

# Kemirgenlerin Primer Somatoduyusal Korteksinde Özel Bir Yapı: Barrel Korteks Gelişimi, Anatomik ve Fonksiyonel Organizasyonu

A SPESIFIC STRUCTURE IN THE PRIMARY SOMATOSENSORY CORTEX OF RODENTS: DEVELOPMENT, ANATOMICAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE BARREL CORTEX

 Şüheda ÖZKAN<sup>1</sup>,  Pınar ÖZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

Bu derlemenin amacı, kemirgenlerde bıyıklara ait barrel korteks yapısının gelişimi, anatomisi ve fonksiyonel organizasyonuna ait genel bir çerçeve sunmaktır. Duyu sistemleri, doğumdan sonraki ilk aylarda hızlı bir şekilde gelişerek beynin davranışsal bir tepki seçmek için yorumlaması gereken dış çevre hakkında ham bilgi sağlamaktadır. Tüm duyarların arasında özellikle sosyal davranış ve mekânsal öğrenmede önemli olan taktil uyarılar deri üzerinde bulunan farklı somatoduyusal reseptörlerin aktive edilmesi ile etkilerini göstermektedir. Kemirgenlerin burunlarının her iki yanında 5 sıra halinde dizilmiş bıyıklardan elde edilen taktil duyuşal sinyaller; nesnelere ve çevreye ait "ne" ve "nerede" bilgilerinin elde edilmesi için kortekste nöral temsiller oluşturmaktadır. Bu duyu sisteminin en çarpıcı alanı, her bir bıyık için 4. katmanda ayrı ve iyi tanımlanmış bir yapı ile temsil edilen primer somatoduyusal "barrel" kortekstir. Her bir bıyık hareketi, kıl folikülünü inerve eden mekanik kapılı iyon kanallarını açarak depolarizasyona neden olmaktadır. Ortaya çıkan depolarizasyon, trigeminal sinirin infraorbital dalının duyu nöronlarında aksiyon potansiyelini tetikleyerek beyin sapında yer alan ilk sinapsta glutamat salınımını uyarır. Beyin sapı nöronları, talamusa duyuşal bilgi gönderir; burada ikinci bir glutamaterjik sinaps, birincil somatoduyusal barrel korteksine yansıyan talamokortikal nöronları uyararak bu somatotopik haritanın temelini oluşturan katman 4'e iletim gerçekleşir. Woolsey ve Loos tarafından ilk tanımlanmasından bu yana geçen yarım yüzyıldır, kemirgenlerin primer somatoduyusal korteksinde bıyıklara özgü net topografik organizasyonu sunan barrel korteks sistemi, duyuşal işleme, deneyime bağlı plastisite ve davranış arasındaki ilişkiyi incelemek için sıklıkla tercih edilen bir model sistem haline gelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** somatoduyusal korteks, barrel korteks, taktil, bıyık

## Şüheda ÖZKAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye/İnciraltı-İzmir/TÜRKİYE

E-posta: [sozkan@bezmialem.edu.tr](mailto:sozkan@bezmialem.edu.tr)

 [orcid.org/0000-0002-5904-5946](https://orcid.org/0000-0002-5904-5946)

**ABSTRACT**

The aim of this review is to present an overview on the development, anatomy and functional organization of the barrel cortex structure related with whiskers in rodents. Sensory systems develop rapidly in the first months after birth, providing raw information about the external environment that the brain must interpret to select a behavioral response. Whiskers are arranged in a grid made up of 5 rows on each side of a rat's snout, collect tactile sensory signals to generate neural representation in the cortex to get "what" and "where" information about objects and the environment. The most prominent area of this sensory system is the primary somatosensory "barrel" cortex, represented by a separate and well-defined structure in layer 4 for each whisker. Each whisker deflection gives rise to depolarization by opening mechanically gated ion channels that innervate the hair follicle. Depolarization triggers an action potential in sensory neurons of the infraorbital branch of the trigeminal nerve, stimulating the release of glutamate at the first synapse in the brainstem. Brainstem neurons send sensory information to the thalamus, where a second glutamatergic synapse stimulates thalamocortical neurons projected to the primary somatosensory barrel cortex, and transmission to layer 4, which forms the basis of this somatotopic map. Half a century after its first description by Woolsey and Loos the whisker-to-barrel cortex system with its unique and clear topographic organization in the primary somatosensory cortex of rodents has become a frequently preferred model system to study the relationship between sensory processing, experience-dependent plasticity and behavior.

**Keywords:** somatosensory cortex, barrel cortex, tactile, whisker

Sinirbilim literatürü, neokorteksin fiziksel özellikleri dünyada var olan gerçek nesnelere ait algıları nasıl dönüştürdüğünü anlamak için duyuşal işlemeyi ve ilişkili yapıları araştırmanın önemine vurgu yapmaktadır. Duyusal işlemeyi anlamak, davranışın altında yatan nöral mekanizmaları açığa çıkarmak adına bir temel oluşturmaktadır. Beyindeki nöral ağlar durağan yapılar değildir, hücreler arası bağlantılar öğrenme ve sürekli değişen bir çevreye adaptasyon için dinamik hücreşel ve moleküler değişimlere uğrarlar (1). Plastisite doğum sonrası gelişimin temelini oluşturur ve bu gelişimsel süreçlerde yeterli ve sürekli duyuşal girdiler kritik rol oynar. Uygun duyuşal geri bildirimlerin yardımıyla yürütölen bu değişikliklerin araştırılması için, kemirgenlerin primer somatoduyusal korteksinde (S1), bıyıkların topografik olarak temsiliyle ilgili özel bir yapı olan barrel korteks (BK) eşşiz bir sistem sunmaktadır (2, 3).

Tüm canlılar, davranışını yönlendirmeye yardımcı olabilecek (yiyecek bulma, üreme için eş seçimi veya

tehlikeli koşullarla dolu bir çevrede gezinmek vb.) her türlü içşel ve dışşal uyarınları çözmek için yaşadıkları ortama göre özelleşmiş ve şaşirtıcı derecede güçlenmiş duyuşal algı kapasiteleri geliştirmiştir (4). İnsanlar ve yumurtlayan memeliler haricindeki tüm memelilerde, yakın çevrenin uzamsal temsilleri ve nesnelere özellikleri hakkında önemli taktik bilgiler sağlayan bıyıklar (büyük sinüs tüyleri) bulunmaktadır. Yaşadıkları çevreye uyum bakımından başarılı bir memeli takımı olan kemirgenler, çevrelerindeki nesnelere hızla bulabilecekleri ve ayırt edebilecekleri aktif taktik algılamanın bir örneğı olan oldukça hareketli bıyıklara sahiptir (5, 6). Doğada daha çok yeraltı tünellerinde yaşayan ve besin arama davranışını gerçekleştiren noktürnal özellikteki kemirgenler, görme yeteneklerinin zayıf olması sebebiyle çevrelerini keşfetmek için koku alma duyuşlarıyla birlikte, bıyık aracılı duyuşal sistemlerine güvenirlir (7). Bıyık dokunuşu, kemirgenlerin yakın çevreden bilgi topladığı duyuşal ana kanalı temsil etmektedir. Burnun her iki yanında 5 sıra halinde dizilmiş bu bıyıklar, nesnelere doku analizinin yapılması ve

konumunun algılanması ile yer yön tayini için aktif dokunma ve örüntü tanıma gibi çeşitli görevleri gerçekleştirmesini sağlayan karmaşık bir "duyu-motor sisteminin" parçası olarak işlev görmektedir (8).

