der höheren Harmonischen ist das Vielfache der 1. Harmonischen, die einen Frequenzbereich von 42,1 bis 28,2 kHz umfasst. (B) Im Spektrum wird deutlich, dass die energiereichsten Harmonischen des Rufes die 2. und die 3. Harmonischen sind.

### 2.4.3 Datenanalyse

Die Daten wurden mit einem in Delphi erstellten Programm NeuroX (Prof. Manfred Kössl) aufgezeichnet. Die Qualität der extrazellulären, elektrophysiologischen Ableitungen kann deutlich variieren. Gerade bei der Verwendung von niederohmigen Elektroden kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Aktivität von mehreren Neuronen gleichzeitig aufgezeichnet wird. Daher ist eine Qualitätskontrolle der gemessenen Spannungsdifferenzen, aber auch von eventuellen Störsignalen nicht-neuronaler Herkunft unerlässlich. Eine Methode, diese unterschiedlichen Messsignale zu separieren, ist die so genannte „Spike-Sortierung“ (Lewicki 1998). Das hier angewandte Verfahren wurde im Labor von Prof. Kössl von Dr. Cornelius Abel in der Programmiersprache Matlab R2008a (Mathworks®) programmiert, so dass eine automatische Klassifizierung und Sortierung der neuronalen Antwortmuster nach der jeweiligen Wellenform erfolgen konnte ("KlustaKwik"; Harris et al. 2000; <http://klustawik.sourceforge.net/>).

Die Auswertung der elektrophysiologisch erfassten Daten erfolgte durch eine in Matlab erstellte Softwareroutine (modifiziert nach einer Auswerterroutine von Dr. Cornelius Abel). Zur Analyse der Frequenz-Antwortbereiche nach Reinton-Applikation wurde ein Schwellenkriterium von 30% der maximalen neuronalen Gesamtaktivität festgelegt. Die

Frequenz-Abstimmkurve (FTC) des Neurons wurde durch lineare Interpolation in der neuronalen Antwortmatrix aller Stimulus-Kombinationen mit dem Schwellenwert berechnet. Die charakteristische Frequenz (CF) eines Neurons ist definiert als die Frequenz, bei der mit dem geringsten Schallpegel (minimale Schwelle (MT)) eine stimulsevozierte Antwort ausgelöst wird. Darüber hinaus wurde die beste Frequenz (BF), d. h. diejenige Frequenz, an der die maximale Antwort bzw. die höchste Aktionspotenzial-Rate (AP-Rate) durch Stimuluspräsentation ausgelöst wurde, innerhalb der FTC bestimmt. Als Maß für die Abstimmstärke des Neurons wurde die maximale Bandbreite des rezeptiven Feldes, das heißt der FTC, ermittelt. Die Frequenzbandbreite Q10dB ist definiert als der Quotient aus CF und Frequenzbandbreite 10 dB über der CF. FTC mit zwei getrennten Antwortbereichen wurden als multiple Abstimmkurven definiert, wenn die Differenz zwischen der MT der insensitiveren FTC und der MT der sensitiveren FTC weniger als 20 dB betrug. Von der insensitiveren FTC wurde ebenfalls die charakteristische Frequenz (CF<sub>2</sub>) bestimmt.

Zur Analyse der Echoverzögerungs-Antwortbereiche nach FM-FM-Stimulation wurde ein Schwellenkriterium von 50% der maximalen neuronalen Gesamtaktivität festgelegt. Die Echoverzögerungs-Abstimmkurve (DTC) des Neurons wurde durch lineare Interpolation in der neuronalen Antwortmatrix aller Stimulus-Kombinationen mit dem Schwellenwert berechnet. Die charakteristische Echoverzögerung (CD) eines Neurons ist definiert als die Echoverzögerung, bei der mit dem geringsten Schallpegel (minimale Schwelle (MT)) eine stimulsevozierte Antwort ausgelöst wird. Zusätzlich wurde die beste Echoverzögerung (BD) mit höchster Aktionspotenzial-Rate/s (AP-Rate) innerhalb der DTC bestimmt. Als Maß für die Abstimmstärke der FM-FM-Neurone wurde die maximale Bandbreite der DTC ermittelt.

Alle erfassten Daten wurden, wenn nicht explizit erwähnt, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) angegeben. Als Signifikanzniveau wurde  $p=0,05$  angenommen. Zur statistischen Analyse wurde das Programm JMP® (Version 7,0, SAS Institute Inc.) verwendet.

## **2.5 Kartierung mit Zeichenspiegel**

Um den AC hinsichtlich der Frequenzorganisation und der Anordnung der FM-FM-Neurone und deren charakteristischer Echoverzögerungen zu untersuchen, wurden von allen Versuchstieren individuelle kortikale Karten der Ableitorte und der jeweiligen CF und CD erstellt. Die während des Experiments ermittelten Koordinaten der Penetrationpunkte und Referenzwerte (siehe auch Kapitel 2.3; 2.4) wurden in ein in Microsoft Excel® erstelltes zweidimensionales Koordinatensystem aufgetragen.

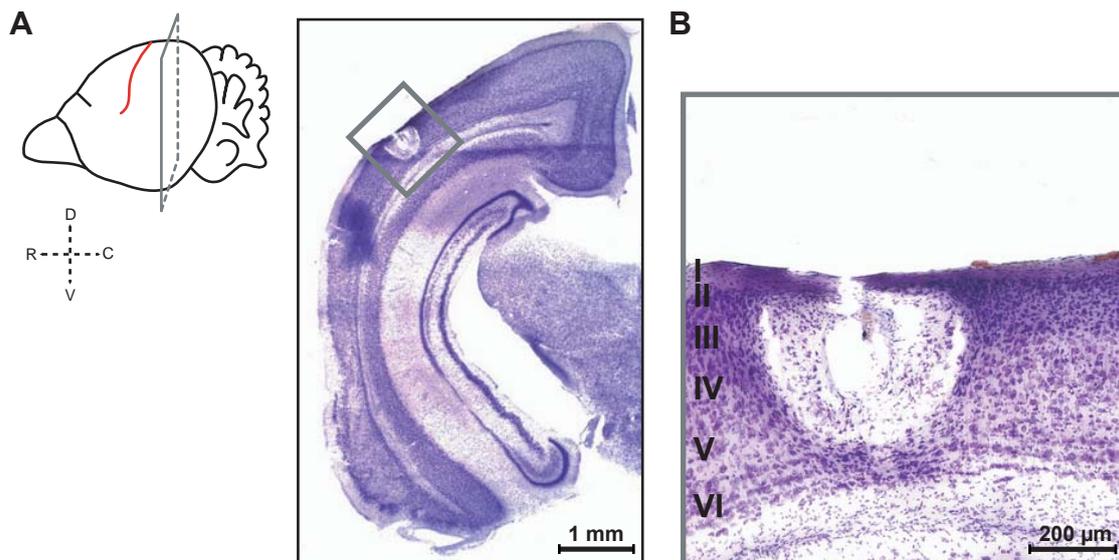
Anschließend wurde mit einem Zeichenspiegel (Wild Zeichentubus M5) von dem fixierten Gehirn eine Zeichnung bei 12-facher Vergrößerung (Wild M5A, Heerbrugg, Schweiz) angefertigt. Der Kopf wurde mittels einer Schablone, einem aus Zahnzement

gegossenen Schädelabdruck, ausgerichtet und die linke frei präparierte Seite inklusive des exponierten Kortexbereiches detailgetreu gezeichnet.

Hierbei wurde der Fokus auf Referenzmerkmale, beispielsweise Blutgefäße im Gehirn, Blutgefäßkreuzungen oder Schädelöffnungseckpunkte, gelegt. Die Zeichnungen wurden eingescannt (Epson® 3200) und mit einem Illustrationsprogramm (Adobe Illustrator®) nachgezeichnet. Daraufhin wurden die zweidimensional definierten Penetrationspunkte und Referenzwerte in die Abbildung des Gehirns übertragen. Mit dieser Methode wurde von jedem Versuchstier eine individuelle Karte erstellt. Aufgrund der identischen Ausrichtung der individuellen Karten anhand der Referenzpunkte wurden anschließend aggregierte Karten der jeweiligen Altersgruppen erstellt.

## 2.6 Histologische Verifizierung der Elektrodenposition

Nach Versuchsende wurden die Versuchstiere mit einer intraperitonealen Injektion von 0,2 ml Pentobarbital Natrium (16 mg/ml Nacoren®, Merial) eingeschläfert. Bei sieben Tieren wurden die Penetrationspositionen der Elektrode bei zwei Messtiefen durch elektrische Läsionen im kortikalen Gewebe markiert. Hierfür wurde durch die Elektrode ein Strom von 15  $\mu$ A für die Dauer von jeweils 10 s appliziert. Die Tiere wurden daraufhin durch transkardiale Injektion von physiologischer Kochsalzlösung und darauf folgender 4%iger Paraformaldehydlösung perfundiert bzw. immersionsfixiert. Nach der Entnahme des Gehirns wurden koronale Dünnschnitte (Schnittdicke: 50  $\mu$ m) angefertigt, auf Objektträger transferiert und mit der Nissl-Methode gefärbt. Die Position der Läsionen wurde markiert und die Spur der Elektrode rekonstruiert (Abb. 2.6).



**Abbildung 2.6: Histologische Verifizierung der Elektrodenposition.** (A) Übersichtsdarstellung des Dünnschnitts des cerebralen Kortex. (B) Detaildarstellung eines koronalen Dünnschnitts (Nissl-Färbung; Schnittdicke: 50  $\mu$ m). Die Läsion befindet sich im HF-Areal des AC in 230  $\mu$ m Tiefe (Schicht III/IV). Bei den adulten Tieren wurde meist in Tiefen zwischen 210 und 490  $\mu$ m gemessen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Teilprojekt I: FM-FM-Neurone bei adulten *C. perspicillata*

#### 3.1.1 Antworteigenschaften auf Reintöne

Die Ergebnisse der ersten Studie basieren auf elektrophysiologischen Messungen an 27 adulten Fledermäusen der Art *Carollia perspicillata*. Insgesamt konnte die Aktivität von 212 Neuronen im HF-Areal und im dorsalen Bereich des primären auditorischen Kortex (AI) und/oder im anterioren auditorischen Feld (AAF) erfasst werden. Mit Ausnahme von einer Zelle zeigten alle gemessenen Neurone Aktivität sowohl bei Reinton- als auch bei FM-FM-Stimulation. Die charakteristischen Frequenzen (CF) der Neurone lagen zwischen 50 und 100 kHz ( $80,8 \pm 11,8$  kHz) mit minimalen Schwellen (MT) zwischen 10 und 71 dB SPL ( $40,3 \pm 12,9$  dB SPL). In Abbildung 3.1 ist die Verteilung der neuronalen Antwortschwellen in Abhängigkeit von den CF dargestellt. Überrepräsentiert waren CF zwischen 70 und 95 kHz. Dieser bevorzugte Frequenzbereich entsprach zu großen Teilen dem Frequenzgehalt der Echoortungsrufe (oberer Frequenzbereich der 2. Harmonischen (84,2 bis 56,4 kHz); unterer Frequenzbereich der 3. Harmonischen (126,3 bis 84,6 kHz)).

Neben dem hochfrequenten primären Antwortbereich wies etwa die Hälfte der Neurone (46%,  $n=97$ ) einen klar abgetrennten sekundären, tieffrequenten Antwortbereich  $<50$  kHz auf. Frequenz-Abstimmkurven (FTC) von Neuronen, die solche zwei getrennten Antwortbereiche aufwiesen, wurden als multiple Abstimmkurven definiert (siehe auch Kapitel 2.4.3). In Abbildung 3.3C ist exemplarisch ein Neuron, das nach den gewählten Kriterien einen multiplen Abstimmbereich aufweist, dargestellt.

Die  $CF_2$  der sekundären FTC lagen zwischen 10 und 65 kHz ( $22,7 \pm 10,5$  kHz), während die CF zwischen 60 und 100 kHz ( $83,3 \pm 10,3$  kHz) lagen. Eine harmonische Beziehung zwischen CF und  $CF_2$  konnte nicht ermittelt werden. Die Frequenz-Abstimmkurven der Neurone wurden auf Basis ihrer Form in sechs Klassen unterteilt (LeBeau et al. 2001). In Tabelle 3.1 ist diese Verteilung der Frequenz-Abstimmkurven-Klassen dargestellt, aus der hervorgeht, dass die Mehrheit der FTC eine V-Form aufwies. Die Kriterien werden im folgenden Kapitel erläutert.

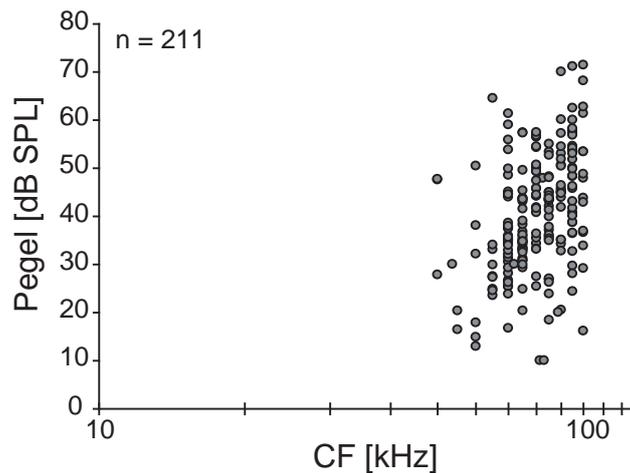


Abbildung 3.1: Verteilung der neuronalen Antwortschwellen in Abhängigkeit von den CF der HF-Neurone.

### 3.1.2 FM-FM-Neurone im HF-Areal des auditorischen Kortex

Echoverzögerungs-sensitive Neurone (FM-FM-Neurone) werten die zeitliche Differenz zwischen Rufaussendung und rückkehrendem Echo aus und dienen zur Entfernungsbestimmung im Rahmen der Flugnavigation. Alle der 212 im HF-Areal gemessenen Neurone ( $n=212$ ) reagierten auf gepaarte FM-FM-Stimulation, also wenn nach einer FM-Komponente des Rufs zeitversetzt ein FM-Echo präsentiert wurde. Bei allen Zellen wurde eine Antwort evoziert, wenn mit gleichartigen FM-Signalen (homoharmonischen FM z. B.  $FM_2$ - $FM_2$ ,  $FM_3$ - $FM_3$ ) stimuliert wurde.

Die Abstimmkurven der Neurone wurden auf Basis ihrer Form in sechs Klassen unterteilt (nach: LeBeau et al. 2001):

- *V-förmige Abstimmkurven* liefen an der sensitivsten Stelle des Antwortbereichs des Neurons spitz zu und wurden mit zunehmenden Stimuluspegeln an beiden Flanken der Abstimmkurve breiter;
- *W-förmige Abstimmkurven* wiesen an den sensitivsten Stellen des Antwortbereichs des Neurons zwei Spitzen auf und wurden mit zunehmenden Stimuluspegeln an beiden Flanken der Abstimmkurve breiter;
- *Geschlossene* oder *kreisförmige Abstimmkurven* hatten innerhalb der Echoverzögerungs-Abstimmkurve (DTC) bzw. FTC einen klar begrenzten Antwortbereich und zeigten ab sehr bestimmten Stimuluspegeln keine neuronale Aktivität mehr;

- *Geneigte Abstimmkurven* zeichneten sich durch einen schräg in der Echoverzögerung-Pegel-Matrix (bzw. in der Frequenz-Pegel-Matrix) liegenden Aktivitätsbereich aus. Hierbei reagierten die Neurone bei bestimmten Schallpegeln auf Stimuli innerhalb eines charakteristischen Antwortbereichs, wobei sich dieser mit zunehmenden Stimuluspegeln in Richtung des niedrigeren Abszissen-Werts verschob (DTC: Angabe des Abszissen-Werts in ms; FTC: Angabe des Abszissen-Werts in kHz);
- *Schmale Abstimmkurven* wiesen ausschließlich in einem engen Frequenzbereich Aktivität auf, der sich auch bei steigenden Stimuluspegeln kaum verbreiterte. Die Abstimmkurven wurden als schmal klassifiziert, wenn die maximale Bandweite  $\leq 1$  ms (bei DTC) bzw.  $\leq 10$  kHz (bei FTC) betrug;
- *Breite Abstimmkurven* wiesen durchgängig einen breiten Aktivitätsbereich auf. Die Abstimmkurven wurden als breit klassifiziert, wenn die maximale Bandweite  $\geq 20$  ms (bei DTC) bzw.  $\geq 50$  kHz (bei FTC) betrug.

Die Klassifizierung der Abstimmkurven auf Basis ihrer Form ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Aus dieser geht hervor, dass die Mehrheit der DTC eine V-Form aufwies.

**Tabelle 3.1: Häufigkeit der verschiedenen Abstimmkurven.** Die Frequenz-Abstimmkurven (FTC) und Echoverzögerungs-Abstimmkurven (DTC) werden gemäß ihrer Form klassifiziert. Die Mehrheit sowohl der FTC als auch der DTC weist eine V-Form auf.

Form der Abstimmkurve	FTC		DTC		
	n	Prozentsatz	n	Prozentsatz	
V-förmig	185	87,7	123	58,0	
Andere	<i>W-förmig</i>	19	9,0	8	3,8
	<i>Geschlossen</i>			44	20,8
	<i>Geneigt</i>	1	0,5	11	5,2
	<i>Schmal</i>	1	0,5	11	5,2
	<i>Breit</i>	5	2,4	15	7,1

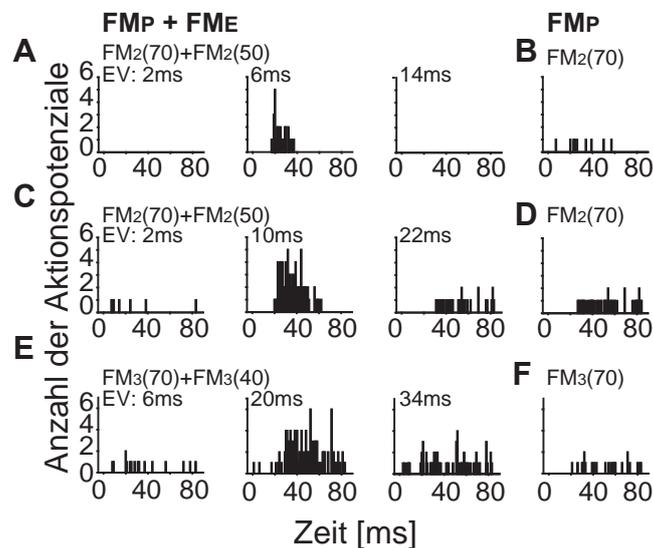
Abbildung 3.2A, C, E zeigt das Antwortverhalten von drei FM-FM-Neuronen auf unterschiedliche FM-Stimuluspaare sowie auf einen einzelnen FM-Stimulus. Die meisten Neurone waren stark fazilitiert, wenn FM-FM-Signale mit der BD präsentiert wurden. Stimulationen mit FM-FM-Signalen, die mit von der BD abweichender Echoverzögerung präsentiert wurden oder die den Ruf allein ( $FM_p$ ) ohne Echo ( $FM_E$ ) simulierten, evozierten keine bzw. eine geringe neuronale Antwort.

Um die neuronale Aktivität auf die unterschiedlichen akustischen Reize quantitativ zu vergleichen, wurden die maximalen Aktionspotenzial-Raten (AP-Raten) während FM-FM-Stimulation und  $FM_p$ -Stimulation analysiert. Die Aktivität der Neurone lag bei FM-FM-Stimulation zwischen 57 und 253 AP/s (bzw. pro akustischem Reiz zwischen 28,5

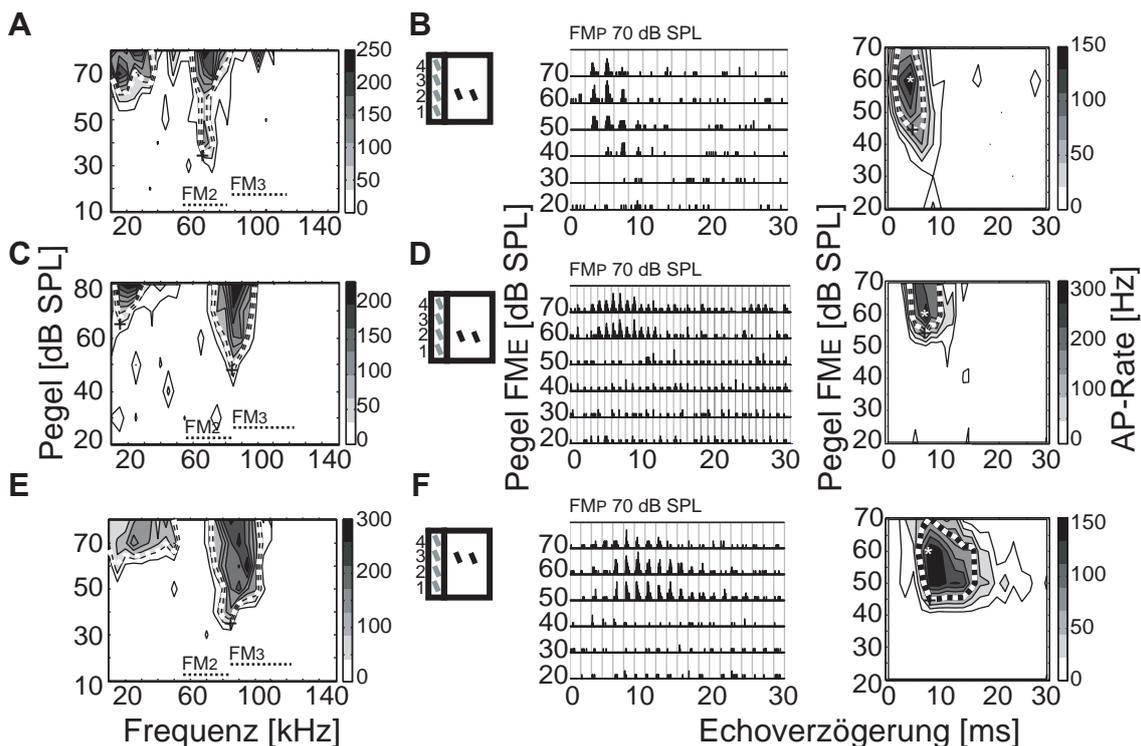
bis 126,5 AP/s), während die Aktivität bei FM<sub>P</sub>-Stimulation lediglich zwischen 5 und 85 AP/s lag.

Mit Ausnahme eines Neurons im HF-Areal zeigten alle Zellen Aktivität sowohl bei Reinton- als auch bei FM-FM-Stimulation. In Abbildung 3.3 ist exemplarisch das Antwortverhalten dreier Neurone auf Reinton- (Abb. 3.3A, C, E) und auf FM-FM-Stimulation (Abb. 3.3B, D, F) dargestellt. Die neuronalen Antwortbereiche auf Reintonstimulation und die daraus interpolierten FTC werden in Abbildung 3.3A, C, E gezeigt. Auf Basis der FTC wurden die CF bestimmt. Diese lagen bei den dargestellten Neuronen zwischen 70 und 85 kHz mit MT zwischen 35 und 53 dB SPL. In 3.3B, D, F wird zusätzlich das neuronale Antwortverhalten auf FM-FM-Stimulation gezeigt. Dargestellt werden die gewählte FM-FM-Stimulation (B, D: FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub>; F: FM<sub>3</sub>-FM<sub>3</sub>), das *Post-Stimulus-Time-Histogram* (PSTH) und die interpolierte DTC. Zur Stimuluspräsentation wurden Pegel des FM<sub>P</sub> mit 70 dB SPL (in den gezeigten Bsp.) oder 80 dB SPL und Echos (FM<sub>E</sub>) mit variierenden Echoverzögerungen und Stimuluspegeln gewählt. Die dargestellten Neurone reagierten auf relativ kurze Echoverzögerungen und wiesen CD zwischen 4 und 8 ms auf mit MT zwischen 45 und 55 dB SPL.

Bei 69% aller analysierten Neurone war die AP-Rate bei Reinton-Stimulation höher als bei FM-FM-Stimulation (Bsp. in Abb. 3.3A/B, E/F). Die maximalen Raten bei Reinton-Stimulation lagen zwischen 60 und 413 AP/s, während diejenigen bei FM-FM-Stimulation zwischen 50 und 372 AP/s lagen.



**Abbildung 3.2: Antwortverhalten auf FM-FM-Stimulationspaare und einen einzelnen FM-Stimulus.** Bei (A, C, E) wird mit FM<sub>P</sub> und FM<sub>E</sub>, in (B, D, E) dagegen mit FM<sub>P</sub> allein stimuliert. Für jedes Neuron wird die Antwort auf die BD (6, 10, 20 ms) und auf kürzere bzw. längere Echoverzögerungen gezeigt. Die Aktivität der Neurone, gemessen an der AP-Rate, ist deutlich höher, wenn beide FM-FM-Stimuli statt nur ein einzelner FM<sub>P</sub>-Stimulus präsentiert werden (A: 120,8 AP/s vergleichend zu B: 31,4 AP/s, 385% Fazilitation; C: 200 AP/s vergleichend zu D: 74,4 AP/s, 269% Fazilitation; E: 88,5 AP/s vergleichend zu F: 16,8 AP/s, 526% Fazilitation). FM<sub>P</sub> simuliert die Ruf-Komponente und FM<sub>E</sub> die Echo-Komponente des Ortungsrufs.



**Abbildung 3.3: Beispiele von FTC und DTC dreier Neurone.** (A, C, E) Antwortverhalten auf Reinton-Stimulationen mit variierenden Frequenz- und Stimuluspegel-Kombinationen. Dargestellt sind die Konturkarten mit interpolierten FTC (gekennzeichnet mit weiß gestrichelter Linie; Kreuz kennzeichnet die CF). Charakteristisch für die dargestellten FTC der im HF-Areal lokalisierten Neurone ist ein hochfrequenter Antwortbereich, der mit dem Frequenzbereich der FM<sub>2</sub>- oder FM<sub>3</sub>-Komponente des Echoortungsrufs (schwarze gestrichelte Linie) überlappt. FTC werden als multiple Abstimmkurven bezeichnet, wenn sie einen klar separierten, sekundären tieffrequenten Frequenzbereich (CF<sub>2</sub>) aufweisen (Beispiel in C). (B, D, F) Dargestellt sind für jedes Neuron die gewählte FM-FM-Stimulation (links), das *Post-Stimulus-Time-Histogramm* (PSTH) in Antwort auf verschiedene Kombinationen aus Echoverzögerungen und Stimuluspegeln (mittig: Abszisse: Echoverzögerungen; Ordinate: Stimuluspegel FM<sub>E</sub>) sowie die entsprechende Konturkarte der neuronalen Aktivität (rechts) mit interpolierter DTC (gekennzeichnet mit weiß gestrichelter Linie; Kreuz kennzeichnet die CD; Stern kennzeichnet die BD). Der FM<sub>P</sub> wurde mit einem konstanten Pegel von 70 dB SPL präsentiert. Auf der Abszisse jedes einzelnen PSTH ist die Aufnahmedauer aufgetragen (0 bis 84 ms) und auf der Ordinate ist die Anzahl der Aktionspotenziale dargestellt (Skalierung 0 bis 8; siehe auch Abb. 3.2). Die gemessenen Neurone weisen CD und BD zwischen 4 und 8 ms auf.

Um zu prüfen, welche der Harmonischen die maximale Aktivität bei FM-FM-Neuronen evoziert, wurden Neurone mit verschiedenen homoharmonischen FM-Paaren (z. B. FM<sub>1</sub>-FM<sub>1</sub>, FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub>) stimuliert. Dabei wurde als bevorzugte FM-Harmonische (FM-Präferenz) diejenige definiert, die auf Basis der DTC bereits bei niedrigen Echopegeln eine neuronale Antwort evoziert. Die Mehrheit der analysierten FM-FM-Neurone reagierte bevorzugt auf FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub> (n=131, 61,8%; Bsp. in Abb. 3.3B, D) oder auf FM<sub>3</sub>-FM<sub>3</sub> (n=65, 30,7%; Bsp. in Abb. 3.3F). Die Minderheit der Neurone wies eine FM<sub>1</sub>- (n=4, 1,9%) oder FM<sub>4</sub>-Präferenz (n=12, 5,6%) auf.

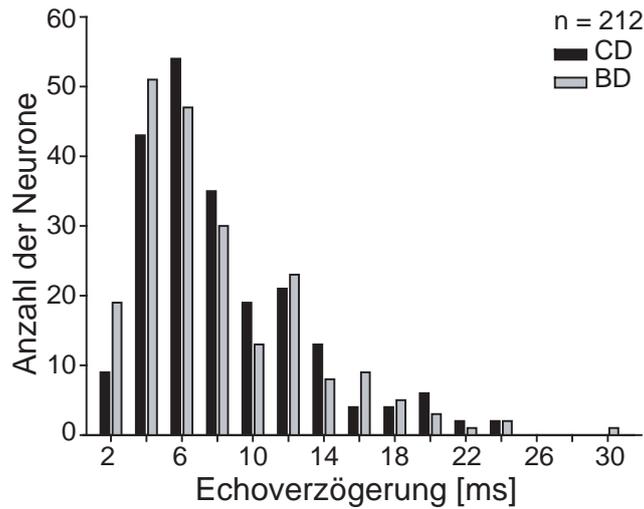
In 96,9% der gemessenen Zellen, die eine FM<sub>2</sub>-Präferenz aufwiesen, überlappte der Frequenzbereich der FM<sub>2</sub>-Signale mit dem Abstimmbereich der hochfrequenten neuronalen Reintonantwort. Ein analoger Trend war auch bei den Neuronen mit FM<sub>3</sub>-Präferenz zu erkennen. Bei 96,9% der Neurone ragte der Frequenzbereich der FM<sub>3</sub>-Signale in den hochfrequenten neuronalen Antwortbereich hinein. Bei Neuronen, die eine FM<sub>1</sub>-Präferenz aufwiesen, überlappte der Frequenzbereich der FM<sub>1</sub>-Signale in einem von vier Fällen mit dem hochfrequenten neuronalen Antwortbereich. Bei drei Neuronen überlappte der Frequenzbereich der FM<sub>1</sub>-Signale mit dem sekundären, tieffrequenten neuronalen Antwortbereich. Bei zwölf FM-FM-Neuronen, die eine FM<sub>4</sub>-Präferenz aufwiesen, lag der Aktivitätsbereich bei Reinton-Stimulation unterhalb des Frequenzbereichs der FM<sub>4</sub>-Signale. Hier gab es keine Überlagerung des Frequenzbereichs der FM<sub>4</sub>-Signale mit dem neuronalen Antwortbereich auf Reintöne. Insgesamt lag bei 191 Zellen (90,1%) eine Beziehung zwischen Antwortbereich auf Reintöne und den Harmonischen, die eine Antwort auf FM-FM-Stimulation evozierten, vor.

### 3.1.3 Verteilung der Echoverzögerungszeiten und Abstimmstärke der DTC

Die CD der 212 FM-FM-Neurone lagen zwischen 1 und 24 ms (Abb. 3.4) und der Median betrug 6 ms. Die MT an den CD betragen 10 bis 74 dB SPL ( $45,1 \pm 10,2$  dB SPL). Die BD lagen zwischen 1 und 30 ms, der Median lag bei 6 ms und die entsprechenden Stimuluspegel an der BD lagen zwischen 30 und 80 dB SPL ( $59,1 \pm 9,2$  dB SPL). Um eine Bevorzugung bestimmter Echoverzögerungen zu ermitteln, wurden die CD und die BD in die Bereiche 0-4 ms, 5-9 ms, 10-14 ms, 15-19 ms und länger als 20 ms (Tabelle 3.2) unterteilt. Die größte Population der Neurone wies CD zwischen 5 und 9 ms auf (94 Zellen, 44,3%). Die BD waren ähnlich verteilt wie die CD.

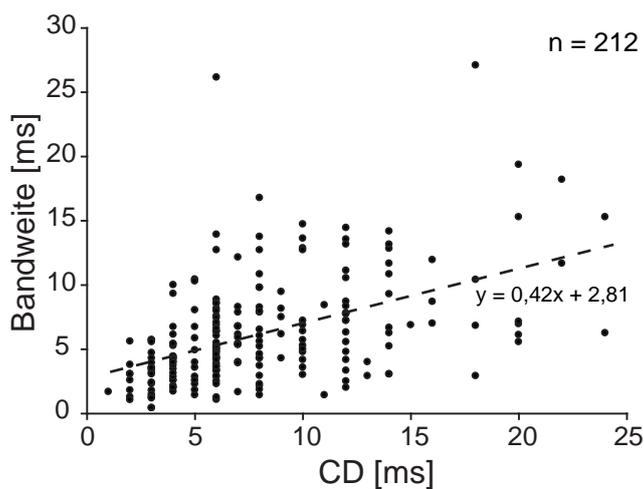
Tabelle 3.2: Verteilung der CD und BD.

	0 - 4 ms	5 - 9 ms	10 - 14 ms	15 - 19 ms	> 20 ms
<b>CD</b>	52 (24,5%)	94 (44,3%)	48 (22,6%)	8 (3,8%)	10 (4,7%)
<b>BD</b>	70 (33,0%)	79 (37,3%)	42 (19,8%)	14 (6,6%)	7 (3,3%)



**Abbildung 3.4: Verteilung der CD und BD im HF-Areal.** Die Neurone (n=212) weisen CD zwischen 1 und 24 ms (Median: 6 ms, maximale Anzahl von Neuronen innerhalb der Histogrammgruppe: 5-6 ms) und BD zwischen 1 und 30 ms (Median 6 ms; maximale Anzahl: 3-4 ms) auf. Die Abszisse gibt die Echoverzögerung in 2 ms-Schritten an.

Als Maß für die Abstimmstärke der DTC wurde die Bandweite ermittelt, definiert als die maximale Breite innerhalb der DTC (Abb. 3.5). Die linearen Regressionsanalysen der Bandweiten-Werte ergaben, dass die Bandweite signifikant mit zunehmender CD anstieg (Steigung von 0,42 ms/ms).



**Abbildung 3.5: Korrelation von CD und Bandweite der DTC.** Die Regressionsanalyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen CD und maximalen Bandweiten der DTC (n=212,  $R^2=0,23$ , Steigung=0,42,  $T=7,92$ ,  $p<0,0001^*$ ).

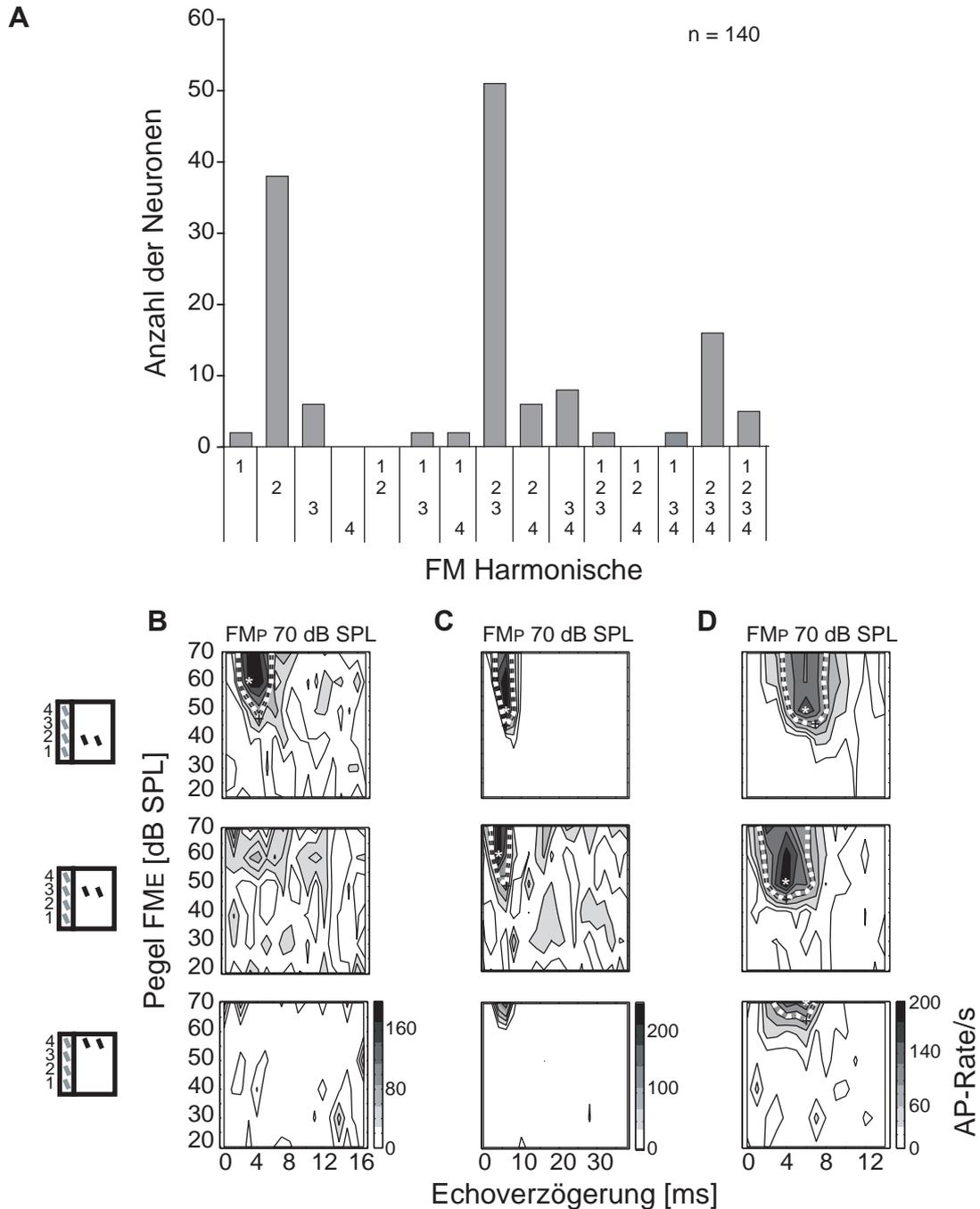
### 3.1.4 Selektivität bei verschiedenen FM-Harmonischen und FM-Richtungen

Die Mehrheit (67,1%) der analysierten Neurone ( $n=140$ ) zeigte eine Reaktion auf mehr als ein harmonisches FM-Paar. Diejenige FM-FM-Kombination, die die sensitivste Abstimmkurve evozierte, wurde als FM-Präferenz definiert. Als Antwortkriterium für die Reaktion eines Neurons auf eine weitere FM-Harmonische wurde eine Schwellendifferenz von  $\leq 20$  dB festgelegt.

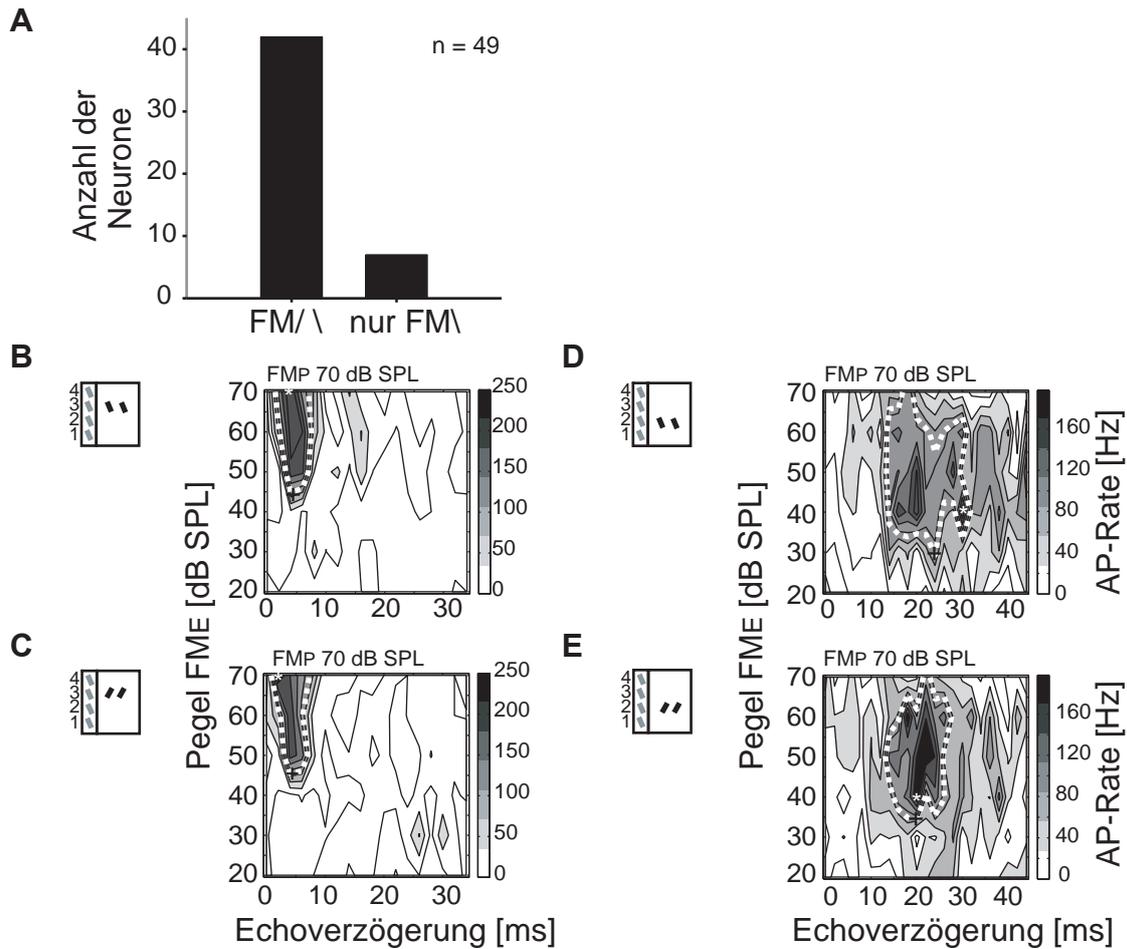
Es wurden 140 FM-FM-Neurone auf alle homoharmonischen FM-Paare getestet ( $FM_{1-4}$ - $FM_{1-4}$ ). Der Echoortungsruf ( $FM_P$ ) wurde mit einem konstanten Stimuluspegel von 70 dB SPL präsentiert, während das verzögerte Echo ( $FM_E$ ) in seiner Lautstärke variiert wurde. Die größte Population von Zellen ( $n=51$ ; 36,4%) reagierte auf die Kombinationen  $FM_2$ - $FM_2$  und  $FM_3$ - $FM_3$  (Abb. 3.6A). Ein entsprechendes Beispielsneuron wird in Abbildung 3.6C gezeigt. Dieses Neuron hatte eine  $FM_2$ -Präferenz und war in Bezug auf die  $FM_3$ - $FM_3$ -Kombination um 4,6 dB weniger sensitiv als auf die  $FM_2$ - $FM_2$ -Stimulation. Diese Zelle antwortete nach den gewählten Kriterien nicht auf  $FM_1$ - $FM_1$ - (in Abb. 3.6 nicht dargestellt) oder auf  $FM_4$ - $FM_4$ -Stimulation. Neurone, die ausschließlich eine  $FM_2$ -Präferenz aufwiesen, stellten die zweitgrößte Population dar (38 Zellen, 27,1%; Bsp. in Abb. 3.3B, 3.6B). 16 Neurone (11,4%) wiesen Aktivität bei den homoharmonischen FM-Paaren  $FM_2$ ,  $FM_3$  und  $FM_4$  auf (Bsp. in Abb. 3.6D). Insgesamt zeigten die meisten Neurone (67,1%) Aktivität bei mehr als nur einem FM-Kombinationspaar. Zusätzlich wurden 20 Zellen mit unterschiedlichen (heteroharmonischen) FM-Paaren stimuliert (z. B.  $FM_1$ - $FM_2$ ). Von dieser Population zeigten 14 Neurone (70%) eine Reaktion auf die heteroharmonische FM-FM-Stimulation.