Korteksin parietal lobunda bulunan S1, tüm vücuttan ve çevreden gelen duyuusal bilgileri alan ilk kortikal bölge olması bakımından önemli bir yapıdır, vücudun birincil taktıl temsilini içermektedir. Yetişkin kemirgenlerde S1, en büyük duyuusal alandır ve arka bacak ile gövde temsili en medyal bölgelerde, burun ile bıyığa ait temsiller en lateral bölümlerde olacak şekilde somatotopik olarak organize edilmiştir (9). Kemirgenlerde, bıyıklar aracılığıyla iletilen taktıl bilgiler, beyinde bıyık hücrelerinin duyuunu taşıyan talamo-kortikal aksonların (TKA), S1'in dördüncü katmanında (L4) dikkat çeken yapılanmasının fıçı görüntüsü vermesi nedeniyle "barrel korteks" adı verilen alanda işlenmektedir (10).

Literatürde erken dönemde yapılan hücresel düzeydeki çalışmalar, kemirgenlerin parietal korteksindeki L4'te gözlenen nöron kümelerini ortaya çıkartmış fakat bu anatomik organizasyonun işlevsel rolü anlaşılamayarak yanlış bir şekilde işitsel kortekse atfedilmiştir. Bıyıklardan gelen duyuusal çıktılar ile talamus ve korteksin fonksiyonel iletişim yollarının araştırılmasında önemli bir yapı olan BK ilk olarak 1970 yılında farelerde yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır. Üç boyutlu bir yapıya sahip olan barrel alanlarının düzeni ile burun bölgesindeki büyük bıyıkların düzeni arasında göze çarpan, bire bir somatotopik harita, histolojik boyamalarla gösterilmiş olup o zamandan bugüne deney hayvanlarında sıklıkla tercih edilen bir model sistem haline gelmiştir (11).

Bu derleme kapsamında, kemirgenlerin çevreyle etkileşim sağlamasında taktıl bir organ olan bıyıklarla ilişkili primer somatoduyusal korteksin barrel korteks (S1BK) yapısının gelişimi, anatomik ve fonksiyonel organizasyonu incelenecektir. Bu özel yapının gelişimi ve nöral devrelerinin anlaşılması, duyu-motor sistemlerin işleyişi ile aktiviteye ve deneyime bağlı plastisite mekanizmalarının araştırılmasında dikkat çeken bir sistem olması bakımından oldukça önemlidir. Bu derlemenin amacını oluşturan ana konulara geçmeden önce literatürde neden "barrel" teriminin kullanıldığını kısaca açıklamanın

bahsedilen yapıyı kavramak adına faydalı olacağına inanmaktayız.

### **Neden Barrel (Fıçı) Terimini Kullanıyoruz?**

Kemirgenlerin BK'indeki topografik olarak organize edilmiş haritalar, hem gelişme dönemi hem de yetişkinlikte, son yıllarda nöral ağların ve plastisite mekanizmalarının incelenmesinde son Hendrik Van der Loos'un süpervizörlüğünde çalışma yapan bir tıp öğrencisi olan Thomas Woolsey tarafından (12), hücresel olarak az yoğunlukta bir bölge (hollow) etrafında L4 nöron kümelerini içeren sütun benzeri yapıların gözlenmesiyle tanımlanmıştır. Başka araştırmacılar da Woolsey'nin gözlediği ancak tam olarak işlevlerinin keşfedilmediği S1'de bulunan bu yapıya dikkat çekerek "bulut", "derin lekeli noktalar" ve "glomerulus" gibi isimlerle adlandırmışlardır. Ancak önceki terminolojilerin bu özel alanların 3 boyutlu yapısı hakkında tam karşılığını veren bir ifade sunmaması ve "glomerulus" teriminin merkezi sinir sisteminin diğer alanlarında (serebellum ve olfaktor bulbus) ve böbrekte bulunan yapılar için de kullanılmasının karışıklık yaratabileceği endişesi nedeniyle barrel terimi literatüre kazandırılmıştır (11).

BK ile ilişkili çalışmalar ülkemizde nispeten sınırlıdır. Bu çalışmalarda barrel terimi çoğunlukla "fıçı" olarak ve bazı çalışmalarda da daha az sıklıkla "namlu" ya da "varil" olarak adlandırılmıştır (13, 14). Literatürle uyumlu olması bakımından bu derleme kapsamında barrel teriminin korunması tercih edilmiştir.

### **Barrel Korteks Gelişimi**

Beyin gelişimi, çevreden alınan çeşitli uyarılardan etkilenmektedir. Gelişimin erken döneminde fiziksel çevrenin temsillerini oluşturmak ve uygun adaptif davranışı ortaya koymak için duyuusal girdiler yoluyla gerçekleştirilen etkileşimler, yaşamın ilerleyen dönemlerine de yansıyan öneme sahip olup sağlıklı bir gelişimin anahtarıdır (15). Sinaptik bağlantılar arasındaki rekabet, nöro gelişimde rol oynayan moleküler sinyaller, eksitasyon ve inhibisyon arasındaki denge ile hücre dışındaki ortamla olan etkileşimlerin tümü, duyuusal sistemlerin gelişimi sırasında beyin nöral bağlantılarının kurulmasında rol oynar (16). Hubel ve Wiesel'in (17) klasik görsel yoksunluk çalışmalarından bu yana, yaşamın erken

dönemlerinde bir gözün kapatılmasının, yoksun göz yoluyla geri dönüşü olmayan görme keskinliği kaybına yol açtığı iyi bilinmektedir (18, 19). Gelişimin erken döneminde görsel sistem üzerine yapılan bu çalışmalardan yola çıkılarak, kemirgenlerde özel bir duyuşal sistem olan barrel korteks için de, deneyime bağılı plastisite ve duyuşal yoksunluk arasındaki ilişkiyi inceleyen morfolojik, fizyolojik ve davranışsal deneyler neticesinde, gelişimsel süreçlerdeki kritik önemi ortaya konulmuştur (20-23).

Memelilerde dokunma duyuşu çok erken gelişerek emme, hareket etme, nesnelere kavrama, dokuları ayırt etme gibi işlevlerde ve nihayetinde sosyal davranışlarda ve bilişte önemli bir rol oynamaktadır (24). Kemirgenlerde doğumdan itibaren çıplak gözle görülebilen bıyıklar en gelişmiş dokunsal organlardan biridir ve yeni doğan gelişimi sırasında dış çevre ile önemli bir iletişim aracı olarak hizmet eder. Fareler ve sıçanlar doğum sonrası ikinci haftaya kadar aktif bıyık hareketi olarak adlandırılan yaklaşık 8 Hz'lik bir ortalama frekansta tekrarlayan "çırpma (whisking)" davranışına başlamazlar, ancak yavruların kafeste birlikte uyuması, emme davranışları ve hareket etmeleri bıyık foliküllerinin uyarılması için yeterlidir (25, 26). Sullivan ve arkadaşlarının (27), neonatal dönemde bıyıkların fonksiyonel önemini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada doğumdan sonraki (P) 3-5 günleri arasında bıyık kesimi uygulanan yavrularda, emme davranışı için gerekli olan meme ucuyla bağlanmayı ve bıyıkları kesilmeyen yavrulara göre kafeste bir araya toplanma davranışlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Davranışsal çalışmaların yanı sıra barrel korteks gelişiminin anatomik olarak da incelendiği çalışmalarda, bıyığa özgü somatotopik haritaların oluşması için doğum sonrası erken dönemde bıyık foliküllerinden kaynaklanan uyarılmanın varlığına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (28, 29). Kemirgenlerde yapılan pek çok çalışma, barrel kortekste anatomik ve fizyolojik değişiklikler için P5. günde sona eren "kritik" veya "hassas" dönem olarak adlandırılan aşamaya özel bir sürecin varlığını ortaya koymuş ve bu süreden sonra, duyuşal olarak verilen hasarın anatomik yapılar üzerinde etkisiz olduğunu göstermiştir (30-32).

Bıyık sistemine bağılı haritayı içeren ve genetik programlama sonucu oluşan barrel korteks, deneyim ve

aktiviteye bağılı olarak gelişmektedir (33). Barrel kortekse periferden alınan duyuşal bilgiyi iletmede ilk basamak olan trigeminal ganglion (TG) nöral krestten kaynaklanan birincil duyuşal nöronlar tarafından oluşturulmaktadır. Fare embriyosu (embriyonik gün (E) 9-13) incelendiğinde, göç eden nöral krest hücrelerinin bir alt popülasyonunun, nöral tüpün kenarları boyunca duyuşal ganglionlarda bir araya geldiği gözlenmiştir (34). Nörogenез ve duyuşal nöron tiplerine farklılaşma, nörotrofik ve moleküler sinyalleme uzamsal-zamansal düzenlenmesine bağılıdır. Bu moleküler sinyallerin düzenlenmesi, yeni doğan TG aksonlarını hem periferik hem de merkezi hedeflere doğru iletmede uyum içinde hareket eder (35). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve periferik trigeminal hedeflerde eksprese edilen kemik morfogenetik protein 4 (BMP4), Smad ailesi transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu yoluyla embriyonik TG'nin dorsoventral eksenini boyunca farklı gen ekspresyonunu geriye dönük olarak kontrol etmektedir (30).

Korteks ve talamus arasındaki karşılıklı innervasyonun gelişimi, kemirgenlerde yaklaşık olarak E13-E18 civarında meydana gelmektedir. Bu süre boyunca, talamo-kortikal-aksonlar (TKA) kortekse doğru dolaylı bir yol izler ve uygun kortikal innervasyonu sağlamak için doğru zamanda ve yerde ifade edilmesi gereken moleküller aracılığıyla gezinirler (36). Daha önce belirtildiği gibi, kortikal haritaların düzenlenmesi başlangıçta içsel faktörler ve programlanmış nöro-gelişimsel süreçler tarafından kontrol edilir (37). Bu faktörler yalnızca duyuşal haritaların konumlandırılmasını etkilemekle kalmaz aynı zamanda TKA'ları nihai hedeflerine doğru yönlendirmek için de önemlidir. Örneğin, önemli bir ön telensefalik morfojen olan fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF8), farklı kortikal alanları belirleyen erken bir gelişimsel kaskadı düzenlemektedir (38). Gelişimin erken dönemlerinde moleküler sinyallere ek olarak, asenkronize nöral aktivite paternleri ve nihayetinde deneyime bağılı modifikasyonlarda duyuşal kortikal haritaların oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu nöral aktivite, aksonal navigasyon ve topografik haritaların geliştirilmesi gibi temel özellikleri düzenler. Kemirgenlerde, NMDAR1, AC1 ve mGluR5 gibi moleküllerin nakavt edildiği edilerek yürütüldüğü çalışmalarda, nöral yeniden organizasyonun bozulmasıyla

barrel sütunu oluşumunda meydana gelen anomaliler (daha küçük ve belirsiz alanlar) bildirilmiştir. Dolayısıyla, duyuşal çevrenin çeşitli manipülasyonları yalnızca duyuşal kortikal alanın boyutunda değil, aynı zamanda kortikal nöron sitomimarisinde ve TK projeksiyonlarda da plastik değişikliklere neden olmaktadır (39-41).

Subkortikal yapılardaki bıyıktan barrel kortekse iletimi sağlayan trigeminal yola özgü nöral paternler, talamusun ventral posteromedial (VPM) çekirdeğinde "barreloidler" ve beyin sapında "barreletler" olarak adlandırılmaktadır (42). Patern oluşumu, doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca periferden beyin sapına, talamusa ve son olarak neokortekse kadar ardışık bir sıra izlemektedir (43). Beyin sapındaki bıyığa özgü patern, sıçanlarda E19-E20 ve farelerde P0 ile ortaya çıkar (44, 45). Afferent paternleri takip eden barreloidler ise P3 civarında belirgindir. Bu nöral modüllerin dağılımı, burundaki bıyıklar ile benzerlik göstermekte olup en iyi uzamsal düzenlenmesi P5-P7 civarında, L4 boyunca alınan yatay kesitlerde görülmektedir (46). Barrel haritası oluşumunda önemli bir rolü olan aktivite aracılı sinyal yolu, serotonin (5HT) sinyalini içermektedir. Kemirgenlerde, kortekste rafe çekirdeği akson terminallerinden salınan 5HT, doğum sonrası ilk haftanın sonuna kadar bu terminallerde geçici olarak eksprese edilen 5HT taşıyıcıları (5HTT) aracılığıyla TKA'lar tarafından alınır (47). Doğum sonrası sıçanlarda yapılan ilk farmakolojik blokaj deneylerinde, seçici bir 5-HT benzeri nörotoksin olan p-kloroamfetamin kullanılmış ve barrel sütunlarının oluşumunda bir gecikme olduğu görülmüştür (48).

Kemirgenlerin BK'nde yapılan çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma, nöral ağların aktiviteye ve deneyime bağlı plastisitesinin yaşamın ilk iki haftasında daha belirgin olduğunu göstermiştir (28, 49, 50). Memelilerde, merkezi sinir sistemi (MSS) anatomisinin doğumda hazır olmasının yanı sıra nöral devreler hala büyük ölçüde olgunlaşmamıştır. Yaşamın ilk günlerinde uygun duyuşal deneyimin olmaması, subkortikal ve kortikal seviyelerde nöral ağların olgunlaşmasını olumsuz yönde etkilemektedir (51). Bıyıkları MSS içerisinde temsil eden nöron modülleri olan barrel sütunları, S1'in L4 seviyesinde hücrelerden seyrek bir alanla ayrılmış hücreden zengin duvarlar olarak kolayca tanımlanabilir (52). Her bir bıyığa

özgü sütunları oluşturan nörogenez P0'a kadar büyük ölçüde tamamlanmış olsa da, nöral göç sürecinin doğum sonrası ilk haftaya doğru ilerleyerek P5-P6'nun sonlarında nöronların L2/3'e göç ettiği bildirilmektedir. Doğum sonrası ilk iki hafta boyunca, tabakaya özgü TK bağlantılar oluşturulur ve buradaki sinapslar, uzun süreli güçlenme ve depresyon dahil olmak üzere bir dizi aktiviteye bağlı değişiklikten geçer. Bu süre boyunca, kortikal nöronlar, sinaps elenmesi ve aksonal budama ile doğum sonrası üçüncü haftada, bir sinaptogenez süreci gerçekleştirirler (44, 53).