Außerdem wurden die neuronalen Antwortstärken von unterschiedlichen Modulationsrichtungen der FM-FM-Stimuli untersucht (Abb. 3.7). Es wurden 49 Neurone mit sowohl natürlichen, abwärtsgerichteten ( $FM_{ab}$ ,  $FM_{\setminus}$ ) als auch unnatürlichen, aufwärtsgerichteten ( $FM_{auf}$ ,  $FM_{/}$ ) Modulationsrichtungen stimuliert. 85,7% dieser Neurone reagierten auf beide Modulationsrichtungen (Abb. 3.7A). Ein Großteil ( $n=27$ , 55,1%) der Neurone zeigte ähnlich sensitives Antwortverhalten auf beide FM-Richtungen. Hierbei war das Kriterium zu erfüllen, dass die Differenz zwischen den MT der zu vergleichenden DTC maximal 10 dB betrug. Bei einer Differenz von  $\geq 20$  dB wurde das Neuron als nichtreaktiv klassifiziert.

Exemplarisch werden in Abbildung 3.7 zwei Neurone mit ähnlichem Abstimmverhalten auf kurze (B, C) bzw. auf lange Echoverzögerungen (D, E) dargestellt. In beiden Fällen reagierte das Neuron auf beide FM-Richtungen. 13 Zellen (26,5%) reagierten sogar sensitiver auf die aufwärtsgerichteten FM-Paare. Sieben Zellen (14,3%) reagierten nicht auf aufwärtsgerichtete FM-FM-Stimulation. Insgesamt wurde bei FM-FM-Neuronen von *C. perspicillata* Aktivität sowohl bei abwärtsgerichteten als auch bei aufwärtsgerichteten Frequenzmodulationspaaren festgestellt. Die Richtung der Modulation scheint somit für das Antwortverhalten der FM-FM-Neurone eine untergeordnete Rolle zu spielen.



**Abbildung 3.6: Verteilung der neuronalen Antworteigenschaften der FM-FM-Neurone auf homoharmonische FM-Stimuli ( $FM_1$ - $FM_1$ ,  $FM_2$ - $FM_2$ ,  $FM_3$ - $FM_3$ ,  $FM_4$ - $FM_4$  in (A)) und exemplarische DTC (B, C, D).** (A) Verteilung der Antworttypen. Die präsentierten Harmonischen, auf die ein Neuron reagieren kann, sind auf der Abszisse dargestellt. Als Definitionskriterium einer neuronalen Antwort auf eine FM-Harmonische wurde Folgendes gewählt: Auf Basis der geringsten MT der DTC wird diejenige Harmonische als FM-Präferenz definiert. Neuronale Aktivität bei anderen getesteten FM-Harmonischen besteht, wenn die Differenz zwischen der MT anderer FM-Harmonischen und der MT der FM-Präferenz 20 dB nicht überschritt. Die größte Population reagiert bevorzugt auf die Stimuli  $FM_2$ - $FM_2$  und  $FM_3$ - $FM_3$  (Bsp. in (C)). Zwei weitere große Populationen zeigen ausschließlich eine  $FM_2$ -Präferenz (Bsp. in (B)) bzw. reagieren auf die Stimuli  $FM_2$ - $FM_2$ ,  $FM_3$ - $FM_3$  und  $FM_4$ - $FM_4$  (Bsp. in (D)). Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.3.



**Abbildung 3.7: Neuronale Antworteigenschaften auf unterschiedliche FM-Richtungen (FM-auf: FM/, FM-ab: FM\).** (A) Verteilung der Antworttypen. Die Mehrheit der Neurone zeigt Aktivität bei beiden FM-Richtungen. Die dargestellten Neurone weisen ein ähnliches Antwortverhalten auf beide Modulationsrichtungen auf ((B, C): Das Neuron zeigt Aktivität bei relativ kurzen Echoverzögerungen; (D, E): Das Neuron zeigt Aktivität bei relativ langen Echoverzögerungen). Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.3.

### 3.1.5 Topografische Anordnung der Echoverzögerungszeiten

Es wurden individuelle kortikale Karten zur Darstellung der typischen Anordnung der CD erstellt. Zu diesem Zweck wurden zwei unabhängige Datensätze erhoben. Datensatz I umfasst alle 212 Neurone von 27 Tieren, deren physiologische Eigenschaften in den Kapiteln 3.1.1 bis 3.1.4 beschrieben wurden. Für die detaillierte Erfassung der Antworteigenschaften dieser Neurone waren pro Neuron lange Messzeiten erforderlich. Deshalb war die Anzahl der Penetrationen begrenzt, und es konnten nur Teilbereiche des dorsalen AC in den jeweiligen Tieren kartiert werden. Die individuellen Teilkarten von Datensatz I wurden aggregiert und eine Gesamtkarte erstellt (Abb. 3.8B, C). Datensatz II besteht aus weitgehend vollständigen Karten des dorsalen AC von drei zusätzlichen Tieren (Abb. 3.8D). In diesem Datensatz II wurde das Messparadigma reduziert (drei Wiederholungen statt acht), um eine größere Anzahl kortikaler Positionen erfassen zu können. Mittels dieses Vorgehens konnte nahezu der gesamte dorsale AC jedes einzelnen Tieres kartiert werden.

#### Kortikale Karten der CD-Verteilung im AC (Datensatz I)

Das HF-Areal, in dem FM-FM-Neurone vorwiegend lokalisiert sind, befindet sich im dorsalen Bereich des AC (Abb. 3.8; siehe auch Abb. 1.4). Zur Untersuchung der typischen Anordnung der CD sind in Abbildung 3.8A kortikale Karten von zwei Beispieltieren (T53, T56) dargestellt. In T53 wurden 15 Neurone, die in einem streifenförmigen Areal in rostro-kaudaler Richtung angeordnet waren, gemessen. Die CD dieser Zellen lagen zwischen 4 und 14 ms. Die Ableitregion konnte anhand der Antworteigenschaften der Neurone klar in zwei Bereiche unterteilt werden: in einen rostralen Bereich, in dem Neurone mit  $CD \leq 6$  ms angeordnet waren, und in einen kaudalen Bereich mit Neuronen, die CD zwischen 10 und 14 ms aufwiesen. In T56 wurden zwölf Neurone erfasst, die im ventralen Bereich des AC lokalisiert waren. Diese Neurone wiesen CD zwischen 2 und 24 ms auf. Im rostralen Bereich der HF-Region wurden sechs Neurone mit CD bis 8 ms und im kaudalen Bereich sechs Neurone mit  $CD \geq 10$  ms erfasst (Abb. 3.8A).

Die dorsale Ansicht auf das standardisierte Gehirn von *C. perspicillata* in Abbildung 3.8B, C zeigt, dass das FM-FM-Areal kaudal eines prominenten Blutgefäßes lokalisiert ist. Jedes Polygon innerhalb der Karte stellt einen einzelnen Penetrationspunkt dar und gibt mithilfe des Farben-Codes die jeweilige CD an. Die BD der Neurone waren ähnlich wie die CD verteilt (Daten für BD nicht gezeigt). Das HF-Areal des AC erstreckte sich über einen Bereich von 3,3 mm in rostro-kaudaler Länge und 3,8 mm in dorso-ventraler Richtung. Die Gesamtfläche, in der FM-FM-Neurone angeordnet waren, betrug etwa  $11 \text{ mm}^2$ , erstreckte sich über beide HF-Areale (HFI und HFII) und dehnte sich ventral in die Randbereiche des kaudalen AAF und rostralen AI (Abb. 3.8A z. B. T56) aus.

Die aggregierte Gesamtkarte (Abb. 3.8B, C) zeigt, dass das HF-Areal auf Basis der CD-Organisation visuell in vier nebeneinanderliegende, in dorso-ventraler Richtung verlaufende Bereiche unterteilt werden kann. In dem am rostralen Rand liegenden Bereich traten vorwiegend Neurone mit kurzen CD zwischen 0 und 4 ms auf. Weiter kaudal waren vornehmlich Zellen angeordnet, die auf Echoverzögerungen zwischen 5 und 9 ms (orange) reagierten. Neurone mit längeren CD zwischen 10 und 19 ms waren überwiegend weiter kaudal lokalisiert (grün: CD zwischen 10 und 14 ms, blau: CD zwischen 15 und 19 ms). Neurone, die bei Echoverzögerungen länger als 20 ms Aktivität aufwiesen (violett), wurden ausschließlich im kaudalen Grenzgebiet des AC gemessen.

Ausgehend vom HF-Areal in kaudo-ventraler Richtung befindet sich der tonotop angeordnete primäre auditorische Kortex (AI, definiert von Esser und Eiermann 1999, siehe auch Abb. 1.4). Die CF der 14 Neurone, die in diesem Gebiet erfasst wurden, lagen zwischen 10 und 45 kHz, und sie zeigten keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation. Im rostralen Bereich des AI wurden fünf Neurone mit CF zwischen 70 und 100 kHz erfasst. Diese Zellen, die entweder zum rostralen AI oder zum kaudalen AAF zählten, zeigten neuronale Aktivität bei FM-FM-Stimulationen mit kurzen Echoverzögerungen.

### **Großflächige kortikale Karten vom AC (Datensatz II)**

Um die Validität der aggregierten Gesamtkarte zu überprüfen, wurden drei zusätzliche Tiere mit reduziertem Stimulationsparadigma kartiert (Datensatz II). Die Anzahl der Penetrationspunkte lag zwischen 66 und 77 pro Tier und die Penetrationen erstreckten sich jeweils nahezu über das gesamte dorsale auditorische Kortexareal (Abb. 3.8D, T113, T114, T115).

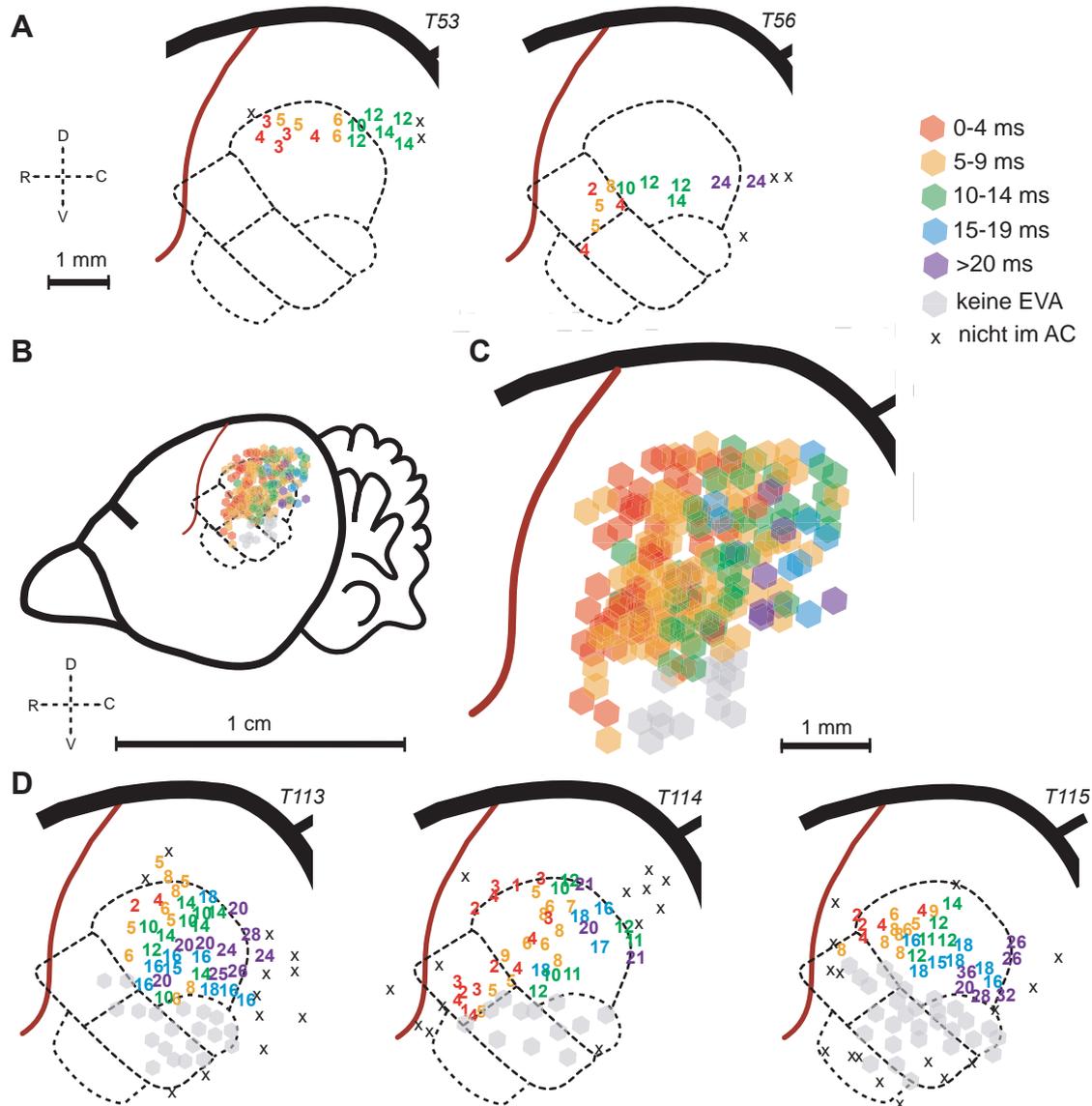
In T113 (insgesamt 72 Ableitorte) wurden im HF-Areal 40 FM-FM-Neurone erfasst mit CD zwischen 2 und 28 ms, deren CD in rostro-kaudaler Richtung anstiegen. 20 Neurone waren in tieffrequenten Feldern lokalisiert (DP, AI und AAF) und wiesen keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation auf. Es konnten zwölf Zellen in den peripheren Regionen des AC gemessen werden, die weder neuronale Aktivität bei Reinton- noch bei FM-FM-Stimulation zeigten. Das HF-Areal konnte aufgrund des CD-Gradienten der Neurone in drei Zonen unterteilt werden: Neurone, die kurze CD  $<8$  ms ( $n=10$ ) aufwiesen, waren im rostralen Teil lokalisiert. Kaudal zu dieser Region waren Neurone mit CD zwischen 10 und 14 ms ( $n=8$ ) angeordnet. Neurone, die Aktivität bei längeren Echoverzögerungen zwischen 15 und 28 ms aufwiesen, waren in der gesamten kaudalen Hälfte des HF-Areals lokalisiert.

In T114 (insgesamt 66 Ableitorte) zeigten 41 Neurone Aktivität bei FM-FM-Stimulation. Im dorsalen Bereich waren 17 rostral gelegene Neurone lokalisiert, die CD bis zu 9 ms aufwiesen, während im kaudalen Bereich 14 Neurone mit CD zwischen 10 und 21 ms erfasst wurden. Darüber hinaus wurden zehn Neurone gemessen, die bei kurzen Echoverzögerungen (1-5 ms) Aktivität zeigten. Diese Neurone lagen rostro-ventral, in den Randbereichen des rostralen AI und kaudalen AAF, für die hochfrequente Ant-

worteigenschaften typisch sind (Esser und Eiermann 1999). In den Arealen DP und AI konnten zwölf Neurone erfasst werden, die Aktivität bei tieffrequenter Reinton-Stimulation (CF <50 kHz) zeigten, jedoch nicht auf FM-FM-Stimulation reagierten. In den Randgebieten des AC antworteten 13 Neurone weder auf FM-FM- noch auf Reinton-Stimulation.

In T115 (insgesamt 77 Ableitorte) wurden 32 FM-FM-Neurone mit CD zwischen 2 und 32 ms gemessen. Das HF-Areal konnte klar aufgrund der neuronalen Antworteigenschaften in drei Bereiche differenziert werden. Neurone mit CD <8 ms (n=14) waren rostral, Zellen mit längeren CD zwischen 12 und 14 ms (n=5, mit Ausnahme eines Neurons mit einer CD von 16 ms) waren weiter kaudal angeordnet. Zwölf Neurone wurden in der kaudalen Randregion des HF-Areals gemessen und wiesen CD zwischen 15 und 32 ms auf. Zusätzlich wurden 29 Neurone in den tieffrequenten Arealen (DP und AI) kartiert, die keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation aufwiesen. 16 Neurone befanden sich in der peripheren Region des AC und zeigten weder Aktivität bei FM-FM- noch bei Reinton-Stimulation.

Die Anordnung der CD der Neurone von Datensatz II stimmt mit der aggregierten kortikalen Gesamtkarte von Datensatz I überein (Abb. 3.8B, C). Allerdings konnten individuelle Unterschiede innerhalb der drei Tiere des Datensatzes II festgestellt werden. In T113 und T115 waren Neurone, die auf relativ lange Echoverzögerungen reagierten (>8 ms), in großer Anzahl vorhanden und nahmen somit eine größere Fläche im HF-Areal ein als Neurone mit kurzen CD. In T114 hingegen waren Neurone, die kurze CD aufwiesen, deutlich überrepräsentiert. Das in ventraler Richtung verlaufende Grenzgebiet zwischen rostralem AI und kaudalem AAF, in dem Neurone mit kurzen CD lokalisiert sind, spiegelte sich zudem lediglich in T114 wider, was in der aggregierten Gesamtkarte deutlich zu erkennen ist.

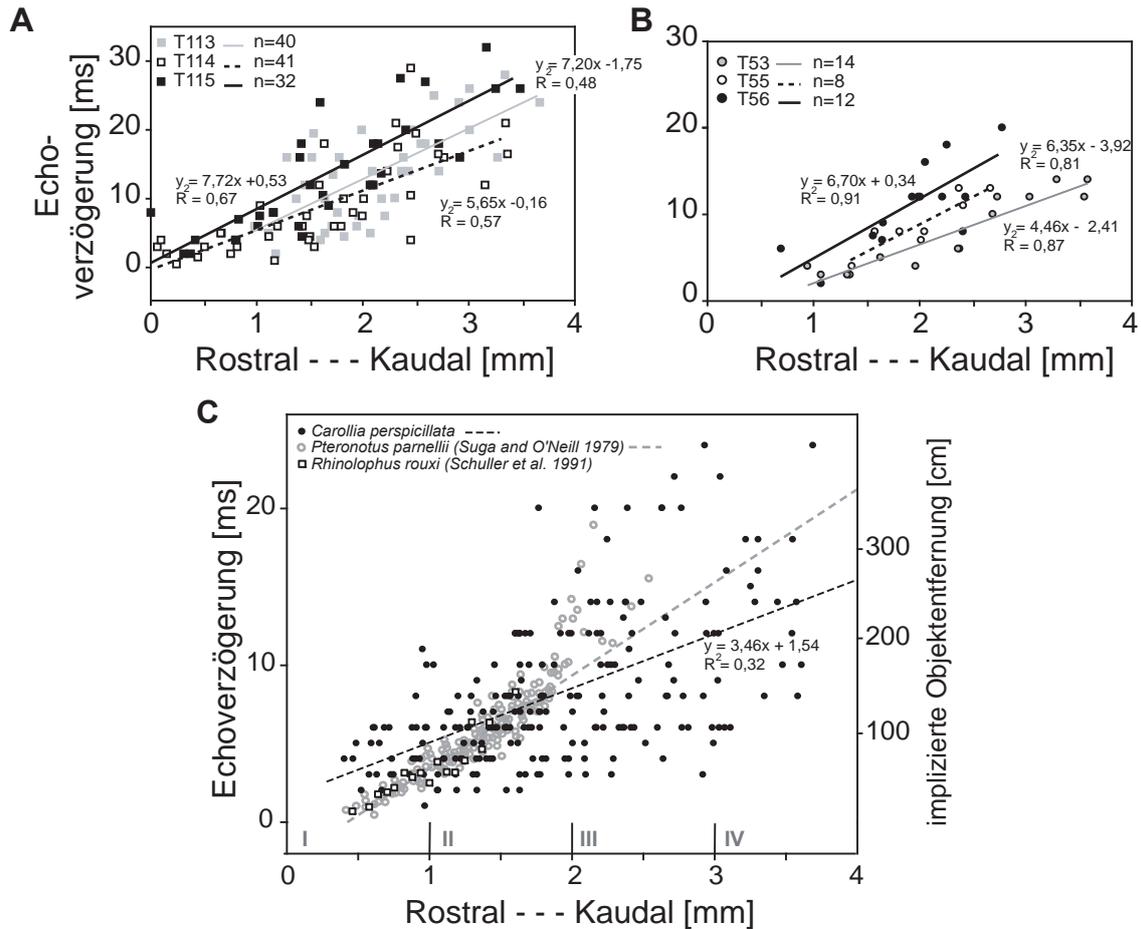


**Abbildung 3.8: Chronotope Organisation der Neurone im auditorischen Kortex von *Carollia*.** (A) Beispiele von zwei individuellen Karten. Jede Zahl gibt die CD in ms an und ist am Ort der jeweiligen Penetration angeordnet. Die CD sind farbcodiert (Skalierung oben rechts). Die schwarze dorsale Linie stellt den Rand der kortikalen Oberfläche dar, die rote, dorso-ventral verlaufende Linie zeigt ein dominantes Blutgefäß am pseudozentralen Sulcus. Die CD der Neurone sind chronotop von rostral (kurze Echoverzögerungen) nach kaudal (lange Echoverzögerungen) organisiert. (B) Aggregierte kortikale Karte ermittelt aus 212 FM-FM-Neuronen von 27 Tieren. Jedes farbcodierte Polygon gibt die Position eines gemessenen Neurons an. 14 tieffrequente Neurone antworteten nicht auf FM-FM-Stimulation (kein Echoverzögerungs-Antwortbereich (EVA); graue Polygone). (C) Die vergrößerte Darstellung vom AC zeigt die chronotope Anordnung der Neurone. Der kaudo-ventrale Bereich beinhaltet 14 Neurone, die keine Antwort auf Echoverzögerungen zeigten, jedoch auf tieffrequente Reintöne reagierten (CF zwischen 10 und 45 kHz mit MT zwischen -5 und 32 dB SPL). In den Randbereichen des rostralen AI und kaudalen AAF sind Neurone lokalisiert, die Aktivität sowohl bei hochfrequenter Reinton-Stimulation (CF zwischen 70 und 100 kHz) als auch bei FM-FM-Stimulation zeigten. (D) Großflächige Karten des AC von drei zusätzlichen Tieren (Datensatz II). Es wurde mittels reduziertem Stimulusparadigma ein großer Bereich des dorsalen AC kartiert. Dieser Datensatz wird eigenständig behandelt und nicht in die aggregierte Gesamtkarte von Datensatz I einbezogen. Eine chronotope Organisation der CD in rostro-kaudaler Richtung ist auch, wie bereits im Datensatz I (A-C) gezeigt wurde, in den zusätzlichen Karten (T113, T114 und T115) vorhanden

### 3.1.6 Beziehung zwischen CD und Position in rostro-kaudaler Richtung

Um die chronotope Organisation der FM-FM-Neurone zu analysieren, wurden die ermittelten CD mit der rostro-kaudalen Position der Neurone korreliert (Abb. 3.9). Für jeweils drei Tiere aus beiden Datensätzen wurden Regressionsanalysen durchgeführt (Abb. 3.9A: Datensatz II; Abb. 3.9B: drei Tiere aus Datensatz I). Die Analysen ergaben, dass von dem rostral angesetzten Koordinatenursprung die CD der Neurone mit zunehmender Entfernung in kaudaler Richtung anstiegen (Steigung der Regressionsgeraden von 4,46 bis 7,72 ms/mm), wobei die Regressionskoeffizienten zwischen 0,48 und 0,91 variierten. Im Datensatz I (geringere Anzahl von Ableitorten pro Tier) waren die Regressionskoeffizienten etwas höher. Somit streuten die Daten weniger als bei Datensatz II. Diese Tatsache kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass die Messungen aus Datensatz I in einem kleineren kortikalen Ableitbereich durchgeführt wurden, wohingegen die Ableitorte von Datensatz II sich nahezu über das gesamte kortikale Areal erstreckten.

Die Untersuchung der 212 Neurone von Datensatz I und deren chronotoper Anordnung ergab (Abb. 3.9C), dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen rostro-kaudaler Position und ansteigender CD vorlag (CD:  $n=212$ ,  $R^2=0,32$ , Steigung=3,46,  $T=10,0$ ,  $p<0,0001^*$ ; BD:  $n=212$ ,  $R^2=0,33$ , Steigung=3,68,  $T=10,19$ ,  $p<0,0001^*$ ). Im Gegensatz dazu lag keine signifikante Beziehung zwischen CD (und BD) und dorso-ventraler kortikaler Position vor (CD:  $n=212$ ,  $R^2=0,002$ , Steigung=0,23,  $T=0,57$ ,  $p=0,5681$ ; BD:  $n=212$ ,  $R^2=0,001$ , Steigung=0,24,  $T=0,56$ ,  $p=0,5903$ ). Im aggregierten Datensatz I, welcher auf Basis von 27 Tieren ermittelt wurde, war die Steigung der Regressionsgeraden etwas kleiner als für die sechs individuellen kortikalen Karten (Abb. 3.9A, B). Der Unterschied zwischen aggregierter und individueller Karte hinsichtlich der Regressionskoeffizienten und der Steigungsdifferenz ist möglicherweise auf die Unterschiede einzelner Individuen zurückzuführen. Um die Position der FM-FM-Neurone in rostro-kaudaler Richtung zu quantifizieren, wurde, wie in Abbildung 3.9C gezeigt wird, die rostro-kaudale Achse in vier 1,0 mm-Abschnitte (I-IV) untergliedert. Im rostral gelegenen Abschnitt (I; 31 Neurone) wiesen 51,6% der FM-FM-Neurone CD zwischen 0 und 4 ms auf, 41,9% der Neurone hatten CD zwischen 5 und 9 ms. Im zweiten, weiter kaudal liegenden Bereich (II; 93 Neurone), zeigten 50,5% der FM-FM-Neurone Aktivität bei Echoverzögerungen zwischen 5 und 9 ms, während 30,9% der Neurone auf relativ kurze Echoverzögerungen (0 bis 4 ms) und 18,6% auf längere Echoverzögerungen (zwischen 10 und 20 ms) reagierten. Im dritten Abschnitt (III; 55 Neurone) wiesen 41,8% der Neurone CD zwischen 5 und 9 ms auf und 34,5% zeigten Aktivität bei Echoverzögerungen zwischen 10 und 14 ms. Im vierten Bereich, dem kaudalen Randbereich des AC (IV; 29 Neurone), wiesen 34,5% der Neurone CD zwischen 10 und 14 ms auf und 31,0% reagierten auf Echoverzögerungen zwischen 5 und 9 ms. 31,0% zeigten Aktivität bei Echoverzögerungen, die länger als 15 ms waren.



**Abbildung 3.9: Korrelation von CD und rostro-kaudaler kortikaler Position.** (A) Korrelation zwischen CD und rostro-kaudaler Position anhand von Beispielen aus Datensatz II (T113, T114, T115). Die Regressionsanalyse zeigt die durchschnittlichen Änderungen der CD entlang einer von rostral nach kaudal verlaufenden Achse, mit Steigungen zwischen 5,65 und 7,72 ms/mm (T113:  $p < 0,0001^*$ ; T114:  $p < 0,0001^*$ ; T115:  $p < 0,0001^*$ ). (B) Korrelation zwischen CD und rostro-kaudaler Position anhand von Beispielen aus Datensatz I (T53, T55, T56). Die Steigungen der Regressionsgeraden liegen zwischen 4,45 und 6,70 ms/mm (T53:  $p < 0,0001^*$ ; T55:  $p = 0,0021^*$ ; T56:  $p < 0,0001^*$ ). (C) Aggregierter Datensatz I ermittelt auf Basis von 27 Tieren. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt 3,46 ms/mm. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen CD und Position in rostro-kaudaler Richtung ( $p < 0,0001^*$ ). Im Gegensatz hierzu besteht keine Beziehung zwischen CD und dorso-ventraler Position ( $n = 212$ ,  $R^2 = 0,0016$ , Steigung = 0,23,  $T = 0,57$ ,  $p = 0,568$ , Datensatz nicht gezeigt). Zum Vergleich mit anderen Fledermausspezies werden die Daten von *P. parnellii* (verändert nach O'Neill und Suga 1979) und *R. rouxi* (verändert nach Schuller et al. 1991) dargestellt. Bei *P. parnellii* beträgt die Steigung der Regressionsgeraden ( $n = 152$ ,  $r = 0,92$ ) aus der Korrelation von CD und rostro-kaudaler Position 5,78 ms/mm.

### **3.2 Teilprojekt II: Postnatale Entwicklung der Frequenzabstimmung und -organisation**

Im zweiten Teilprojekt wurde die postnatale Entwicklung mit besonderem Augenmerk auf die neuronalen Frequenz-Antworteigenschaften und die Frequenzorganisation im AC, vor allem im HF-Areal, untersucht. Es wurde analysiert, ob die im HF-Areal lokalisierten Neurone bei juvenilen Tieren ähnliche Frequenz-Abstimmungs- und Minimal-schwelleneigenschaften aufweisen wie die entsprechenden Neurone adulter Tiere. Zudem wurde überprüft, ob auch in sehr frühen Entwicklungsstadien eine Aufteilung in sechs kortikale Areale (Abb. 1.4) vorhanden ist.

In Anlehnung an eine von Sterbing (2002) publizierte Studie zur Veränderung der Echoortungsrufe während der Entwicklung und eine elektrophysiologische Entwicklungsstudie des IC (Sterbing et al. 1994) fand eine Einteilung der Jungtiere in sechs Altersgruppen statt: 0d, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d (siehe auch Kapitel 2.1).

Um die Frequenzeigenschaften während der Entwicklung zu untersuchen, wurden von den Antwortbereichen die FTC und die jeweiligen CF und MT analysiert. Als Maß für die Abstimmstärke der Abstimmkurven wurden die Q10dB-Werte ermittelt. Die Verteilung der Abstimmkurven-Klassen auf Basis ihrer Form ist für alle untersuchten Altersgruppen in Tabelle 3.3 dargestellt (Kriterien siehe auch Kapitel 3.1.1). Die meisten FTC der untersuchten juvenilen Tiere wiesen, wie bei den adulten, eine V-Form auf (siehe Kapitel 3.1.1). Neben dem hochfrequenten Antwortbereich war für die meisten Neurone im HF-Areal zusätzlich ein klar abgetrennter sekundärer, tieffrequenter Antwortbereich (CF<sub>2</sub>) charakteristisch. Solche multiplen Abstimmbereiche wurden bereits bei adulten Tieren nachgewiesen (siehe auch Kapitel 2.4.3 und 3.1.1).

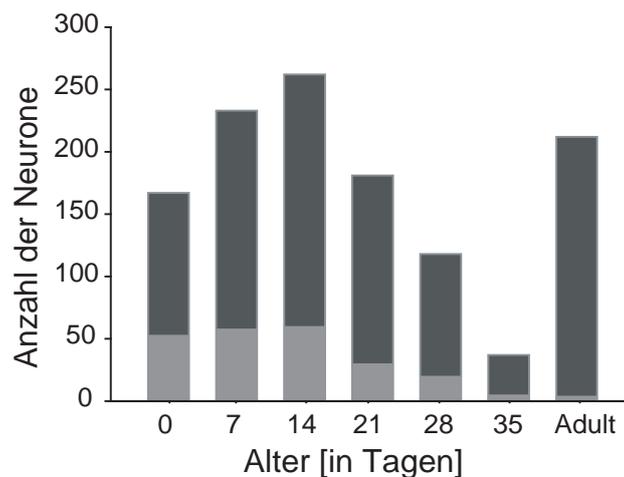
Zur Vereinfachung wurden die gemessenen Zellen auf Basis ihrer Position innerhalb des AC in hochfrequente (HF-)Neurone (im HF-Areal) und in tieffrequente (TF-)Neurone (in den TF-Arealen: DP, AI, AII und AAF) unterteilt. Die Neurone, die trotz ihrer Position im HF-Areal CF von weniger als 59 kHz aufwiesen, wurden als TF-Neurone im HF-Areal definiert.

**Tabelle 3.3: Häufigkeit der Abstimmkurven-Formen.** Dargestellt sind die unterschiedlichen Formen der FTC für die jeweiligen Altersgruppen 0d, 7d, 14d, 21d, 28d und 35d. Die Mehrheit der FTC aller Altersgruppen weist eine V-Form auf.

		0d		7d		14d		21d		28d		35d	
Form der Abstimmkurve		n	in %										
V-förmig		145	86,6	196	84,1	205	78,2	158	87,3	105	89,0	34	91,9
Andere	W-förmig	13	7,8	17	7,3	31	11,8	14	7,7	6	5,1	3	8,1
	Geschlossen			2	0,9								
	Geneigt	1	0,6	2	0,9								
	Schmal	1	0,6	2	0,9	2	0,8						
	Breit	7	4,2	14	6,0	24	9,2	9	5,0	7	5,9		

### 3.2.1 Antworteigenschaften auf Reintöne während der Entwicklung

Die Ergebnisse des zweiten Teilprojekts basieren auf elektrophysiologischen Messungen an 30 juvenilen Fledermäusen, deren Kortex kartiert wurden. Insgesamt wurde die Aktivität von 998 Neuronen im HF-Areal und im dorsalen Bereich des primären auditorischen Kortex (AI) und/oder anterioren auditorischen Feld (AAF) und/oder im dorso-posterioren Feld (DP) erfasst. Das HF-Areal erstreckte sich bereits bei neugeborenen *C. perspicillata*, in Bezug auf seine Abmessung, ähnlich wie bei adulten Tieren, über eine Breite von etwa 2,3 mm in rostro-kaudaler Richtung. Die Anzahl und Verteilung der gemessenen HF-Neurone (n=767) und TF-Neurone (n=231) ist für alle Altersgruppen in Abbildung 3.10 dargestellt.

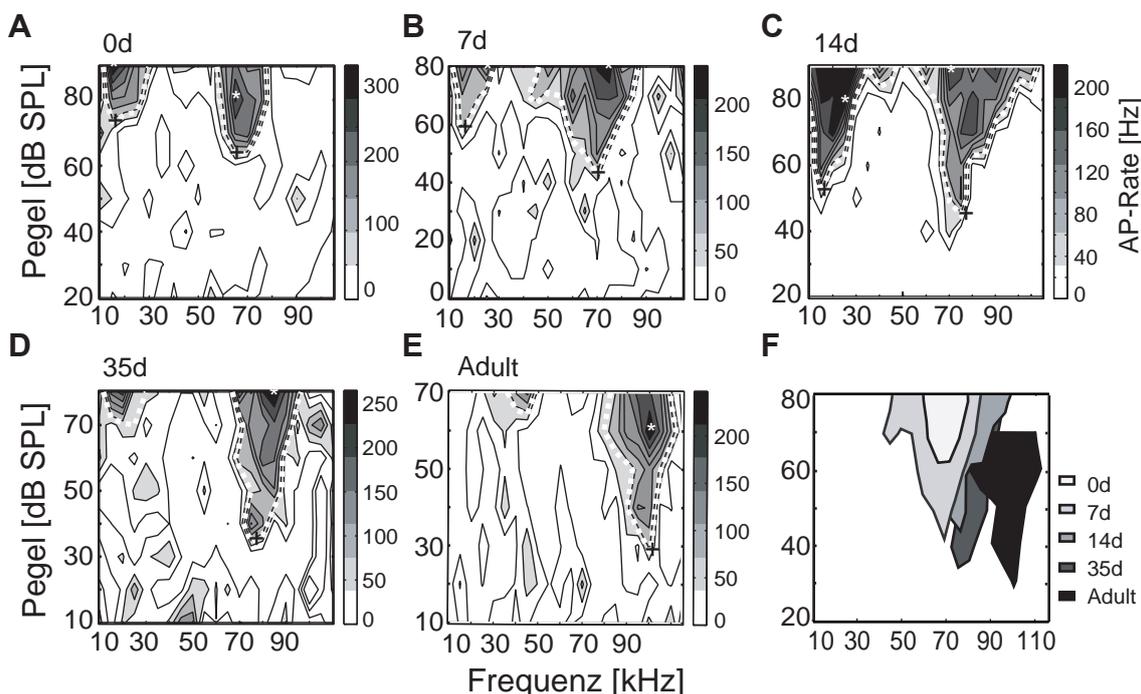


**Abbildung 3.10: Anzahl der analysierten Neurone für die unterschiedlichen Altersgruppen.** Die dunkelgraue Farbcodierung indiziert die Anzahl an HF-Neuronen. Der hellgraue Bereich gibt die Anzahl der TF-Neurone an, die in den ventral gelegenen tieffrequenten Bereichen (AI, AII, AAF und DP) des AC gemessen wurden. Die entsprechenden Angaben für die adulten Tiere basieren auf Datensatz I aus Teilprojekt I (siehe Kapitel 3.1).

### Altersgruppe 0 Tage (n=6):

Insgesamt wurden bei Neugeborenen 167 Neurone analysiert, von denen 55 in den TF-Arealen und 112 im HF-Areal lokalisiert waren. Abbildung 3.10 gibt einen Überblick über die Anzahl an TF- und HF-Neuronen. In Abbildung 3.11A ist exemplarisch eine FTC eines HF-Neurons eines 0d-Tieres dargestellt. Die CF der im HF-Areal angeordneten Neurone lagen zwischen 15 und 80 kHz ( $50,3 \pm 17,8$  kHz) mit MT zwischen 25 und 83 dB SPL ( $55,2 \pm 13,5$  kHz). Abbildung 3.12 stellt die Frequenzverteilung der HF-Neurone aller Altersgruppen dar. In Abbildung 3.13A wird die Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF der Neurone gezeigt. Von den HF-Neuronen wiesen 58,0% (n=65) CF <59 kHz auf, was im Vergleich zu adulten Tieren relativ niedrig ist. 35,7% (n=40) der HF-Neurone wiesen multiple Abstimmbereiche auf mit einem klar separierten sekundären, tieffrequenten Frequenzbereich. Die CF<sub>2</sub> lagen zwischen 10 und 25 kHz mit MT zwischen 54 und 82 dB SPL (Abb. 3.14A, B).

Die den tieffrequenten Arealen zugeordneten 55 Neurone hatten CF zwischen 15 und 70 kHz mit MT zwischen 4 und 77 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF vorlag (Abb. 3.15A; n=151,  $R^2=0,15$ , Steigung=0,10, T=5,13,  $p<0,0001^*$ ).

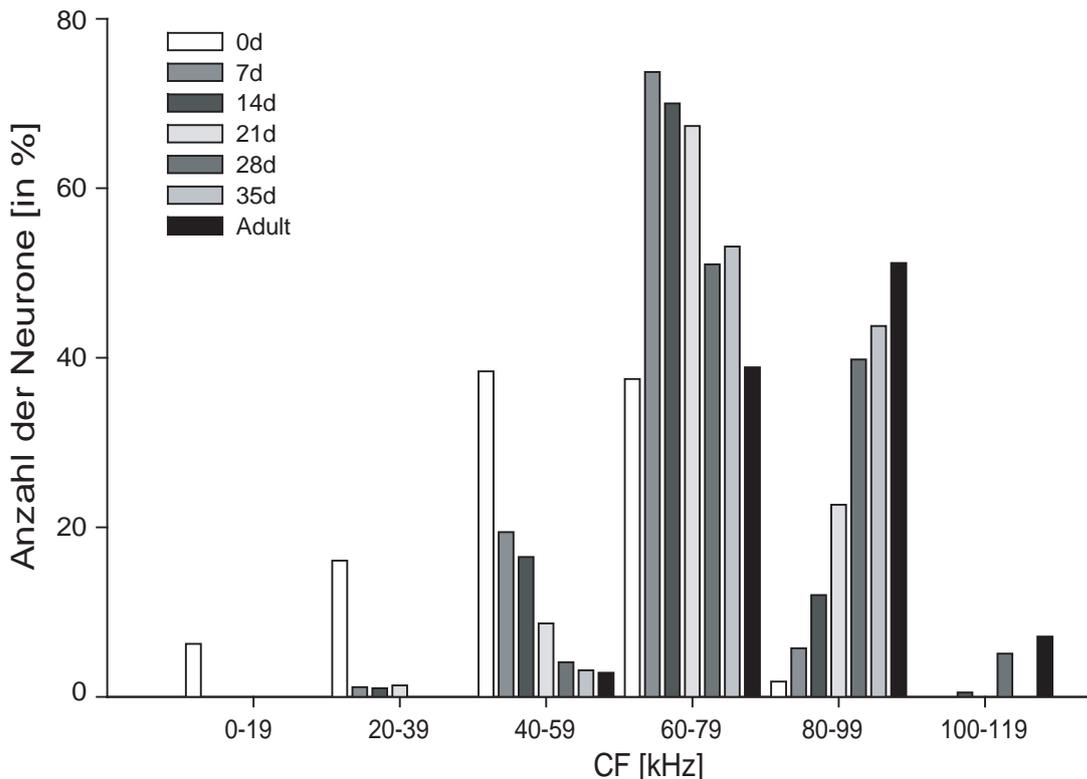


**Abbildung 3.11: Exemplarische Frequenz-Abstimmkurven während der Entwicklung.** Für die Altersstufen 0d (A), 7d (B), 14d (C), 35d (D) und Adult (E) wird beispielhaft je eine FTC von verschiedenen Tieren gezeigt. Generell verschiebt sich während der Entwicklung von Neugeborenen bis hin zu Adulten die CF der HF-Neurone in einen höheren Frequenzbereich, und die Sensitivität der FTC nimmt kontinuierlich zu (CF markiert mit Kreuz, BF markiert mit Stern). A, B und C weisen nach den gewählten Kriterien einen sekundären Abstimmbereich auf und werden als multiple Abstimmkurven bezeichnet (CF<sub>2</sub> markiert mit Kreuz). (F) zeigt eine interpretative Entwicklung der FTC.

**Altersgruppe 7 Tage (n=7):**

In dieser Altersgruppe wurden 233 Neurone elektrophysiologisch gemessen, von denen 58 in den TF-Arealen und 175 im HF-Areal lokalisiert waren. In Abbildung 3.10 ist die Anzahl an TF- und HF-Neuronen dargestellt. Abbildung 3.11B zeigt exemplarisch eine FTC eines HF-Neurons eines 7d-Tieres. Die CF der im HF-Areal lokalisierten Neurone lagen zwischen 25 und 90 kHz ( $65,2 \pm 10,4$  kHz) mit MT zwischen 0 und 82 dB SPL ( $40 \pm 13,3$  kHz). Abbildung 3.12 gibt einen Überblick über die Frequenzverteilung der HF-Neuronen aller Altersgruppen. In Abbildung 3.13B ist die Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF der Neurone dargestellt. Von den HF-Neuronen wurden 29,1% (n=51) als Neurone klassifiziert, die multiple Abstimmbereiche aufwiesen. Deren CF<sub>2</sub> lagen zwischen 15 und 45 kHz mit MT zwischen 48,5 und 82 dB SPL (Abb. 3.14A, B).

Die den tieffrequenten Arealen zugeordneten 58 Neurone wiesen CF zwischen 10 und 55 kHz auf mit MT zwischen -5 und 70 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF (Abb. 3.15B; n=207, R<sup>2</sup>=0,25, Steigung=0,12, T=8,35, p<0,0001\*).



**Abbildung 3.12: Verteilung und Häufigkeit der CF von HF-Neuronen der verschiedenen Altersgruppen.** Im Laufe der Entwicklung findet eine Verschiebung der CF in eine hochfrequente Richtung statt.

### **Altersgruppe 14 Tage (n=9):**

Insgesamt wurden in dieser Altersgruppe 262 kortikale Neurone erfasst. Davon waren 62 in den TF-Arealen und 200 im HF-Areal lokalisiert. Die Verteilung der Neurone ist in Abbildung 3.10 dargestellt. Exemplarisch wird in Abbildung 3.11C eine FTC eines 14d-Tieres gezeigt. Die im HF-Areal positionierten Neurone wiesen CF zwischen 20 und 105 kHz ( $68,7 \pm 11,4$  kHz) auf mit MT zwischen 3 und 80 dB SPL ( $39,7 \pm 15,8$  dB SPL). In Abbildung 3.12 wird ein Überblick der Frequenzverteilung der HF-Neurone aller Altersgruppen gezeigt. In Abbildung 3.13C ist die Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF der Neurone der 14d-Tiere dargestellt.

35,5% (n=71) der HF-Neurone wiesen multiple Abstimmbereiche auf, deren CF<sub>2</sub> zwischen 10 und 35 kHz lagen mit MT zwischen 23 und 78 dB SPL (Abb. 3.14A, B). Die den TF-Arealen zugeordneten 62 Zellen hatten CF zwischen 10 und 60 kHz mit MT zwischen 0 und 53 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte bei den 14d-Tieren ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF vorlag (Abb. 3.15C; n=226, R<sup>2</sup>=0,19, Steigung=0,11, T=7,28, p<0,0001\*).

### **Altersgruppe 21 Tage (n=4):**

In dieser Altersgruppe wurden 181 Neurone analysiert, von denen 31 in den TF-Arealen und 150 im HF-Areal lokalisiert waren (Abb. 3.10). Die CF der im HF-Areal positionierten Neurone lagen zwischen 20 und 90 kHz ( $71,2 \pm 10,9$  kHz) mit MT zwischen 10 und 67 dB SPL ( $36,3 \pm 11,0$  dB SPL). Abbildung 3.12 gibt einen Überblick über die Frequenzverteilung der HF-Neurone aller untersuchten Altersgruppen. In Abbildung 3.13D ist die Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF der Neurone dargestellt. Von den HF-Neuronen wiesen 32,0% (n=48) multiple Abstimmbereiche auf, deren CF<sub>2</sub> zwischen 10 und 35 kHz lagen mit MT zwischen 34 und 69 dB SPL (Abb. 3.14A, B).

Die den tieffrequenten Arealen zugeordneten 31 Neurone wiesen CF zwischen 15 und 50 kHz auf mit MT zwischen -1 und 52 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte ergab, dass bei den 21d-Tieren ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF vorlag (Abb. 3.15D; n=171, R<sup>2</sup>=0,12, Steigung=1,14, T=4,71, p<0,0001\*).

### **Altersgruppe 28 Tage (n=3):**

Insgesamt wurden in dieser Altersgruppe 118 Neurone erfasst. Davon waren, wie in Abbildung 3.10 dargestellt ist, 20 Neurone in den TF-Arealen und 98 im HF-Areal positioniert. Die CF der im HF-Areal angeordneten Neurone lagen zwischen 47,6 und 105 kHz ( $76,3 \pm 9,7$  kHz) mit MT zwischen 8 und 68 dB SPL ( $40,5 \pm 11,9$  kHz). Abbildung 3.12 zeigt zusammenfassend die Frequenzverteilung der HF-Neurone der unter-

suchten Altersgruppen. In Abbildung 3.13E ist die Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF der Neurone dargestellt.

Von den HF-Neuronen wiesen 45,9% (n=45) einen sekundären, tieffrequenten Antwortbereich auf, deren CF<sub>2</sub> zwischen 10 und 50 kHz lagen mit MT zwischen 41 und 71 dB SPL (Abb. 3.14A, B). Neurone (n=20), die im dorsalen Teil des AC lokalisiert waren, und somit aufgrund ihrer Position dem tieffrequenten Areal zugeordnet wurden, wiesen CF zwischen 15 und 50 kHz auf mit MT zwischen -5 und 63 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte ergab, dass bei den 28d-Tieren ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF bestand (Abb. 3.15E; n=104, R<sup>2</sup>=0,26, Steigung=0,12, T=5,94, p<0,0001\*).

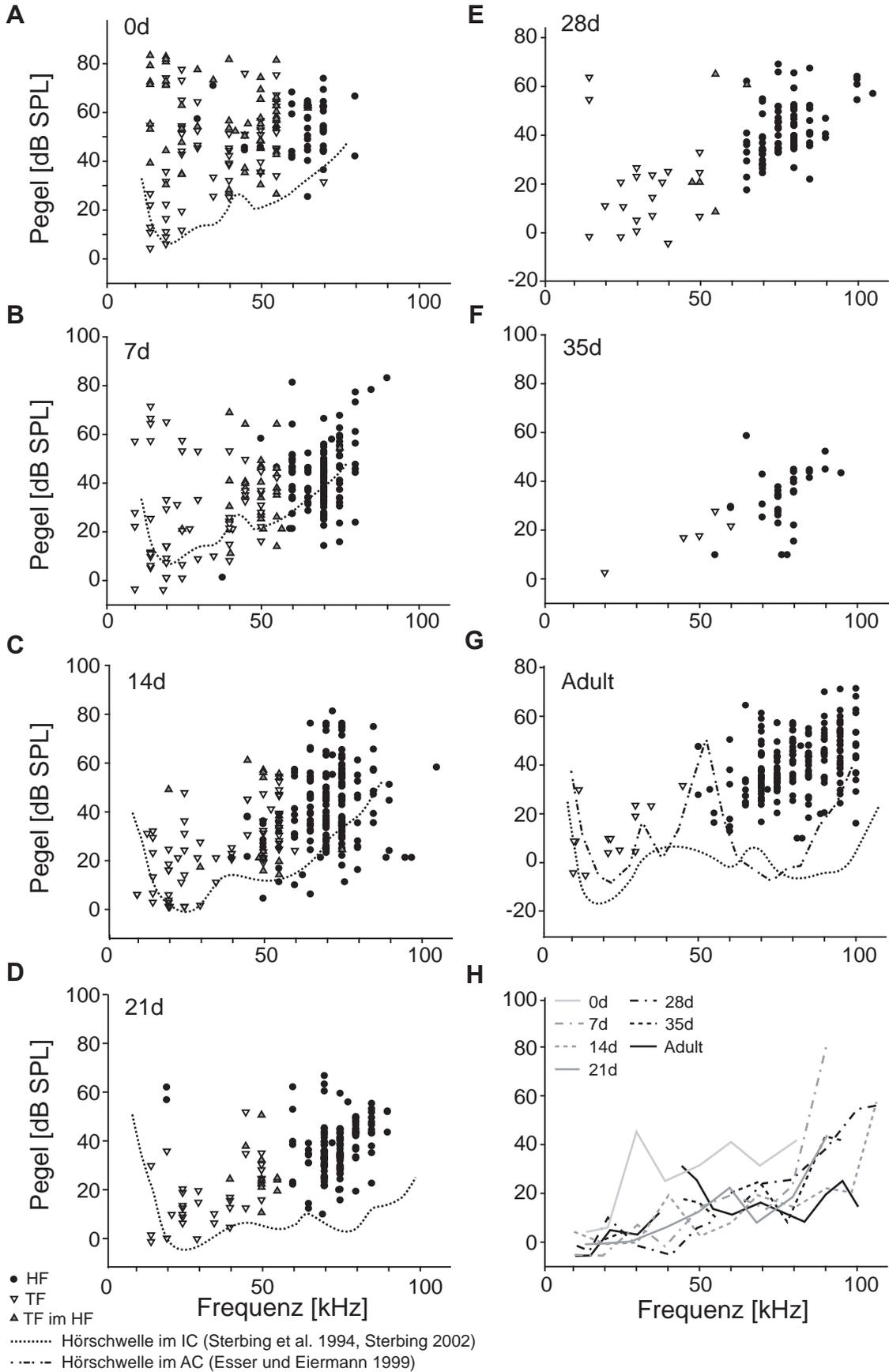
### **Altersgruppe 35 Tage (n=1):**

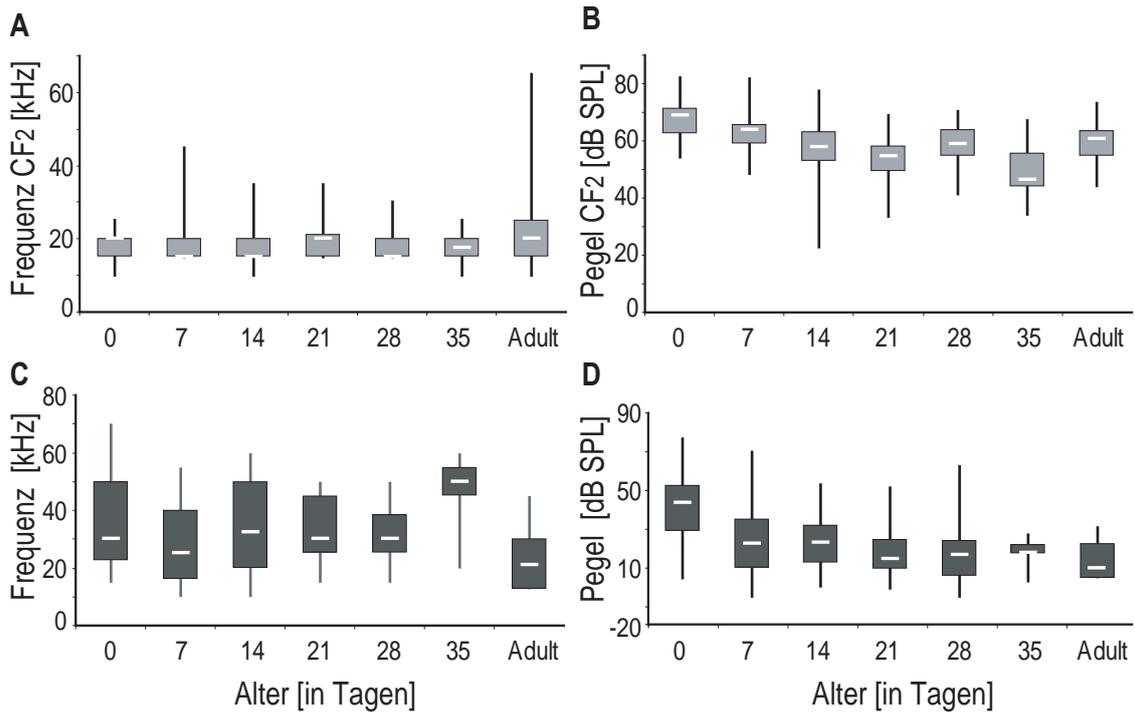
In dieser Altersgruppe wurde ein Tier kartiert und 37 Neurone erfasst. Davon waren fünf Neurone in den TF-Arealen und 32 im HF-Areal lokalisiert (Abb. 3.10; siehe Bsp. Abb. 3.11D). Die CF der HF-Neurone lagen zwischen 55 und 95 kHz (76,5 ± 8,6 kHz) mit MT zwischen 10 und 59 dB SPL (33,8 ± 12,0 dB SPL). Abbildung 3.12 gibt einen Überblick über die Frequenzverteilung der HF-Neurone aller Altersgruppen. In 3.13F sind die neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF des 35d-Tiers dargestellt.

25% (n=8) der im HF-Areal gemessenen Neurone wiesen multiple Abstimmbereiche auf mit CF<sub>2</sub> zwischen 10 und 25 kHz und MT zwischen 34 und 67 dB SPL (Abb. 3.14A, B). Die in den TF-Arealen lokalisierten fünf Neurone wiesen CF zwischen 20 und 60 kHz auf mit MT zwischen 3 und 28 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte ergab, dass bei dem 35d-Tier ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF vorlag (Abb. 3.15; n=33, R<sup>2</sup>=0,22, Steigung=0,13, T=2,95, p=0,0060\*).

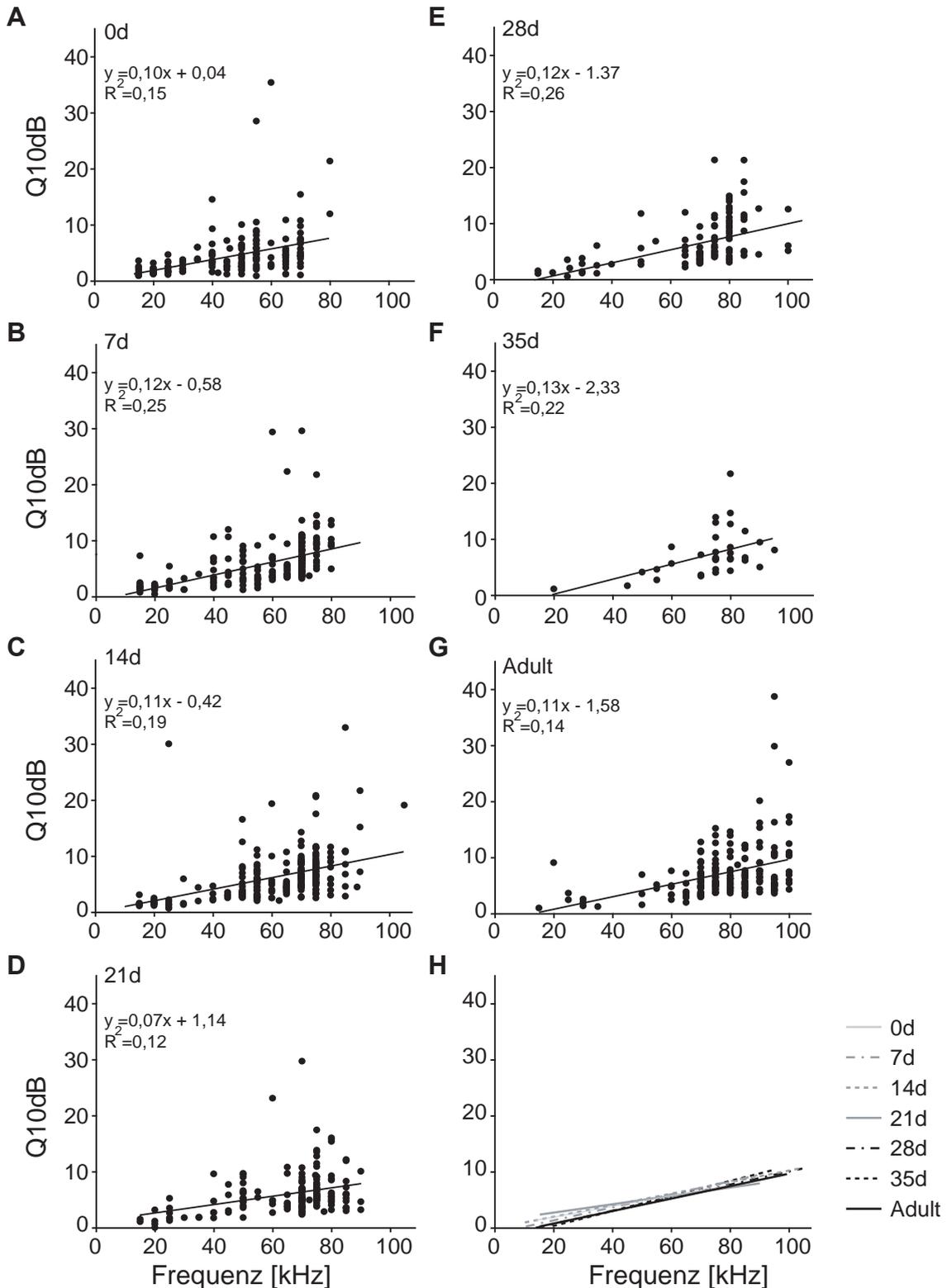
---

**Abbildung 3.13: Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CF.** (A-G) Differenziert werden HF-Neurone (HF-Areal; ausgefüllter Kreis), TF-Neurone (Areale: DP, AI, AII, AAF; unausgefülltes Dreieck) und Neurone, welche im HF-Areal lokalisiert waren, aber tieffrequente CF (<59 kHz) aufwiesen (TF im HF-Areal, ausgefülltes Dreieck). Zusätzlich dargestellt (A, B, C, D, G) sind die neuronalen Hörschwellen, die im IC der jeweiligen Altersgruppen ermittelt wurden (0d in A und B; 9d und 10d in C; 16d und 17d in D; >5 Wochen in G; Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002; die collicularen Hörschwellen sind aus den gemittelten 5 sensitivsten Werten pro 5 kHz-Intervall erstellt worden). In (G) ist zudem die kortikale neuronale Hörschwelle von *C. perspicillata* aus der Studie von Esser und Eiermann (1999) dargestellt. (H) stellt die kortikalen Hörschwellen für alle untersuchten Altersgruppen dar, erstellt aus dem sensitivsten Wert innerhalb von 10 kHz-Intervallen. Während der Entwicklung findet eine Frequenzverschiebung der HF-Neurone (gemessen am MW/Median) von 50/55 kHz (0d) auf 81/80 kHz (Adult) von niedrigen zu hohen Frequenzen statt. Die Sensitivität der neuronalen Hörschwellen nimmt im Laufe der Entwicklung im HF-Areal (gemessen am Median) um etwa 15 dB und in den TF-Arealen um etwa 30 dB zu. [Abbildung nächste Seite]





**Abbildung 3.14: Antworteigenschaften der sekundären Abstimmkurven der HF-Neurone und die Antwortcharakteristika der TF-Neurone.** (A) Eine Vielzahl von HF-Neuronen weist einen sekundären Abstimmbereich auf. Pro Altersgruppe sind die  $CF_2$  dargestellt, die während der Entwicklung relativ konstant bleiben. In (B) sind pro Altersgruppe die Schwellenwerte an der  $CF_2$  dargestellt, die während der Entwicklung tendenziell abnehmen. (C) Pro Altersgruppe sind die CF der TF-Neurone dargestellt, die, mit Ausnahme des 35d-Tieres, im Laufe der Entwicklung leicht sinken. In (D) sind pro Altersgruppe die Schwellenwerte der TF-Neurone an den CF dargestellt, die während der Ontogenese tendenziell ebenfalls abnehmen. Folgende Werte werden jeweils im Box-Whisker-Plot dargestellt: Minimum, unteres Quartil (25%), Median, oberes Quartil (75%), Maximum.



**Abbildung 3.15: Die Abstimm­schärfe der FTC während der Entwicklung.** (A-G) Die Q10dB-Werte sind je nach Frequenz und innerhalb aller Altersgruppen relativ variabel (0d:  $R^2$ : 0,15, Adult:  $R^2$ : 0,14). Die Regressionsanalyse zeigt, dass bereits bei Juvenilen die Q10dB-Werte signifikant mit den CF ansteigen (0d:  $p < 0,0001^*$ ; Adult:  $p < 0,0001^*$ ). (H) Der Vergleich der Regressionsgeraden der einzelnen Altersgruppen untereinander zeigt, dass der Zusammenhang zwischen Q10dB-Werten und CF während der Entwicklung relativ konstant bleibt (Steigungen zwischen  $0,07 \text{ kHz}^{-1}$  (21d) und  $0,13 \text{ kHz}^{-1}$  (35d) im Vergleich zu Adulten von  $0,11 \text{ kHz}^{-1}$ ).

### **Altersgruppe Adulte (n=27):**

Insgesamt wurden bei den Adulten 225 Neurone gemessen (siehe Teilprojekt I). Davon waren, wie in Abbildung 3.10 dargestellt ist, 14 in den TF-Arealen und 211 im HF-Areal lokalisiert (bei Adulten: TF-Neurone <50 kHz; HF-Neurone  $\geq$  50 kHz; siehe auch Kapitel 4.4). Die CF der im HF-Areal angeordneten Neurone lagen zwischen 50 und 100 kHz ( $81 \pm 11,7$  dB SPL) mit MT zwischen 10 und 71 dB SPL ( $40,4 \pm 12,0$  dB SPL). In Abbildung 3.12 ist die Frequenzverteilung der HF-Neurone aller Altersgruppen im Überblick dargestellt. In Abbildung 3.13E wird exemplarisch eine FTC für diese Altersgruppe gezeigt (weitere Bsp. siehe auch Abb. 3.3).

Bei den Adulten wiesen 46% (n=97) der im HF-Areal gemessenen Neurone multiple Abstimmbereiche auf, deren CF<sub>2</sub> zwischen 10 und 65 kHz lagen mit MT zwischen 44 und 73 dB SPL (Abb. 3.14A, B). Die in den TF-Arealen lokalisierten 14 Neurone wiesen CF zwischen 10,3 und 45 kHz auf mit MT zwischen -5 und 32 dB SPL (Abb. 3.14C, D). Die Analyse der Q10dB-Werte bei adulten Tieren ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CF (Abb. 3.15; n=197, R<sup>2</sup>=0,14, Steigung=0,11, T=5,66, p<0,0001\*).

### **Zusammenfassung: Antworteigenschaften auf Reintöne während der Entwicklung**

In Teilprojekt II wurde die kortikale Entwicklung mit Fokus auf die Frequenz-Antworteigenschaften im HF-Areal untersucht. Insgesamt betrachtet lagen die CF bei Neugeborenen zwischen 15 und 80 kHz. Dieser Frequenzbereich entspricht in etwa 70% des Hörbereichs adulter Tiere (10 bis 100 kHz).

Um die Verteilung in Bezug auf die CF von den HF-Neuronen für alle juvenilen Altersgruppen quantifizieren und vergleichen zu können, wurden die CF in sechs Frequenzabschnitte unterteilt (siehe Abb. 3.12). Bei den Neugeborenen wies die Mehrheit (75,9%) der HF-Neurone CF zwischen 40 und 79 kHz auf (40-59 kHz: 38,4%; 60-79 kHz: 37,5%). 22,3% der im HF-Areal gemessenen Neurone antworteten auf Reintöne zwischen 0 und 39 kHz und lediglich zwei HF-Neurone (1,8%) wiesen CF  $\geq$  80 kHz auf. Bei den älteren Altersgruppen wies die Mehrheit der HF-Neurone CF zwischen 60 und 79 kHz auf (14d (70%), 21d (67,3%), 28d (51,0%) und 35d (53,1%)). Bei den adulten Tieren zeigte die Hälfte der HF-Neurone (51,2%) Aktivität bei Frequenzen zwischen 80 und 99 kHz, bei der zweitgrößten Neuronengruppe (38,9%) lagen die CF zwischen 60 und 79 kHz. Es fand also während der Entwicklung eine Verschiebung der CF von HF-Neuronen in Richtung höherer Frequenzen (gemessen am MW/Median) von 50/55 kHz auf 81/80 kHz statt (0d: 50/55 kHz; 7d: 65/70 kHz; 14d: 68/70 kHz; 21d: 71/74 kHz; 28d: 76/75 kHz; 35d: 76/76 kHz; Adult: 81/80 kHz). Diese Frequenzverschiebung wird exemplarisch in Abbildung 3.11 anhand individueller FTC verschiedener Tiere unterschiedlichen Alters illustriert.

Während der postnatalen Entwicklung ging diese Frequenzverschiebung in einen hochfrequenten Bereich mit einer kontinuierlichen Abnahme der MT einher. Dieser Entwicklungsverlauf wird aus Abbildung 3.13 ersichtlich. Während der ersten postnatalen Woche sanken die MT der HF-Neurone an den CF (gemessen am MW) um 15 dB und blieben ab dieser Entwicklungsphase relativ konstant (MW/Median 0d: 55/55 dB SPL; 7d: 40/41 dB SPL; 14d: 40/37 dB SPL; 21d: 36/35 dB SPL; 28d: 41/39 dB SPL; 35d: 34/59 dB SPL; Adult: 40/41 dB SPL).

Auch die Schwellenwerte der TF-Neurone nahmen im Laufe der Entwicklung um etwa 30 dB ab (Abb. 3.14D; MW/Median 0d: 41/44 dB SPL; 7d: 26/22 dB SPL; 14d: 23/23 dB SPL; 21d: 17/15 dB SPL; 28d: 18/17 dB SPL; 35d: 18/18 dB SPL; Adult: 10/12 dB SPL). Die CF der TF-Neurone sanken graduell über den gemessenen Entwicklungszeitraum um etwa 10 kHz (MW/Median 0d: 35/30 kHz; Adult: 22/22 kHz).

Um die kortikalen Schwellenwerte während der Entwicklung mit den collicularen (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002) zu vergleichen, sind die neuronalen Hörschwellen beider Hörverarbeitungscentren in Abbildung 3.13 dargestellt. Der Vergleich zeigt, dass im AC eine ähnliche Frequenzverteilung und -entwicklung wie im IC vorlag. Allerdings waren die neuronalen Hörschwellen hinsichtlich ihrer Sensitivität nicht identisch, was beispielsweise aus den leicht unterschiedlich gewählten Alterseinteilungen resultieren kann (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002: 1. Woche: 0d; 2. Woche: 9d, 10d; 3. Woche: 16d, 17d). Bei den adulten Tieren kann der Sensitivitätsunterschied der kortikalen Hörschwelle im Vergleich zu der im Rahmen der Studie von Sterbing untersuchten collicularen Hörschwelle (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002) durch die Anästhesie bedingt sein (siehe Kapitel 4.1).

Eine große Anzahl von HF-Neuronen (46%) bei adulten Tieren wies multiple Abstimmbereiche auf. Diese Abstimmereigenschaft war bei 35,7% der HF-Neurone von Neugeborenen bereits vorhanden. Die MT an der CF<sub>2</sub> nahmen, wie auch an der CF, während der Entwicklung ab (Abb. 3.14B).

Die Q10dB-Werte, die als Maß für die Abstimmstärke dienen, waren bereits in frühen Entwicklungsphasen positiv mit den CF korreliert (0d:  $p < 0,0001^*$ ; Adult:  $p < 0,0001^*$ ). Die Resultate aus der vorliegenden Studie zeigen, dass die kortikalen Neurone bei Neugeborenen bereits Q10dB-Werte zwischen 0,87 und 35,36 aufwiesen. Dies entspricht in etwa den Q10dB-Werten adulter Tiere, die zwischen 1,0 und 38,7 lagen. Die Abstimmstärke der kortikalen Neurone blieb folglich im Laufe der postnatalen Entwicklung konstant (siehe Abb. 3.15).

### **3.2.2 Kortikale Karten während der Entwicklung**

Es wurde von jedem Versuchstier eine kortikale Karte zur Darstellung der typischen Anordnung der CF erstellt. Anschließend wurden die individuellen Karten der einzelnen Tiere gleichen Alters aggregiert und kortikale Gesamtkarten je Altersgruppe (0d, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d) angefertigt. Um die juvenilen mit den adulten Tieren vergleichen zu können, wurde auch eine Karte von adulten Tieren (Daten aus Teilprojekt I) erstellt.

Das HF-Areal befindet sich im dorsalen Bereich kaudal eines prominenten Blutgefäßes am pseudozentralen Sulcus (siehe Abb. 1.4). Jedes Quadrat innerhalb der Karte gibt die CF am jeweiligen Ableitort an (siehe Abb. 3.16 bis 3.22).

#### **Altersgruppe 0d (n=6):**

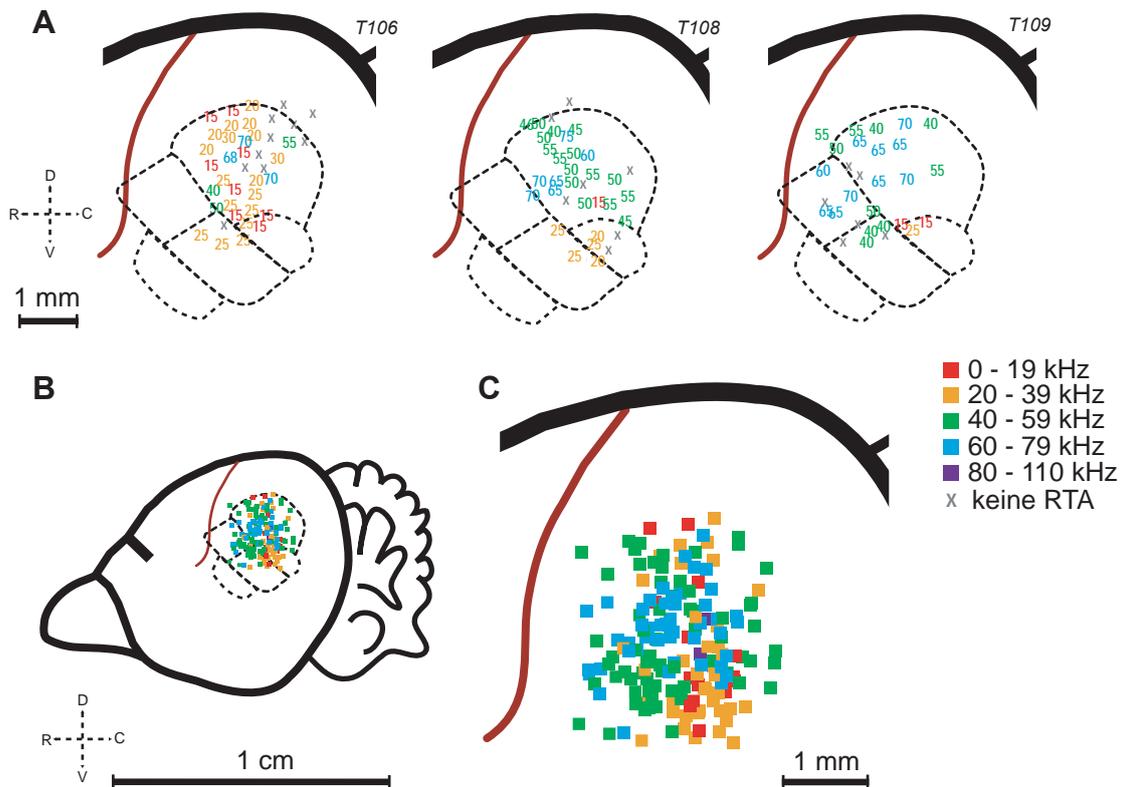
In der Gruppe der Neugeborenen wurden von sechs Tieren individuelle Karten zur Darstellung der typischen Frequenzorganisation der Neurone (n=167) erstellt. In Abbildung 3.16A werden exemplarisch kortikale Karten von drei Neugeborenen (T106, T108, T109) gezeigt.

In T106 (insgesamt 41 Ableitorte) wurden 25 Neurone im HF-Areal gemessen, sechs Neurone waren in den TF-Arealen lokalisiert, und an zehn Ableitorten konnte keine neuronale Aktivität durch Reinton-Stimulation evoziert werden. Von den HF-Neuronen wiesen 19 vergleichsweise tieffrequente CF zwischen 15 und 30 kHz auf, und bei drei Neuronen lagen die CF zwischen 40 und 55 kHz. Drei Neurone, die im HF-Areal lokalisiert waren, wiesen relativ hochfrequente CF zwischen 68 und 70 kHz auf.

In T108 (insgesamt 35 Ableitorte) wurden 23 Neurone im HF-Areal, fünf Neurone in den ventral gelegenen tieffrequenten Arealen gemessen, an sieben Ableitorten konnte keine Aktivität bei Reinton-Stimulation ermittelt werden. Die TF-Neurone wiesen CF zwischen 20 und 25 kHz auf und waren in den Arealen DP und AI lokalisiert. Die überwiegende Mehrheit (69,6%; n=16) der im HF-Areal angeordneten Neurone wies, im direkten Vergleich zu T106, relativ hochfrequente Antworteigenschaften mit CF zwischen 40 und 55 kHz auf. Sechs Neurone zeigten Aktivität bei Frequenzen zwischen 60 und 75 kHz. Ein Neuron, das im HF-Areal lokalisiert war, wies relativ tieffrequente Antworteigenschaften mit einer CF von 15 kHz auf.

In T109 (insgesamt 29 Ableitorte) wurden zwölf Neurone im HF-Areal und elf TF-Neurone erfasst. Sechs Zellen zeigten keine neuronale Aktivität bei Reinton-Stimulation. Jeweils drei der TF-Neurone waren im DP und im AI angeordnet, fünf Neurone waren im AAF lokalisiert. Alle der im HF-Areal lokalisierten Neurone wiesen relativ hochfrequente Antworteigenschaften auf mit CF zwischen 40 und 70 kHz. Zudem wiesen die im AAF angeordneten Neurone hochfrequente Antworteigenschaften auf mit CF zwischen 60 und 70 kHz.

Es wird bei den drei in Abbildung 3.16 gezeigten Beispielen deutlich, dass es individuelle Unterschiede bei den neugeborenen Tieren gab. Das HF-Areal der Tiere T108 und T109 war, im Vergleich zu T106, relativ weit entwickelt mit Neuronen, die relativ hochfrequente CF aufwiesen. Die aggregierte Karte der neugeborenen Tiere zeigte, dass, insgesamt betrachtet, vor allem Neurone mit CF zwischen 40 und 59 im HF-Areal überrepräsentiert waren (Abb. 3.16B, C). Die Neurone im DP wiesen tieffrequente CF auf ( $\leq 39$  kHz). Aufgrund der geringen Anzahl an Penetrationen in den Arealen AI und AAF kann jedoch keine Aussage über eine mögliche Tonotopie in diesen Arealen getroffen werden.



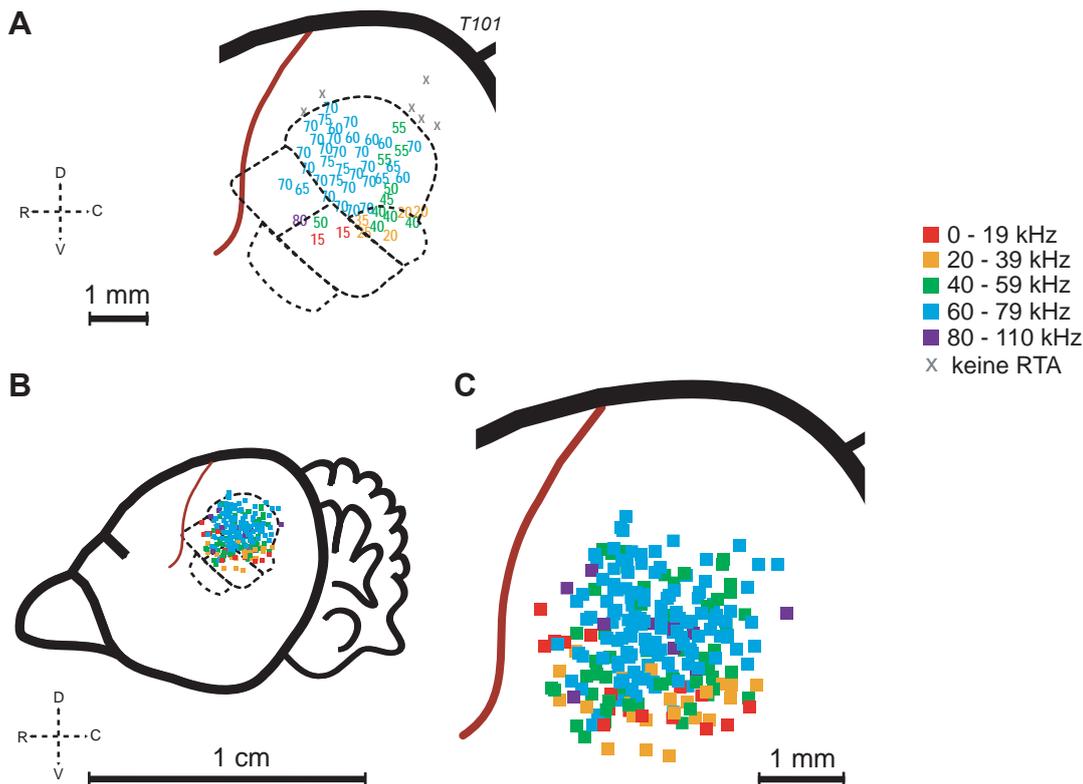
**Abbildung 3.16: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei Neugeborenen.** (A) Individuelle Karten, die die Frequenzrepräsentation im AC von drei Beispieltieren dargestellt (0d). Jede Zahl gibt die CF in kHz an und ist am jeweiligen Penetrationsort angeordnet. Die CF sind farbcodiert (Farbskalierung rechts); x gibt an, dass das Neuron am jeweiligen Ableitort keine Aktivität bei Reinton-Stimulation (RTA) aufweist. Die schwarze, dorsal verlaufende Linie stellt den Rand der kortikalen Oberfläche dar. Die rote Linie, von dorsal nach ventral verlaufend, zeigt ein dominantes Blutgefäß am pseudozentralen Sulcus. (B) Aggregierte kortikale Karte, ermittelt auf Basis von 167 Zellen von sechs Tieren. 112 Zellen wurden aufgrund ihrer Position als HF-Neurone und 55 als TF-Neurone klassifiziert. Die CF der HF-Neurone liegen zwischen 15 und 80 kHz. Jedes farbcodierte Quadrat gibt die Position des gemessenen Neurons an. (C) Vergrößerte Darstellung der Frequenzorganisation im AC (identische Karte wie (B)). Kartiert wurden nahezu das gesamte HF-Areal und ein Großteil des DP. Generell wurden die TF-Areale nicht systematisch untersucht. Die Abmessung des HF-Areals in rostro-kaudaler und dorso-ventraler Richtung entspricht in etwa derjenigen bei adulten Tieren. Die Neurone im HF-Areal sind typischerweise nicht-tonotop angeordnet. Außerdem gibt es Neurone, die in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert sind. Diese Zellen zeigen neuronale Aktivität bei relativ hochfrequenter Reinton-Stimulation.

### **Altersgruppe 7d (n=7):**

In dieser Altersgruppe wurden sieben Tiere kartiert und die CF an den jeweiligen Ableitorten (n=233) dargestellt. In Abbildung 3.17B wird exemplarisch ein Tier (T101) der Altersgruppe 7d gezeigt.

In T101 (insgesamt 57 Ableitorte) wurde das HF-Areal kartiert, die TF-Areale hingegen wurden nicht systematisch untersucht. Insgesamt wurden 51 Neurone gemessen, die Aktivität bei Reinton-Stimulation aufwiesen. Sechs Neurone zeigten keine Reaktion auf Reinton-Stimulation. Es wurden 31 Neurone im HF-Areal gemessen, die hochfrequente Antworteigenschaften (60 bis 70 kHz) aufwiesen und die typischerweise nicht-tonotop angeordnet waren. Weitere fünf der im HF-Areal gemessenen Neurone wiesen CF zwischen 45 und 55 kHz auf. Vom HF-Areal ausgehend wurden in ventraler Richtung drei Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI gemessen, die CF zwischen 65 und 80 kHz aufwiesen. In den Arealen DP und AI wurden zwölf TF-Neurone gemessen, deren CF zwischen 15 und 50 kHz lagen. Aufgrund der geringen Anzahl an Penetrationen in den TF-Arealen kann jedoch keine Aussage über eine mögliche Tonotopie in diesen Arealen getroffen werden.

Eine aggregierte kortikale Karte der Altersgruppe wurde auf Basis von 233 Zellen erstellt (Abb. 3.17B, C). Aufgrund ihrer Position konnten 175 HF-Neurone und 58 TF-Neurone unterschieden werden. Es wurden das HF-Areal, das DP und ein Großteil des AI untersucht, wobei grundsätzlich die TF-Areale nicht systematisch kartiert wurden. Die Neurone im HF-Areal wiesen eine nicht-tonotope Organisation auf, was typisch für das HF-Areal bei adulten *C. perspicillata* ist (Esser und Eiermann 1999). Zudem gab es Neurone, die in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert waren und relativ hochfrequente Antworteigenschaften aufwiesen.