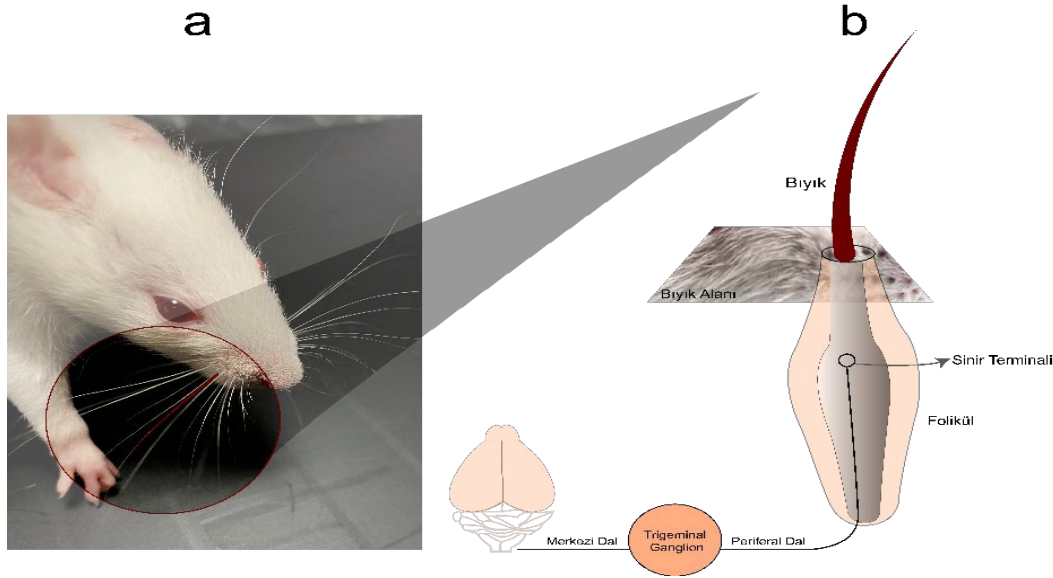
Genel olarak doğum sonrası erken dönemde L4, duyuşal deneyime en duyarlı alandır ve TK sinapslar plastisite için baskın bölgelerdir. Doğum sonrası ikinci hafta sonrasında, barrel korteksin L2/3 nöronların alıcı alanları duyuşal deneyimdeki değişikliklere L4'e göre daha duyarlı hale gelmektedir. Bu gelişimsel süreç, beynin olgunlaştıkça ve deneyim repertuarı geliştikçe, plastisitenin birincil bölgelerinin talamokortikalden intrakortikal sinaptik ağa geçtiğini düşündürür (54, 55). Doğum sonrası ikinci ve üçüncü hafta boyunca sinaptik aktivite yaklaşık 10 kat artarak neredeyse olgun seviyeye ulaşır. Sinaptik bağlantıların fonksiyonel olgunlaşması, sinaptik uçlardaki vezikül sayısındaki artış ile vezikül-vezikül mesafesindeki azalma gibi mikroanatomik değişikliklerle örtüşmektedir. Doğum sonrası dördüncü haftanın sonunda, gelişimsel sinaptogenezin yerini, bağlantı haritalarını güçlendiren sinaps üretimi ve budanması arasındaki sabit bir denge alır (56).

Barrel korteks gelişimi aşamaya özeldir ve hem moleküler hem de gelişimsel süreçlerle sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Sağlıklı bir şekilde işleyen anatomik ve fizyolojik gelişimin kaçınılmaz bir şekilde yetişkinlik dönemine de yansıyan olumlu etkileri olacaktır. Dahası barrel korteksin diğer kortikal alanlar ile olan etkileşimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Barrel korteksinin kortiko-kortikal ve uzun mesafeli bağlantıları çoğunlukla yetişkin kemirgenlerde incelenmiş olup gelişimin erken döneminde yapılan görüntüleme ve işaretleme çalışmaları ile analiz edilmesine ihtiyaç vardır (57).

### Barrel Korteks Anatomisi

Kemirgenlerin bıyıkları, burnun her iki tarafında ızgara şeklinde bir düzen sergilemektedir. Teknik olarak, bıyıklar sadece insan saçı gibi ölü keratin hücrelerinden oluşmuş kıllardır. Bıyıkları, insan parmak uçları kadar hassas bir dedektör yapan şey ise bağlı oldukları anatomik yapıdır. Bıyığı cilde sabitleyen yapıya folikül adı verilir. Foliküller içerdikleri duyu reseptörler ve çizgili kas yapısı aracılığı ile bıyığa dokunsal hassasiyet ve hareket kazandırır (33, 58). Mekanik iletimin aksiyon potansiyeline dönüştürülmesinde rol alan bıyıklar, dokunma sinyalinin

foliküler reseptörlere aktarılmasına aracılık eder (Şekil 1. a-b.). TG'nin miyelinli ve miyelinsiz nöronlarının distal aksonları tarafından innerve edilen foliküller; Merkel hücre-nörit kompleksleri, lanceolate reseptörleri, Ruffini cisimcikleri ve serbest sinir uçları olmak üzere çeşitli tiplerde, morfolojilerde ve dağılımlardadır. Bu foliküler reseptörler, bıyıklar aracılığıyla alınan taktıl bilgiyi, BK'ı oluşturan ve yaklaşık 4.000 kadar nöron yoğunluğunda bir araya gelen barrel yapılarına iletir (59, 60).



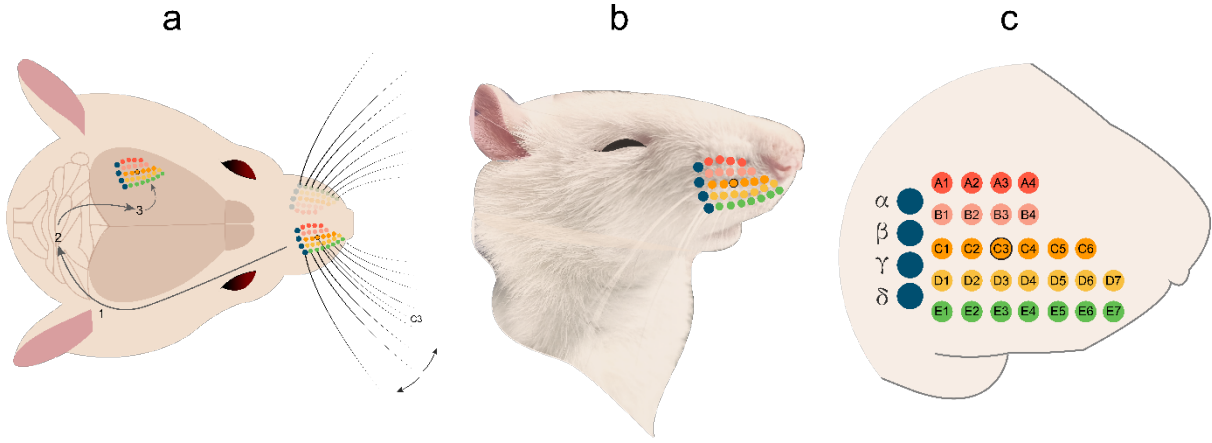
**Şekil 1. a-b.** Bir sıçan veya farenin bıyık folikülünün şematik gösterimi. Farelerin ve sıçanların burunlarındaki bıyıklar, çevreyle ilgili taktıl bilgi elde etmek için oldukça hassas dedektörler olarak görev yaparlar (a). Afferent duyu lifleri, trigeminal sinirin infra-orbital dalında, beyin sapının hemen dışında yer alan trigeminal ganglionda bulunan hücre gövdelerine doğru birlikte hareket eder. Ganglion hücresinin merkezi dalı, bıyıkla ilişkili bilgiyi kortekse iletir. Her bir folikül, trigeminal ganglion nöronlarının 150-200 kadar miyelinli ve miyelinsiz distal aksonları tarafından innerve edilir (b). (Görsel tasarımı Şüheda Özkan ve Ece Çetin'e aittir)