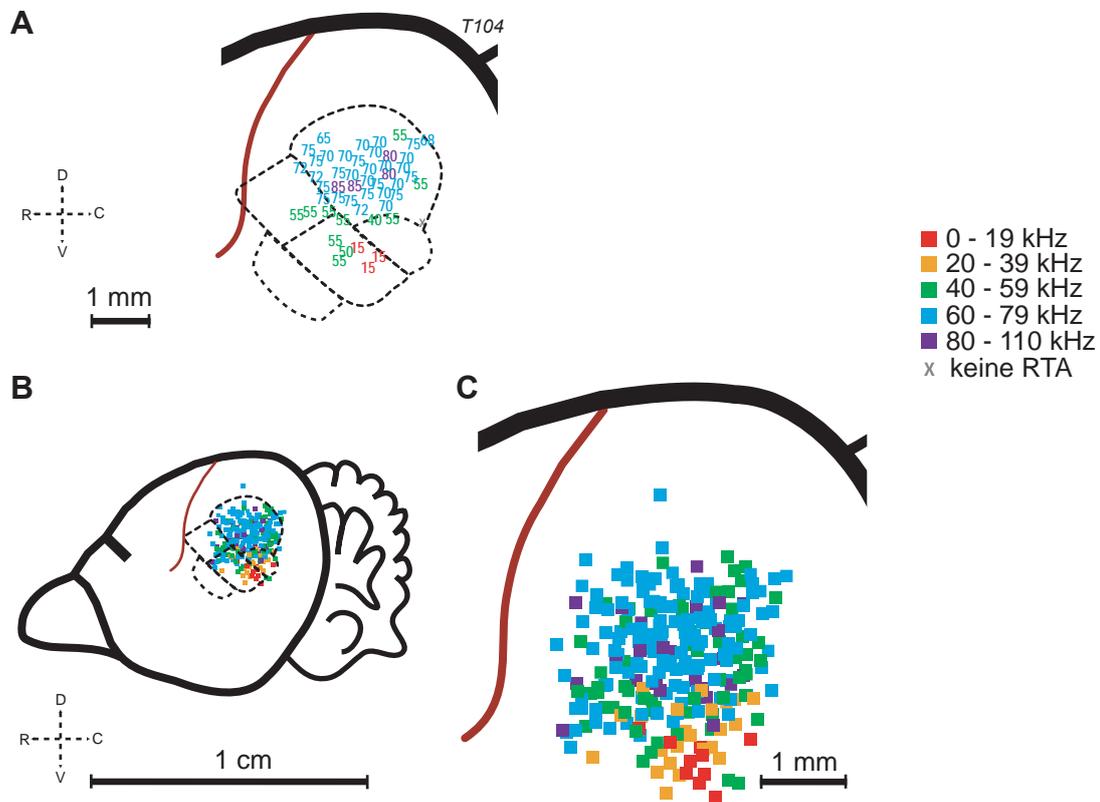
**Abbildung 3.17: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei 7d-Tieren.** (A) Exemplarische individuelle Karte, die die Frequenzorganisation anhand der CF darstellt. (B) Aggregierte kortikale Karte, ermittelt auf Basis von 233 Zellen von sieben Tieren. Aufgrund ihrer Position wurden 175 Zellen als HF-Neurone und 58 als TF-Neurone klassifiziert. Die HF-Neurone weisen CF zwischen 25 und 90 kHz auf. (C) Vergrößerte Darstellung der Frequenzorganisation im AC. Untersucht wurden das gesamte HF-Areal und das DP. Da die TF-Areale nicht systematisch untersucht wurden, kann für diese Areale keine Aussage über eine mögliche tonotope Anordnung getroffen werden. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI sind Neurone angeordnet, die Aktivität bei relativ hochfrequenter Reinton-Stimulation aufweisen. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.16.

### Altersgruppe 14d (n=9):

Aus der Altersgruppe der 14 Tage alten *C. perspicillata* wurden von neun Tieren individuelle kortikale Karten (262 Ableitorte) angefertigt. In Abbildung 3.18A ist exemplarisch eine kortikale Karte dieser Altersgruppe dargestellt. In T104 (insgesamt 50 Ableitorte) wurden 38 Neurone im HF-Areal erfasst. 36 der HF-Neurone wiesen CF zwischen 65 und 85 kHz auf und bei zwei weiteren lag die CF bei 55 kHz. In den TF-Arealen wurden zwölf Neurone analysiert, deren CF zwischen 15 und 55 kHz lagen.

Eine aggregierte kortikale Karte der 14d-Tiere wurde auf Basis von 262 Zellen erstellt (Abb. 3.18B, C). Aufgrund der jeweiligen Position wurden 200 HF-Neurone und 62 TF-Neurone unterschieden. Untersucht wurden das HF-Areal, das DP und ein Großteil des dorsalen AI, wobei die TF-Areale nicht systematisch kartiert wurden. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI wurden Neurone gemessen, die auf relativ

hochfrequente Reintöne reagierten. Die Neurone in den Arealen AI und AAF waren bei 14d-Tieren tonotop organisiert. Die im rostralen AAF lokalisierten Neurone wiesen einen von rostral nach kaudal ansteigenden Frequenzgradienten auf, wohingegen der Frequenzgradient der Neurone im AI spiegelverkehrt zum AAF angeordnet war.

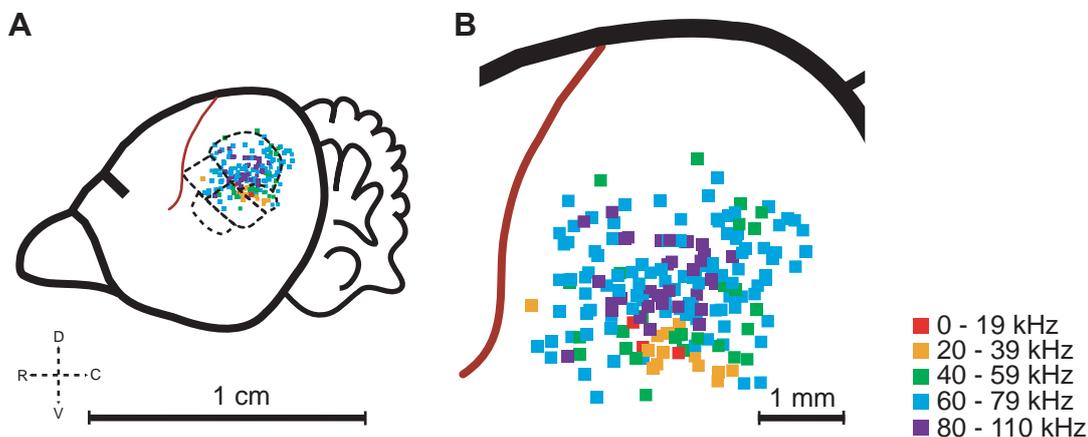


**Abbildung 3.18: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei 14d-Tieren.** (A) Exemplarische individuelle Karte, die die Frequenzorganisation anhand der CF darstellt. (B) Aggregierte kortikale Karte, ermittelt auf Basis von 262 Zellen von neun Tieren. Aufgrund ihrer Position im AC wurden 200 Zellen als HF-Neurone und 62 als TF-Neurone klassifiziert. Die HF-Neurone weisen CF zwischen 20 und 105 kHz auf. (C) Vergrößerte Darstellung der Frequenzorganisation im AC. Untersucht wurden das gesamte HF-Areal, das DP und ein Großteil des AI. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI sind Neurone lokalisiert, die relativ hochfrequente Antworteigenschaften aufweisen. Die wenigen Neurone, die im AI und AAF erfasst wurden, sind tonotop in kaudo-rostraler Richtung organisiert. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.16.

### Altersgruppe 21d (n=4):

In der Altersgruppe der 21d-Tiere wurden von vier Tieren individuelle kortikale Karten zur Darstellung der Frequenzrepräsentation (181 Ableitorte) erstellt. In Abbildung 3.19 wird die aggregierte kortikale Karte der Altersgruppe gezeigt. Aufgrund der jeweiligen Position wurden 150 HF-Neurone und 31 TF-Neurone klassifiziert. Untersucht wurden das gesamte HF-Areal und das DP, wobei generell die TF-Areale nicht systematisch kartiert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an gemessenen Neuronen im AAF und

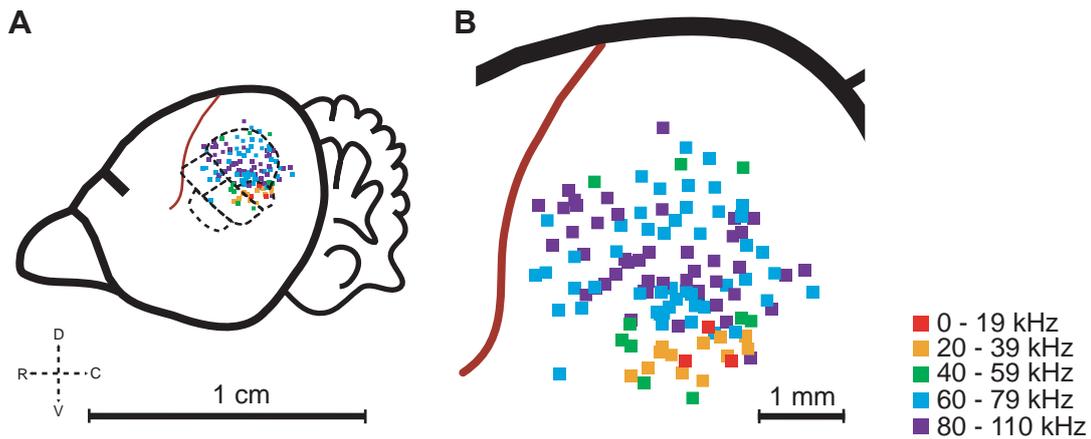
AI kann keine abschließende Aussage zu einer möglichen Tonotopie in diesen Arealen getroffen werden. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI wurden Neurone gemessen, die Aktivität bei relativ hochfrequenter Reinton-Stimulation aufwiesen.



**Abbildung 3.19: Frequenzorganisation der Neurone im AC der Altersgruppe 21d.** (A) Aggregierte kortikale Karte auf Basis von 181 Neuronen, gemessen an vier Tieren. Jedes farbcodierte Quadrat (Farbskalierung rechts) gibt die CF an und ist am jeweiligen Penetrationsort angeordnet. Die im HF-Areal gemessenen Neurone weisen CF zwischen 20 und 90 kHz auf. (B) Vergrößerte Darstellung der Frequenzorganisation anhand der CF im AC (identische Karte wie (A)). Untersucht wurden das gesamte HF-Areal und das DP. Die Neurone im HF-Areal weisen keine tonotope Anordnung auf. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI sind Neurone lokalisiert, die Aktivität bei hochfrequenter Reinton-Stimulation aufweisen. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.16.

### Altersgruppe 28d (n=3):

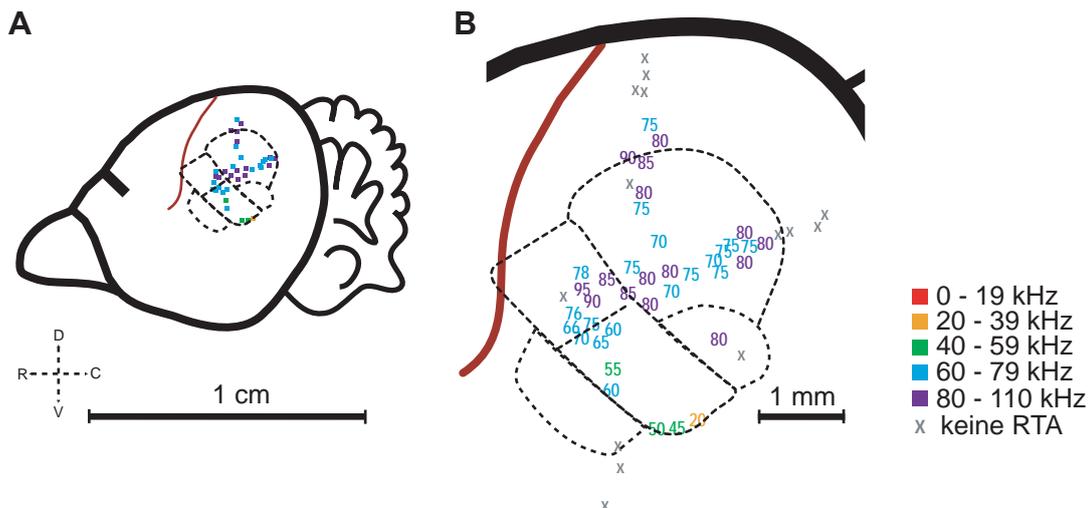
In der Altersgruppe der 28d-Tiere wurden drei Tiere kartiert und auf dieser Basis individuelle kortikale Karten zur Darstellung der Frequenzrepräsentation (118 Ableitorte) angefertigt. Die aggregierte Karte, die aus drei Tieren dieser Altersgruppe erstellt wurde, ist in Abbildung 3.20 dargestellt. Aufgrund der jeweiligen Position wurden 98 HF-Neurone und 20 TF-Neurone unterschieden. Kartiert wurden das gesamte HF-Areal und das DP, die TF-Areale AI, AAF und AII hingegen wurden nicht systematisch untersucht. Wie bereits in jüngeren Altersgruppen aufgezeigt wurde, waren Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI angeordnet, die relativ hochfrequente Antwortigenschaften aufwiesen. Aufgrund der geringen Anzahl an gemessenen Neuronen in den Arealen AAF und AI kann für diese Areale keine Aussage zu einer möglichen Tonotopie getroffen werden.



**Abbildung 3.20: Frequenzorganisation der Neurone im AC der Altersgruppe 28d.** (A) Aggregierte kortikale Karte auf Basis von 118 Neuronen, gemessen an drei Tieren. Jedes Quadrat ist farb-codiert (Farbskalierung rechts) und gibt die Position am jeweiligen Penetrationsort an. Die im HF-Areal gemessenen Neurone weisen CF zwischen 48 und 105 kHz auf. (B) Vergrößerte Darstellung der Frequenzorganisation anhand der CF im AC (identische Karte wie (A)). Untersucht wurden die Areale HF, DP und einige Zellen im AI. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI waren Zellen lokalisiert, die Aktivität bei hochfrequenter Reinton-Stimulation aufweisen. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.16.

#### Altersgruppe 35d (n=1):

In der Altersgruppe der 35d-Tiere wurde der AC eines Tieres (T82) kartiert und eine individuelle Karte zur Darstellung der Frequenzorganisation (37 Ableitorte) erstellt (Abb. 3.21). Aufgrund der jeweiligen Position wurden 32 HF-Neurone und fünf TF-Neurone unterschieden. Bei T82 wurden ein Großteil des HF-Areals und die Randbereiche des kaudalen AAF und des rostralen AI untersucht. In diesen Randbereichen waren Zellen lokalisiert, die neuronale Aktivität bei relativ hochfrequenter Reinton-Stimulation (>55 kHz) aufwiesen. Zur tonotopen Organisation im AI kann aufgrund der geringen Datenbasis in diesem Areal keine Aussage getroffen werden.

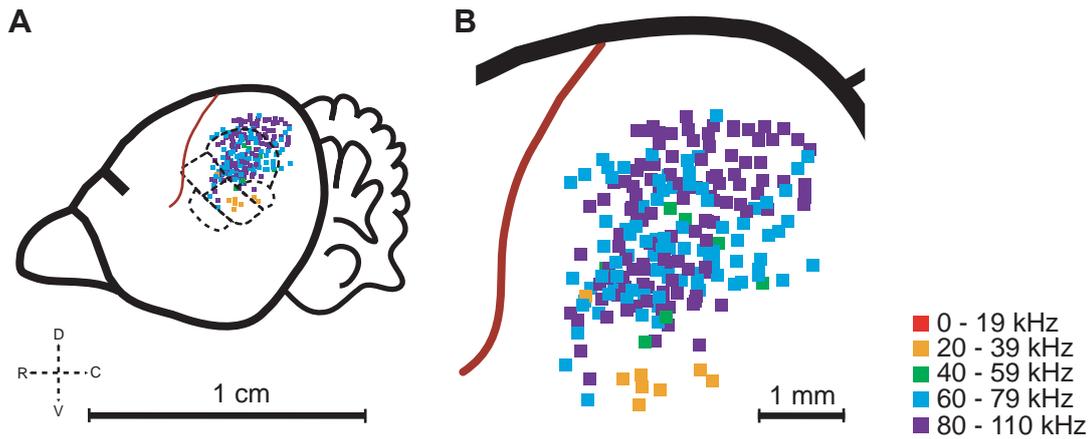


**Abbildung 3.21: Frequenzorganisation der Neurone im AC von einem 35d-Tier.** (A) Individuelle Karte bestehend aus 37 Neuronen eines 35d-Tieres. Jedes Quadrat ist farbcodiert (Farbskalierung rechts) und gibt den jeweiligen Ableitort an. Die im HF-Areal gemessenen Neurone weisen CF zwischen 55 und 95 kHz auf. (B) Vergrößerte Darstellung der Frequenzorganisation anhand der CF im AC (identische Karte wie (A)). Die CF sind farbcodiert (Farbskalierung rechts), x gibt an, dass an der gemessenen Stelle keine neuronale Aktivität bei Reinton-Stimulation erfasst werden konnte. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.16.

### Altersgruppe Adulte (n=27):

In der Altersgruppe der Adulten wurden die AC von 27 Tieren kartiert und auf dieser Basis individuelle Karten zur Darstellung der typischen Frequenzrepräsentation (225 Ableitorte) angefertigt. Die aggregierte Karte aller adulten Tiere wird in Abbildung 3.22 gezeigt. Aufgrund ihrer Lokalisation wurden 211 HF-Neurone, die CF zwischen 50 und 100 kHz aufwiesen, und 14 TF-Neurone, deren CF <50 kHz waren, unterschieden.

Es wurde vor allem das HF-Areal fokussiert kartiert, wohingegen die TF-Areale DP, AAF, AI und AII nicht systematisch untersucht wurden. Das HF-Areal war, wie es bei adulten Tieren typisch ist (Esser und Eiermann 1999), nicht-tonotop organisiert. In den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI waren Neurone lokalisiert, die relativ hochfrequente Antworteigenschaften aufwiesen. Für die Areale AI und AAF konnte aufgrund der geringen Datenbasis keine charakteristische Tonotopie (Esser und Eiermann 1999) nachgewiesen werden.



**Abbildung 3.22: Frequenzorganisation der Neurone im AC bei Adulten.** (A) Aggregierte kortikale Karte auf Basis von 225 Neuronen, gemessen an 27 Tieren (Teilprojekt I). Jedes farbcodierte Quadrat gibt die Position am jeweiligen Penetrationsort an. Es wurden im HF-Areal 211 Neurone gemessen die CF zwischen 70 und 100 kHz aufweisen. (B) Vergrößerte Darstellung der kortikalen Frequenzorganisation anhand der CF (identische Karte wie (A)). Kartiert wurde das gesamte HF-Areal, und einige Zellen wurden in den Arealen DP und AI untersucht. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.16.

### Zusammenfassung: Kortikale Karten während der Entwicklung

Die Frequenzrepräsentation im AC von *C. perspicillata* verschiedener juveniler Altersgruppen (Neugeborene bis 35d-Tiere) wurde untersucht und mit derjenigen adulter Tiere verglichen. Hierbei wurde der Fokus auf das HF-Areal gelegt, die TF-Areale hingegen wurden nicht systematisch untersucht. Das HF-Areal bei juvenilen Tieren war bereits frühzeitig (0d-, 7d-Tiere) in seiner Ausmessung ähnlich entwickelt wie das adulter Tiere. Jedoch war bei adulten Tieren das HF-Areal im dorso-kaudalen Bereich etwas vergrößert. Zu den TF-Arealen (DP, AAF, AI und AII) bei juvenilen Tieren kann keine Aussage bezüglich einer Größenänderung getroffen werden, da diese nicht systematisch untersucht wurden. Somit kann abschließend nicht beurteilt werden, ob in frühen Entwicklungsphasen eine Einteilung in sechs kortikale Areale wie bei Adulten erfolgen kann (siehe auch Abb. 1.4).

Obwohl die TF-Areale während der Entwicklung nicht systematisch untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass zumindest bei 14d-Tieren die Areale AI und AAF tonotop organisiert waren. Die im AAF lokalisierten Neurone wiesen, wie bei Adulten (Esser und Eiermann 1999), einen von rostral nach kaudal ansteigenden Frequenzgradienten auf, wohingegen die Neurone im AI einen, im Vergleich zum AAF, spiegelverkehrten Gradienten aufwiesen.

Die Analyse der Neurone im HF-Areal ergab, dass, wie bereits in Kapitel 3.2.1 über die Frequenzeigenschaften der Neurone während der Entwicklung gezeigt werden konnte, eine Verschiebung der CF in Richtung hoher Frequenzen stattfand. Bei Neugeborenen wies die Mehrheit der HF-Neurone CF zwischen 40 und 59 kHz (38,4%) auf, wohingegen bei adulten Tieren die CF zwischen 80 und 99 kHz lagen.

### 3.3 Teilprojekt III: Postnatale Entwicklung der FM-FM-Neurone

Die FM-Fledermaus *C. perspicillata* sendet Ortungslaute aus und vergleicht die FM-Komponente des Ortungsrufs mit der zeitlich verzögerten FM-Komponente des Echos. Die Zeitdifferenz zwischen den beiden Komponenten ist für die Entfernungsmessung essenziell, und so genannte FM-FM-Neurone werten diese Information aus. Eine Zeitdifferenz von 1 ms entspricht beispielsweise einer Distanz von etwa 16 cm zwischen Fledermaus und Objekt. Im dritten Teilprojekt wurde die kortikale Entwicklung von Echoverzögerungs-sensitiven Neuronen (FM-FM-Neuronen) im HF-Areal des AC bei juvenilen *C. perspicillata* untersucht.

Zeitverarbeitungsprozesse bei Fledermäusen während früher postnataler Entwicklungsphasen sind nahezu unerforscht. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob bei juvenilen Tieren, die noch nicht selbst fliegen und echoorten, bereits kortikale FM-FM-Neurone vorhanden sind, und ob diese ähnliche Antwortcharakteristika aufweisen wie diejenigen adulter Tiere (Teilprojekt I). Außerdem wurde analysiert, ob FM-FM-Neurone bereits in frühen Altersstadien chronotop im kortikalen Areal angeordnet sind.

In Anlehnung an eine publizierte Studie zur Veränderung der Echoortungsrufe während der Entwicklung (Sterbing 2002) und eine elektrophysiologische Entwicklungsstudie des IC (Sterbing et al. 1994) fand – analog zu Teilprojekt II – eine Einteilung der Jungtiere in sechs Altersgruppen statt: 0d, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d. Insgesamt wurden in Teilprojekt III 24 Juvenile elektrophysiologisch untersucht und deren Kortices kartiert.

Um die neuronalen Antwortbereiche zu erfassen, wurde die Echoverzögerungs-Abstimmkurve (DTC) eines Neurons durch lineare Interpolation in der neuronalen Antwortmatrix aller Stimulus-Kombinationen berechnet (siehe auch Kapitel 2.4.3 und 3.1.2). Zur Analyse wurden die CD und MT ermittelt. Außerdem wurden die BD und die jeweiligen Echopegel analysiert. Um die Abstimmstärke während der Entwicklung zu untersuchen, wurde als Maß die maximale Bandbreite der DTC ermittelt. Analog zu Teilprojekt II wurden die gemessenen Zellen aufgrund ihrer Position innerhalb des AC als hochfrequente (HF-)Neurone (im HF-Areal) und als tieffrequente (TF-)Neurone (in den TF-Arealen: DP, AI, AII und AAF) klassifiziert.

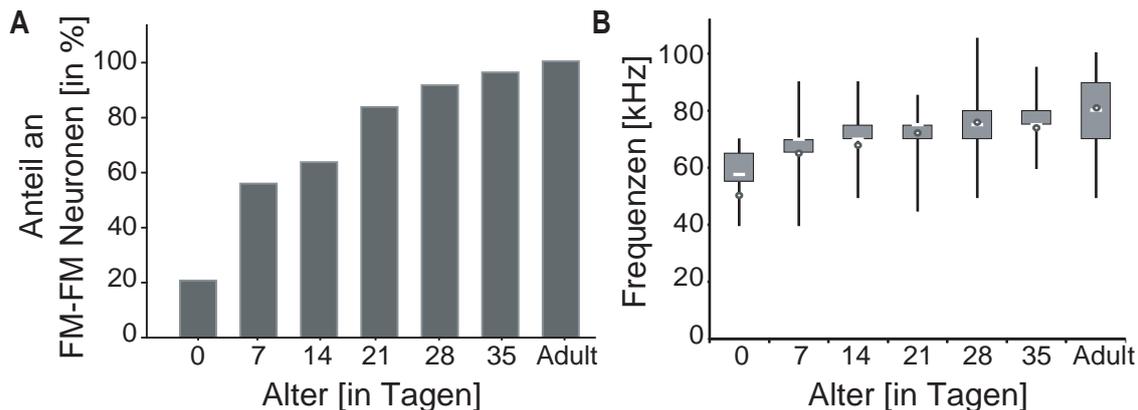
### 3.3.1 Eigenschaften der FM-FM-Neurone während der Entwicklung

Insgesamt wurde der AC von 24 juvenilen Tieren kartiert und die Aktivität von 346 FM-FM-Neuronen im HF-Areal erfasst (Abb. 3.23A) und mit den Antworteigenschaften der FM-FM-Neurone adulter Tiere (aus Teilprojekt I) verglichen. Die Verteilung der Abstimmkurven-Klassen der FM-FM-Neurone auf Basis ihrer Form ist für alle untersuchten Altersgruppen in Tabelle 3.4 dargestellt. Abbildung 3.23A zeigt eine Gegenüberstellung der Anteile von FM-FM-Neuronen an der Gesamtheit der analysierten HF-Neurone über alle Altersgruppen. Zudem fließen in diesen Anteil Neurone ein, die in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert waren und die sowohl auf FM-FM-Stimulation als auch auf hochfrequente Reinton-Stimulation reagierten.

Generell zeigten bei den juvenilen Tieren alle der im HF-Areal erfassten FM-FM-Neurone Aktivität bei Reinton-Stimulation. Die jeweiligen Frequenzeigenschaften sind in Abbildung 3.23B dargestellt (siehe auch Teilprojekt II, Kapitel 3.2.1). Bei allen FM-FM-Neuronen wurden Antworten evoziert, wenn homoharmonische FM-Signale (z. B. FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub>, FM<sub>3</sub>-FM<sub>3</sub>) präsentiert wurden. Bei der vorliegenden Entwicklungsstudie wurden die FM-Stimuli dem Lautrepertoire der juvenilen Tiere angepasst (siehe auch Kapitel 2.4.2). Zudem wurden, resultierend aus den in Teilprojekt II ermittelten Hörschwellen von Juvenilen, die FM-Stimuli mit lauterem Stimuluspegeln präsentiert (Abb. 3.23).

**Tabelle 3.4: Häufigkeit der verschiedenen Abstimmkurven-Formen.** Dargestellt sind die unterschiedlichen Klassen von Abstimmkurven auf Basis ihrer Form. Die Mehrheit der DTC juveniler Tiere weist wie bei adulten eine V-Form auf.

Form der Abstimmkurve		0d		7d		14d		21d		28d		35d	
		n	in %	n	in %	n	in %	n	in %	n	in %	n	in %
V-förmig		14	63,6	49	70,0	56	83,6	62	74,7	53	68,8	22	81,5
Andere	<i>W-förmig</i>	1	4,5	2	2,9	2	3,0	3	3,6	5	6,5	4	14,8
	<i>Geschlossen</i>	3	13,6	11	15,7	3	4,5	4	4,8	8	10,4		
	<i>Geneigt</i>	1	4,5	5	7,1	4	6,0	2	2,4	3	3,9		
	<i>Schmal</i>	2	9,1	2	2,9	2	3,0			3	3,9		
	<i>Breit</i>	1	4,5	1	1,4			12	14,5	5	6,5	1	3,7

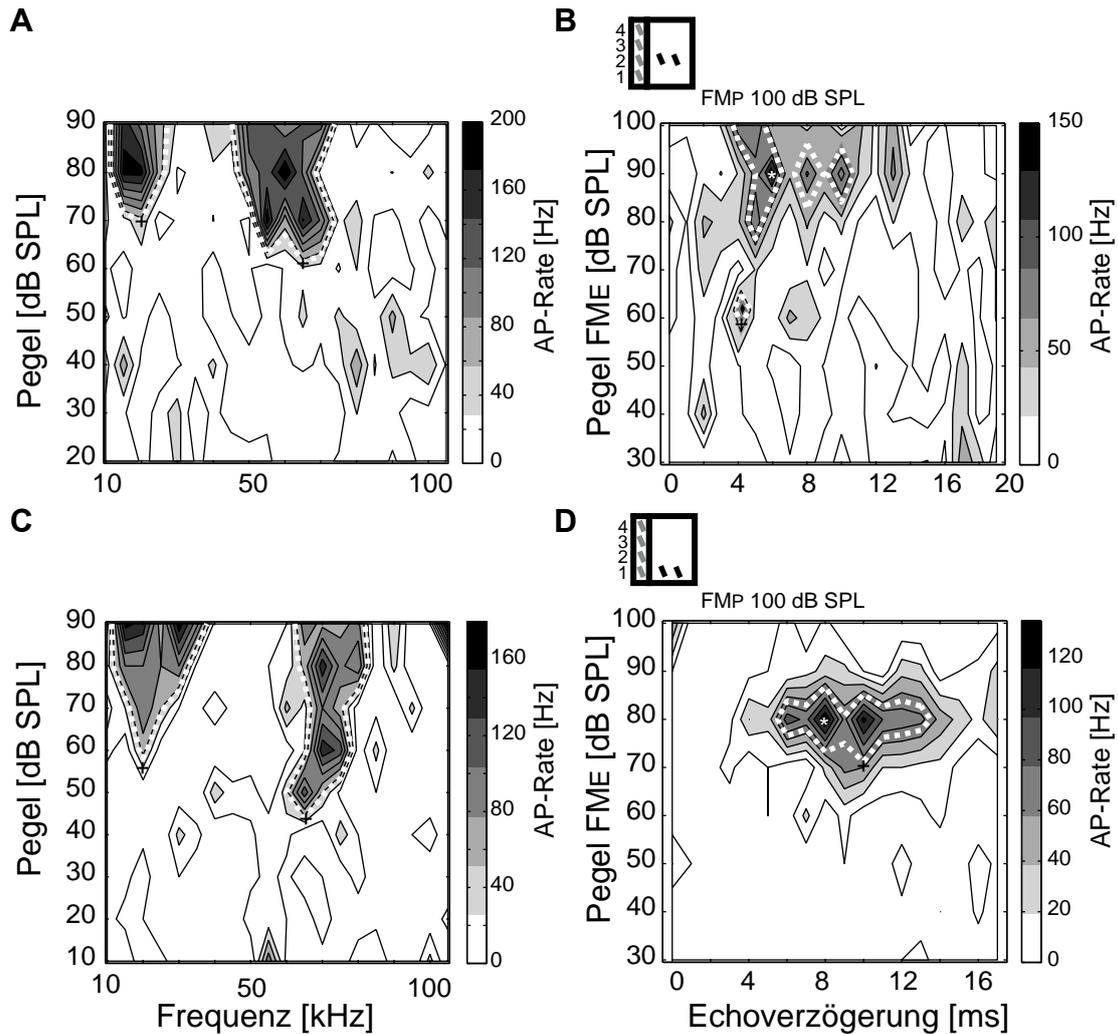


**Abbildung 3.23: Anteil von FM-FM-Neuronen an der Gesamtheit der analysierten HF-Neurone und deren Frequenz-Antworteigenschaften während der Entwicklung.** (A) stellt den prozentualen Anteil von FM-FM-Neuronen bezogen auf die Anzahl der auf Reinton-Stimulation reagierenden Neurone der jeweiligen Altersgruppen dar. Der Anteil an FM-FM-Neuronen steigt von 20,8% (n=22 von 106) bei Neugeborenen kontinuierlich pro Entwicklungswoche auf 100,5% bei Adulten an (n=212 von 211; 1 Neuron reagierte nicht auf Reintöne; siehe Teilprojekt I). (B) zeigt die Verteilung der CF von HF-Neuronen in Abhängigkeit vom Alter (siehe Teilprojekt II). Die CF nehmen, wie in Teilprojekt II detailliert beschrieben wurde, während der Entwicklung kontinuierlich zu (MW/Median 0d: 50/55 kHz; 7d: 65/70 kHz; 14d: 68/70 kHz; 21d: 71/74 kHz; 28d: 76/75d; 35d: 76/75 kHz; Adult: 81/80 kHz). Folgende Werte werden jeweils im Box-Whisker-Plot dargestellt: Minimum, unteres Quartil (25%), Median (weißer Strich), MW (Kreis), oberes Quartil (75%), Maximum.

### Altersgruppe 0d (n=5):

Bei den Neugeborenen wurden 106 HF-Neurone erfasst, von denen 20,8% (n=22) Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten (Abb. 3.23A). Exemplarisch sind in Abbildung 3.24 für diese Altersgruppe eine FTC und eine DTC von zwei HF-Neuronen dargestellt. Von den 22 der in Neugeborenen gemessenen FM-FM-Neurone wies die Mehrheit (72,7%, n=16) eine FM<sub>2</sub>-Präferenz und 13,6% eine FM<sub>1</sub>-Präferenz auf. Bei 86,4% (n=19) der FM-FM-Neurone überlappte der Frequenzbereich der FM-Signale mit dem Abstimmbereich der hochfrequenten Reintonantwort. Bei drei Neuronen (13,6%), die eine FM<sub>1</sub>-Präferenz aufwiesen, war der Frequenzbereich der FM<sub>1</sub>-Signale mit dem tief-frequenten sekundären Aktivitätsbereich bei Reinton-Stimulation überlagert.

Die Verteilung der CD und BD (Abb. 3.26A) sowie die Sensitivität an den CD und Echopegel an den BD wurden ermittelt. Die CD der FM-FM-Neurone lagen zwischen 4 und 16 ms ( $8,5 \pm 4,3$  ms) mit MT zwischen 40 und 89 dB SPL ( $67,0 \pm 14,5$  dB SPL). In Abb. 3.27A wird die Verteilung der neuronalen Schwellenwerte in Abhängigkeit von den CD der Neurone gezeigt. Die BD der FM-FM-Neurone lagen zwischen 3 und 18 ms ( $9,1 \pm 4,8$  ms) mit Echopegeln zwischen 50 und 100 dB SPL ( $84,6 \pm 11,4$  dB SPL; Abb. 3.28A). Die Analyse der maximalen Bandweiten der Abstimmkurven bei den 0d-Tieren ergab, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CD vorlag (Abb. 3.29A; n=22,  $R^2=0,18$ , Steigung=0,41, T=2,08, p=0,0507).

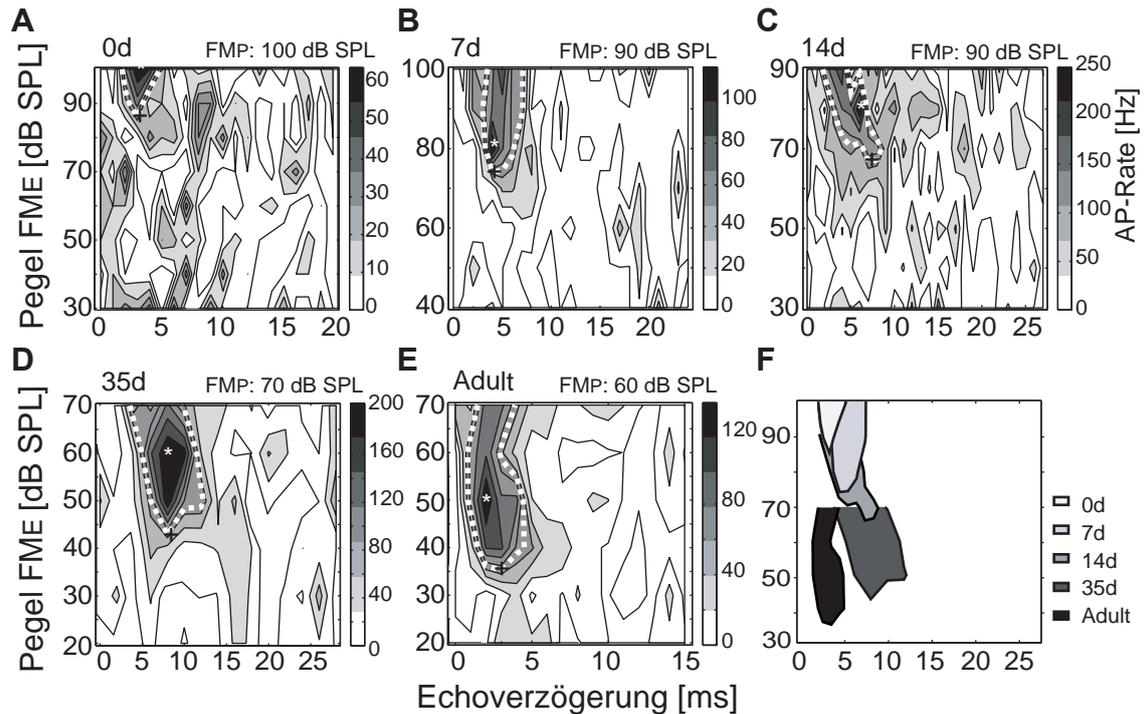


**Abbildung 3.24: Beispiele von FTC und DTC bei Neugeborenen.** (A, C) Von zwei Neuronen ist die jeweilige FTC dargestellt (gekennzeichnet mit weiß gestrichelter Linie, Kreuz markiert CF). Beide gezeigten Beispiele werden als multiple Abstimmkurve bezeichnet, da sie einen klar separierten, sekundären tieffrequenten Frequenzbereich (CF<sub>2</sub>) aufweisen. (B, D) Dargestellt sind für beide Neurone die gewählten FM-FM-Stimulationen (B: FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub>; D: FM<sub>1</sub>-FM<sub>1</sub>). Außerdem wird das Antwortverhalten auf verschiedene Kombinationen aus Stimuluspegeln und Echoverzögerungen und die entsprechende Konturkarte der neuronalen Aktivität mit interpolierte DTC gezeigt (weiß gestrichelte Linie; Kreuz markiert CD; Stern markiert BD). Der FM<sub>p</sub> wurde mit einem konstanten Pegel von 100 dB SPL präsentiert. Die CD liegen bei 4 ms (B) und 10 ms (D) mit MT bei 60 dB SPL (B) und 71 dB SPL (D). Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.3.

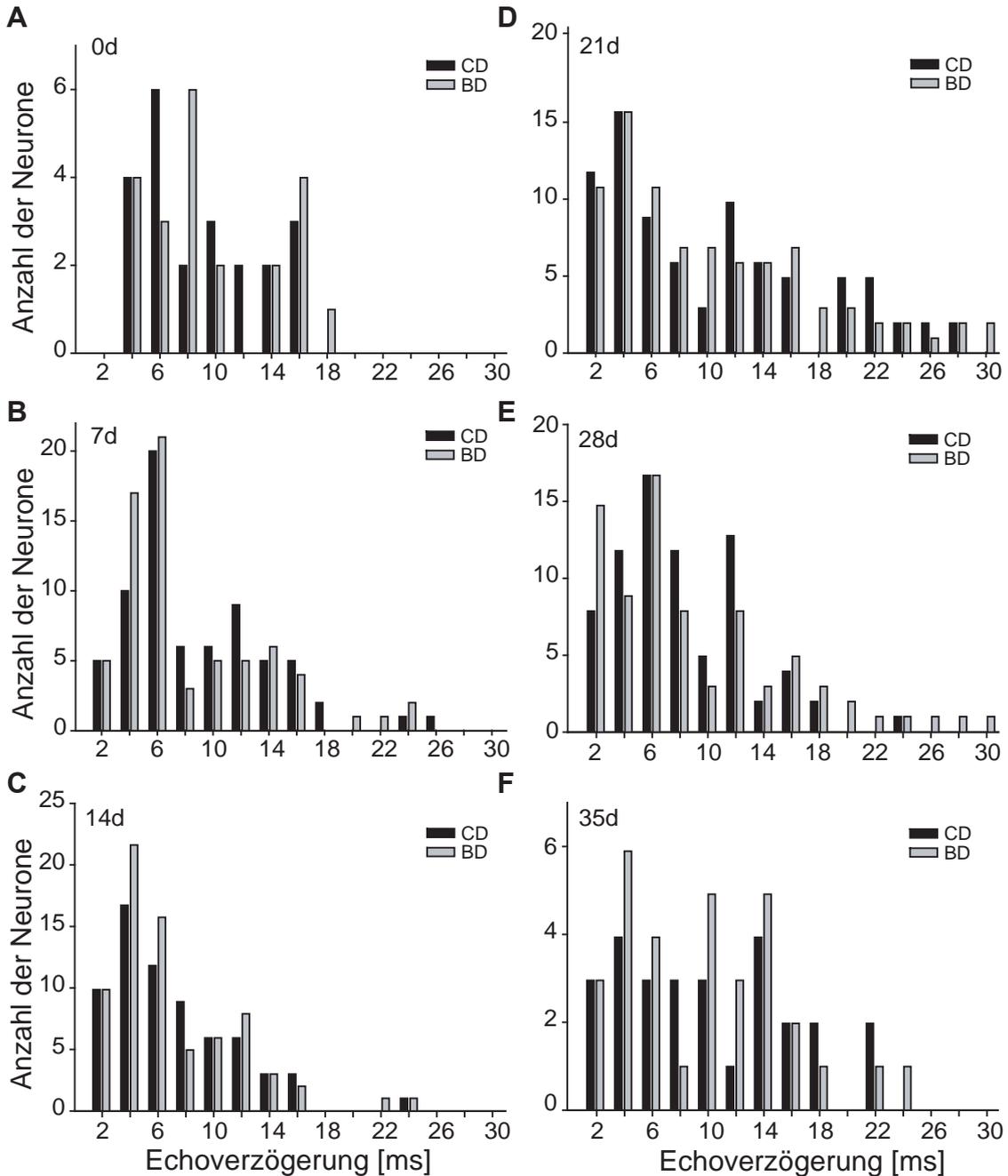
### Altersgruppe 7 Tage (n=5):

Bei den 7d-Tieren wurden 125 HF-Neurone gemessen, von denen 56% (n=70) Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten (Abb. 3.23A). Exemplarisch wird für diese Altersgruppe in Abbildung 3.25B eine DTC gezeigt. Die Verteilung der CD und BD sind in Abbildung 3.26B dargestellt. Die CD der FM-FM-Neurone lagen bei 7d-Tieren zwischen 1 und 26 ms ( $8,4 \pm 5,1$  ms) mit MT zwischen 38 und 95 dB SPL ( $64,4 \pm 15,6$  dB SPL; Abb. 3.27B). Die BD der Neurone waren ähnlich wie die CD verteilt und lagen zwi-

schen 1 und 23 ms ( $7,8 \pm 5,3$  ms) mit Echopegeln zwischen 50 und 100 dB SPL ( $81,6 \pm 14,3$  dB SPL; Abb. 3.28B). Die Analyse der maximalen Bandweiten der Abstimmkurven ergab, dass im Gegensatz zu Neugeborenen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmsschärfe und den CD vorlag (Abb. 3.29B;  $n=70$ ,  $R^2=0,25$ , Steigung=0,39,  $T=4,79$ ,  $p<0,0001^*$ ).



**Abbildung 3.25: DTC während der Entwicklung.** Für die Altersstufen 0d (A), 7d (B), 14d (C), 35d (D) und Adult (E) werden auf Beispielebene je eine DTC (CD 3 bis 8 ms) von verschiedenen Tieren gezeigt (Kreuz markiert CD, Stern markiert BD). Bei einem Neugeborenen liegt die CD eines exemplarischen FM-FM-Neurons bei 4 ms mit MT von 86 dB SPL. Bei Adulten liegt die CD eines FM-FM-Neurons bei 3 ms mit MT von 35,33 dB PL. Im Laufe der Entwicklung nimmt die Sensitivität der DTC kontinuierlich zu. (F) Die aggregierte Darstellung zeigt einen interpretativen Entwicklungsverlauf der DTC, bei dem während der Entwicklung die Sensitivität kontinuierlich zunimmt. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.3.



**Abbildung 3.26: Verteilung der CD und BD im HF-Areal bei unterschiedlichen Altersgruppen.**

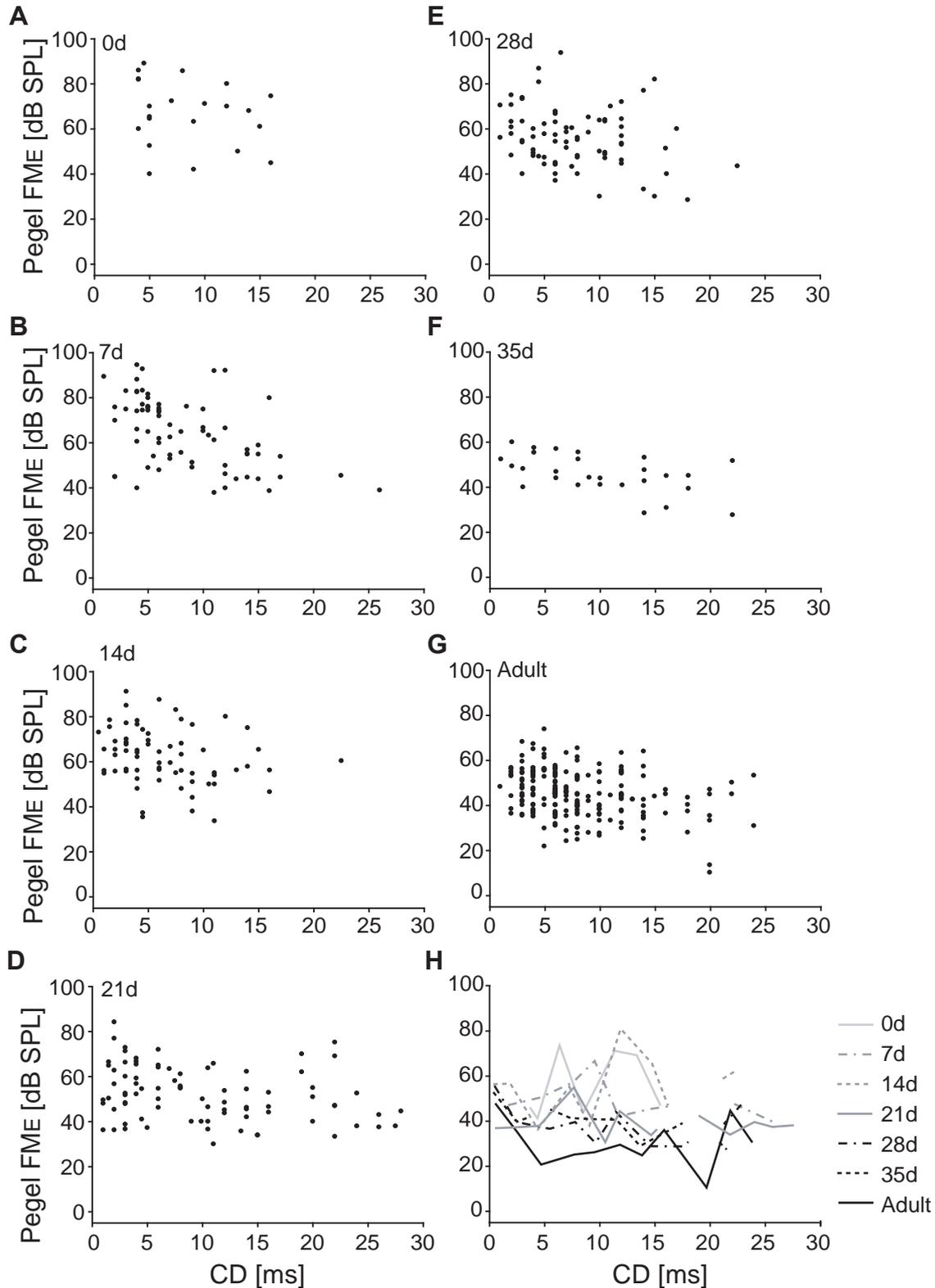
Die CD liegen bei (A) Neugeborenen zwischen 4 und 16 ms (BD: 3-18 ms), bei (B) 7d-Tieren zwischen 1 und 26 ms (BD: 1-23 ms), bei (C) 14d-Tieren zwischen 1 und 23 ms (1-23 ms), bei (D) 21d-Tieren zwischen 1 und 28 ms (BD: 1-32 ms), bei (E) 28d-Tieren zwischen 1 und 23 ms (BD: 1-30 ms) und bei (F) 35d-Tieren zwischen 1 und 22 ms (BD: 1-24 ms). Die FM-FM-Neurone bei neugeborenen Tieren zeigten im Vergleich zu denen älterer Tiere keine neuronale Aktivität bei relativ kurzen (<4 ms) und relativ langen (>16 ms) Echoverzögerungen. Die Abszisse gibt die Echoverzögerung in 2 ms-Intervallen an.

### **Altersgruppe 14 Tage (n=6):**

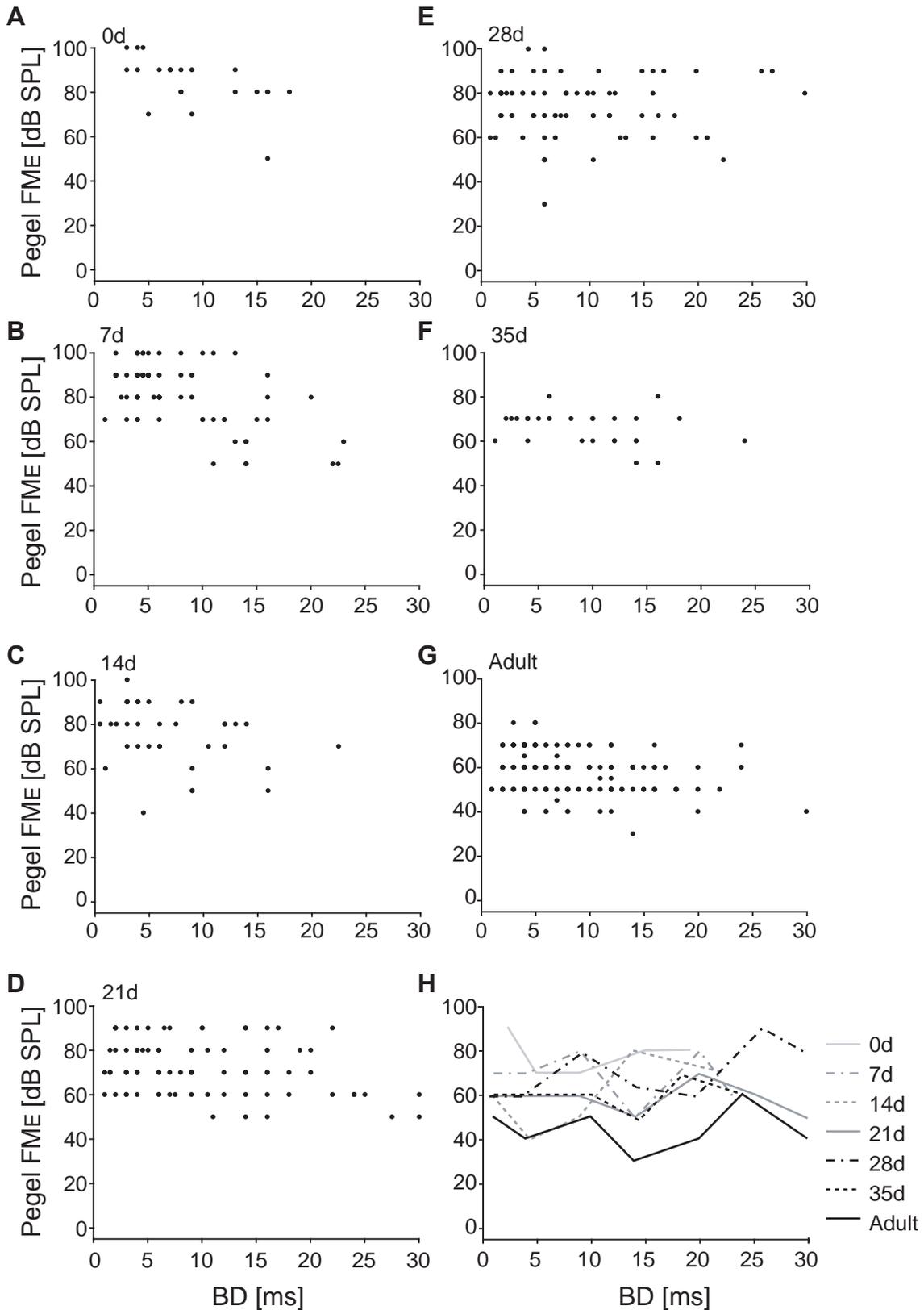
Bei den 14d-Tieren wurden insgesamt 105 HF-Neurone untersucht, wovon 63,8% (n=67) auf FM-FM-Stimulation reagierten (Abb. 3.23A). In Abbildung 3.25C wird exemplarisch eine DTC eines 14d-Tieres gezeigt. Die Verteilung der CD und BD (Abb. 3.26C) sowie die Sensitivität an den CD und die Echopegel an den BD wurden ermittelt. Die CD der FM-FM-Neurone lagen bei 14d-Tieren zwischen 1 und 23 ms ( $6,6 \pm 4,4$  ms) mit MT zwischen 34 und 91 dB SPL ( $62,3 \pm 12,5$  dB SPL; Abb. 3.27C). Die BD der FM-FM-Neurone lagen zwischen 1 und 23 ms ( $6,3 \pm 4,5$  ms) mit Echopegeln zwischen 40 und 100 dB SPL ( $80 \pm 14,1$  dB SPL; Abb. 3.28C). Die Analyse der maximalen Bandweiten der Abstimmkurven zeigte, dass ein signifikanter Zusammenhang bei 14d-Tieren, wie auch bei 7d-Tieren, zwischen Abstimmstärke und den CD gegeben war (Abb. 3.29C; n=67,  $R^2=0,18$ , Steigung=0,35, T=3,84,  $p=0,0003^*$ ).

### **Altersgruppe 21 Tage (n=4):**

Bei den 21d-Tieren wurden 99 HF-Neurone analysiert, von denen 83,8% (n=83) Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten (Abb. 3.23A). Die Verteilung der CD und BD (Abb. 3.26D) sowie die Sensitivität an den CD und die Echopegel an den BD wurden ermittelt. Die FM-FM-Neurone wiesen CD zwischen 1 und 28 ms auf ( $10,1 \pm 7,6$  ms) mit MT zwischen 30 und 84 dB SPL ( $52,2 \pm 12,0$  dB SPL; Abb. 3.27D). Die BD der FM-FM-Neurone lagen zwischen 1 und 32 ms ( $10,3 \pm 7,7$  kHz) mit Echopegeln zwischen 50 und 90 dB SPL ( $71,9 \pm 12,0$  dB SPL; Abb. 3.28D). Die Analyse der maximalen Bandweiten der Abstimmkurven ergab, dass, wie auch bei den 7d- und 14d-Tieren, ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CD vorlag (Abb. 3.29D; n=83,  $R^2=0,37$ , Steigung=0,50, T=6,89,  $p<0,0001^*$ ).



**Abbildung 3.27: Sensitivität der FM-FM-Neurone an den CD.** (A-G) Die Verteilung der Antwortschwellen in Abhängigkeit von den CD. Unterteilt werden die Altersgruppen 0d (A), 7d (B), 14d (C), 21d (D), 28d (E), 35d (F) und Adult (G). (H) Vergleich der Schwellenwerte an den CD der gemessenen Altersgruppen. Die neuronalen Hörschwellen pro Altersgruppe wurden aus dem sensitivsten Wert innerhalb von 2,5 ms-Intervallen ermittelt. Während der Entwicklung vom Juvenilen bis zum Adulten nehmen die Schwellenwerte (gemessen am MW/Median) um 22/24 dB ab.



**Abbildung 3.28: Echopegel an den BD während der Entwicklung.** (A-G) Die Verteilung der Echopegel in Abhängigkeit von den BD. Unterteilt werden die Altersgruppen 0d (A), 7d (B), 14d (C), 21d (D), 28d (E), 35d (F) und Adult (G). (H) Die Kurven, die jeweils aus den sensitivsten Echopegeln innerhalb von 5 ms-Intervallen ermittelt wurden, sind für die unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt. Während der Entwicklung nehmen die zu den BD gehörenden Echopegeln (gemessen am MW/Median) um etwa 35/30 dB ab.

### **Altersgruppe 28 Tage (n=3):**

Bei den 28d-Tieren wurden 85 HF-Neurone gemessen. Davon zeigten 90,6% (n=77) neuronale Aktivität bei FM-FM-Stimulation (Abb. 3.23A). Die Verteilung der CD und BD (Abb. 3.26E), sowie die Sensitivität der FM-FM-Neurone an den CD und die Echopegel an den BD wurden ermittelt. Die FM-FM-Neurone wiesen CD zwischen 1 und 23 ms ( $7,8 \pm 4,7$  ms) auf mit MT zwischen 28 und 94 dB SPL ( $55,9 \pm 13,1$  dB SPL; Abb. 3.27E). Die BD lagen zwischen 1 und 30 ms ( $8,8 \pm 6,7$  ms) mit Echopegeln zwischen 30 und 100 dB SPL ( $73,6 \pm 12,8$  dB SPL; Abb. 3.28E). Die Analyse der maximalen Bandweiten der Abstimmkurven ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und den CD vorlag (Abb. 3.29E; n=78,  $R^2=0,21$ , Steigung=0,81,  $T=4,48$ ,  $p<0,0001^*$ ).

### **Altersgruppe 35 Tage (n=1):**

Bei einem 35d-Tier wurden 28 HF-Neurone gemessen, wovon 96,4% (n=27) Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten (Abb. 3.23A). Exemplarisch wird in Abbildung 3.25D eine DTC eines Neurons des 35d-Tieres gezeigt. Die Verteilung der CD und BD (Abb. 3.26F), die Sensitivität an den CD und die Echopegel an den BD wurden ermittelt. Die CD der FM-FM-Neurone lagen beim 35d-Tier zwischen 1 und 22 ms ( $10 \pm 6,2$  ms) mit MT zwischen 28 und 60 dB SPL ( $46 \pm 8,5$  dB SPL; Abb. 3.27F). Die BD der FM-FM-Neurone lagen zwischen 1 und 24 ms ( $9,4 \pm 5,7$  ms) mit Echopegeln zwischen 50 und 80 dB SPL ( $65,9 \pm 7,5$  dB SPL; 3.28F). Die Analyse der maximalen Bandweiten der Abstimmkurven ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstimmstärke und CD vorlag (Abb. 3.29F; n=27,  $R^2=0,43$ , Steigung=0,51,  $T=4,36$ ,  $p=0,0002^*$ ).

### **Zusammenfassung: Eigenschaften der FM-FM-Neurone während der Entwicklung**

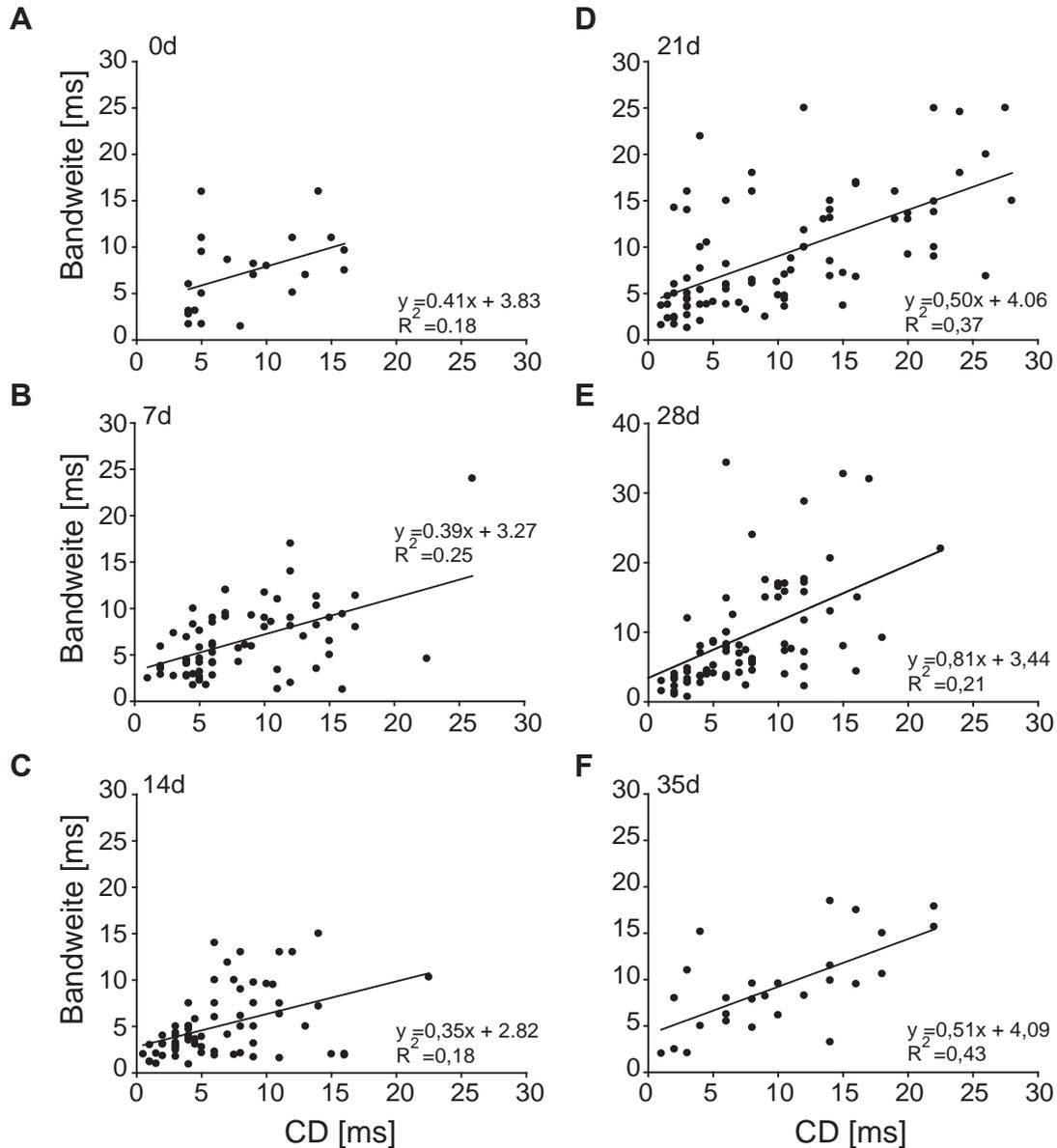
Bei den Neugeborenen zeigten 106 HF-Neurone Aktivität bei Reinton-Stimulation. Von diesen Neuronen reagierten 20,8% (n=22) auf FM-FM-Stimulation. Der Frequenzbereich der FM-Signale überlappte bei den Neugeborenen in allen Fällen mit dem Abstimmbereich der hochfrequenten neuronalen Reintonantwort bzw. mit dem tieffrequenten sekundären Frequenz-Abstimmbereich. Von den 22 der in Neugeborenen gemessenen FM-FM-Neuronen wiesen die Mehrheit (72,7%, n=16) eine FM<sub>2</sub>-Präferenz und 13,6% eine FM<sub>1</sub>-Präferenz auf. Bei 7d-Tieren lag der Anteil von Neuronen, die eine FM<sub>1</sub>-Präferenz aufwiesen, bei 12,9%. Im Vergleich dazu wiesen bei adulten Tieren lediglich 1,9% eine FM<sub>1</sub>-Präferenz auf.

Insgesamt nahm der Anteil von FM-FM-Neuronen in Bezug auf die Anzahl der Neurone, die auf hochfrequente Reinton-Stimulation reagierten, in der ersten Entwicklungswoche um 35 Prozentpunkte und in den weiteren postnatalen Wochen durchschnittlich um 9 Prozentpunkte pro Woche zu (7d: 56,0%, 14d: 63,8%, 21d: 83,8%, 28d: 90,6%; 35d: 96,4%). Im Vergleich hierzu lag dieser Anteil bei adulten Tieren bei 100,5% (Abb. 3.23A; n=212 von 211; 1 Neuron reagiert nicht auf Reintöne).

Die Verteilung der CD und BD zeigt, dass die FM-FM-Neurone bei Neugeborenen im Vergleich zu späteren Entwicklungsphasen keine Aktivität bei relativ kurzen (<4 ms) oder relativ langen (>16 ms) Echoverzögerungen aufwiesen (Abb. 3.26). Auf neuronaler Ebene war es folglich für neugeborene *C. perspicillata* nicht möglich, Entfernungen in den Bereichen <0,60 m und >2,6 m zu detektieren. Bereits nach der ersten postnatalen Woche waren die CD und BD ähnlich verteilt wie bei adulten Tieren (CD: 7d von 1 bis 26 ms, Adult: 1 bis 24 ms; BD: 7d: 1 bis 23 ms, Adult: 1 bis 30 ms).

Die Sensitivität an den CD betrug bei Neugeborenen zwischen 40 und 89 dB SPL (Abb. 3.27). Die Echopegel an den BD lagen zwischen 50 bis 100 dB SPL (Abb. 3.28). Die MT an den CD nahmen während der Entwicklung (gemessen am MW/Median) von 67/69 dB SPL bei Neugeborenen um 22/24 dB SPL bis zum Adultenstadium (45/45 dB SPL) ab. Eine vergleichbare Tendenz ist auch an den Echopegeln an den BD feststellbar. Diese lagen bei Neugeborenen bei 85/90 dB SPL und sanken während der Entwicklung zum Adulten um 35/30 dB. Exemplarisch werden in Abbildung 3.25 interpretative DTC von Neuronen, die CD zwischen 3 und 8 ms aufwiesen, für unterschiedliche Altersstufen von verschiedenen Tieren gezeigt.

Die Analyse der Bandweiten ergab, dass die Abstimmsschärfen je nach CD in allen Altersgruppen relativ variabel waren (0d:  $R^2=0,18$ ; 7d:  $R^2=0,25$ ; 14d:  $R^2=0,18$ ; 21d:  $R^2=0,37$ ; 28d:  $R^2=0,21$ ; 35d:  $R^2=0,43$ ; Adult:  $R^2=0,23$ ). Die Regressionsanalyse ergab jedoch, dass, bereits während früher Entwicklungsstadien, die maximale Bandweite signifikant mit den CD anstieg (7d:  $p<0,0001^*$ ; 14d:  $p=0,0003^*$ , Adult:  $p<0,0001^*$ ). Bei Neugeborenen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Bandweite und den CD ermittelt werden ( $p=0,0507$ ). Die Gegenüberstellung der Regressionsgeraden zeigt, dass die Bandweiten der DTC während der Entwicklung, mit Ausnahme der 28d-Tiere, relativ konstant blieben. Die Steigungen lagen zwischen 0,35 ms/ms (14d-Tiere) und 0,51 ms/ms (35d-Tiere). Dies vergleicht sich mit einer Steigung von 0,42 ms/ms bei adulten Tieren.



**Abbildung 3.29: Beziehung zwischen maximalen Bandweiten und den CD.** Verteilung der maximalen Bandweiten in Abhängigkeit von den CD. Differenziert wird in die Altersgruppen 0d (A), 7d (B), 14d (C), 21d (D), 28d (E), 35d (F).

### 3.3.2 Chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone während der Ontogenese

Es wurden individuelle kortikale Karten zur Darstellung der typischen Anordnung der CD erstellt. Anschließend wurden die Karten aggregiert und eine kortikale Gesamtkarte pro Altersgruppe angefertigt.

Die FM-FM-Neurone befinden sich im dorsalen Teil des AC, dem HF-Areal, das sich kaudal eines prominenten Blutgefäßes am pseudozentralen Sulcus befindet (siehe Abb. 1.4). Jedes Polygon innerhalb der Karte stellt einen einzelnen Penetrationspunkt dar und gibt gemäß seiner Farbcodierung die jeweilige CD an (siehe Abb. 3.30-3.35).

### Altersgruppe 0d (n=5):

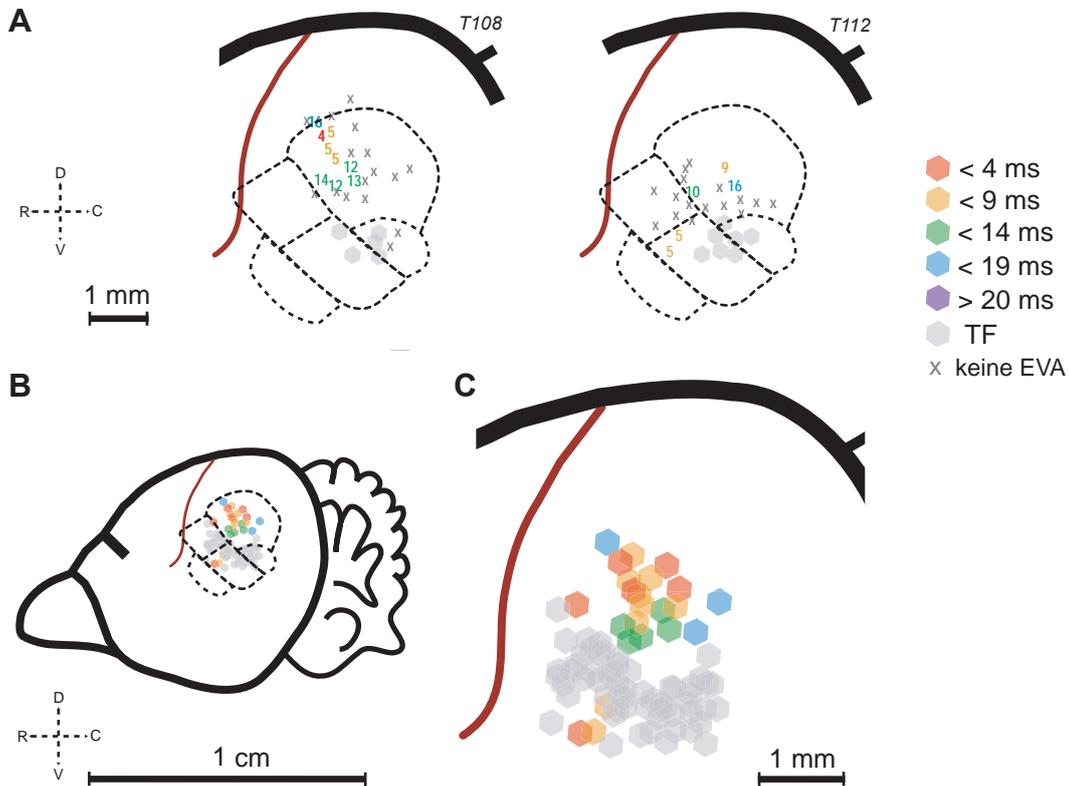
Zur Darstellung der kortikalen Anordnung der FM-FM-Neurone (n=22) wurden in der Altersgruppe der Neugeborenen von fünf Tieren individuelle Karten erstellt. In Abbildung 3.30 sind exemplarisch zwei kortikale Karten von Neugeborenen (T108, T112) dargestellt.

In T108 (insgesamt 30 Ableitorte) wurden neun FM-FM-Neurone im AC gemessen. Die CD der Neurone lagen zwischen 4 und 16 ms. Neurone mit kurzen CD waren tendenziell rostral, diejenigen mit längeren CD eher kaudal lokalisiert. Beide Typen von Neuronen waren in einer von rostro-dorsal nach kaudo-ventral verlaufenden Achse angeordnet. Ein FM-FM-Neuron wies trotz seiner rostralen Position im HF-Areal eine relativ lange CD von 16 ms auf. In den ventral gelegenen Arealen DP und AI wurden fünf Zellen gemessen, die neuronale Aktivität ausschließlich bei tieffrequenter Reinton-Stimulation aufwiesen und nicht auf FM-FM-Stimulation reagierten. Bei 16 Zellen wurde keine neuronale Aktivität bei FM-FM-Stimulation ermittelt, wobei zwölf dieser Penetrationen im HF-Areal sowie je zwei Penetrationen im DP und im peripheren Randbereich außerhalb des AC lokalisiert waren. Hier konnte auch durch Reinton-Stimulation keine neuronale Antwort evoziert werden.

In T112 (insgesamt 28 Ableitorte) wurden fünf FM-FM-Neurone im AC erfasst, deren CD zwischen 5 und 16 ms lagen. Drei der FM-FM-Neurone waren im HF-Areal lokalisiert, zwei weitere waren in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI angeordnet. Sie wiesen Aktivität bei relativ hochfrequenten Reintöne auf, was charakteristisch für diese Randregion ist (Esser und Eiermann 1999). Diese hochfrequenten Neurone und deren Lokalisation in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI wurden bereits bei adulten Tieren nachgewiesen. In den ventral gelegenen TF-Arealen wurden drei Neurone im DP und vier Neurone im AI gemessen, die ausschließlich Aktivität bei tieffrequenten Reintöne aufwiesen und nicht auf FM-FM-Stimulation reagierten. 16 Zellen, von denen zehn im HF-Areal und sechs im kaudalen Bereich von AI lokalisiert waren, reagierten ebenfalls nicht auf FM-FM-Stimulation. In T112 war es aufgrund der geringen Anzahl an FM-FM-Neuronen nicht möglich, eine chronotope Organisation aufzuzeigen.

Die aggregierte Karte der neugeborenen Tiere zeigt jedoch, dass insgesamt betrachtet, Neurone mit kurzen CD tendenziell rostral und diejenigen mit längeren CD eher kaudal lokalisiert sind (Abb. 3.30C, D). Dies deutet darauf hin, dass bereits bei Neugeborenen eine chronotope Anordnung vorliegt. Um die Organisation der FM-FM-Neurone bei neugeborenen *C. perspicillata* während der Entwicklung zu analysieren, wurden die CD mit ihrer rostro-kaudalen Position auf der kortikalen Oberfläche korreliert (Abb. 3.36A). Die Regressionsanalyse zeigt, dass bereits bei Neugeborenen ein signifikanter Zusammenhang zwischen den CD und deren rostro-kaudaler Position vorlag (n=22,  $R^2=0,24$ , Steigung=4,65,  $T=2,51$ ,  $p=0,0206^*$ ). Folglich waren bereits bei Neugeborenen die FM-FM-Neurone chronotop angeordnet.

Zudem machte die aggregierte Gesamtkarte von 0d-Tieren deutlich, dass bereits bei neugeborenen Tieren FM-FM-Neurone auch in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert waren. Diese Eigenschaft konnte bereits bei FM-FM-Neuronen von adulten Tieren aufgezeigt werden (siehe Kapitel 3.1.5).



**Abbildung 3.30: Korticale Organisation der FM-FM-Neurone im AC bei Neugeborenen.** (A) Beispiele von individuellen Karten, die die Anordnung der CD in zwei AC zeigt. Jede Zahl gibt die an der jeweiligen Penetration gemessene CD in ms an. Die CD sind farbcodiert (Farbskalierung rechts); x gibt an, dass an der gemessenen Stelle keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation ermittelt werden konnte (kein Echoverzögerungs-Antwortbereich (EVA)). Die schwarze, dorsal verlaufende Linie stellt den Rand der kortikalen Oberfläche dar, die rote Linie, von dorsal nach ventral verlaufend, illustriert ein dominantes Blutgefäß am pseudozentralen Sulcus. Die individuellen Karten zeigen, dass von den wenigen FM-FM-Neuronen, die in Neugeborenen erfasst wurden, diejenigen mit kurzen CD tendenziell rostral und diejenigen mit längeren CD kaudal lokalisiert sind. (B) Aggregierte kortikale Karte ermittelt auf Basis von 22 FM-FM-Neuronen von fünf individuellen Tieren. Die neuronalen Karten einzelner Tiere wurden mittels eines standardisierten Gehirns übereinander gelegt. Jedes farbcodierte Polygon gibt die Position des gemessenen Neurons an. (C) Vergrößerte Darstellung des AC (identische Karte wie (B)); die Anordnung der CD zeigt, dass Neurone mit kurzen CD rostral und diejenigen mit längeren CD kaudal lokalisiert sind. Der kaudo-ventrale Bereich beinhaltet Neurone, die keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation aufweisen, jedoch auf tieffrequente Reintöne reagieren (graue Polygone). Neurone, die in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert sind, reagieren auf hochfrequente Reintöne (Frequenzen zwischen 55 und 60 kHz) und auf kurze Echoverzögerungen.

### **Altersgruppe 7 Tage (n=5):**

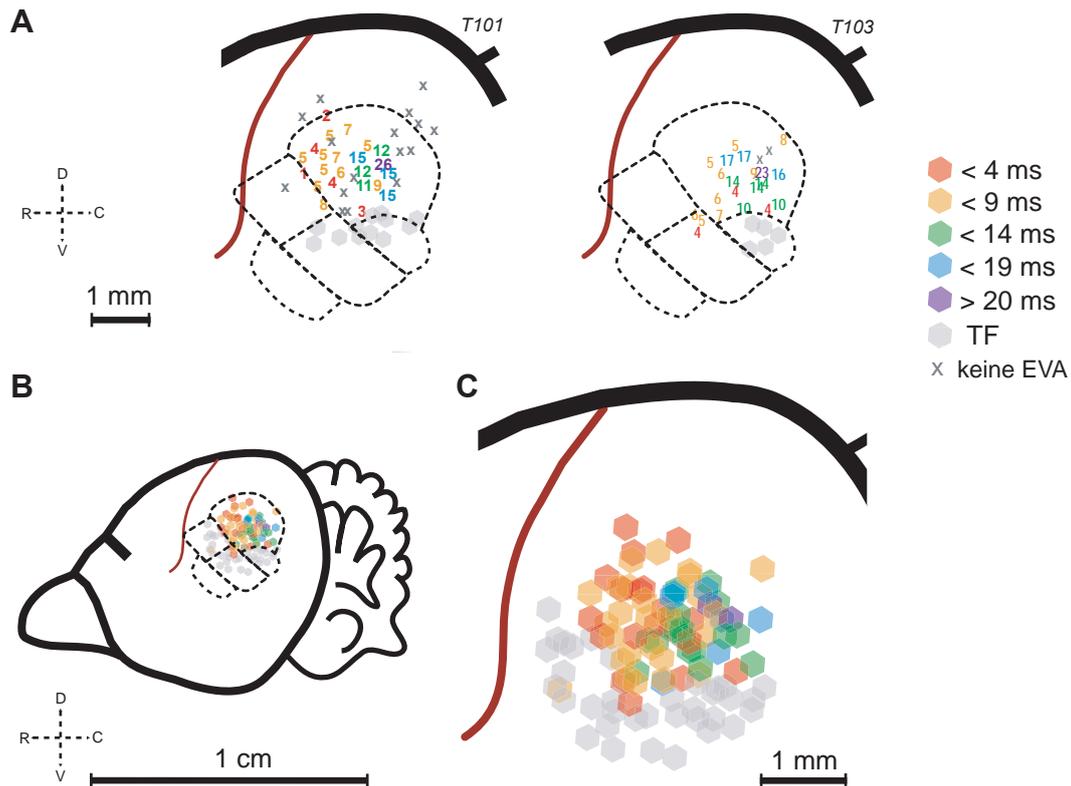
In der Altersgruppe der einwöchigen Tiere wurden zur Darstellung der kortikalen Organisation von FM-FM-Neuronen (n=70) von fünf Tieren individuelle Karten angefertigt. In Abbildung 3.31A sind exemplarisch Karten von zwei einwöchigen Tieren (T101, T103) dargestellt.

In T101 (insgesamt 51 Ableitorte) wurden 23 FM-FM-Neurone im AC gemessen. Die CD der Neurone lagen zwischen 1 und 26 ms. Kurze Echoverzögerungen von 5 ms waren überrepräsentiert. Im ventral gelegenen Bereich wurden neun Zellen im DP und drei Neurone im AI gemessen, die Aktivität ausschließlich bei tieffrequenter Reinton- und nicht bei FM-FM-Stimulation aufwiesen. Bei 16 Penetrationen, wobei ein Ableitort im AAF, neun Ableitorte im HF-Areal und sechs im peripheren Randbereich außerhalb des HF-Areals positioniert waren, antworteten die dort lokalisierten Zellen nicht auf FM-FM-Stimulation.

In T103 (insgesamt 28 Ableitorte) wurden 21 FM-FM-Neurone gemessen, von denen 18 im HF-Areal angeordnet waren. Die CD der Neurone lagen zwischen 4 und 23 ms, wobei Neurone mit kurzen CD in der rostralen Hälfte, Neurone, die relativ lange CD aufwiesen, in der kaudalen Hälfte des HF-Areals angeordnet waren. Drei FM-FM-Neurone waren in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert und reagierten auf kurze Echoverzögerungen zwischen 4 und 6 ms. Im ventral gelegenen AC wurden fünf Neurone im DP gemessen, die ausschließlich auf tieffrequente Reintöne und nicht auf FM-FM-Stimulation antworteten. Zwei Zellen, die im HF-Areal erfasst wurden, wiesen keine neuronale Aktivität bei FM-FM-Stimulation auf.

Die aggregierte kortikale Darstellung in Abbildung 3.31C, D zeigt, dass die CD der Neurone bei 7d-Tieren chronotop organisiert waren. Neurone mit kurzen CD (<14 ms) waren im rostralen Bereich, Neurone mit langen CD (>14 ms) im kaudalen Bereich des HF-Areals lokalisiert. Wie auch bei adulten Tieren aufgezeigt wurde (Teilstudie I, siehe Abb. 3.8), befanden sich einige FM-FM-Neurone (n=4) in den Randbereichen des rostralen und kaudalen AAF, die auf kurze Echoverzögerungen reagierten.

Um die Anordnung der FM-FM-Neurone in dieser Altersgruppe zu untersuchen, wurde die Verteilung der jeweiligen CD in Abhängigkeit von ihrer rostro-kaudalen Position auf der kortikalen Oberfläche dargestellt (Abb. 3.36B). Die Regressionsanalyse zeigt, dass bei 7d-Tieren ein signifikanter Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler kortikaler Position vorlag (n=70,  $R^2=0,27$ , Steigung=4,78,  $T=4,99$ ,  $p<0,0001^*$ ).



**Abbildung 3.31: Chronotope Organisation der FM-FM-Neurone im AC bei 7d-Tieren.** (A) Beispiele von individuellen Karten, die die Organisation der CD von zwei AC darstellt. Die individuellen Karten zeigen die chronotope Anordnung der Neurone, das heißt dass die Neurone mit kurzen CD rostral und diejenigen mit langen CD kaudal angeordnet sind. (B) Aggregierte kortikale Karte, ermittelt auf Basis von 70 FM-FM-Neuronen von fünf Tieren. (C) Vergrößerte Darstellung des AC (identische Karte wie (B)); die Anordnung der CD (farbcodiert) zeigt, dass die FM-FM-Neurone chronotop im HF-Areal organisiert sind. In den Arealen DP, AI und AAF sind TF-Neurone (graue Polygone) lokalisiert, die keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation aufweisen. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.30.

### Altersgruppe 14 Tage (n=6):

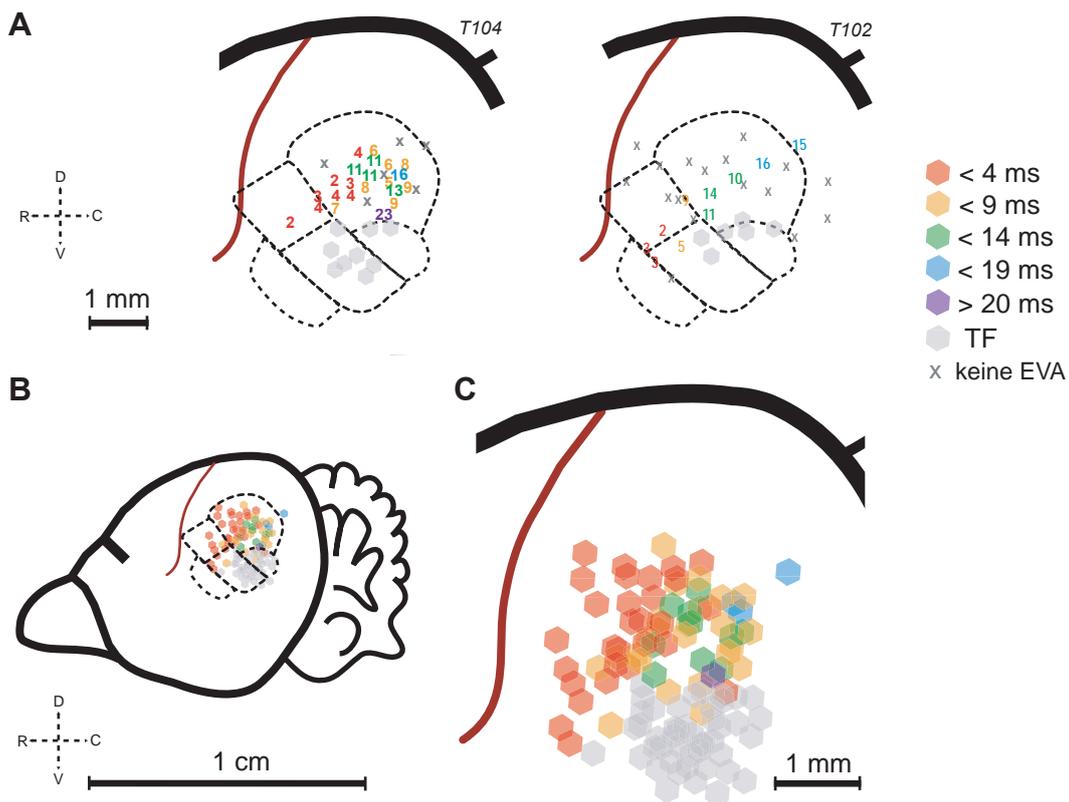
Zur Darstellung der kortikalen Organisation der FM-FM-Neurone (n=67) wurden in der Altersgruppe der 14d-Tiere von sechs Juvenilen individuelle Karten angefertigt. In Abbildung 3.32A sind exemplarisch kortikale Karten von zwei Tieren (T104, T102) dargestellt.

In T104 (insgesamt 37 Ableitorte) wurden 22 FM-FM-Neurone gemessen. Von den FM-FM-Neuronen waren 19 im HF-Areal und drei Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI angeordnet. Die CD der FM-FM-Neurone betragen zwischen 2 und 23 ms, wobei diejenigen mit kurzen CD (2 bis 7 ms) im rostralen Bereich und Neurone mit langen CD (>11ms) im kaudalen Bereich des HF-Areals lokalisiert waren. Die CD der Neurone in den Randbereichen des AAF und AI lagen zwischen 2 und 4 ms. Im ventralen AC waren TF-Neurone angeordnet, wovon zwei im DP und sieben Neurone im AI lokalisiert waren. Diese Neurone zeigten Aktivität ausschließlich bei tieffrequenter Reinton- und nicht bei FM-FM-Stimulation. Bei sechs

Zellen, die im HF-Areal lokalisiert waren, konnte keine neuronale Aktivität bei FM-FM-Stimulation ermittelt werden.