BK içerisinde yer alan her birim, kabaca bir daire veya bir elipsoid şeklinde olan yoğun bir hücre gövdesi halkası bulundurulur. Bu halka, barrel yapısını temsil eder ve septum adı verilen ince bir bölme ile hücreler arası bölünür. Her barrel sütun, duyu girdisinin çoğunu her bir bıyıkla ilişkili nöral devreleri anatomik olarak tanımlayan 1 ana bıyıktan almaktadır (11). Aktif bıyık hareketi ile

keşfetme davranışı ve taktıl uyarı "burun yastığı" adı verilen ve fasyal sinirin dalı tarafından innerve edilen çizgili kas sistemi tarafından etkinleştirilir ve kontrol edilir. Foliküler kaslar bıyıkları kaudo-rostral yönde hareket ettirerek tipik "çarpma" davranışına izin verir. Her burun yastığı, bıyıkta meydana gelen bu çarpma davranışı sırasında aktif dokunma için kullanılan yaklaşık 35 büyük

bıyık içeren karmaşık bir yapıdır (61). Burun yastığı üzerindeki bıyıkların organizasyonu açısından farklı türler arasında büyük farklılıklar vardır ancak sıçanlar ve fareler arasında nispeten benzerdir. Sıçanlar ve farelerin beş sıra bıyığı vardır. Üstteki iki sıranın (A-B) her birinde dört bıyık bulunurken, alttaki üç sıranın (C-E) her biri yaklaşık yedi bıyık içerir. Ek olarak, burun yastığının kaudal kenarında

$\alpha$ - $\delta$  etiketli özellikle büyük üst üste dört bıyık bulunmaktadır. Her bıyık, kendi sırasına ve arkına (ör. satır C, ark 3 veya C3) karşılık gelen benzersiz bir harf-sayı kombinasyonu ile tanımlanır (Şekil 2. a-c.) (33).



**Şekil 2. a-c.** Bıyıkla ilişkili birincil somatoduyusal korteksin organizasyonu ve bıyıkların şematik gösterimi. Sıçanların ve farelerin bıyıkla ilişkili birincil somatoduyusal korteksi (S1BK), her biri ayrı bir bıyığı temsil eden ve somatotopik olarak organize olan "barrel" adı verilen belirgin anatomik birimler içerir. Bir bıyık hareketi, S1BK'ya ulaşmadan önce trigeminal ganglion birincil duyuşal nöronlarında (1), beyin sapı nöronlarında (2) ve talamik nöronlarda (3) bir dizi aktiviteyi tetikler (a), Bıyık foliküllerinin, kemirgenlerin burnu üzerindeki yerleşimi oldukça korunmuştur ve sıçanlar ile fareler arasında benzerdir (b), Her bıyık, sırasına (A-E) ve arkına (kaudalden rostral'e 1, 2 ve devam eden sayılarla tanımlanır) (Görsel tasarımı Şüheda Özkan ve Ece Çetin'e aittir)

Aktif taktıl algılamanın bir örneği olan bıyıklar ve barrel yapıları birlikte kemirgenlerin beynine tam olarak hangi nesnelere mevcut olduğunu, yüzey özelliklerini ve yakın çevreleri hakkında önemli bilgi sunmak üzere topografik bir dizi oluştururlar (62). Tüm bu barreler sırayla bir tür sinir ağına bağlanarak kemirgenlerin çevresi hakkında çok boyutlu ipuçları alması sağlanır.

### Bıyıktan Barrel Kortekse İletim

#### Bıyık foliküllerinden kortekse ulaşan sinyal yolları

S1BK, bıyık girdisinin algılanması ve işlenmesi için en önemli kortikal yapıdır. Bıyıktan BK'e projeksiyonların anatomik organizasyonu ile uyumlu olarak, anestezi uygulanmış kemirgenlerde BK boyunca nöral aktivitenin elektrofizyolojik ölçümleri, bir bıyık

hareketi ile uyarılan en hızlı nöral tepkilerin o bıyığa anatomik olarak karşılık gelen barrel yapısının L4 nöronlarında meydana geldiğini göstermiştir (6, 54, 63). Bu nedenle L4, bıyıkla ilişkili taktıl duyuşal bilgilerin kortikal işlenmesinde ilk aşamayı oluşturmaktadır.

Özellikle kortikal devrelerin bıyık temelli duyuşal algıya nasıl katkı sağladığını anlamak için, sensörlerin ne tür uyarıları algıladığı ve bu "ham bilginin" kortekse giden yolda nasıl işlendiği hakkında bir bilgiye sahip olmak gereklidir. Her folikülden çıkan mekanosensör trigeminal nöronlar, yalnızca ilişkili bıyık hareketine duyarlıdır. TG nöronları cilde bir periferik dal ve beyin sapının trigeminal çekirdeğine (TN) bir merkezi dal gönderir. Afferent sinyaller TG'deki hücre gövdelerini

geçer ve TN'de sinapslar oluşturmak için merkezi dal boyunca devam eder. Bu çekirdeklerden çok sayıda afferent yollar çıkar, bunların bazıları kortikal seviyenin altında sensorimotor döngüler oluşturur. Bıyıklardan gelen taktıl duyuşal bilginin elde edilmesi nesneyle karşılaşan bıyıkların kaudo-rostral yöndeki çırpma hareketine bağlı olduğu kadar bıyıkların aktif olarak konumlandırılmasına da bağlıdır. Bu duyuşal ve duyuşal-motor sinyaller, birbirine paralel TK-yollar aracılığı ile BK'e ulaşır (58). Bu yollar ilk olarak Deschenes ve Urbain (2009) tarafından sıçanlarda yapılan çalışmalarla tanımlanmış olup 3 afferent TK-yolu bildirilmiştir. Kortikal seviyelere ulaşan bu 3 afferent yol sırasıyla (a) lemniskal yol, paralemniskal yol, ekstra-lemniskal yol olarak tanımlanmaktadır (64).