In T102 (insgesamt 33 Ableitorte) wurden zehn FM-FM-Neurone im AC gemessen. Die CD der Neurone lagen zwischen 1 und 26 ms, wobei kurze CD von 5 ms überrepräsentiert waren. Es wurden vier Zellen im DP und zwei Neurone im AI gemessen, die Aktivität ausschließlich bei tiefrequenten Reintönen und nicht bei FM-FM-Stimulation aufwiesen. Bei 17 Zellen, von denen neun im HF-Areal, fünf im AAF und drei im peripheren Randbereich des AC lokalisiert waren, konnte keine neuronale Aktivität bei FM-FM-Stimulation ermittelt werden.

Die aggregierte kortikale Karte dieser Altersgruppe zeigte eine klar chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone, wobei Neurone mit kurzen CD rostral und diejenigen mit langen CD kaudal angeordnet waren (Abb. 3.2C, D). Die Regressionsanalyse der kortikalen Anordnung der FM-FM-Neurone ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler Position vorlag (siehe 3.37C;  $n=67$ ,  $R^2=0,40$ , Steigung=3,92,  $T=6,56$ ,  $p<0,0001^*$ ).



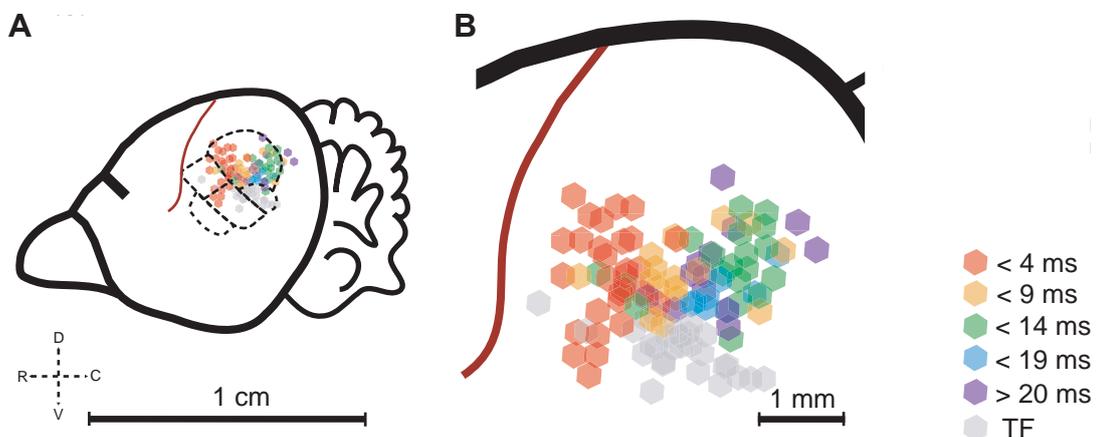
**Abbildung 3.32: Chronotope Organisation der FM-FM-Neurone im AC bei 14d-Tieren.** (A) Beispiele von individuellen Karten, die die Anordnung der CD in zwei AC darstellen. Die individuellen Karten zeigen, dass Neurone chronotop, mit kurzen CD rostral und mit langen CD kaudal, angeordnet sind. (B) Aggregierte kortikale Karte ermittelt auf Basis von 67 FM-FM-Neuronen von sechs individuellen Tieren. (C) Vergrößerte Darstellung des AC (identische Karte wie (B)); die Anordnung der CD (farbcodiert) zeigt, dass die FM-FM-Neurone chronotop organisiert sind, wobei kurze CD  $<4$  ms überrepräsentiert sind. Zudem sind FM-FM-Neurone in den

[Fortsetzung Abbildung 3.32] Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert. In den TF-Arealen sind Neurone (graue Polygone) angeordnet, die keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.30.

### Altersgruppe 21 Tage (n=4):

Es wurden in der Altersgruppe der 21d-Tiere von vier Tieren individuelle kortikale Karten zur Darstellung der Organisation der FM-FM-Neurone (n=83) erstellt. Die aggregierte Karte der 21d-Tiere ist in Abbildung 3.33 dargestellt. Aufgrund ihrer Position innerhalb des AC wurden 83 HF-Neurone, die Aktivität bei FM-FM-Stimulation aufwiesen, und 31 TF-Neurone klassifiziert. Die FM-FM-Neurone wiesen CD zwischen 1 und 28 ms auf und waren klar chronotop, von rostral nach kaudal verlaufend, angeordnet. Bei 21d-Tieren wurden ebenfalls, wie auch bei jüngeren Altersgruppen und bei den Adulten, FM-FM-Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI nachgewiesen. Diese zeigten Aktivität bei kurzen FM-FM-Stimulationen und hochfrequenter Reinton-Stimulation (CF zwischen 50 und 85 kHz).

Um die Organisation der FM-FM-Neurone bei 21d-Tieren quantitativ zu analysieren, wurden die CD mit ihrer rostro-kaudalen Position auf der kortikalen Oberfläche korreliert (Abb. 3.36D). Die Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler Position (Abb. 3.36; n=83,  $R^2=0,37$ , Steigung=5,48,  $T=6,97$ ,  $p<0,0001^*$ ).



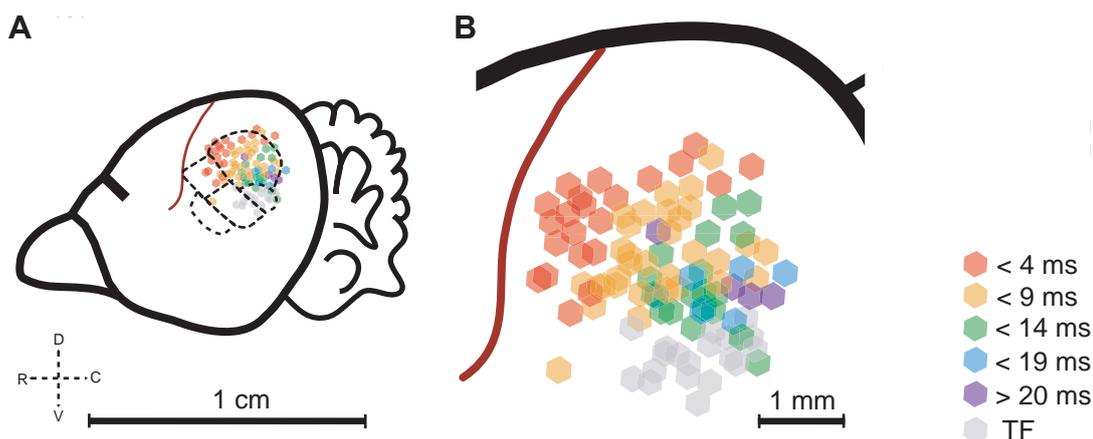
**Abbildung 3.33: Chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone im AC der Altersgruppe 21d.**

(A) Aggregierte kortikale Karte auf Basis von 83 FM-FM-Neuronen, gemessen an vier Tieren. Die im HF-Areal gemessenen Neurone weisen CD (farbcodiert) zwischen 1 und 28 ms auf und sind chronotop angeordnet. (B) Vergrößerte Darstellung des AC (identische Karte wie (A)); FM-FM-Neurone sind chronotop im HF-Areal angeordnet. Außerdem sind in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI FM-FM-Neurone positioniert. In den Arealen DP, AI und AAF sind TF-Neurone (graue Polygone) lokalisiert, die keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation aufweisen. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.30.

### Altersgruppe 28 Tage (n=3):

Es wurden in der Altersgruppe der 28d-Tiere von drei Tieren individuelle kortikale Karten zur Darstellung der Organisation der FM-FM-Neurone (n=77) erstellt. Die aggregierte Karte ist in Abbildung 3.34 dargestellt. Aufgrund ihrer Lage innerhalb des AC wurden 77 HF-Neurone und 20 TF-Neurone unterschieden. Die HF-Neurone wiesen Aktivität bei FM-FM-Stimulation auf. Die CD der FM-FM-Neurone lagen zwischen 1 und 23 ms. Neurone mit kurzen CD waren in der rostralen Region, Neurone mit langen CD in der kaudalen Region des HF-Areals angeordnet und somit klar chronotop organisiert. In 28d-Tieren waren im Randbereich des kaudalen AAF und rostralen AI FM-FM-Neurone angeordnet, die auf kurze Echoverzögerungen und auf hochfrequente Reinton-Stimulation reagierten (CF zwischen 65 und 70 kHz).

Die quantitative Analyse der kortikalen Anordnung der FM-FM-Neurone bei 28d-Tieren ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler kortikaler Position (Abb. 3.36E; n=77,  $R^2=0,31$ , Steigung=3,08, T=5,74,  $p<0,0001^*$ ).

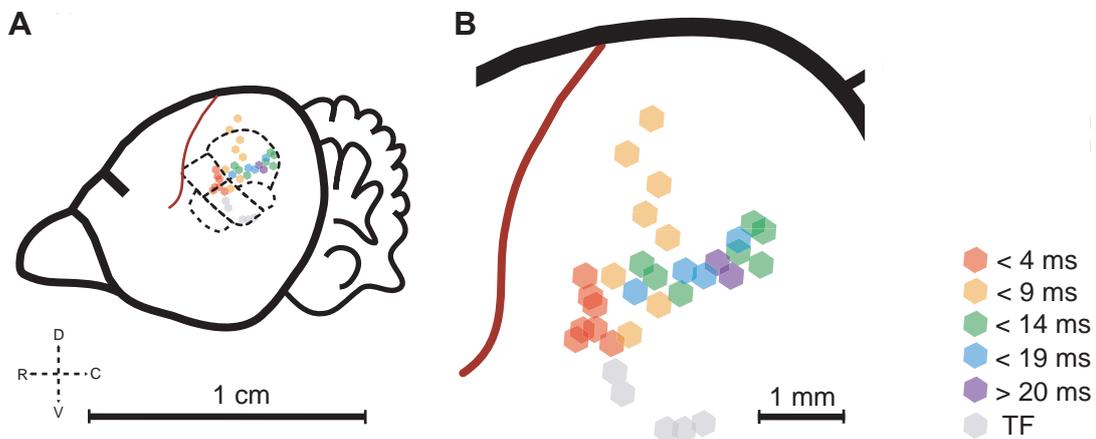


**Abbildung 3.34: Chronotope Organisation der Neurone im AC der Altersgruppe 28d.** (A) Aggregierte kortikale Karte auf Basis von 77 FM-FM-Neuronen, gemessen an drei Tieren. Die im HF-Areal erfassten Neurone weisen CD zwischen 1 und 23 ms auf und sind chronotop angeordnet. (B) Vergrößerte Darstellung des AC (identische Karte wie (A)); FM-FM-Neurone sind chronotop im HF-Areal organisiert. Außerdem sind in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI FM-FM-Neurone lokalisiert. In den Arealen DP, AI und AAF sind TF-Neurone (graue Polygone) lokalisiert, die keine Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.30.

### Altersgruppe 35 Tage (n=1):

In der Altersgruppe der 35d-Tiere wurde der AC eines Tieres kartiert und eine individuelle Karte zur Darstellung der Anordnung der CD der FM-FM-Neurone erstellt (Abb. 3.35). Aufgrund ihrer Position innerhalb des AC wurden 27 HF-Neurone, die Aktivität bei FM-FM-Stimulation zeigten, und fünf Neurone im AI unterschieden. Beim 35d-Tier waren FM-FM-Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lo-

kalisiert, die sowohl auf kurze Echoverzögerungen als auch auf hochfrequente Reinton-Stimulation reagierten (CF zwischen 55 und 95 kHz). Die FM-FM-Neurone wiesen CD zwischen 1 und 22 ms auf und waren klar chronotop angeordnet (Abb. 3.36F: Regressionsgerade mit  $n=27$ ,  $R^2=0,64$ , Steigung=6,39,  $T=6,67$ ,  $p<0,0001^*$ ).



**Abbildung 3.35: Chronotope Anordnung der Neurone im AC der Altersgruppe 35d.** (A) Individuelle Karte auf Basis von 27 FM-FM-Neuronen und fünf TF-Neuronen. Die im HF-Areal gemessenen Neurone weisen CD zwischen 1 und 22 ms auf und sind chronotop im AC angeordnet. (B) Vergrößerte Darstellung des AC (identische Karte zu (A)); FM-FM-Neurone sind chronotop im HF-Areal angeordnet. Zudem sind FM-FM-Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI lokalisiert. In den Arealen DP, AI und AAF sind TF-Neurone (graue Polygone) lokalisiert, die nicht auf FM-FM-Stimulation reagierten. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.30.

### Zusammenfassung: Chronotope Anordnung während der Entwicklung

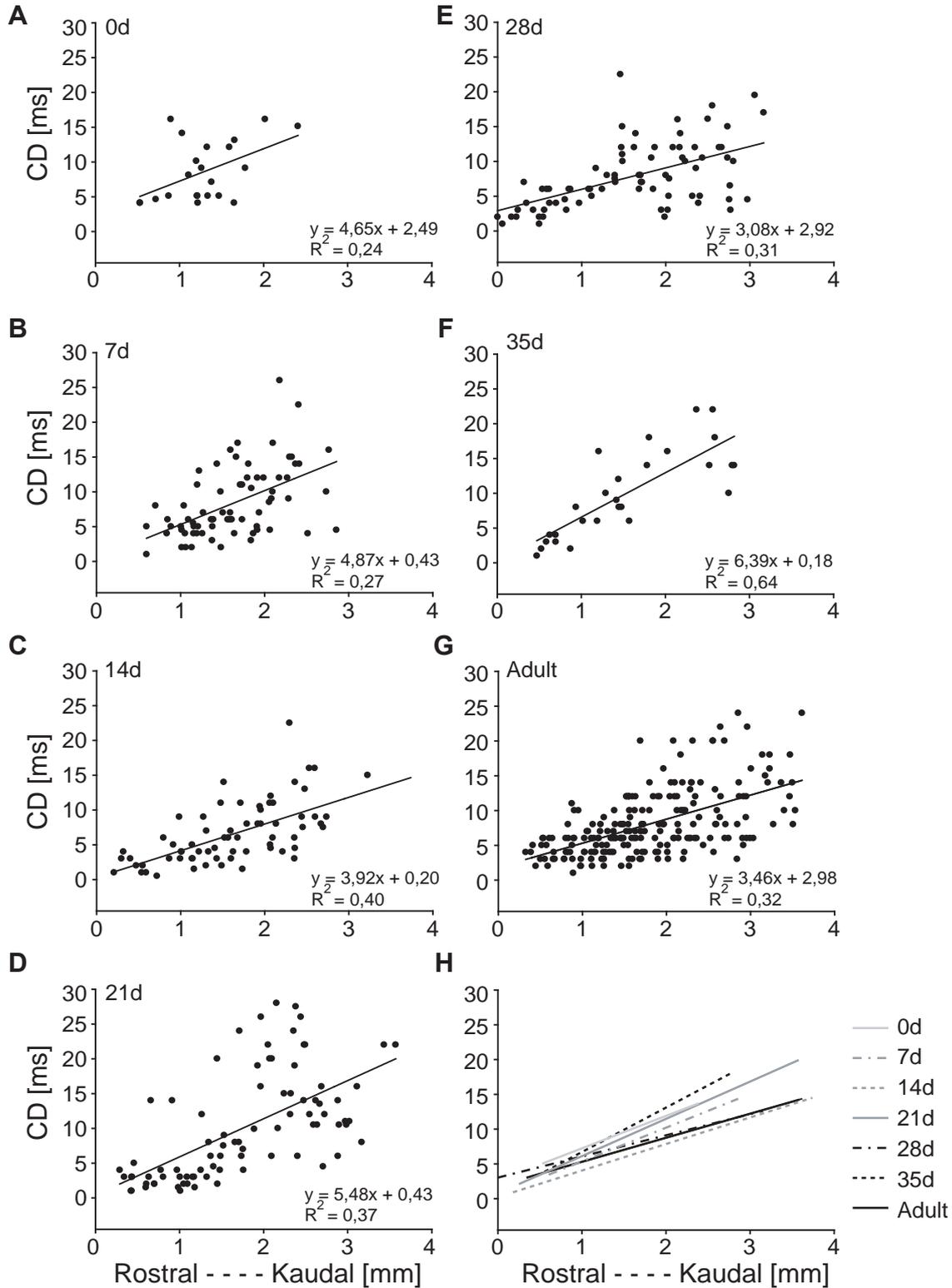
Wie bereits die Befunde in Kapitel 3.3.1 über die Eigenschaften der FM-FM-Neurone während der Entwicklung zeigten, nahm der Anteil an FM-FM-Neuronen im HF-Areal während der postnatalen Entwicklungswochen kontinuierlich zu (Abb. 3.23). Dieses Resultat spiegelte sich auch in den jeweiligen kortikalen Karten wider.

Bei Neugeborenen wurde trotz der wenigen Neurone ( $n=22$ ), die in dieser Altersgruppe erfasst wurden, eine Chronotopie nachgewiesen. Über alle Altersgruppen hinweg und unabhängig von der Stichprobenzahl (z. B. beim 35d-Tier) blieb der Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler kortikaler Position der FM-FM-Neurone bestehen. Der Vergleich der Regressionsgeraden der untersuchten Altersgruppen zeigte, dass im Vergleich zu Adulten (Steigung: 3,46 ms/mm) die chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone relativ konstant blieb mit Steigungen zwischen 3,08 ms/mm (28d-Tiere), 4,65 ms/mm (0d-Tiere) und 6,67 ms/mm (35d-Tier).

Wie bereits bei adulten Tieren nachgewiesen wurde, waren auch bei Juvenilen, sogar bei Neugeborenen, FM-FM-Neurone in den Randbereichen des kaudalen AAF und

rostralen AI lokalisiert. Diese FM-FM-Neurone zeigten Aktivität bei kurzen Echoverzögerungen und relativ hochfrequenter Reinton-Stimulation.

Generell waren bei juvenilen Tieren Neurone mit kurzen CD überrepräsentiert. Bei Neugeborenen wiesen jedoch FM-FM-Neurone keine Aktivität bei Echoverzögerungen  $<4$  ms und  $>16$  ms auf, was Distanzen zwischen Fledermaus und Objekt von  $<0,5$  m und  $>2,5$  m entsprechen. Diese auf kortikaler Ebene zunächst nicht codierten Echoverzögerungs-Bereiche entwickelten sich innerhalb der ersten postnatalen Woche. Bereits nach dieser einwöchigen Reifungsphase waren die CD ähnlich verteilt wie bei adulten Tieren, so dass die neuronale Grundlage zur Entfernungsmessung gegeben war.



**Abbildung 3.36: Korrelation von CD und rostro-kaudaler kortikaler Position während der Entwicklung.** (A-G) Die Regressionsanalysen zeigen, dass bereits bei Neugeborenen ein signifikanter Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler Position der FM-FM-Neurone vorliegt und während des gesamten untersuchten Entwicklungszeitraums bestehen bleibt (Neugeborene:  $n=22$ ,  $R^2=0,24$ , Steigung= $4,65$ ,  $T=2,51$ ,  $p=0,0206^*$ ; Adult:  $n=212$ ,  $R^2=0,32$ , Steigung= $3,46$ ,  $T=10,0$ ,  $p<0,0001^*$ ). (H) Vergleich der linearen Regressionsgeraden unterschiedlicher Altersgruppen.

## 4. Diskussion

### 4.1 Methodische Betrachtungen

#### Beeinflussung durch Anästhesie

Die Befunde aus Teilstudie I zeigen, dass im HF-Areal des AC adulter *C. perspicillata* Frequenzen zwischen 10 und 100 kHz repräsentiert waren. Die Neurone wiesen daher ähnliche Frequenzcharakteristika auf, wie sie in anderen Studien über *C. perspicillata* beschrieben wurden. Allerdings war die Sensitivität der neuronalen Hörschwelle des Teilprojekts I bei adulten Tieren nicht identisch im Vergleich zu derjenigen, die Esser und Eiermann (1999) im AC und im IC (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002) ermittelten. In Abbildung 4.1 sind die unterschiedlichen neuronalen Hörschwellen und die Verhaltenshörschwelle (Koay et al. 2003) von *C. perspicillata* gegenübergestellt. Da in den einzelnen Arbeiten die Betäubungsmittel unterschiedlich dosiert wurden, kann ein möglicher Einfluss der Anästhesie auf die Messergebnisse, insbesondere auf die Sensitivität, nicht ausgeschlossen werden.

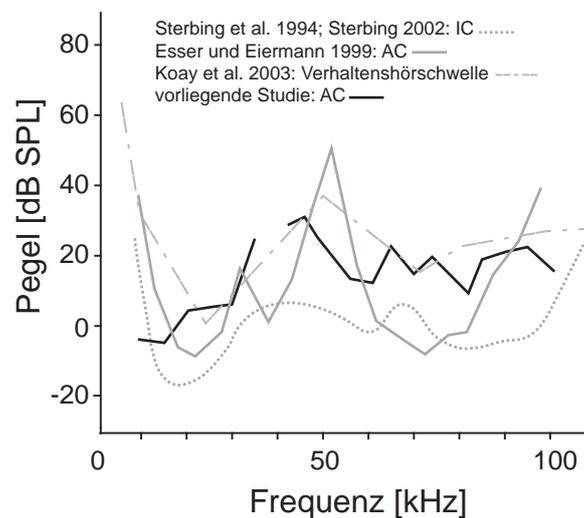
Die vorliegende Studie an adulten *C. perspicillata* wurde unter Narkose mit Ketamin und Xylazin durchgeführt (9,7 mg/kg Ketavet® und 38,9 mg/kg Rompun®). Esser und Eiermann (1999) verwendeten die gleichen Betäubungsmittel, allerdings mit höherem Ketamin- und niedrigerem Rompun-Anteil (31 mg/kg Ketavet® und 0,12 mg/kg Rompun®). Die neuronale Hörschwelle im IC, die sensitiver als die in der vorliegenden Studie im AC ermittelte war, wurde an wachen Tieren erhoben (Sterbing et al. 1994). Daher könnte die unterschiedliche Sensitivität der jeweiligen Hörkurven auf die Anästhesie, speziell auf den Rompun-Anteil, zurückgeführt werden.

Rompun ist ein  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist, der sich neben seiner stark analgetischen Wirkung durch eine ausgeprägte sedative Wirkung auszeichnet (z. B. Löscher et al. 2002; Ehrhardt et al. 2004). Der Wirkungsmechanismus von Ketamin beruht auf einer Hemmung von Glutamat-Rezeptoren vom NMDA-Typ (Liu et al. 2001; Löscher et al. 2002). NMDA-Rezeptoren und  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren sind im Zentralnervensystem weit verbreitet (z. B. Webster 2001; Kandel et al. 2006), so dass die Anästhetika den physiologischen Zustand der Tiere und die neuronale Aktivität indirekt beeinflussen können.

Auf neuronaler Ebene wurde bisher gezeigt, dass beispielsweise kortikale Neurone bei betäubten Tieren schärfer abgestimmt waren als im wachen Tier (Gaese und Ostwald 2001). Zudem kann sich die neuronale Aktivität, insbesondere die spontane Aktivitätsrate unter Narkose, ändern (Gaese und Ostwald 2001; Wang 2007). Des Weiteren ist bekannt, dass Ketamin eine GABAerge Inhibition verstärken kann (Antkowiak 1999;

Flood und Krasowski 2000; Wang et al. 2002; Sivaramakrishnan et al. 2004; Kurt et al. 2008). Die Betäubung kann außerdem einen Einfluss auf die tonotope Organisation der Neurone im AC und die darauf basierende Arealabgrenzung innerhalb des Kortex haben (Esser und Eiermann 1999). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Betäubung auf den physiologischen Zustand einzelner Tiere und auf die Verarbeitungsmechanismen des auditorischen Systems ausgewirkt haben könnte. Aus diesem Grund muss bei elektrophysiologischen Untersuchungen sichergestellt werden, dass eine konstante Dosierung über den gesamten Versuchszeitraum appliziert wird.

In den Entwicklungsstudien (Teilprojekte II und III) wurde bei juvenilen *C. perspicillata* die Betäubung ausschließlich mit Ketamin durchgeführt, da Hinweise auf eine Rompun-Unverträglichkeit bestanden (Hagemann 2006; siehe auch Material und Methoden). Eine Vergleichbarkeit mit den adulten Tieren aus Teilprojekt I und der im IC gemessenen neuronalen Hörschwelle an wachen Tieren (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002) ist daher nur bedingt gegeben.



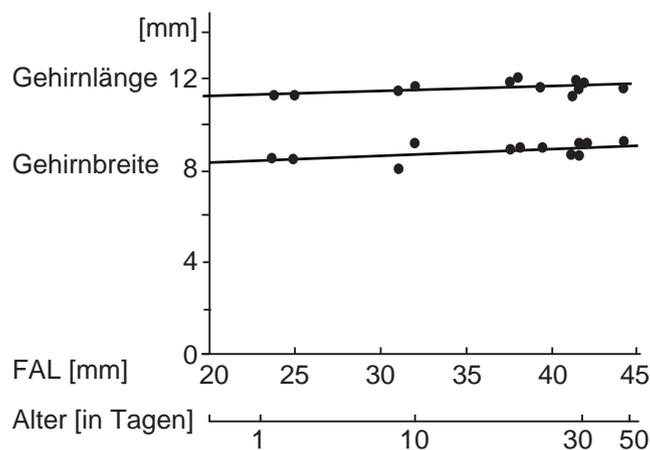
**Abbildung 4.1: Vergleichende neuronale Hörschwellen von *C. perspicillata*.** Dargestellt sind die neuronalen Hörschwellen, ermittelt im IC (Sterbing et al. 1994; 2002), im AC (Esser und Eiermann 1999) und in der vorliegenden Studie gemessen im AC. Außerdem wird die Verhaltenshörschwelle von *C. perspicillata* gezeigt (Koay et al. 2003). Die Schwellenunterschiede sind vermutlich auf die unterschiedlichen Narkosemittel zurückzuführen (IC: Wachableitung; AC: Ableitung unter Narkose mit unterschiedlichen Rompun-Anteilen).

### Kartierung und Anfertigung neuronaler kortikaler Karten

Bei adulten Tieren wurde die neuronale Aktivität in intrakortikalen Tiefen zwischen 210 und 490  $\mu\text{m}$  (Schicht III, IV) ermittelt, was beispielsweise bei adulten *P. parnellii* Schicht III bis V entspricht (Fitzpatrick et al. 1998b). Da thalamische Eingänge in den Schichten III und IV enden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass zur kortikalen neuronalen Aktivität zusätzlich thalamische Eingangsaktivität gemessen wurde.

Der experimentelle Ansatz der vorliegenden Arbeit basiert auf einer Studie zur kortikalen Frequenzrepräsentation bei *C. perspicillata* (Esser und Eiermann 1999). Diese ermöglichte es in der vorliegenden Arbeit, die Lage des AC zu verifizieren, und diente als Grundlage für die Rekonstruktion der kortikalen Karten, ähnlich anderer Kartierungsstudien (u.a. Suga und Jen 1976; Dear et al. 1993; Fitzpatrick et al. 1998a). Bei der Anfertigung der kortikalen Karten wurden die Gehirne stets einheitlich mittels Schablone (siehe Kapitel 2.5) ausgerichtet und detailgetreu gezeichnet. Damit wurde die Vergleichbarkeit der einzelnen Gehirne sichergestellt und die Ableitpositionen rekonstruiert. Somit war es möglich, aggregierte kortikale Karten von mehreren Tieren anzufertigen.

Um eine Vergleichbarkeit der Gehirne von unterschiedlichen Altersgruppen zu gewährleisten, ist es essenziell, das Gehirnwachstum während der Entwicklung von *C. perspicillata* zu kennen. Anhand morphometrischer Analysen der Gehirngröße während des Wachstums wird in Abbildung 4.2 gezeigt, dass sich die Gehirngröße während der Entwicklung ändert (Sterbing et al. 1994). In einem Zeitraum von etwa 50 Tagen nimmt sowohl die Gehirnlänge als auch die -breite um jeweils 1 mm zu. Einhergehend mit dem Gesamtwachstum vergrößert sich vermutlich die kortikale Oberfläche und somit möglicherweise die Größe des AC. Diese Größenabweichungen konnten in dieser Studie nicht einkalkuliert werden. Somit ist eine Vergleichbarkeit bezüglich der Größe des AC zwischen den juvenilen Tieren und den adulten Tieren nur bedingt gegeben.



**Abbildung 4.2: Morphometrische Analyse der Gehirngröße während der postnatalen Entwicklung.** Dargestellt ist die Größenveränderung des Gehirns während der Entwicklung in Abhängigkeit von der Vorderarmlänge (FAL, obere Abszisse) bzw. des Alters der Tiere (untere Abszisse). Verändert nach Sterbing et al. (1994).

## 4.2 Generelle Eigenschaften der FM-FM-Neurone bei Adulten

### Chronotope Organisation

Für die Entfernungsmessung nutzt die Fledermaus die Information aus Zeitdifferenz zwischen Lautaussendung und Eintreffen des Echos. Diese wird auf neuronaler Ebene von FM-FM-Neuronen analysiert. FM-FM-Neurone wurden bislang bei einigen Fledermäusen untersucht, jedoch wurde bisher ausschließlich bei CF-FM-Fledermäusen eine topografische Anordnung der Neurone nachgewiesen. Warum eine chronotope Anordnung von FM-FM-Neuronen im auditorischen Kortex bei CF-FM-Fledermäusen von Nutzen sein kann, ist bis heute nicht geklärt. Bislang wurde vermutet, dass eine systematische Anordnung die Zeitverarbeitungsprozesse optimiert und beispielsweise bei der präzisen Insektenjagd vorteilhaft sein könnte (z. B. Altes 1989; Riquimaroux et al. 1991; siehe auch O'Neill 1995). Dies ist die erste Studie, die primär von den Eigenschaften der FM-FM-Neurone und deren kortikaler Anordnung bei einer überwiegend frugivoren FM-Fledermaus handelt.

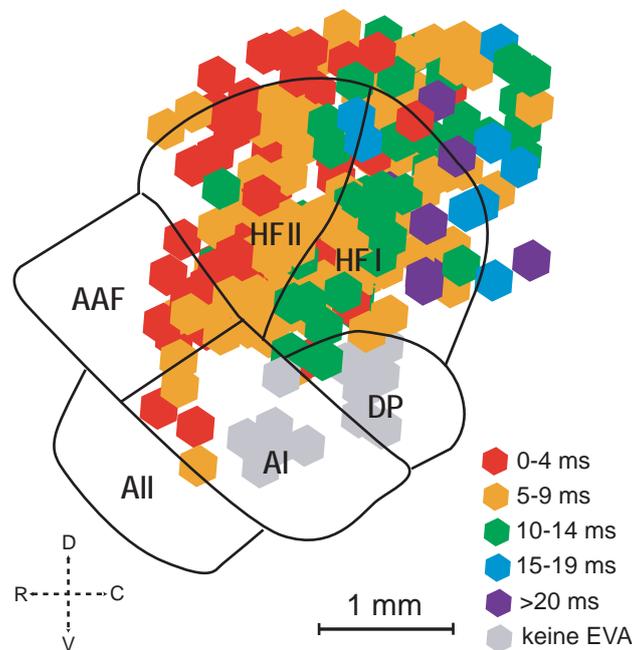
Überraschenderweise ist bei *C. perspicillata* die chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone eine typische Eigenschaft des AC. Alle im HF-Areal gemessenen Neurone zeigten Aktivität bei FM-FM-Stimulation. Zudem dehnte sich das FM-FM-Areal vom dorsal liegenden HF-Areal nach ventral in die Randbereiche des kaudalen AAF und rostralen AI aus (siehe auch Abb. 3.8). Esser und Eiermann (1999) veröffentlichten in ihrer Studie über die physiologischen Eigenschaften der Neurone im AC bei *C. perspicillata* eine Frequenzkarte. In dieser wird deutlich, dass in den Randbereichen des kaudalen AAF und rostralen AI hochfrequente Neurone (CF 60 bis 90 kHz) lokalisiert sein können (Abb. IV aus Esser und Eiermann 1999). Es wäre also denkbar, dass das HF-Areal ventral zwischen die Randbereiche des rostralen AI und des kaudalen AAF zieht. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt wurde, waren in diesen Randbereichen Neurone angeordnet, die sowohl auf relativ hochfrequente Reintöne als auch auf FM-FM-Stimulation reagierten.

Grundsätzlich war es in der vorliegenden Studie nicht möglich, die Areale HFI und HFII, wie von Esser und Eiermann (1999) beschrieben, aufgrund von Schwellenunterschieden zu differenzieren. Möglicherweise könnte der Grund hierfür sein, dass Esser und Eiermann (1999) eine höhere Anzahl an Penetrationen und damit mehr Neurone pro Tier im Vergleich zur vorliegenden Studie erfassten. Aus Abbildung 4.3 geht hervor, dass sich das FM-FM-Areal bei *C. perspicillata* über beide HF-Felder erstreckt. Im rostralen HFII-Areal waren überwiegend Neurone lokalisiert, die auf relativ kurze Echoverzögerungen ( $\leq 9$  ms) reagierten, und im HFI-Areal Neurone die auf relativ lange Echoverzögerungen ( $\geq 10$  ms) antworteten angeordnet (Abb. 4.3). Diese Tatsache verdeutlicht, dass in Hinblick auf die Zeitverarbeitung beide HF-Areale eine Einheit bilden.

Im Vergleich zu *P. parnellii* und *R. rouxi* (Suga und O'Neill 1979; Suga und Horikawa 1986; Schuller et al. 1991) war die chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone bei

*C. perspicillata* (Datensatz I) nicht ausnahmslos chronotop. Bei den individuellen Karten bei *C. perspicillata* ist die Anordnung der FM-FM-Neurone regelmäßiger als bei den Gesamtkarten, jedoch gab es auch hier einige Neurone, die vom strikten rostro-kaudalen Chronotopie-Gradienten abwichen. Insektenfressende FM-Fledermäuse unterscheiden sich von *C. perspicillata* nicht nur aufgrund der fehlenden Chronotopie, sondern bei den bislang untersuchten Spezies ist auch die Häufigkeit gefundener FM-FM-Neurone deutlich geringer als bei *C. perspicillata* (z. B. Dear et al 1993; siehe auch O'Neill 1995).

Unabhängig von funktionaler Zweckmäßigkeit könnte eine chronotope kortikale Anordnung auch eine evolutive, homologe Eigenschaft zwischen *P. parnellii* und *C. perspicillata* sein, da die Familien der Mormoopidae und Phyllostomidae nah verwandt sind (Jones und Teeling 2006).



**Abbildung 4.3: Chronotopie Organisation im HF-Areal des auditorischen Kortex.** Grundsätzlich war es in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, wie von Esser und Eiermann (1999) beschrieben, aufgrund der Schwelleneigenschaften der Neurone die Areale HFI und HFII zu unterscheiden. Das chronotop organisierte Areal bei *C. perspicillata* erstreckt sich über beide dorsal liegenden HF-Felder; im rostralen HFII-Areal sind Neurone lokalisiert, die auf relativ kurze Echoverzögerungen ( $\leq 9$  ms) reagieren; im kaudalen HFI-Areal sind Neurone angeordnet, die Aktivität bei relativ langen Echoverzögerungen ( $\geq 10$  ms) aufweisen. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe auch Legende der Abb. 3.8.

### Verteilung der FM-FM-Neurone

Die Analyse auf Basis der CD und BD ergab, dass Echoverzögerungen zwischen 2 und 8 ms, die etwa Entfernungen zwischen Fledermaus und Objekt zwischen 0,3 und 1,3 m entsprechen, überrepräsentiert waren. Die meisten der analysierten Neurone antworteten auf Echoverzögerungen zwischen 6 ms (CD) und 4 ms (BD). Die maximalen Echoverzögerungen, auf die die Neurone reagierten, lagen zwischen 32 ms (CD) und 30 ms (BD), was Entfernungen von etwa 5 m entspricht (siehe Abb. 3.26).

In *C. perspicillata* konnte keine zweigipflige Verteilung nachgewiesen werden, wie es bei anderen FM-Fledermausarten aufgezeigt wurde (Shannon-Hartman et al. 1992; Dear et al. 1993). Die Verteilung der CD und BD ist ähnlich eingipflig wie bei CF-FM-Fledermäusen, bei denen kurze Echoverzögerungen ebenfalls überrepräsentiert waren (O'Neill und Suga 1982; Schuller et al. 1991). Somit ist die Verteilung der FM-FM-Neurone im HF-Areal bei *C. perspicillata* vergleichbar mit den FM-FM-Neuronen des FM-FM-Areals und dorsalen Randbereichs („Dorsal-Fringe-Areal“) bei *P. parnellii* (O'Neill und Suga 1982; Suga und Horikawa 1986: 3-6 ms) und bei *R. rouxi* (Schuller et al. 1991: 2-4 ms).

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann man schließen, dass *C. perspicillata* besonders auf kurze Entfernungen angepasst sind. Dies gilt, obwohl sie nicht wie insektivore FM-Fledermäuse bei der letzten Phase ihrer Jagd den typischen „finalen Buzz“ verwenden (Thies et al. 1998). Schuller und Kollegen (1991) begründen die Überrepräsentation von Neuronen, die auf kurze Echoverzögerungen reagieren, mit der so genannten „Alarm“-Hypothese. Ausgehend von einer Fluggeschwindigkeit von 2 bis 4 m/s besteht für eine Fledermaus im Anflug auf ein Objekt aufgrund der aerodynamischen und kinematischen Rahmenbedingungen nur bis zu einer Entfernung von etwa 50 cm die Gelegenheit, ihre Flugbahn gezielt zu steuern. Diese Entfernung von 50 cm entspricht im Kontext der Echolocation Echoverzögerungen von 3 bis 4 ms. Eine Überrepräsentation kortikaler Neurone, die auf solch kurze Echoverzögerungen reagieren, könnte auf neuronaler Ebene zur Folge haben, dass die Neurone, die kurze Distanzen codieren, getriggert, also mehrfach erregt, werden. Mit dieser Methode könnte eine „Alarmreaktion“ initiiert werden, die beispielsweise eine reflexartige Bewegung der Fledermausflügel auslöst.

Dieser Mechanismus könnte zum einen bewirken, dass beispielsweise durch schlagartiges Öffnen der Flügel ein Aufprall auf ein Hindernis vermieden wird. Zum anderen könnte es jedoch insektenfressenden Fledermäusen bei der Beutejagd dienen, die ihre Beutetiere oftmals mit der Flügelbewegung einfangen. Somit wäre die Alarmfunktion auch für Insekten-jagende Fledermäuse vorteilhaft, der eine motorische Reaktion der Flügelstellung auslösen könnte, um die Beute reflexartig zu erfassen. Die Tatsache, dass bei der nicht-insektenjagenden Fledermaus *C. perspicillata* Neurone mit kurzen Echoverzögerungen überrepräsentiert sind, stützt die Alarm-Hypothese von Schuller (1991) in Bezug auf die Kollisionsvermeidung. Mit diesem Mechanismus ist *C. perspicillata* vermutlich in der Lage, Hindernissen rechtzeitig auszuweichen.

### **Selektivität bei verschiedenen FM-Harmonischen und FM-Richtungen**

Bei *C. perspicillata* wiesen FM-FM-Neurone auch Aktivität bei Reinton-Stimulation auf, die im Frequenzbereich des artspezifischen Echoortungssignals lag. Ähnliche Befunde liegen auch für andere FM-Fledermäuse vor (Wong und Shannon 1988; Dear et al. 1993). Diese Tatsache verdeutlicht, dass die FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* offensichtlich weniger reizspezifisch antworten, als es bei CF-FM-Fledermäusen der Fall ist. Bei *P. parnellii* beispielsweise reagierten FM-FM-Neurone nicht oder nur vereinzelt auf Reinton-Stimulation (Suga et al. 1983).

Bei *C. perspicillata* reagierte eine große Population (86%) an FM-FM-Neuronen sowohl auf abwärtsgerichtete als auch auf unnatürliche, aufwärtsgerichtete FM (siehe Abb. 3.7). Bei *P. parnellii* hingegen antworteten die FM-FM-Neurone im FM-FM-Areal und Dorsal-Fringe-Areal nur selektiv auf abwärtsgerichtete FM. Oftmals jedoch reagierten diese Neurone bereits, wenn nur ein FM-Stimulus des FM-Paars in natürlicher, abwärtsgerichteter Modulationsrichtung präsentiert wurde (Suga et al. 1983; Taniguchi et al. 1986).

Ähnlich wie bei insektivoren FM-Fledermäusen und anders als bei CF-FM-Fledermäusen (O'Neill 1995) reagierten die FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* auf identische FM-Komponenten von Harmonischen des Ortungslauts und dem zeitlich verzögerten Echo (z. B. FM<sub>2</sub>-FM<sub>2</sub>). Zudem reagierten die meisten Neurone auf mehr als ausschließlich ein harmonisches FM-Paar. Vor allem zeigten die Neurone bevorzugt Aktivität bei den FM der 2. und 3. Harmonischen (z. B. FM<sub>3</sub>-FM<sub>3</sub>), ein Resultat, das auch mit den artspezifischen Echoortungsrufen von *C. perspicillata* einhergeht, bei denen diese beiden Harmonischen die lautesten sind (siehe Abb. 2.5 und 3.6).

Einer Population von FM-FM-Neuronen bei *C. perspicillata* wurden unterschiedliche (heteroharmonische) FM-Paare präsentiert. Die Mehrheit (70%) der Neurone reagierte auf diese Stimulation, unter der Voraussetzung, dass die FM-FM-Stimulation mit der gewählten heteroharmonischen Kombination bereits als homoharmonische Kombination eine neuronale Antwort evozierte. Insgesamt betrachtet kann aus den vorliegenden Untersuchungen die Erkenntnis gewonnen werden, dass die FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* deutlich weniger reizspezifisch reagieren, als es für FM-FM-Neurone bisher untersuchter CF-FM-Fledermausarten charakteristisch ist.

### **Bandweiten der DTC**

Bei *C. perspicillata* steigt die maximale Bandweite signifikant mit zunehmender CD mit einer durchschnittlichen Steigung von 0,44 ms/ms (siehe Abb. 3.5). Auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass die Bandweiten der FM-FM-Neurone mit ansteigender CD zunehmen (Sullivan 1982; Yan und Suga 1996; Portfors und Wenstrup 1999). Bei der insektivoren FM-Fledermaus *M. lucifugus* nahmen die Bandweiten bei Neuronen mit kurzen CD stärker zu als bei denjenigen mit langen CD (Sullivan 1982). Auch bei

*P. parnellii* stiegen die Bandweiten signifikant mit zunehmender CD an. Die Steigung betrug hier jedoch, im Gegensatz zu *M. lucifugus* und *C. perspicillata*, nahezu 1 ms/ms (Suga und Horikawa 1986). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Bandweiten der FM-FM-Neurone von *P. parnellii* und *C. perspicillata* besteht jedoch nicht (Hagemann et al. 2010). Das bedeutet, dass auf Ebene von Einzelneuronen die zeitliche Auflösung der Entfernungsmessung durch FM-FM-Neurone bei beiden Spezies vergleichbar ist.