Talamik girdi, neokortikal fonksiyon için kritik öneme sahiptir ve birincil duyuşal kortikal alanlar, birincil duyuşal talamik çekirdeklerden talamik girdi almaktadır. Temel trigeminal çekirdekte (PrV) bulunan trigeminotalamik nöronlar her biri tek bir bıyıktan güçlü uyarı alan somatotopik olarak düzenlenmiş "barreletler" halinde düzenlenir. Lemniskal yolda, her bir folikülden gelen duyuşal girdiler, beyin sapının trigeminal çekirdeklerinde ve talamusun VPM çekirdeklerinde sinapslar ile kontralateral taraf S1BK alanına karşılık gelen, küçük yoğun nöron kümeleri olan "barrel" yapılarını bulduran L4'e iletilir. Bıyıkla benzer izomorfik topografi içeren lemniskal yolda gerçekleşen yüksek uzamsal-zamansal işlemenin, aktif taktıl duyuşal bilgiyi algılama ve doku ayrımı için ideal olduğu düşünülmektedir (65). Buna karşılık, paralemniskal yol böyle bir somatotopik organizasyondan yoksundur ve birden çok bıyık bilgisini bütünleştirmede rol aldığı gösterilmektedir. Spinal trigeminal çekirdeğinden (SpV) (pars interpolaris, rostral kısım) talamusun posterior medial çekirdeğine (POm) yansıyan nöral yollar "paralemniskal yol"un başlangıcını oluşturur ve POm nöronlarının aksonları öncelikle S1'in L1 ve L5a seviyelerini, sekonder duyuşal (S2) ve primer motor (M1) kortekslerini inerve eder. POm'da aksonlar esas olarak VPM'nin dorsomedial yönünü kaplayan kabuk benzeri bir bölgede sonlanır ve burada ara nöronunun proksimal dendritleri ile büyük sinaptik bağlantılar kurarlar (66). Neokorteksin tüm somatomotor bölgelerine

yansıyan POm aksonlarının heterojenik bir lif popülasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (67).

SpV anatomik ve fonksiyonel olarak rostral ve kaudal part olmak üzere farklı iki kısımdan oluşmaktadır. Ekstra-lemniskal yol, paralemniskal yoldaki bir ara istasyon olan interpolar SpV'nin rostral kısmının aksine, "barrelet" benzeri bir organizasyon gösteren interpolar SpV'nin kaudal bölgesi boyunca sinyalleri iletir. Kaudal kısım, VPM'nin bir ventrolateral şeridinden (VPMvl) S2'ye ve S1'in "septal" bölgelerine sinyal vererek "ekstrelemniskal yolu" oluşturur. Barrel aralarında bulunan bu septal bölgeler de birçok bıyıktan bilgi olarak sensorimotor sistemde önemli bir rol oynamaktadır (68). Dolayısıyla bıyıktan barrel kortekse ulaşan bu 3 ana sinyal yollarının belirli duyuşal modalitelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Anatomik yolların bu işlevsel ayrımı; hareketin kontrolü, nesne lokalizasyonu ve nesne tanımlama gibi farklı duyuşal motor süreçlerin yürütülmesinde oldukça önemlidir (69). Özellikle sıçanların barrel korteksinde, farelere göre daha belirgin septal bölgelere sahip oldukları göz önüne alındığında, fareler ve sıçanlar arasındaki farklılıkları araştırmak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Barrel korteks nöral ağıları

Kemirgenler, bir bıyığa ait hareketin yol açtığı bilgilerin, BK'deki sütun içi bağlantılar yoluyla entegrasyonunun sağlanması ile tüm bıyıklarıyla çevreyi keşfetme davranışını gerçekleştirirler. Bu, özellikle hayvanın, çevreleyen nesnelere konumlarının ve şekillerinin uygun bir temsili için çok önemli olan farklı bıyık bilgilerini karşılaştırmasına izin verir (70).

S1'in barrel sütunları tipik bir neokorteks yapısı olarak altı katmana, yani katman 1-6'ya (L1-6) bölünmektedir. L1 sadece inhibitör GABAerjik nöral hücre gövdeleri içerirken, L2-L6 çeşitli tipte eksitator ve inhibitör nöral hücre gövdeleri içerir. TK-afferentlerin BK'da yer alan ilk nöral hedefleri L4 dikensi yıldız hücreleri, yıldız piramitleri ve piramidal nöronlardır. L4 nöronları daha sonra uyarılmış duyuşal sinyali L2/3 nöronlarına iletir ve bu aktarım en azından başlangıçta ana barrel sütunu içinde yer alan bölge ile güçlü bir şekilde sınırlıdır. Uyarımın aynı sütun içerisindeki iletiminde, L2/3 piramidal nöronlarını birbirine bağlayan L4 nöronlarının dikey aksonal



projeksiyonları rol almaktadır. L4 dikensi nöronların dendritik alanı, büyük ölçüde L4'teki bir barrel alanı ile sınırlı olup (yıldız piramitlerinin apikal dendriti hariç), bu nöronların aksonal alanı, L4 ve L2/3 katmanlarında çok yüksek yoğunlukta akson kollateralleri ile büyük ölçüde aynı sütunda yerleşim gösterir (68, 71). Erken gelişimsel süreçte (P4-P10) aksonların projeksiyonu ana barrel sütunun sınırlarına ulaşıırken, gelişimin 3. ve 4. haftalarında bu yerleşim tamamlanarak sütuna ait topografi düzenlenmiş olur (72).

L2/3 piramidal nöronları, aksonal projeksiyonlarını dikey olarak infragranüler katmanlara ve yatay olarak bitişik barrel sütunlarına iletir. Bununla birlikte, bir bıyık hareketini takiben infragranüler L5 ve L6'nın aktivasyonu, birkaç yol tarafından gerçekleşir. L5 nöronları, L2/3 nöronlarına güçlü bir şekilde bağlıdır. Ayrıca, somalarındaki ve L4 boyunca yükselen apikal dendritlerindeki lemniskal yoldan ve ekstra-lemniskal yoldan doğrudan girdiler almaktadır (73). L6'nın ana girdileri L5'in kollateral aksonlarıdır ancak bu iki derin katman aynı zamanda L4 ve L2/3'ten bazı intrakortikal ve TK uyarıları alırlar. Diğer duyu kortekslerine benzer şekilde, L5 ve L6, korteksin diğer kortikal ve subkortikal alanlara çıkışları olarak işlev görürken (kortikal ve subkortikal diğer alanlarla ilişkisi bu derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır), aynı ve bitişik sütunların L4'üne de çok sayıda akson projeksiyonu gönderir. Bu nedenle, infragranüler katmanlar, barrel korteksinde bıyıkla ilişkili taktik bilgilerin işlenmesi sırasında da rol oynayabileceği belirtilmiştir (74, 75).

Bir barrel sütununda TK-afferentler tarafından uyarılan akış, aynı sütundaki L4 nöronları tarafında gerçekleştirilen L2/3 aktivasyonunu takiben 2-3 ms içinde bitişik barrel sütunlarına da ulaşır. Dolayısıyla kortikal nöronlar sadece anatomik olarak karşılık gelen bıyığa değil aynı zamanda çevresindeki bıyıklara da yanıt vermektedir (76). Sonuç olarak, kemirgenlerin çevreyi ve karşılaştıkları nesnelere keşfetmesinde önemli bir duyu-motor çıktı sağlayan bıyıklar ile barrel korteks arasındaki bu işlevsel organizasyon ana bıyık hareketi ile diğer bıyıklardan gelen bilgilerin karşılaştırılması ve entegrasyonuna bağlıdır.