Studien von Yan und Suga (1996) im MGB und im IC von *P. parnellii* haben ergeben, dass die thalamischen FM-FM-Neurone schärfer abgestimmt waren als die collicularen. Daraus ließe sich die These ableiten, dass es in der aufsteigenden Hörbahn zu einer zunehmenden Verschärfung zeitlicher Auflösung kommt. Portfors und Wenstrup (1999) widerlegten jedoch diese Hypothese mit ihren Forschungsergebnissen an collicularen und kortikalen FM-FM-Neuronen bei *P. parnellii*. Ob bei *C. perspicillata* die FM-FM-Neurone schärfer abgestimmt waren als diejenigen im IC, bleibt offen, da colliculare FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* bislang nicht untersucht wurden.

### 4.3 Funktionelle Relevanz der FM-FM-Neurone

Die Fledermaus nutzt für die Entfernungsmessung die zeitliche Information, das heißt die Verzögerung zwischen Lautaussendung und Eintreffen des Echos. Auf neuronaler Ebene analysieren FM-FM-Neurone die zeitliche Differenz zwischen Lautaussendung und Echo. Bei CF-FM-Fledermäusen sind die FM-FM-Neurone so angeordnet, dass diejenigen, die auf Echos mit kurzen Echoverzögerungen reagieren, rostral und die, die auf längere Echoverzögerungen antworten, kaudal angeordnet sind (O'Neill und Suga 1979; O'Neill und Suga 1982; Suga und Horikawa 1986; Schuller et al. 1991; Edamatsu und Suga 1993). Die Entfernung eines von der Fledermaus angepeilten Objekts wird somit räumlich auf kortikaler Ebene abgebildet (O'Neill und Suga 1979; O'Neill und Suga 1982; Suga und Horikawa 1986; Schuller et al. 1991; Edamatsu und Suga 1993). Diese Eigenschaft der systematischen chronotopen Organisation der FM-FM-Neurone wurde bisher ausschließlich CF-FM-Fledermäusen zugeschrieben. Es wurde angenommen, dass eine chronotope Anordnung Zeitprozesse im Hinblick auf die auditorische Integration verschiedener Echoortungsparameter optimiert, um die Verarbeitungsgeschwindigkeit beim Beutefang zu beschleunigen (z. B. Altes 1989; Riquimaroux et al. 1991; O'Neill 1995).

Es ist noch unklar, ob die FM-Fledermaus *C. perspicillata* eine chronotope Anordnung von FM-FM-Neuronen zur präzisen Entfernungsmessung während der Navigation oder eher zur Nahrungsfindung benötigt. Bei der Nahrungssuche verwendet *C. perspicillata* zunächst ihren olfaktorischen Sinn zur ersten Detektion von reifen Früchten (Thies et al. 1998). Bei weiterer Annäherung verlässt sie sich jedoch ganz auf ihr Sonarsystem und verändert ihren Echoortungsruf dahingehend, dass die Dauer der Rufe abnimmt, während die Repetitionsrate leicht steigt (Thies et al. 1998). Insekten-jagende Fledermäuse verwenden sehr kurze Echoortungssignale mit einer hohen Repetitionsrate von 150 bis

200 Hz (Griffin et al. 1960). Eine derartige Anpassung ist für *C. perspicillata* nicht bekannt (Thies et al. 1998). *C. perspicillata* ernährt sich vorwiegend von reifen Früchten, Nektar, Pollen und Blüten (Fleming 1988; Nowak 1994) und kleineren Arthropoden (Whitaker und Findley 1980; Fleming 1991; Willig et al. 1993). Es ist noch unklar, ob diese zufällig zusammen mit den Früchten aufgenommen werden oder ob sie aktiv von der Fledermaus gejagt werden.

Neben der Entfernungsmessung könnten FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* aber auch weitere Aufgaben übernehmen. So wurde beispielsweise bei *P. parnellii* gezeigt, dass FM-FM-Neurone bei der Erkennung unterschiedlicher Kommunikationssequenzen von Bedeutung sein könnten (Esser et al. 1997; Ohlemiller et al. 1996; Holmstrom et al. 2007; Kommunikationslaute siehe Kanwal et al. 1994).

Da die Spezies *C. perspicillata* in komplexen Sozialstrukturen (Harem) lebt, wäre eine präzise und hoch entwickelte neuronale Verarbeitung von Kommunikationslauten vorteilhaft. Ob ein chronotop organisierter Kortex eine bessere zeitliche Auflösung von Sequenzen der Kommunikationslaute ermöglicht, muss jedoch noch überprüft werden. Die Tatsache, dass die FM-FM-Neurone bei *C. perspicillata* nicht selektiv auf eine bestimmte FM-Richtung reagieren und Aktivität bei Reinton-Stimulation aufweisen, könnte implizieren, dass die FM-FM-Neurone auch auf Kommunikationslaute antworten. Jedoch sind bisher weder die Kommunikationslaute noch das Sozialverhalten von *C. perspicillata* ausreichend beschrieben, um diesen Zusammenhang mit kortikalen Verarbeitungsmechanismen diskutieren zu können.

#### **4.4 Neuronale Frequenz-Antworteigenschaften während der Entwicklung**

Juvenile *C. perspicillata* sind im Gegensatz zu vielen anderen Säugern bei der Geburt hörfähig. Die vorliegende Studie zeigt, dass sich im Laufe der ersten zwei bis drei Lebenswochen ihr Hörvermögen auf kortikaler Ebene weiterentwickelt und mit dem Beginn ihrer Flugtüchtigkeit ab dem 17. postnatalen Tag (Sterbing 2002) und den Anfängen der Vokalisation von Ortungslauten seine adulte Ausprägung erreicht. Die vorliegenden Befunde zeigen, dass sich im Laufe der Entwicklung von Neugeborenen zu adulten Tieren die Frequenzrepräsentation und -organisation auf kortikaler Ebene deutlich verändert.

##### **Frequenz-Antworteigenschaften der Neurone im HF-Areal**

Studien an *R. rouxi* zeigen eine mehrwöchige postnatale Reifung hinsichtlich ihrer Ortungslaute und des auditorischen Systems: Während der Ontogenese steigen sowohl die Ortungslautfrequenzen als auch die Vorzugsfrequenz der auditorischen Fovea (Rübsamen 1987; Vater und Rübsamen 1989; Rübsamen und Schäfer 1990; Rübsamen 1992; Vater et al. 1997). Die postnatale Verschiebung der Frequenz-Ortsabbildung im

Innenohr ist vergleichbar mit der bei anderen Säugern (Rubel und Ryals 1983; Rubel et al. 1984; Rübsamen 1992; Rübsamen und Lippe 1998). Auch im IC, einer zentralen Hörverarbeitungsstation, findet bei *R. rouxi* eine Verschiebung des Abbildungsbereichs mittlerer und hoher Frequenzen in eine hochfrequente Richtung statt. Außerdem kommt es zu einer zunehmenden Aktivierung von zuvor nicht mittels akustischer Stimulation erregbarer Areale (Rübsamen et al. 1989; Rübsamen und Schäfer 1990; Rübsamen 1992). Eine analoge Erweiterung des Hörbereichs hinsichtlich hoher Frequenzen sowie eine Aktivierung von zusätzlichen Arealen während der Ontogenese wurden auch bei *C. perspicillata* im IC nachgewiesen (Sterbing et al. 1994). Analog zum IC findet, wie in der vorliegenden Studie gezeigt wurde, auch im HF-Areal des AC bei *C. perspicillata* eine kontinuierliche Verschiebung der CF in eine hochfrequente Richtung statt. Bei Neugeborenen lagen die CF der kortikalen HF-Neurone zwischen 15 und 80 kHz. Dieser Frequenzbereich entspricht etwa 70% des Hörbereichs adulter Tiere. Eine ähnliche Frequenzrepräsentation wurde bereits im IC bei *C. perspicillata* nachgewiesen (Sterbing et al. 1994). Im IC lagen die CF zwischen 8 und 77 kHz und der Hörbereich von Neugeborenen entspricht etwa, analog zum AC, 65% des Hörvermögens adulter Tiere (Sterbing et al. 1994). Bei 14d-Tieren waren die CF sowohl im IC (bis 86 kHz; 9d, 10d; Sterbing et al.; Sterbing 2002) als auch im AC (20 bis 105 kHz) hochfrequenter als bei neugeborenen Tieren, allerdings lagen die CF im AC etwas höher als diejenigen im IC. Diese Abweichung der CF in der Altersgruppe der 14d-Tiere resultiert vermutlich daraus, dass die von Sterbing und Kollegen (1994) erhobenen IC-Daten von Tieren stammen, die 4 bis 5 Tage jünger waren als die der vorliegenden Studie. Grundsätzlich ist diese Diskrepanz in allen zu vergleichenden Altersgruppen der beiden Hörverarbeitungsstationen gegeben und resultiert vermutlich aus den etwas unterschiedlich gewählten Alterseinteilungen (IC: 1. Woche: 0d; 2. Woche: 9d, 10d; 3. Woche: 16d, 17d; siehe: Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002; AC: Neugeborene: 0d; 1. Woche: 7d; 2. Woche: 14d; 3. Woche: 21d; siehe auch Kapitel 2.1).

Frequenzverschiebungen in hochfrequenter Richtung während der Ontogenese sind nicht ungewöhnlich und wurden bereits in einigen Tierarten nachgewiesen (z. B. Mongolische Wüstenrennmaus (Gerbil): Sanes et al. 1989; Schäfer 1991; Maus: Romand und Ehret 1990; Fledermaus: Rübsamen et al. 1989; Rübsamen und Schäfer 1990). Bei *R. rouxi*, die taub geboren werden, findet eine Frequenzverschiebung zwischen der dritten und fünften Entwicklungswoche von 10 bis 12 kHz (1/3 Oktaven) statt (Rübsamen und Schäfer 1990). Auch bei der Schnurrbartfledermaus *P. parnellii* verschieben sich während der ersten postnatalen Wochen die CF der im DSCF-Areal lokalisierten Neurone von 51 auf 61 kHz (Vater et al. 2010). Die Frequenzverschiebung bei *C. perspicillata* ist also vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen Frequenzverschiebung anderer Spezies. Sowohl im IC (Sterbing et al. 1994) als auch im AC findet eine Frequenzveränderung während der ersten vier postnatalen Wochen statt und beträgt im AC etwa 0,4 und im IC 0,5 Oktaven.

Sterbing und Kollegen (1994) postulieren, dass die Frequenzverschiebung im Laufe der Ontogenese mit einem altersabhängigen Anstieg der Körpertemperatur einhergehen

könnte. Jedoch wurde bei den verwendeten Versuchstieren die Körpertemperatur mit einem Heizkissen auf 38°C gehalten, so dass die Körpertemperatur im Tier etwa 36,4°C betrug (Arata und Jones 1967). Zudem ergaben Untersuchungen an anderen Spezies, dass eine temperaturabhängige Veränderung nur 0,033 kHz pro °C (cochleäre Mikrofonpotenziale, elektrophysiologische Ableitung vom CN und IC, Huffman und Henson 1991) bzw. 0,015 Oktaven pro °C beträgt (evozierte otoakustische Emissionen, Kössl und Vater 1985).

Die im Laufe der Entwicklung auftretenden Veränderungen der Frequenzrepräsentation in zentralen Hörverarbeitungsstationen könnten vor allem auf die Entwicklung des peripheren auditorischen Systems, der Cochlea, zurückzuführen sein (Romand 1983a, b, 1984). Ontogenetische Untersuchungen der morphologischen Entwicklung der Cochlea haben übereinstimmend ergeben, dass die Ausreifung der Cochlea von basal nach apikal verläuft (Romand 1983a, Retzius 1884; z. B. Kaninchen: Anggard 1965; Huhn: Fermin und Cohen 1984, Maus: Kikuchi und Hilding 1965; Kraus und Aulbach-Kraus 1981; Katze: Pujol und Marty 1970; Mensch: Hoshino 1990). Dies würde bedeuten, dass während der Entwicklung erst die Abbildung und Verarbeitung hoher Frequenzen an der Basis und in späteren Entwicklungsphasen die von niedrigen Frequenzen am Apex erfolgt (Békésy 1960). Bis auf eine Ausnahme (Maus: Ruben 1967) belegen alle funktionellen ontogenetischen Untersuchungen jedoch einen genau gegenläufigen Trend (Rubel 1978; Romand 1983a).

Als Erklärung für diese gegenläufige anatomische und funktionelle Ausreifung werden wachstumsbedingte Modifikationen der physikalischen Übertragungseigenschaften der Cochlea diskutiert (Harris und Dallos 1984; Rubel et al. 1984; Vater und Rübsamen 1989; Emadi und Richter 2008). Einige Studien konnten zeigen, dass sich während der Ontogenese die Organisation der tonotopen Frequenzabbildung in der Cochlea ändert (Harris und Dallos 1984; Yancey und Dallos 1985; Arjmand et al. 1988; Echteler et al. 1989). An Vögeln und Säugern durchgeführte Studien deuten, bis auf einen an Hühnern erhobenen Befund (Cousillas und Rebillard 1985; Manley et al. 1987), darauf hin, dass ein und derselbe Frequenz-Abbildungsort auf der Basilarmembran mit zunehmendem Alter der Tiere zunehmend höhere Frequenzen codiert. In Anlehnung an das von Békésy (1960) definierte „Ortsprinzip“ wurde diese Verschiebung der Frequenzabbildung als „Entwicklung nach dem Ortsprinzip“ („*Development of the place-principle*“; Rubel et al. 1984) bezeichnet.

Bis heute wurden einige funktionelle Arbeiten veröffentlicht, die diesen Befund auch für zentrale Schaltstationen des auditorischen Systems bestätigen (Ryan und Woolf 1988; Sanes et al. 1989; Romand und Romand 1990; Romand und Ehret 1990). Zum einen konnte gezeigt werden, dass während der Entwicklung tieffrequente Neurone in ihrer Frequenzrepräsentation konstant bleiben, während die CF hochfrequenter Neurone kontinuierlich ansteigen (LSO Gerbil: Sanes et al. 1989; IC Gerbil: Schäfer 1991; IC Maus: Romand und Ehret 1990; IC Fledermaus *R. rouxi*: Rübsamen et al. 1989; Rübsamen und Schäfer 1990). Zum anderen wurde belegt, dass im Laufe der Ontogenese

die Frequenzrepräsentationen sowohl von niedrigen als auch von hohen Frequenzen parallel ansteigen (CN beim Gerbil: Ryan und Woolf 1988).

Sterbing und Kollegen (1994) schlossen aufgrund der im IC erhobenen Daten an *C. perspicillata*, dass die CF der hochfrequenten Neurone während der Entwicklung zunehmen, die CF der tieffrequenten Neurone hingegen abnehmen. Somit findet vermutlich bereits auf Ebene der Cochlea eine entgegengesetzt gerichtete Ausreifung entlang der Basilarmembran statt (Sterbing et al. 1994). Obwohl in der vorliegenden Studie die kortikalen TF-Neurone nicht systematisch untersucht wurden, ist ein analoger Trend bei *C. perspicillata* zu erkennen. Die CF der TF-Neurone nahmen während der Entwicklung um etwa 10 kHz ab. Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, dass während der Ontogenese die CF der HF-Neurone ansteigen und die CF der TF-Neurone abnehmen, stützen Sterbings These (Sterbing et al. 1994) von einer bidirektionalen Ausreifung der Cochlea. Aufgrund dieser Annahme wurden bei den juvenilen Neurone mit  $CF \leq 59$  kHz als TF-Neurone (Teilprojekte II und III) definiert. Im Gegensatz hierzu wurden bei adulten Tieren in Teilprojekt I Neurone mit  $CF \leq 50$  kHz als TF-Neurone definiert.

### **Frequenz-Antworteigenschaften in den TF-Arealen und topografische Anordnung während der Entwicklung**

Generell wird in der Literatur beschrieben, dass die Bildung topografischer Karten speziesspezifisch verläuft (Razak und Fuzessery 2007) und für die anfängliche Entstehung einer Tonotopie akustische Erfahrungen eher eine untergeordnete Rolle spielen (Ponton et al. 1996; Zhang et al. 2001; Bonham et al. 2004; Pienkowski und Harrison 2005a, b). Erst später sind sie für die Aufrechterhaltung der tonotopen Organisation und zur Feinabstimmung des auditorischen Systems essenziell (Harrison et al. 1993; Zhang et al. 2001).

In der vorliegenden Studie wurde fokussiert das HF-Areal des AC bei *C. perspicillata* untersucht und weniger die tonotop geordneten TF-Areale AAF, AI und AII. Aus diesem Grund kann keine abschließende Aussage darüber getroffen werden, ob der AC wie bei Adulten bereits in frühen postnatalen Phasen in sechs Areale ausdifferenziert ist. Da in den TF-Arealen eine geringe Anzahl an Neuronen erfasst wurde, kann zudem über die Frequenzrepräsentation und Tonotopie in diesen Arealen nur bedingt eine Aussage getroffen werden. Die CF bei Neugeborenen lagen zwischen 15 und 70 kHz, was der kortikalen Frequenzrepräsentation adulter Tiere entsprach. Trotz der relativ geringen Anzahl an gemessenen TF-Neuronen ist zumindest bei 14d-Tieren eine spiegelverkehrte tonotope Anordnung in den Arealen AAF und AI nachweisbar. Auch für die Fledermaus *A. pallidus* wurde gezeigt, dass eine tonotope Anordnung bei 14d-Tieren (jüngste untersuchte Altersgruppe) vorhanden war (Razak und Fuzessery 2007).

Ob sich die Tonotopie des zentralen Hörsystems prä- oder postnatal entwickelt, scheint von der jeweiligen Spezies abzuhängen. Untersuchungen an Frettchen haben gezeigt,

dass die tonotope Anordnung postnatal entsteht (Mrsic-Flogel et al. 2006). Im Alter von 33 Tagen, einen Tag nach Erlangen der Hörfähigkeit, sind zwar beim Frettchen neuronale Antworten auf akustische Stimuli im AC messbar, eine Tonotopie liegt jedoch nicht vor. Eine tonotope Organisation im AI tritt drei Tage später auf (Mrsic-Flogel et al. 2006). Auch bei der Fledermaus *Hipposideros speoris*, welche hörfähig geboren wird (Rübsamen und Schäfer 1990), wurde nach fünf postnatalen Wochen eine Tonotopie nachgewiesen (Rübsamen et al. 1989). Studien an Katzen zeigen, dass die tonotope Organisation bereits nach zwei Wochen, das heißt früher als beim Frettchen und bei *H. speoris*, ausgereift ist, wobei im Laufe der weiteren Ontogenese das tonotope Areal an Größe zunimmt (Bonham et al. 2004). Bei anderen Säugern wurde die Tonotopie bereits bei neugeborenen Tieren nachgewiesen. Bei neugeborenen Chinchillas beispielsweise wurde eine tonotope Anordnung der Neurone mit sensitiven Frequenzantworteseigenschaften im AC dokumentiert, was auf eine pränatale Ausbildung der topografischen Frequenzorganisation schließen lässt (Pienkowski und Harrison 2005a, b).

Während der Ontogenese im Uterus werden die Umgebungsgeräusche erheblich gedämpft präsentiert, und somit können sie nicht zur Verfeinerung des auditorischen Systems insbesondere in hohen Frequenzbereichen beitragen. Es könnte also auch genetisch festgelegt sein, ab welchem Zeitpunkt eine topografische Anordnung vorhanden ist (Pienkowski und Harrison 2005a).

Ob bei *C. perspicillata* eine tonotope Organisation in den TF-Arealen AI, AAF und AII prä- oder postnatal vorliegt, bleibt ungeklärt. Aufgrund der heutigen Datenbasis kann darauf geschlossen werden, dass eine tonotope Anordnung zumindest in den Arealen AI und AAF bei 14d-Tieren vorhanden ist. Da jedoch der Fokus dieser Arbeit auf die Frequenzrepräsentation im HF-Areal des AC gelegt wurde, müsste die Entwicklung der Tonotopie in den Arealen AI, AAF und AII gezielt systematisch untersucht werden. Die Neurone im HF-Areal, das dorsal im AC lokalisiert ist, weisen weder in adulten (Esser und Eiermann 1999) noch in juvenilen *C. perspicillata* eine tonotope Anordnung auf.

### **Neuronale Sensitivität während der Entwicklung**

Während der Entwicklung von Juvenilen zu Adulten werden die kortikalen Hörkurven immer sensitiver (siehe Abb. 3.13). Bei juvenilen Tieren könnte die Insensitivität durch nicht ausgereifte Übertragungseigenschaften des peripheren auditorischen Systems bedingt sein. In vielen Tierarten wurden bei juvenilen im Vergleich zu adulten Tieren folgende drei wesentliche Anomalien festgestellt (siehe Romand 1997): Zum einen kann das Mittelohr direkt nach der Geburt Flüssigkeit mit embryonalem Gewebe enthalten, das die Schallübertragung wesentlich beeinträchtigen kann. Außerdem ist es möglich, dass in frühen Entwicklungsstadien die Gehörknöchelchen nicht wie bei adulten Tieren vollständig verkalkt sind, so dass sie nicht die nötige Steifigkeit erreichen, was gerade für die Schallübertragung hoher Frequenzen essenziell wäre. Zudem kann der tympanale Teil der Bulla (Paukenhöhle) im Vergleich zu Adulten noch relativ klein sein (Jen-

kinson 1911; Hoyte 1961; Stephens 1972; Roberto 1978; Relkin et al. 1979; Huangfu und Saunders 1983; Thomas und Walsh 1990; Cohen et al. 1992a, b, c).

Welche von diesen Faktoren im Mittelohr bei Fledermäusen die Insensitivität während früher Entwicklungsphasen bedingen, ist nicht eindeutig belegt. Da Fledermäuse über eine – im Gegensatz zu Nagern – relativ kleine Bulla verfügen (Neuweiler 2003a), ist der dritte der genannten Einflüsse vermutlich als gering einzuschätzen, vorausgesetzt, die Bulla bei juvenilen *C. perspicillata* weicht anatomisch nicht wesentlich von der bei Adulten ab. Bei jungen Fledermäusen (Rhinolophidae) konnten auch im Innenohr morphologische Veränderungen festgestellt werden. Auf der Basilarmembran in der Cochlea wurde eine Zellschicht nachgewiesen, die im Laufe der Ontogenese zurückgebildet wird (Vater 1988; Vater und Rübsamen 1989). Die maßgeblichen Ursachen für die bei *C. perspicillata* während der Entwicklung zunehmende Sensitivität bleiben ungeklärt. Bislang fanden keine spezifischen Untersuchungen in dieser Spezies mit Fokus auf das periphere System während der Entwicklung statt.

Die Gegenüberstellung der neuronalen Hörschwellen, welche im IC (Sterbing et al. 1994) und im AC bei neugeborenen *C. perspicillata* ermittelt wurden, zeigt, dass die Schwellenwerte beider Verarbeitungsstationen nahezu identisch sind. Während späterer Entwicklungsphasen ist feststellbar, dass die Hörschwellen im AC etwas sensitiver sind als diejenigen im IC. Diese Abweichung könnte vermutlich, wie bereits oben diskutiert, aus der etwas unterschiedlich gewählten Alterseinteilung resultieren (Sterbing et al. 1994; Sterbing 2002: 1. Woche: 0d; 2. Wochen: 9d, 10d; 3. Wochen: 16d, 17d und siehe Tabelle 2.1).

Die im AC gemessenen Hörschwellen bei 14d-Tieren waren sogar sensitiver als die bei adulten Tieren. Dies könnte ein Narkoseeffekt sein, da juvenile Tiere ausschließlich mit Ketavet betäubt wurden, wohingegen für Adulte ein Rompun-Ketavet-Gemisch verwendet wurde (siehe auch 4.1). Unter diesem Aspekt ist es angebracht, die vorliegenden Entwicklungsdaten mit der von Esser und Eiermann (1999) ermittelten Hörschwelle an wachen adulten Tieren zu vergleichen (siehe auch Abb. 3.13). In der Studie von Esser und Eiermann (1999) wurden bei adulten *C. perspicillata* im niedrigen Frequenzbereich (<50 kHz) MT von etwa -15 dB SPL bei 20 kHz und im hochfrequenten Bereich (>50 kHz) MT von -10 dB SPL bei 70 kHz erreicht. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Schwellenwerte bei 14d-Tieren zeigen, dass gerade die Neurone im hochfrequenten Bereich ähnliche Schwelleneigenschaften wie die adulter Tiere (Esser und Eiermann 1999) aufwiesen (z. B. 0 dB bei 65 kHz).

### **Q10dB-Werte und Bandweiten bei adulten *C. perspicillata***

Die Q10dB-Werte liegen bei Säugern meist zwischen 1 und 25 und nehmen mit ansteigender CF zu (z. B. Ratte: Zhang et al. 2002; Maus: Sanes und Constantine-Paton 1985; Gerbil: Ochse 2004; Chinchilla: Temchin et al. 2008; Fledermaus: Marcias 2009). Nur innerhalb des Bereichs einer speziellen Hörfovea, z. B. bei *P. parnellii*, werden hohe Q10dB-Werte von 400 bis 500 erreicht (Neuweiler 2003a). Die in der vorliegenden Studie ermittelten Bandweiten im AC von adulten *C. perspicillata* lagen zwischen 2,2 und 33,4 kHz und die dazugehörigen Q10dB-Werte betragen zwischen 1,0 und 38,7. Die Q10dB-Werte der Neurone in den TF-Arealen (AI, AAF, AII, DP) lagen bei adulten Tieren zwischen 1,2 und 2,0 (Mittelwert: 1,6; n=5) und im HF-Areal zwischen 0,96 und 37,7 (MW: 7,1; n=198).

Ob bei *C. perspicillata* die kortikalen Neurone schärfer abgestimmt sind als die im IC gemessenen (Sterbing et al. 1994), zeigt ein Vergleich der Neurone beider Hörverarbeitungsstationen. Die collicularen Neurone bei adulten Tieren wiesen Q10dB-Werte (gemessen am MW) von 10,7 ( $CF \leq 50$  kHz; n=17) und 20,7 ( $CF > 50$  kHz; n=13) auf. Um die Q10dB-Werte der kortikalen Neurone mit den im IC ermittelten Werten (Sterbing et al. 1994) vergleichen zu können, wurden sie entsprechend sortiert. Die Q10dB-Werte der kortikalen Neurone bei Adulten (gemessen am MW) lagen bei 2,9 ( $CF \leq 50$  kHz; n=8) und 7,3 ( $CF > 50$  kHz; n=189).

Die kortikalen Neurone adulter Tiere (sowohl TF- als auch HF-Neurone) waren folglich breiter abgestimmt als die Neurone im IC. Bisherige Studien haben gezeigt, dass exzitatorische Frequenz-Abstimmkurven der Neurone im IC breiter abgestimmt sind als diejenigen im AC und durch kortikofugale Innervation verändert werden können (Zhang et al. 1997; Jen et al. 1998; Jen und Zhang 1999; Suga 2008). Warum bei *C. perspicillata* die collicularen Neurone schmaler abgestimmt waren als diejenigen im AC, ist unklar. Möglicherweise liegt der Grund dieser Diskrepanz an dem Auswertungsverfahren für die collicularen Neurone und die Q10dB-Werte (Sterbing et al. 1994). Die Schwellenkriterien zur Analyse der FTC wurden in der Studie von Sterbing et al. (1994) nicht ausführlich beschrieben, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Q10dB-Werte im Vergleich zur vorliegenden Studie unterschiedlich ermittelt wurden. Zudem wurden die Frequenz-Abstimmbereiche im IC nur bis 80 dB SPL gemessen, so dass denkbar wäre, dass ein Großteil der QdB10-Werte nicht berechnet werden konnte. Dies würde auch die geringe Anzahl an QdB10-Werten erklären, die in der oben genannten Studie über die physiologischen Eigenschaften der collicularen Neurone (0d: n=40; 14d: n=10; 21d: n=45) analysiert wurden. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Studie weitaus mehr QdB10-Werte von kortikalen Neuronen (0d: n=151; 14d: n=226; 21d: n=171) ermittelt. Es wäre also durchaus möglich, dass die QdB10-Werte der collicularen Neurone bei zusätzlicher Quantifizierung ähnliche bzw. höhere Werte aufweisen als kortikale Neurone.

### Q10dB-Werte und Bandweiten während der Ontogenese

In den meisten bisherigen Studien wurde gezeigt, dass die neuronale Abstimmbarkeit im Laufe der Entwicklung zunimmt (z. B. Fledermaus: Schäfer 1991; Frettchen: Mrsic-Flogel et al. 2003; Mrsic-Flogel et al. 2006; Ratte: Zhang et al. 2001; Chang et al. 2003). Akustische Erfahrungen können bei diesem Verschärfungsprozess eine wesentliche Rolle spielen (Zhang et al. 2001; Bonham et al. 2004). Die in der vorliegenden Studie ermittelten Befunde im AC zeigen, dass die Neurone juveniler Fledermäuse, ähnlich wie Neurone bei Adulten, Q10dB-Werte zwischen 0,87 und 35,36 aufwiesen. Die Q10dB-Werte kortikaler Neurone veränderten sich im Laufe der postnatalen Entwicklung nicht (siehe Abb. 3.15). Die Abstimmbarkeit der kortikalen Neurone bei *C. perspicillata* nahm also nicht, wie in anderen Studien nachgewiesen wurde, während der Entwicklung zu (Schäfer 1991; Zhang et al. 2001; Chang et al. 2003; Mrsic-Flogel et al. 2003). Die im Kortex erhobenen Daten sprechen eher dafür, dass die Ausreifung exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse, welche für die Abstimmbarkeit entscheidend sind, bereits bei Neugeborenen weitgehend abgeschlossen ist. Sanes und Wooten (1987) konnten in der lateralen oberen Olive bei der mongolischen Wüstenrennmaus (Gerbil) nachweisen, dass während der auditorischen Entwicklung exzitatorische und inhibitorische Prozesse zeitgleich auftreten. Eine andere Studie an Katzen zeigt, dass die Funktionalität des inhibitorischen Systems auf kortikaler Ebene sogar vor der des exzitatorischen Systems ausreift (Walsh und McGee 1987). Ebenfalls konnte beim Gerbil an 12d-Tieren gezeigt werden, dass die inhibitorischen Effekte der Frequenz-Abstimmkurven im Kortex mit denjenigen von adulten Tieren vergleichbar sind (Schäfer 1991). Ein ähnlicher Trend ist bei der Fledermaus *A. pallidus* zu erkennen. Die kortikalen Neurone (>30 kHz) bei Juvenilen (15-25d: 6,7) waren ähnlich schmal abgestimmt wie bei adulten Tieren (Q10dB-Wert: 5,0; siehe Razak und Fuzessery 2007). Interessant wäre hier ein Vergleich mit Neugeborenen bzw. mit acht Tage alten Tieren, die zu diesem Zeitpunkt ihre Hörfähigkeit erlangt haben (Brown et al. 1978). Ein Großteil der ontogenetischen Studien an anderen Säugern legt nahe, dass die Fähigkeit der lateralen Inhibition und somit eine Verschmälerung der Abstimmkurven erst während der postnatalen Entwicklung erfolgen (z. B. Frettchen: Mrsic-Flogel et al. 2003; Mrsic-Flogel et al. 2006; Gerbil: Schäfer 1991; Ratte: Zhang et al. 2001; Chang et al. 2003). Bisher wurden ontogenetische Studien überwiegend an Fledermäusen mit spezialisierter Gehörleistung in Form einer auditorischen Fovea durchgeführt (z. B. *R. rouxi*: Schäfer 1991; *P. parnellii*: Vater et al. 2010). Bei ihnen war ebenfalls ein Anstieg der Q10dB-Werte feststellbar. Ob generell ein Unterschied hinsichtlich der Verschärfung der Frequenz-Abstimmungsbereiche während der Entwicklung zwischen „spezialisierten“ (mit auditorischer Fovea) und „nicht spezialisierten“ Fledermäusen besteht, bleibt ungeklärt. Durch weitere ontogenetische Studien an Fledermausarten, die, wie *C. perspicillata*, ebenfalls keine auditorische Fovea aufweisen, gilt es, dieser Frage nachzugehen.

### **Multiple Abstimmbereiche**

Eine große Anzahl (46%) an Neuronen bei Adulten wies multiple Abstimmkurven, also sekundäre, tieffrequente Abstimmbereiche auf. Bei juvenilen *C. perspicillata* war der Anteil ebenfalls relativ hoch (0d: 36%; 7d; 29%). Eine harmonische Beziehung zwischen hoch- und tieffrequenten Abstimmbereichen einzelner Neurone konnte nicht ermittelt werden. Bei den Untersuchungen der Frequenzrepräsentation im AC bei adulten *C. perspicillata* (Esser und Eiermann 1999) und bei elektrophysiologischen Versuchen im IC (Sterbing et al. 1994) sind multiple Abstimmkurven nicht beschrieben worden.

Neurone, die multiple Abstimmkurven aufweisen, wurden beispielsweise bei der Fledermaus *P. parnellii* im IC (Portfors und Wenstrup 2002), im Nucleus cochlearis (Marsh 2006) im DSCF-Areal des AC (Juvenile: 27%; >19d: 17%; Vater et al. 2010) sowie auch bei *Molossus molossus* im AC nachgewiesen (Macias et al. 2009). Multiple Abstimmereigenschaften können zum einen bei der neuronalen Verarbeitung von Echoortungssignalen eine Rolle spielen (Portfors 2005). Außerdem wurde diskutiert, dass diese Neurone essenziell für die Wahrnehmung und Verarbeitung von Sozial- und Kommunikationslauten sein können (Matsumura 1979; Marsh et al. 2006). Insbesondere zeigt eine Studie an Mäusen (Portfors 2005), dass eine hohe Anzahl dieser Neurone im IC, ähnlich wie bei der Fledermaus *P. parnellii*, vorhanden ist. Portfors (2005) vermutet, dass Neurone mit multiplen Abstimmkurven insbesondere zur Wahrnehmung komplexer Stimuli zweckmäßig sein könnten, die beispielsweise von Prädatoren aus der Umgebung erzeugt werden. Ob bei *C. perspicillata* diese Neurone zur Analyse von Echoortungssignalen, zur Kommunikation oder zum Schutz vor Jägern dienlich sind, bleibt ungeklärt und müsste durch weitere Studien belegt werden.

## **4.5 Antworteigenschaften der FM-FM-Neurone und Chronotopie während der postnatalen Entwicklung**

Der AC von echoortenden Fledermäusen bietet sich als Modellsystem zur Untersuchung der neuronalen Plastizität im auditorischen System an. Hier könnte die Entwicklung zeitlicher Fazilitationsprozesse bei der Verarbeitung verhaltensrelevanter akustischer Signale analysiert werden. In Arbeiten an Nagetieren wurden hauptsächlich kortikale Reifungsprozesse der tonotopen Frequenzrepräsentation im primären AC untersucht. Fokus dieser Studie ist es vor allem kortikale Reifungsprozess in sekundären auditorischen Kortexarealen zu untersuchen, die bei der zeitlichen Verarbeitung komplexer Signale eine wichtige Rolle spielen. Im Hörkortex von Säugern konnte während der Ontogenie eine kritische Periode für die Reifung GABAerger Verschaltungen sowie Parvalbumin-immunreaktiver Neurone und die Acetylcholin-abhängige Reifung glutaminger Synapsen beschrieben werden (Aramakis et al. 2000). Während kritischer Perioden der Entwicklung der kortikalen topografischen Anordnung

bei Säugetieren sind funktionelle Parameter neuronaler Verschaltung hochplastisch und hängen von den dargebotenen akustischen Signalen ab (Kral et al. 2001, 2005). Die kritische Phase wird im Falle einer verzögerten Reifung verlängert, und kortikale Reorganisationsprozesse können dann auch bei adulten Tieren induziert werden (Chang und Merzenich 2003; Wang 2004). Entsprechend könnte man bei Fledermäusen, analog zu anderen Säugetieren sowie anderen sensorischen Systemen, erwarten, dass es auf kortikaler Ebene kritische Entwicklungsperioden für die Implementierung spezifischer Echoortungsalgorithmen gibt, wie beispielsweise zur Analyse von Laut-Echo-Verzögerungszeiten.

### **Antworteigenschaften der FM-FM-Neurone während der Entwicklung**

Bis heute ist wenig über die Entwicklung von FM-FM-Neuronen, die relevant für die Entfernungsmessung bei Fledermäusen sind, in auditorischen Arealen bekannt. Eine erste Studie untersucht die Entwicklung von kortikalen FM-FM-Neuronen bei der CF-FM-Fledermaus *P. parnellii* (Kössl et al. 2009). Aufgrund der Tatsache, dass dieses Forschungsprojekt an *P. parnellii* noch nicht komplett abgeschlossen ist, lassen sich die Ergebnisse der Studien an *C. perspicillata* und *P. parnellii* nur ansatzweise miteinander vergleichen. Jedoch kann für beide Spezies die Aussage getroffen werden, dass bereits bei sehr jungen Fledermäusen, noch bevor sie echoorten und fliegen können, FM-FM-Neurone zur Analyse von Echoverzögerungen in den entsprechenden Arealen existieren. Da die neuronalen Hörschwellen (Teilprojekt II) bei juvenilen Tieren höher waren als bei Adulten, wurden die FM-FM-Stimuli im Teilprojekt III mit höheren Stimuluspegeln im Vergleich zu adulten Tieren des Teilprojekts I präsentiert.

Im Laufe der postnatalen Entwicklung nahm die Anzahl an FM-FM-Neuronen bei *C. perspicillata* kontinuierlich zu. Bei Neugeborenen reagierten bereits alle HF-Neurone auf Reinton-Stimulation, aber nur 21% der Neurone wiesen Aktivität bei FM-FM-Stimulation auf, im Gegensatz zu adulten Tieren, bei denen die Neurone ausnahmslos auf FM-FM-Stimulation antworteten. Dieser Anteil an FM-FM-Neuronen nahm in der ersten Entwicklungswoche auf 56% zu und lag bei 14d-Tieren bei 64%, so dass nahezu zwei Drittel der Neurone auf FM-FM-Stimulation reagierten.

Einhergehend mit der Flugtüchtigkeit bei *C. perspicillata* nahm der Anteil in der dritten Entwicklungswoche auf 84% zu. Auch bei *P. parnellii* ist eine Zunahme an FM-FM-Neuronen während der Entwicklung feststellbar, jedoch wurde diese bislang noch nicht quantitativ erfasst (Kössl et al. 2009). Eine mögliche Erklärung für die Zunahme an FM-FM-Neuronen ist, dass gerade die Analyse von komplexen akustischen Signalen unter Beteiligung einer zeitlichen Verzögerung ein hohes Maß an neuronaler Plastizität erfordert. Für die Zunahme an FM-FM-Neuronen könnten auch akustische Erfahrungen von Bedeutung sein. Die juvenilen *C. perspicillata* verbleiben etwa 17 bis 22 Tage bei der Mutter, bis sie schließlich so weit entwickelt sind, dass sie selbst fliegen und sich mittels ausgereifter Echoortungssignale orientieren (Matsumura 1979; Sterbing 2002).

Die FM-FM-Neurone bei juvenilen *C. perspicillata* zeigten, wie auch bei adulten Tieren, Aktivität bei homoharmonischen FM-Stimulationen, wohingegen die von *P. parnellii* auf heteroharmonische FM-FM-Stimulationen antworteten (siehe auch Teilprojekt I, Diskussion Kapitel 4.2). Von 22 der in Neugeborenen gemessenen FM-FM-Neuronen wiesen 72,7% (n=16) eine FM<sub>2</sub>-Präferenz und 13,6% eine FM<sub>1</sub>-Präferenz auf. Bei 7d-Tieren lag die entsprechende FM<sub>1</sub>-Präferenz bei 12,9%. Bei adulten Tieren dahingegen wiesen lediglich 1,9% eine FM<sub>1</sub>-Präferenz auf. Es ist also eine Tendenz zu erkennen, dass FM-FM-Neurone bei Juvenilen, im Gegensatz zu Adulten, bevorzugt auf die FM<sub>1</sub>-FM<sub>1</sub>-Stimulation reagierten. Zu Beginn der Entwicklung senden juvenile *C. perspicillata* zur Kommunikation mit dem Muttertier so genannte Isolationsrufe aus, bei denen, wie bei den sich daraus entwickelnden Echoortungsrufen (Sterbing 2002), die erste Harmonische die prominenteste ist. Vermutlich ist es für das Jungtier essenziell, zunächst tiefe Frequenzbereiche bevorzugt wahrzunehmen, und diese Bevorzugung spiegelt sich auch bei den Antworteigenschaften der FM-FM-Neuronen bezüglich der FM<sub>1</sub>-Präferenz wider. Dieser gezeigte Zusammenhang wurde jedoch nicht systematisch untersucht und müsste daher durch weitere Versuche belegt werden.

Die Verteilung der CD und BD bei Neugeborenen zeigt, dass die FM-FM-Neurone im Vergleich zu älteren Entwicklungsphasen keine Aktivität bei sehr kurzen (<4 ms) oder relativ langen (>16 ms) Echoverzögerungen aufwiesen. Diese Echoverzögerungen, die bei Neugeborenen nicht bzw. unzureichend auf neuronaler Ebene verarbeitet werden können, entsprechen Entfernungen von etwa <0,5 m und >2,5 m. Bereits nach der ersten postnatalen Woche waren die CD und BD ähnlich eingipflig verteilt wie bei adulten Tieren (siehe auch Kapitel 4.5). Bei Neugeborenen *P. parnellii* hingegen reagierten die Neurone überwiegend auf sehr kurze Echoverzögerungen. Sehr lange Echoverzögerungen (>15 ms) waren ähnlich wie bei *C. perspicillata* unterrepräsentiert (Kössl 2009). Für beide Spezies weisen die Ergebnisse dennoch darauf hin, dass bereits in sehr frühen Entwicklungsstadien, wenn die Tiere selbst noch nicht fliegen bzw. echoorten (Vater et al. 2003; siehe auch Sterbing 2002), die neuronalen Grundlagen zur Entfernungsmessung vorhanden sind.

Während der Ontogenese vom Neugeborenen zum Adulten nimmt die Sensitivität bei *C. perspicillata* um etwa 20 dB zu. Die im Laufe der Entwicklung zunehmende Sensitivität bei *C. perspicillata* ist vergleichbar mit der bei *P. parnellii*, die um etwa 30 dB steigt (0d: >50 dB SPL; 10-18d: >30 dB SPL; Adult: >20 dB SPL). Nach vier bis fünf Wochen scheinen der AC bei *P. parnellii* nahezu ausgereift und die Abstimmereigenschaften der FM-FM-Neurone vergleichbar mit denen von Adulten zu sein (Kössl et al. 2009). Wie in Kapitel 4.4 ausführlich beschrieben, könnten bei juvenilen Tieren für die Sensitivitätszunahme Übertragungseigenschaften des peripheren auditorischen Systems eine maßgebliche Rolle spielen. In diesem Kontext dürfen auch die unterschiedlichen Anästhetikakonzentrationen nicht unbeachtet bleiben, die bei Juvenilen und Adulten verwendet wurden. Wie bereits oben erläutert, bestanden bei den von Esser und Eiermann (1999) analysierten Neuronen adulter Tiere und denen in der vorliegenden Studie (Teilprojekt I) Schwellenunterschiede von bis zu 20 dB. Daher kann

nicht ausgeschlossen werden, dass die Zunahme der Sensitivität der FM-FM-Neurone während der Ontogenese durchaus noch höher liegt (siehe auch Diskussion Kapitel 4.1). Bei adulten *C. perspicillata* (siehe oben) und bei anderen Fledermausarten wurde gezeigt, dass die Bandweiten und somit die Abstimmsharpfen der FM-FM-Neurone mit ansteigender CD zunehmen (Sullivan 1982; Yan und Suga 1996; Portfors und Wenstrup 1999). Bei *C. perspicillata* steigt in allen Altersgruppen die maximale Bandweite der FM-FM-Neurone signifikant mit der CD an, mit relativ konstanten Steigungen zwischen 0,35 ms/ms (14d) und 0,51 ms/ms (35d) im Vergleich zu Adulten von 0,42 ms/ms. Das bedeutet, dass auf kortikaler Ebene die neuronale Verarbeitung der FM-FM-Neurone bei Juvenilen bereits ähnlich funktioniert wie bei Adulten. Aufgrund der Tatsache, dass juvenile *C. perspicillata* zunächst mit der Mutter mitfliegen und erste akustische Erfahrungen sammeln, wäre es durchaus denkbar, dass sich im Laufe der Ontogenese die Bandweiten der FM-FM-Abstimmbereiche verschärfen. Aufgrund der vorliegenden Datenbasis kann jedoch angenommen werden, dass die Entwicklung der Abstimmsharpfe der FM-FM-Neurone im Wesentlichen bereits pränatal abgeschlossen ist.

### **Chronotope Anordnung der FM-FM-Neurone während der Entwicklung**

Auf Basis der kortikalen Organisation der FM-FM-Neurone fand während der Ontogenese bei *C. perspicillata* eine Veränderung des FM-FM-Areals statt. Zwar waren bereits bei Neugeborenen FM-FM-Neurone vorhanden, allerdings nur in geringer Anzahl. Daraus resultierend war das auditorische FM-FM-Areal, in dem FM-FM-Neurone lokalisiert sind, im Gegensatz zu adulten Tieren kleiner. Bei Neugeborenen war die Präsenz von FM-FM-Neuronen weitgehend auf den medialen Bereich im HF-Areal beschränkt. Im Laufe der Entwicklung fand bereits während der ersten postnatalen Woche neben einer kontinuierlichen Zunahme an FM-FM-Neuronen eine Ausdehnung des FM-FM-Areals statt. Die vollständige Ausprägung wird etwa ab der dritten Woche erreicht.

Die aggregierten kortikalen Karten bei juvenilen *C. perspicillata* zeigen, dass sich, wie bei Adulten, das Areal, in dem FM-FM-Neurone mit kurzen CD lokalisiert waren, in die Randbereiche zwischen kaudalem AAF und rostralem AI erstreckte. Diese FM-FM-Neurone wiesen Aktivität bei hochfrequenter Reinton-Stimulation (CF zwischen 55 und 60 kHz) auf.

Interessanterweise war bereits bei neugeborenen *C. perspicillata* eine chronotope Organisation kortikaler FM-FM-Neurone vorhanden. Während der untersuchten Entwicklungsdauer der juvenilen Tiere blieb der Zusammenhang zwischen CD und rostro-kaudaler Anordnung in allen Altersgruppen bestehen. Auch auf der Datenbasis von Einzeltieren (z. B. 0d-, 35d-Tier), bei denen nur eine geringe Anzahl an FM-FM-Neuronen erfasst wurde, konnte eine Chronotopie nachgewiesen werden. Bei diesen Datensätzen von Einzeltieren (z. B. beim 35d-Tier) war, wie bereits im Teilprojekt I nachgewiesen wurde, die Anordnung von FM-FM-Neuronen regelmäßiger als in den

aggregierten Gesamtkarten (siehe auch Kapitel 4.2). Jedoch gab es auch hier FM-FM-Neurone, die vom strikten rostro-kaudalen Chronotopie-Gradienten abwichen.

An exemplarischen Karten von *P. parnellii* (Kössl et. al. 2009) konnte gezeigt werden, dass auch bei dieser Spezies FM-FM-Neurone bereits bei juvenilen Tieren (1-2d) chronotop angeordnet waren. Für die juvenilen *Pteronoten* aus Kuba wurde beschrieben, dass weibliche Tiere die ersten postnatalen Wochen mit ihren Jungtieren in so genannten heißen Höhlen leben (Silva 1979; siehe auch Vater et al. 2003). Im Gegensatz zu *C. perspicillata* verbleiben die Juvenilen jedoch nicht beim Muttertier, sondern leben in einer Art „Kindergarten“ zusammen. Es scheint also, dass sowohl für *C. perspicillata* als auch für *P. parnellii* akustische Erlebnisse keinen maßgeblichen Einfluss auf die chronotope Anordnung haben – die Chronotopie wird folglich bereits pränatal angelegt.

Denkbar ist, dass, ähnlich zur Entwicklung von tonotopen Frequenzkarten, für eine anfängliche Ausprägung der Chronotopie akustische Erfahrungen nicht entscheidend sind. Jedoch könnten sie beispielsweise bei der Vergrößerung des FM-FM-Areals, wie es bei *C. perspicillata* der Fall ist, eine Rolle spielen oder auch möglicherweise bei der Aufrechterhaltung der chronotopen Organisation. Da bei *C. perspicillata* die chronotopen Karten pränatal angelegt werden, wäre es interessant, in die Reifungsphase einzugreifen und diese beispielsweise durch Dauerbeschallung künstlich zu stören. So könnte festgestellt werden, ob es während der ersten postnatalen Wochen kritische Perioden gibt, in denen eine Chronotopie manipuliert werden kann. Interessant wäre es an dieser Stelle auch der Frage nachzugehen, ob durch veränderte akustische Signale während der Ontogenese, beispielsweise durch künstlich verlängerte oder verkürzte Echoverzögerungen, die chronotope Anordnung verändert werden kann. Andernfalls wäre naheliegend, dass sowohl das Vorhandensein von chronotop angeordneten Neuronen als auch die Vergrößerung des FM-FM-Areals während der Ontogenese genetisch veranlagt und unabhängig von akustischen Ereignissen sind.

## Literaturverzeichnis

- Altes RA (1989) An interpretation of cortical maps in echolocating bats. *J Acoust Soc Am* 85:934-942.
- Anggard L (1965) An electrophysiological study of the development of cochlear functions in the rabbit. *Acta Otolaryngol Suppl* 203:1-64.
- Antkowiak B (1999) Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor. *Anesthesiology* 91:500-511.
- Aramakis VB, Hsieh CY, Leslie FM, Metherate R (2000) A critical period for nicotine-induced disruption of synaptic development in rat auditory cortex. *J Neurosci* 20:6106-6116.
- Arata AA, Jones C (1967) Homeothermy in *Carollia* (Phyllostomatidae: Chiroptera) and the adaptations of poikilo-thermy in insectivorous northern bats. *Lozania* 14:1-10.
- Arjmand E, Harris D, Dallos P (1988) Developmental changes in frequency mapping of the gerbil cochlea: comparison of two cochlear locations. *Hear Res* 32:93-96.
- Békésy G (1960) *Experiments in hearing*. New York: McGraw-Hill.
- Bonham BH, Cheung SW, Godey B, Schreiner CE (2004) Spatial organization of frequency response areas and rate/level functions in the developing AI. *J Neurophysiol* 91:841-854.
- Brown PE, Grinnell AD, Harrison JB (1978) Development of hearing in pallid bat, *Antrozous pallidus*. *J Comp Physiol* 126:169-182.
- Bruns V (1979) An acoustic fovea in the cochlea of the horseshoe bat. *Soc Neurosci* 5:17.
- Casseday JH, Pollak GD (1989) *The neural basis of echolocation in bats*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Chang EF, Merzenich MM (2003) Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* 300:498-502.
- Chiu C, Moss CF (2007) The role of the external ear in vertical sound localization in the free flying bat, *Eptesicus fuscus*. *J Acoust Soc Am* 121:2227-2235.

- Cohen YE, Bacon CK, Saunders JC (1992a) Middle ear development. III: Morphometric changes in the conducting apparatus of the Mongolian gerbil. *Hear Res* 62:187-193.
- Cohen YE, Rubin DM, Saunders JC (1992b) Middle ear development. I: Extrastapedius response in the neonatal chick. *Hear Res* 58:1-8.
- Cohen YE, Hernandez HN, Saunders JC (1992c) Middle-ear development: II. Morphometric changes in the conducting apparatus of the chick. *J Morphol* 212:257-267.
- Cousillas H, Rebillard G (1985) Age-dependent effects of a pure tone trauma in the chick basilar papilla: evidence for a development of the tonotopic organization. *Hear Res* 19:217-226.
- Davis KA (2005) Spectral processing in the inferior colliculus. *Int Rev Neurobiol* 70:169-205.
- Dear SP, Fritz J, Haresign T, Ferragamo M, Simmons JA (1993) Tonotopic and functional organization in the auditory cortex of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *J Neurophysiol* 70:1988-2009.
- Echteler SM, Arjmand E, Dallos P (1989) Developmental alterations in the frequency map of the mammalian cochlea. *Nature* 341:147-149.
- Edamatsu H, Suga N (1993) Differences in response properties of neurons between two delay-tuned areas in the auditory cortex of the mustached bat. *J Neurophysiol* 69:1700-1712.
- Ehrhardt W, Henke C, Haberstroh J (2004) *Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Eiermann A, Esser KH (2000) Auditory responses from the frontal cortex in the short-tailed fruit bat *Carollia perspicillata*. *Neuroreport* 11:421-425.
- Emadi G, Richter CP (2008) Developmental changes of mechanics measured in the gerbil cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 9:22-32.
- Esser KH, Eiermann A (1999) Tonotopic organization and parcellation of auditory cortex in the FM-bat *Carollia perspicillata*. *Eur J Neurosci* 11:3669-3682.
- Esser KH, Eiermann A (2004) Processing of frequency-modulated sound in the *Carollia* auditory and frontal cortex. In: *Echolocation in bats and dolphins* (Thomas J, Moss C, Vater M, eds), S. 90-188. Chicago: University of Chicago Press.
- Esser KH, Condon CJ, Suga N, Kanwal JS (1997) Syntax processing by auditory cortical neurons in the FM-FM area of the mustached bat *Pteronotus parnellii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14019-14024.
- Feng AS, Simmons JA, Kick SA (1978) Echo detection and target-ranging neurons in the auditory system of the bat *Eptesicus fuscus*. *Science* 202:645-648.

- Fermin CD, Cohen GM (1984) Developmental gradients in the embryonic chick's basilar papilla. *Acta Otolaryngol* 97:39-51.
- Fitzpatrick DC, Henson OW, Jr. (1994) Cell types in the mustached bat auditory cortex. *Brain Behav Evol* 43:79-91.
- Fitzpatrick DC, Suga N, Olsen JF (1998a) Distribution of response types across entire hemispheres of the mustached bat's auditory cortex. *J Comp Neurol* 391:353-365.
- Fitzpatrick DC, Olsen JF, Suga N (1998b) Connections among functional areas in the mustached bat auditory cortex. *J Comp Neurol* 391:366-396.
- Fitzpatrick DC, Kanwal JS, Butman JA, Suga N (1993) Combination-sensitive neurons in the primary auditory cortex of the mustached bat. *J Neurosci* 13:931-940.
- Fleming TH (1988) *The short-tailed fruit bat*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Fleming TH (1991) The relationship between body size, diet, and habitat use in frugivorous bats, genus *Carollia* (Phyllostomidae). *J Mammal* 72:493-501.
- Flood P, Krasowski MD (2000) Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. *Anesthesiology* 92:1418-1425.
- Fuzessery ZM (1994) Response selectivity for multiple dimensions of frequency sweeps in the pallid bat inferior colliculus. *J Neurophysiol* 72:1061-1079.
- Gaese BH, Ostwald J (2001) Anesthesia changes frequency tuning of neurons in the rat primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 86:1062-1066.
- Gebhard J (1997) *Fledermäuse*. Basel: Birkhäuser Verlag.
- Griffin DR (1951) Audible and ultrasonic sounds of bats. *Experientia* 7:448-453.
- Griffin DR (1958) *Listening in the dark: the acoustic orientation of bats and men*. New Haven: Yale University Press.
- Griffin DR, Galambos R (1941) The sensory basis of obstacle avoidance by flying bats. *J Exp Zool* 86.
- Griffin DR, Webster FA, Michael CR (1960) The echolocation of flying insects by bats. *Animal Behav* 8:151-154.
- Hagemann C (2006) Postnatale Entwicklung des auditorischen Kortex bei der Fledermaus *Carollia perspicillata*. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.
- Hagemann C, Kössl M, Vater M (2010) Comparison of properties of cortical echo-delay tuning in the short-tailed fruit bat and the mustached bat. *J Comp Physiol A* (eingereicht).

- Harris DM, Dallos P (1984) Ontogenetic changes in frequency mapping of a mammalian ear. *Science* 225:741-743.
- Harris KD, Henze DA, Csicsvari J, Hirase H, Buzsaki G (2000) Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements. *J Neurophysiol* 84:401-414.
- Harrison RV, Stanton SG, Ibrahim D, Nagasawa A, Mount RJ (1993) Neonatal cochlear hearing loss results in developmental abnormalities of the central auditory pathways. *Acta Otolaryngol* 113:296-302.
- Holmstrom L, Roberts PD, Portfors CV (2007) Responses to social vocalizations in the inferior colliculus of the mustached bat are influenced by secondary tuning curves. *J Neurophysiol* 98:3461-3472.
- Hoppe W, Lohmann W, Markl H, Ziegler H (1982) *Biophysik*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Hoshino T (1990) Scanning electron microscopy of nerve fibers in human fetal cochlea. *J Electron Microscop Tech* 15:104-114.
- Hoyte D (1961) The postnatal growth of the ear capsule in the rabbit. *Am J Anat* 108:1-16.
- Huangfu M, Saunders JC (1983) Auditory development in the mouse: structural maturation of the middle ear. *J Morphol* 176:249-259.
- Huffman RF, Henson OW, Jr. (1991) Cochlear and CNS tonotopy: normal physiological shifts in the mustached bat. *Hear Res* 56:79-85.
- Imig TJ, Irons WA, Samson FR (1990) Single-unit selectivity to azimuthal direction and sound pressure level of noise bursts in cat high-frequency primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 63:1448-1466.
- Jen PH, Zhang JP (1999) Corticofugal regulation of excitatory and inhibitory frequency tuning curves of bat inferior collicular neurons. *Brain Res* 841:184-188.
- Jen PH, Chen QC, Sun XD (1998) Corticofugal regulation of auditory sensitivity in the bat inferior colliculus. *J Comp Physiol A* 183:683-697.
- Jenkinson JW (1911) The development of the ear-bones in the mouse. *J Anat Physiol* 45:305-318.
- Jones G, Teeling EC (2006) The evolution of echolocation in bats. *Trends Ecol Evol* 21:149-156.
- Kalko EK (2002) *Sinnenleistungen und Lernen: Wie finden Fledermäuse ihre Nahrung?* Biologie heute, Verband Deutscher Biologen, Universität Ulm 27:25-31.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2006) *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill.

- Kanwal JS, Matsumura S, Ohlemiller K, Suga N (1994) Analysis of acoustic elements and syntax in communication sounds emitted by mustached bats. *J Acoust Soc Am* 96:1229-1254.
- Kikuchi K, Hilding D (1965) The development of the organ of corti in the mouse. *Acta Otolaryngol* 60:207-222.
- Koay G, Heffner RS, Bitter KS, Heffner HE (2003) Hearing in American leaf-nosed bats. II: *Carollia perspicillata*. *Hear Res* 178:27-34.
- Kössl M (2002) Wie orten Fledermäuse ihre Beute? *Forschung Frankfurt-Das Wissenschaftsmagazin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main* 4:54-57.
- Kössl M, Vater M (1985) Evoked acoustic emissions and cochlear microphonics in the mustache bat, *Pteronotus parnellii*. *Hear Res* 19:157-170.
- Kössl M, Vater M (1990) Tonotopic organization of the cochlear nucleus of the mustache bat, *Pteronotus parnellii*. *J Comp Physiol A* 166:695-709.
- Kössl M, Hagemann C, Foeller E, Mora E, Marcias S, Vater M (2009) Cortical delay-tuning in young mustached bats. *Assoc Res Otolaryngol Abs* 296:658.
- Kössl M, Foeller E, Drexler M, Vater M, Mora E, Coro F, Russell IJ (2003) Postnatal development of cochlear function in the mustached bat, *Pteronotus parnellii*. *J Neurophysiol* 90:2261-2273.
- Kral A, Hartmann R, Tillein J, Heid S, Klinke R (2001) Delayed maturation and sensitive periods in the auditory cortex. *Audiol Neuro-Otol* 6:346-362.
- Kral A, Tillein J, Heid S, Hartmann R, Klinke R (2005) Postnatal cortical development in congenital auditory deprivation. *Cereb Cortex* 15:552-562.
- Kraus HJ, Aulbach-Kraus K (1981) Morphological changes in the cochlea of the mouse after the onset of hearing. *Hear Res* 4:89-102.
- Kurt S, Moeller CK, Jeschke M, Schulze H (2008) Differential effects of iontophoretic application of the GABAA-antagonists bicuculline and gabazine on tone-evoked local field potentials in primary auditory cortex: interaction with ketamine anesthesia. *Brain Res* 1220:58-69.
- LeBeau FE, Malmierca MS, Rees A (2001) Iontophoresis in vivo demonstrates a key role for GABA(A) and glycinergic inhibition in shaping frequency response areas in the inferior colliculus of guinea pig. *J Neurosci* 21:7303-7312.
- Lewicki MS (1998) A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network* 9:R53-R78.
- Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME (2001) Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 92:1173-1181.

- Löscher W, Ungemacht FR, Kroker R (2002) Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Berlin: Parey Verlag.
- Macias S, Mora EC, Kössl M, Abel C, Foeller E (2009) The auditory cortex of the bat *Molossus molossus*: disproportionate search call frequency representation. *Hear Res* 250:19-26.
- Manabe T, Suga N, Ostwald J (1978) Aural representation in the Doppler-shifted-CF processing area of the auditory cortex of the mustache bat. *Science* 200:339-342.
- Manley GA, Brix J, Kaiser A (1987) Developmental stability of the tonotopic organization of the chick's basilar papilla. *Science* 237:655-656.
- Marsh RA, Nataraj K, Gans D, Portfors CV, Wenstrup JJ (2006) Auditory responses in the cochlear nucleus of awake mustached bats: precursors to spectral integration in the auditory midbrain. *J Neurophysiol* 95:88-105.
- Matsumura S (1979) Mother-infant communication in a horseshoe bat (*Rhinophus ferrumequinum nippon*): Development of vocalization. *J Mammal* 60:76-84.
- Metzner W, Radtke-Schuller S (1987) The nuclei of the lateral lemniscus in the rufous horseshoe bat, *Rhinolophus rouxi*. A neurophysiological approach. *J Comp Physiol A* 160:395-411.
- Misawa H, Suga N (2001) Multiple combination-sensitive neurons in the auditory cortex of the mustached bat. *Hearing Res* 151:15-29.
- Mittmann DH, Wenstrup JJ (1995) Combination-sensitive neurons in the inferior colliculus. *Hear Res* 90:185-191.
- Mrsic-Flogel TD, Schnupp JW, King AJ (2003) Acoustic factors govern developmental sharpening of spatial tuning in the auditory cortex. *Nat Neurosci* 6:981-988.
- Mrsic-Flogel TD, Versnel H, King AJ (2006) Development of contralateral and ipsilateral frequency representations in ferret primary auditory cortex. *Eur J Neurosci* 23:780-792.
- Nataraj K, Wenstrup JJ (2006) Roles of inhibition in complex auditory responses in the inferior colliculus: inhibited combination-sensitive neurons. *J Neurophysiol* 95:2179-2192.
- Neuweiler G (1990) Echoortende Fledermäuse - Jagdbiotope, Jagdstrategien und Anpassungen des Echohörens. *Biologie unserer Zeit* 20:169-176.
- Neuweiler G (2000) The biology of bats. Oxford: Oxford University Press.
- Neuweiler G (2003a) Vergleichende Tierphysiologie I - Neuro- und Sinnesphysiologie. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Neuweiler G (2003b) Evolutionary aspects of bat echolocation. *J Comp Physiol A* 189:245-256.

- Nowak R (1994) Walker's Bats of the World. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- O'Neill WE (1995) The bat auditory cortex. In: Hearing by bats (Popper A N, Fay R R, eds), S. 416-480. Heidelberg: Springer-Verlag.
- O'Neill WE, Suga N (1979) Target range-sensitive neurons in the auditory cortex of the mustache bat. *Science* 203:69-73.
- O'Neill WE, Suga N (1982) Encoding of target range and its representation in the auditory cortex of the mustached bat. *J Neurosci* 2:17-31.
- Ochse M (2004) Neuronale Kodierung von Tonhöhen und harmonischen Relationen im auditorischen Mittelhirn der Rennmaus (*Meriones unguiculatus*). Dissertation, Technische Universität Darmstadt.
- Ohlemiller KK, Kanwal JS, Suga N (1996) Facilitative responses to species-specific calls in cortical FM-FM neurons of the mustached bat. *Neuroreport* 7:1749-1755.
- Ostwald J (1984) Tonotopical organization and pure tone response characteristics of single units in the auditory cortex of the Greater Horseshoe Bat. *J Comp Physiol A* 55:821-834.
- Pienkowski M, Harrison RV (2005a) Tone frequency maps and receptive fields in the developing chinchilla auditory cortex. *J Neurophysiol* 93:454-466.
- Pienkowski M, Harrison RV (2005b) Tone responses in core versus belt auditory cortex in the developing chinchilla. *J Comp Neurol* 492:101-109.
- Pollak GD, Winer JA, W.E. ON (1995) Perspectives on the functional organization of the mammalian auditory system: why bats are good models. New York: Springer-Verlag.
- Ponton CW, Moore JK, Eggermont JJ (1996) Auditory brain stem response generation by parallel pathways: differential maturation of axonal conduction time and synaptic transmission. *Ear Hear* 17:402-410.
- Portfors CV (2005) Complex frequency tuning of neurons in the mouse inferior colliculus. In: Plasticity and signal representation in the auditory system (Merzenich MM, Syka J, eds), S. 53-57. New York: Springer-Verlag.
- Portfors CV, Wenstrup JJ (1999) Delay-tuned neurons in the inferior colliculus of the mustached bat: Implications for analyses of target distance. *J Neurophysiol* 82:1326-1338.
- Portfors CV, Wenstrup JJ (2002) Excitatory and facilitatory frequency response areas in the inferior colliculus of the mustached bat. *Hear Res* 168:131-138.
- Pujol R, Marty R (1970) Postnatal maturation in the cochlea of the cat. *J Comp Neurol* 139:115-118.

- Radtke-Schuller S (1997) Struktur und Verschaltung des Hörkortex der Hufeisennasenfledermaus *Rhinolophus rouxi*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Radtke-Schuller S, Schuller G (1995) Auditory cortex of the rufous horseshoe bat: 1. Physiological response properties to acoustic stimuli and vocalizations and the topographical distribution of neurons. *Eur J Neurosci* 7:570-591.
- Razak KA, Fuzessery ZM (2002) Functional organization of the pallid bat auditory cortex: emphasis on binaural organization. *J Neurophysiol* 87:72-86.
- Razak KA, Fuzessery ZM (2007) Development of functional organization of the pallid bat auditory cortex. *Hear Res* 228:69-81.
- Relkin EM, Saunders JC, Konkle DF (1979) The development of middle-ear admittance in the hamster. *J Acoust Soc Am* 66:133-139.
- Retzius G (1884) Das Gehörorgan der Reptilien, der Vögel und der Säugetiere. In: *Das Gehörorgan der Wirbeltiere II* (Retzius G, ed). Stockholm: Samson und Wallin.
- Richarz K, Limbrunner A (1999) *Fledermäuse-Fliegende Koblode der Nacht*. Stuttgart: Franckh-Kosmos Verlags-GmbH & Co.
- Riquimaroux H, Gaioni SJ, Suga N (1991) Cortical computational maps control auditory perception. *Science* 251:565-568.
- Roberto M (1978) Quantitative evaluation of postnatal bone growth in the auditory ossicles of the dog. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 87:370-379.
- Romand MR, Romand R (1990) Development of spiral ganglion cells in mammalian cochlea. *J Electron Microsc Tech* 15:144-154.
- Romand R (1983a) Development of auditory and vestibular systems. In: *Development of the cochlea* (Romand R, ed), S. 47-88. New York Academic Press.
- Romand R (1983b) Development in the frequency selectivity of auditory nerve fibers in the kitten. *Neurosci Lett* 35:271-276.
- Romand R (1984) Functional properties of auditory-nerve fibers during postnatal development in the kitten. *Exp Brain Res* 56:395-402.
- Romand R (1997) Modification of tonotopic representation in the auditory system during development. *Prog Neurobiol* 51:1-17.
- Romand R, Ehret G (1990) Development of tonotopy in the inferior colliculus. I. Electrophysiological mapping in house mice. *Brain Res Dev Brain Res* 54:221-234.
- Rubel EW (1978) Ontogeny of structure and function in the vertebrate auditory system. In: *Handbook of sensory physiology Vol. IX Development of sensory systems* (Jacobson M, ed), S. 135-237. Berlin: Springer-Verlag.

- Rubel EW, Ryals BM (1983) Development of the place principle: acoustic trauma. *Science* 219:512-514.
- Rubel EW, Lippe WR, Ryals BM (1984) Development of the place principle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93:609-615.
- Ruben RJ (1967) Development of the inner ear of the mouse: a radioautographic study of terminal mitoses. *Acta Otolaryngol* 220:1-44.
- Rübsamen R (1987) Ontogenesis of the echolocation system in the rufous horseshoe bat, *Rhinolophus rouxi* (audition and vocalization in early postnatal development). *J Comp Physiol A* 161:899-904.
- Rübsamen R (1992) Postnatal development of central auditory frequency maps. *J Comp Physiol A* 170:129-143.
- Rübsamen R, Schäfer M (1990) Ontogenesis of auditory fovea representation in the inferior colliculus of the Sri Lankan rufous horseshoe bat, *Rhinolophus rouxi*. *J Comp Physiol A* 167:757-769.
- Rübsamen R, Lippe W (1998) Functional development of the cochlea. In: *Handbook of auditory research: Development of the mammalian auditory system* (Rubel EW, Popper AN, Fay RR, eds). New York: Springer-Verlag.
- Rübsamen R, Neuweiler G, Sripathi K (1988) Comparative collicular tonotopy in two bat species adapted to movement detection, *Hipposideros speoris* and *Megaderma lyra*. *J Comp Physiol A* 163:271-285.
- Rübsamen R, Neuweiler G, Marimuthu G (1989) Ontogenesis of tonotopy in inferior colliculus of a hipposiderid bat reveals postnatal shift in frequency-place code. *J Comp Physiol A* 165:755-769.
- Ryan AF, Woolf NK (1988) Development of tonotopic representation in the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study. *Brain Res* 469:61-70.
- Sanchez JT, Gans D, Wenstrup JJ (2008) Glycinergic "inhibition" mediates selective excitatory responses to combinations of sounds. *J Neurosci* 28:80-90.
- Sanes DH, Constantine-Paton M (1985) The sharpening of frequency tuning curves requires patterned activity during development in the mouse, *Mus musculus*. *J Neurosci* 5:1152-1166.
- Sanes DH, Wooten GF (1987) Development of glycine receptor distribution in the lateral superior olive of the gerbil. *J Neurosci* 7:3803-3811.
- Sanes DH, Merickel M, Rubel EW (1989) Evidence for an alteration of the tonotopic map in the gerbil cochlea during development. *J Comp Neurol* 279:436-444.
- Schäfer M (1991) Funktionelle und strukturelle Untersuchungen zur ontogenetischen Differenzierung von Frequenzkarten bei Säugetieren mit unterschiedlich spezialisiertem Hörsystem. Dissertation, Ruhr-Universität Bochum.

- Schnitzler HU (1968) Die Ultraschallortungslaute der Hufeisen-Fledermäuse (Chiroptera, Rhinolophidae) in verschiedenen Orientierungssituationen. *J Comp Neurol* 201:25-49.
- Schuller G, Pollak GD (1979) Disproportionate frequency representation in the inferior colliculus of doppler-compensating Greater Horseshoe Bats. Evidence for an acoustic fovea. *J Comp Physiol A* 132:47-54.
- Schuller G, O'Neill WE, Radtke-Schuller S (1991) Facilitation and delay sensitivity of auditory cortex neurons in CF-FM bats, *Rhinolophus rouxi* and *Pteronotus p. parnellii*. *Eur J Neurosci* 3:1165-1181.
- Schwartzkopff J (1957) Die Grössenverhältnisse von Trommelfell Columella-Fussplatte und Schnecke bei Vögeln verschiedenen Gewichts. *Z Morph u Ökol Tiere* 45:365-378.
- Shannon-Hartman S, Wong D, Maekawa M (1992) Processing of pure-tone and FM stimuli in the auditory cortex of the FM bat, *Myotis lucifugus*. *Hear Res* 61:179-188.
- Silva TG (1979) *Los Murcielagos de Cuba*. La Habana, Cuba: Editorial Academia.
- Simmons JA (1971) The sonar receiver of the bat. *Ann N Y Acad Sci* 188:161-174.
- Simmons JA, Howell DJ, Suga N (1975) Information content of bat sonar echoes. *Am Sci* 63:204-215.
- Simmons N (2006) Digimorph. In:  
[http://digimorph.org/specimens/Carollia\\_perspicillata/head/](http://digimorph.org/specimens/Carollia_perspicillata/head/) [22.01.2006].
- Sivaramakrishnan S, Sterbing-D'Angelo SJ, Filipovic B, D'Angelo WR, Oliver DL, Kuwada S (2004) GABA(A) synapses shape neuronal responses to sound intensity in the inferior colliculus. *J Neurosci* 24:5031-5043.
- Stephens CB (1972) Development of the middle and inner ear in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). A detailed description to establish a norm for physiopathological study of congenital deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 296:1-51.
- Sterbing SJ (2002) Postnatal development of vocalizations and hearing in the phyllostomid bat, *Carollia perspicillata*. *J Mammal* 83:516-525.
- Sterbing SJ, Schmidt U, Rübsamen R (1994) The postnatal development of frequency-place code and tuning characteristics in the auditory midbrain of the phyllostomid bat, *Carollia perspicillata*. *Hear Res* 76:133-146.
- Suga N (1984) Neural mechanisms of complex-sound processing for echolocation. *Trends Neurosci* 7:20-27.
- Suga N (2008) Role of corticofugal feedback in hearing. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 194:169-183.

- Suga N, Jen PH (1976) Disproportionate tonotopic representation for processing CF-FM sonar signals in the mustache bat auditory cortex. *Science* 194:542-544.
- Suga N, Horikawa J (1986) Multiple time axes for representation of echo delays in the auditory cortex of the mustached bat. *J Neurophysiol* 55:776-805.
- Suga N, O'Neill WE, Kujirai K, Manabe T (1983) Specificity of combination-sensitive neurons for processing of complex biosonar signals in auditory cortex of the mustached bat. *J Neurophysiol* 49:1573-1626.
- Sullivan WE, 3rd (1982) Neural representation of target distance in auditory cortex of the echolocating bat *Myotis lucifugus*. *J Neurophysiol* 48:1011-1032.
- Taniguchi I, Niwa H, Wong D, Suga N (1986) Response properties of FM-FM combination-sensitive neurons in the auditory cortex of the mustached bat. *J Comp Physiol A* 159:331-337.
- Temchin AN, Rich NC, Ruggero MA (2008) Threshold tuning curves of chinchilla auditory-nerve fibers. I. Dependence on characteristic frequency and relation to the magnitudes of cochlear vibrations. *J Neurophysiol* 100:2889-2898.
- Thies W, Kalko EK, Schnitzler HU (1998) The roles of echolocation and olfaction in two neotropical fruit-eating bats, *Carollia perspicillata* and *C. castanea*, feeding on *Piper*. *Behav Ecol Sociobiol* 42:397-409.
- Thomas JP, Walsh EJ (1990) Postnatal development of the middle ear: areal ratios in kittens. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:427-435.
- Ulanovsky N, Moss CF (2008) What the bat's voice tells the bat's brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:8491-8498.
- Vater M (1988) Cochlear physiology and anatomy in bat. In: *Animal sonar* (Nachtigall PE, Moore PWB, eds), S. 225-241. London: Plenum Press, New York.
- Vater M (2004) Cochlear anatomy related to bat echolocation. In: *Echolocation in bats and dolphins* (Thomas J, Moss C, Vater M, eds), S. 99-103. Chicago: University of Chicago Press.
- Vater M, Rübsamen R (1989) Postnatal development of the cochlea in horseshoe bats. In: *Cochlear mechanisms* (Wilson JP, Kemp DT, eds). New York: Plenum.
- Vater M, Lenoir M, Pujol R (1997) Development of the organ of corti in horseshoe bats: scanning and transmission electron microscopy. *J Comp Neurol* 377:520-534.
- Vater M, Kössl M, Foeller E, Coro F, Mora E, Russell IJ (2003) Development of echolocation calls in the mustached bat, *Pteronotus parnellii*. *J Neurophysiol* 90:2274-2290.
- Vater M, Foeller E, Mora E, Coro F, Russell IJ, Kössl M (2010) Postnatal maturation of primary auditory cortex in the mustached bat, *Pteronotus parnellii*. *J Neurophysiol* 0:00517.02009v00511.

- Walsh EJ, McGee J (1987) Postnatal development of auditory nerve and cochlear nucleus neuronal responses in kittens. *Hear Res* 28:97-116.
- Wang J, McFadden SL, Caspary D, Salvi R (2002) Gamma-aminobutyric acid circuits shape response properties of auditory cortex neurons. *Brain Res* 944:219-231.
- Wang X (2004) The unexpected consequences of a noisy environment. *Trends Neurosci* 27:364-366.
- Wang X (2007) Neural coding strategies in auditory cortex. *Hear Res* 229:81-93.
- Webster RA (2001) *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- Whitaker JO, Findley JS (1980) Foods eaten by some bats from Costa Rica and Panama. *J Mammal* 61:540-544.
- Willig MR, Camilo GR, Noble SJ (1993) Dietary overlap in frugivorous and insectivorous bats from edaphic cerrado habitats of Brazil. *J Mammal* 74:117-128.
- Wong D, Shannon SL (1988) Functional zones in the auditory cortex of the echolocating bat, *Myotis lucifugus*. *Brain Res* 453:349-352.
- Wong D, Chen K (2004) Relationship between frequency and delay tuning in the FM bat *Myotis lucifugus*. In: *Echolocation in bats and dolphins* (Thomas J, Moss C, Vater M, eds), S. 222-226. Chicago: University of Chicago Press.
- Xiao Z, Suga N (2004) Reorganization of the auditory cortex specialized for echo-delay processing in the mustached bat. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1769-1774.
- Yan J, Suga N (1996) The midbrain creates and the thalamus sharpens echo-delay tuning for the cortical representation of target-distance information in the mustached bat. *Hearing Res* 93:102-110.
- Yancey C, Dallos P (1985) Ontogenic changes in cochlear characteristic frequency at a basal turn location as reflected in the summing potential. *Hear Res* 18:189-195.
- Zhang LI, Bao S, Merzenich MM (2001) Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 4:1123-1130.
- Zhang LI, Bao S, Merzenich MM (2002) Disruption of primary auditory cortex by synchronous auditory inputs during a critical period. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2309-2314.
- Zhang Y, Suga N, Yan J (1997) Corticofugal modulation of frequency processing in bat auditory system. *Nature* 387:900-903.

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Manfred Kössl für die Überlassung des Themas und für die fortwährende Unterstützung während der gesamten Arbeit. Seine „Tür“ stand immer für mich offen und er war stets bereit, mir bei technischen Problemen direkt zu helfen und offene Fragen zu diskutieren. Besonders wertvoll war dabei seine immerwährende Geduld und Zeit, insbesondere während der Publikation. Ihm habe ich zu verdanken, dass ich mich im Kreise der Fledermausforschung heimisch fühlte, nicht zuletzt, da er mich an anderen Fledermausprojekten aktiv mitwirken ließ.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Privatdozent Dr. Bernhard Gaese. Auch er nahm sich immer Zeit, offene Fragen zu diskutieren und mir vor allem auf dem Gebiet der Statistik Hilfestellung zu leisten. Zudem hatte er, gerade in schwierigen Phasen, stets ein aufmunterndes Wort parat.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. Karl-Heinz Esser für hilfreiche Diskussionen und die gute Zusammenarbeit während der Entstehung der Publikation.

Besonders möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik für die tolle Unterstützung und gute Arbeitsatmosphäre bedanken. Mein Dank gilt besonders meinen Kollegen Anna, Doreen, Manu, Melanie, Peter, Steffie und Wolfger. Mit ihnen führte ich sowohl erfrischende persönliche Gespräche als auch fachliche Diskussionen, die zur Motivation und zur Weiterentwicklung des Projekts aktiv beitrugen. Außerdem möchte ich herzlichst Edeltraud Thielen und Nils-Jörn Rehbach danken, die sich immerwährend um die Versorgung der Fledermäuse kümmerten und mich besonders bei der Verwirklichung der Entwicklungsstudie rege unterstützt haben.

Tiefste Dankbarkeit empfinde ich meinen Eltern gegenüber, die den Grundstein für mein Studium und für meine Promotion gelegt haben. Mit ihrer unermüdlichen Geduld und aufmunternden Worte haben sie einen großen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zudem möchte ich mich bei meinen Geschwistern und Freunden bedanken. Ihr habt mich während der vergangenen dreieinhalb Jahre daran erinnert, dass es neben der Arbeit auch noch andere Dinge im Leben gibt und mir dennoch immer vollstes Verständnis entgegengebracht, auch wenn meine freie Zeit knapp bemessen war.

Des Weiteren gilt besonderer Dank Heiner, Katrin, Michael, Sylvia und Ursel für die Durchsicht des Manuskripts. Mein Dank gilt auch Cornelius Abel der den Grundstock für mein Programm zur Analyse der Daten gelegt hat. An dieser Stelle möchte ich Michael Schmidt dafür danken, dass er mich vom größtenteils manuellen Auswertemodus

befreit hat, mir die „fabelhafte Welt in Matlab“ zeigte und mir hierbei immer direkt Hilfestellung leistete.

Zuletzt, aber umso mehr danke ich Henrik für seine tatkräftige Unterstützung, sein Zuhören, sein Verständnis, seine positiven Worte, maßlose Geduld und noch so vieles mehr!

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Cornelia Hagemann  
Adresse: Oberlindau 85, 60323 Frankfurt am Main  
Geburtsdatum: 08.05.1980  
Geburtsort: Memmingen

## Schule und Studium

1991-1997 Bernhard-Strigel-Gymnasium  
1997-1999 Marianum-Buxheim  
Juli 1999 Abitur  
1999-2005 Biologie-Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
2005-2006 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Thema: „Postnatale Entwicklung des auditorischen Kortex bei der Fledermaus *Carollia perspicillata*“  
2006 Abschluss: Diplom Biologie  
2006-2010 Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Thema: „Zeitverarbeitung und postnatale Entwicklung im auditorischen Kortex bei der Fledermaus *Carollia perspicillata*“

## **Mitgliedschaften**

seit 2006	Mitglied der deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft
seit 2006	Mitglied im Interdisziplinärer Zentrum für Neurowissenschaften Frankfurt (IZNF)
seit 2008	Mitglied des Mentoring-Programms für Naturwissenschaftlerinnen SciMento-hessenweit
seit 2009	Mitglied des Naturschutzbund Deutschland e.V.
seit 2009	Mitglied der Senckenbergische Naturforschende Gesellschaft

## **Praktika und Berufserfahrung**

1999-2000	Studentische Aushilfskraft bei der R-Biopharm GmbH, Darmstadt
2001-2006	Nebentätigkeit als Teamassistentin in der Investmentbank der UBS Deutschland AG, Frankfurt am Main
2006	Neurobiologischer Forschungsaufenthalt, Rockefeller University/Laboratory of Sensory Neuroscience, New York, USA
2007	Neurobiologischer Forschungsaufenthalt, Universidad de La Habana, Kuba
seit 2006	Wissenschaftliche Angestellte in der Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

## Publikationen

**Hagemann C**, Esser KH, Kössl M (2009) Chronotopic organization in the auditory cortex of the FM bat *Carollia perspicillata*. Assoc Res Otolaryngol Abs 145:392.

Kössl M, **Hagemann C**, Foeller E, Mora E, Macias S, Vater M (2009) Cortical delay-tuning in young mustached bats. Assoc Res Otolaryngol Abs 296:658.

**Hagemann C**, Esser KH, Kössl M (2009) Delay-sensitive neurons in the auditory cortex of the Phyllostomid bat, *Carollia perspicillata*. 8th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society T18-1A.

Müller B, Glösmann M, Peichl L, Knop GC, **Hagemann C**, Ammermüller, J (2009) Bat Eyes Have Ultraviolet-Sensitive Cone Photoreceptors. PLoS ONE 4:e6390.

**Hagemann C**, Esser KH, Kössl M (2010) A chronotopically organized target-distance map in the auditory cortex of the Short-tailed Fruit Bat. J Neurophysiol 103:322-333.

**Hagemann C**, Vater M, Kössl M Comparison of properties of cortical echo delay-tuning in the short-tailed fruit bat and the mustached bat. J Comp Physiol A (eingereicht).

# **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Frankfurt, den 18.03.2010