## Sonuç

Kemirgen neokorteksinde somatotopik olarak en belirgin ve muhtemelen davranışsal olarak en önemli duyu alanı olan barrel korteks son 50 yıldır anatomi, fizyoloji ve davranış arasındaki ilişkiyi araştırmak için yararlı bir model sistem haline gelmiştir. Bıyıktan BK'ya ulaşan sistemin benzersiz ve net topografik organizasyonu, duyu çevre seviyesinden beyin sapı ve talamus yoluyla serebral kortekse kadar hassas izleme ve manipülasyona izin verir. Gelecekteki çalışmalarda bu somatoduyusal sistemle ilişkili yapılar ve nöral iletimin, davranışa özgü değişiklikleri göz önünde bulundurularak çalışılmasının önemli olacağı görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Margolis DJ, Lütcke H, Schulz K, Haiss F, Weber B, Kügler S, et al. Reorganization of cortical population activity imaged throughout long-term sensory deprivation. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1539-46.
2. Van der Loos H, Woolsey TA. Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. *Science.* 1973;179(4071):395-8.
3. Petersen CC. Sensorimotor processing in the rodent barrel cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(9):533-46.
4. Von der Emde G, Warrant E. The ecology of animal senses: matched filters for economical sensing: Springer; 2015.
5. Campi KL, Krubitzer L. Comparative studies of diurnal and nocturnal rodents: differences in lifestyle result in alterations in cortical field size and number. *Journal of Comparative Neurology.* 2010;518(22):4491-512.
6. Diamond ME, Von Heimendahl M, Knutsen PM, Kleinfeld D, Ahissar E. 'Where'and'what'in the whisker sensorimotor system. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(8):601-12.
7. Adibi M. Whisker-mediated touch system in rodents: from neuron to behavior. *Front Syst Neurosci.* 2019;13:40.
8. Casas-Torremocha D, Clascá F, Núñez Á. Posterior thalamic nucleus modulation of tactile

- stimuli processing in rat motor and primary somatosensory cortices. *Front Neural Circuits*. 2017;11:69.
9. Seelke AM, Dooley JC, Krubitzer LA. The emergence of somatotopic maps of the body in S1 in rats: the correspondence between functional and anatomical organization. *PloS one*. 2012;7(2):e32322.
  10. Petersen CC. The functional organization of the barrel cortex. *Neuron*. 2007;56(2):339-55.
  11. Woolsey TA, Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S1) of mouse cerebral cortex: the description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain research*. 1970;17(2):205-42.
  12. Erzurumlu RS, Gaspar P. How the Barrel Cortex Became a Working Model for Developmental Plasticity: A Historical Perspective. *J. Neurosci*. 2020;40(34):6460-73.
  13. Hanalioğlu Khaniyev Ş. Fiziyolojik Uyarılarla Kortikal Yayılan Depresyonun Oluşturulması. 2015.
  14. Gürdal E. Primer Somestetik Korteks dördüncü Tabaka (fıçı "Barrel" Korteks) hücrelerinin Morfolojik Ve Elektrofizyolojik gelişimi: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2004.
  15. Afarinesh MR, Behzadi G. The effects of de-whiskering and congenital hypothyroidism on the development of nitrergic neurons in rat primary somatosensory and motor cortices. *Cell J*. 2018;20(2):157.
  16. Hensch TK. Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:549-79.
  17. Hubel DH, Wiesel TN. Effects of monocular deprivation in kittens. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1964;248(6):492-7.
  18. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol*. 1965;28(6):1029-40.
  19. Chapman B, Jacobson MD, Reiter HO, Stryker MP. Ocular dominance shift in kitten visual cortex caused by imbalance in retinal electrical activity. *Nature*. 1986;324(6093):154-6.
  20. Welker C, Woolsey TA. Structure of layer IV in the somatosensory neocortex of the rat: description and comparison with the mouse. *Journal of Comparative Neurology*. 1974;158(4):437-53.
  21. Erzurumlu RS, Killackey HP. Critical and sensitive periods in neurobiology. *Curr Top Dev Biol*. 1982;17:207-40.
  22. Shoykhet M, Land PW, Simons DJ. Whisker trimming begun at birth or on postnatal day 12 affects excitatory and inhibitory receptive fields of layer IV barrel neurons. *J. Neurophysiol*. 2005;94(6):3987-95.
  23. Soumiya H, Godai A, Arais H, Mori S, Furukawa S, Fukumitsu H. Neonatal whisker trimming impairs fear/anxiety-related emotional systems of the amygdala and social behaviors in adult mice. *PloS one*. 2016;11(6):e0158583.
  24. O'Leary DD, Ruff NL, Dyck RH. Development, critical period plasticity, and adult reorganizations of mammalian somatosensory systems. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4(4):535-44.
  25. Arakawa H, Erzurumlu RS. Role of whiskers in sensorimotor development of C57BL/6 mice. *Behav. Brain Res*. 2015;287:146-55.
  26. Tiriac A, Uitermarkt BD, Fanning AS, Sokoloff G, Blumberg MS. Rapid whisker movements in sleeping newborn rats. *Curr. Biol*. 2012;22(21):2075-80.
  27. Sullivan RM, Landers MS, Flemming J, Vaught C, Young TA, Jonathan Polan H. Characterizing the functional significance of the neonatal rat vibrissae prior to the onset of whisking. *Somatosens Mot Res*. 2003;20(2):157-62.
  28. Ulupinar E, Yucel F, Erol K. Lesion-induced synaptic plasticity in the somatosensory cortex of prenatally stressed rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(5):548-57.
  29. Simons DJ, Durham D, Woolsey TA. Functional organization of mouse and rat Sml barrel cortex following vibrissal damage on different postnatal days. *Somatosens. Res*. 1984;1(3):207-45.
  30. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(1):138-45.
  31. Erzurumlu RS, Gaspar P. Development and critical period plasticity of the barrel cortex. *Eur. J. Neurosci*. 2012;35(10):1540-53.

32. Greenhill SD, Juczewski K, De Haan AM, Seaton G, Fox K, Hardingham NR. Adult cortical plasticity depends on an early postnatal critical period. *Science*. 2015;349(6246):424-7.
33. Bosman LW, Houweling AR, Owens CB, Tanke N, Shevchouk OT, Rahmati N, et al. Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Front. Integr. Neurosci.* 2011;5:53.
34. Serbedzija GN, Fraser SE, Bronner-Fraser M. Pathways of trunk neural crest cell migration in the mouse embryo as revealed by vital dye labelling. *Development*. 1990;108(4):605-12.
35. Erzurumlu RS, Chen ZF, Jacquin MF. Molecular determinants of the face map development in the trigeminal brainstem. *Anat. Rec.* 2006;288(2):121-34.
36. Inan M, Crair MC. Development of cortical maps: perspectives from the barrel cortex. *Neuroscientist*. 2007;13(1):49-61.
37. O'Leary DD, Chou S-J, Sahara S. Area patterning of the mammalian cortex. *Neuron*. 2007;56(2):252-69.
38. Li H, Crair MC. How do barrels form in somatosensory cortex? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011;1225(1):119-29.
39. Iwasato T, Datwani A, Wolf AM, Nishiyama H, Taguchi Y, Tonegawa S, et al. Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature*. 2000;406(6797):726-31.
40. Ballester-Rosado CJ, Sun H, Huang J-Y, Lu H-C. mGluR5 exerts cell-autonomous influences on the functional and anatomical development of layer IV cortical neurons in the mouse primary somatosensory cortex. *J. Neurosci.* 2016;36(34):8802-14.
41. Suzuki A, Lee L-J, Hayashi Y, Muglia L, Itohara S, Erzurumlu R, et al. Thalamic adenylyl cyclase 1 is required for barrel formation in the somatosensory cortex. *Neuroscience*. 2015;290:518-29.
42. Van Der Loos H. Barreloids in mouse somatosensory thalamus. *Neurosci. Lett.* 1976;2(1):1-6.
43. Sehara K, Kawasaki H. Neuronal circuits with whisker-related patterns. *Mol. Neurobiol.* 2011;43(3):155-62.
44. Iwasato T, Erzurumlu RS. Development of tactile sensory circuits in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;53:66-75.
45. Antón-Bolaños N, Espinosa A, López-Bendito G. Developmental interactions between thalamus and cortex: a true love reciprocal story. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;52:33-41.
46. Yang J-W, An S, Sun J-J, Reyes-Puerta V, Kindler J, Berger T, et al. Thalamic network oscillations synchronize ontogenetic columns in the newborn rat barrel cortex. *Cereb. Cortex*. 2013;23(6):1299-316.
47. Bonnin A, Torii M, Wang L, Rakic P, Levitt P. Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1. *Nat. Neurosci.* 2007;10(5):588-97.
48. Blue M, Erzurumlu R, Jhaveri S. A comparison of pattern formation by thalamocortical and serotonergic afferents in the rat barrel field cortex. *Cereb. Cortex*. 1991;1(5):380-9.
49. Khazipov R, Sirota A, Leinekugel X, Holmes GL, Ben-Ari Y, Buzsáki G. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature*. 2004;432(7018):758-61.
50. Lebedev MA, Mirabella G, Erchova I, Diamond ME. Experience-dependent plasticity of rat barrel cortex: redistribution of activity across barrel-columns. *Cereb. Cortex*. 2000;10(1):23-31.
51. Katz LC, Crowley JC. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3(1):34-42.
52. Wu CS, Ballester Rosado CJ, Lu HC. What can we get from 'barrels': the rodent barrel cortex as a model for studying the establishment of neural circuits. *Eur. J. Neurosci.* 2011;34(10):1663-76.
53. Yang J-W, Kilb W, Kirischuk S, Unichenko P, Stüttgen MC, Luhmann HJ. Development of the whisker-to-barrel cortex system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;53:29-34.
54. Staiger JF, Petersen CC. Neuronal circuits in barrel cortex for whisker sensory perception. *Physiol. Rev.* 2021;101(1):353-415.
55. Itami C, Kimura F. Developmental switch in spike timing-dependent plasticity at layers 4-2/3 in the rodent barrel cortex. *J. Neurosci.* 2012;32(43):15000-11.

56. Dufour A, Rollenhagen A, Sätzler K, Lübke JH. Development of synaptic boutons in layer 4 of the barrel field of the rat somatosensory cortex: a quantitative analysis. *Cereb. Cortex.* 2016;26(2):838-54.
57. Aronoff R, Matyas F, Mateo C, Ciron C, Schneider B, Petersen CC. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2010;31(12):2221-33.
58. Diamond ME, Arabzadeh E. Whisker sensory system—from receptor to decision. *Prog. Neurobiol.* 2013;103:28-40.
59. Ebara S, Kumamoto K, Matsuura T, Mazurkiewicz JE, Rice FL. Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle–sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 2002;449(2):103-19.
60. Chen-Bee CH-C, Zhou Y, Jacobs NS, Lim B, Frostig R. Whisker array functional representation in rat barrel cortex: transcendence of one-to-one topography and its underlying mechanism. *Front. Neural Circuits.* 2012;6:93.
61. Haidarliu S, Simony E, Golomb D, Ahissar E. Muscle architecture in the mystacial pad of the rat. *Anat. Rec.* 2010;293(7):1192-206.
62. Luo Y, Bresee CS, Rudnicki JW, Hartmann MJ. Constraints on the deformation of the vibrissa within the follicle. *PLoS Comput. Biol.* 2021;17(4):e1007887.
63. Stüttgen MC, Schwarz C. Barrel cortex: What is it good for? *Neuroscience.* 2018;368:3-16.
64. Deschenes M, Urbain N. Vibrissal afferents from trigeminal to cortices. *Scholarpedia.* 2009;4(5):7454.
65. Pierret T, Lavallée P, Deschênes M. Parallel streams for the relay of vibrissal information through thalamic barreloids. *J. Neurosci.* 2000;20(19):7455-62.
66. El-Boustani S, Sermet BS, Foustoukos G, Oram TB, Yizhar O, Petersen CC. Anatomically and functionally distinct thalamocortical inputs to primary and secondary mouse whisker somatosensory cortices. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1-12.
67. Deschênes M, Veinante P, Zhang Z-W. The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Res. Rev.* 1998;28(3):286-308.
68. Feldmeyer D. Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex. *Front. Neuroanat.* 2012;6:24.
69. Yu C, Derdikman D, Haidarliu S, Ahissar E. Parallel thalamic pathways for whisking and touch signals in the rat. *PLoS Biol.* 2006;4(5):e124.
70. Mirabella G, Battiston S, Diamond ME. Integration of multiple-whisker inputs in rat somatosensory cortex. *Cereb. Cortex.* 2001;11(2):164-70.
71. Egger V, Nevian T, Bruno RM. Subcolumnar dendritic and axonal organization of spiny stellate and star pyramid neurons within a barrel in rat somatosensory cortex. *Cereb. cortex.* 2008;18(4):876-89.
72. Radnikow G, Lübke J, Feldmeyer D. Developmental changes in synaptic transmission between layer 4 spiny neurons in rat barrel cortex. *Acta Physiol.* 2010;198:179.
73. Manns ID, Sakmann B, Brecht M. Sub- and suprathreshold receptive field properties of pyramidal neurons in layers 5A and 5B of rat somatosensory barrel cortex. *J. Physiol.* 2004;556(2):601-22.
74. Reyes-Puerta V, Sun J-J, Kim S, Kilb W, Luhmann HJ. Laminar and columnar structure of sensory-evoked multineuronal spike sequences in adult rat barrel cortex in vivo. *Cereb. Cortex.* 2015;25(8):2001-21.
75. Crandall SR, Patrick SL, Cruikshank SJ, Connors BW. Infrabarrels are layer 6 circuit modules in the barrel cortex that link long-range inputs and outputs. *Cell Rep.* 2017;21(11):3065-78.
76. Sermet BS, Truschow P, Feyerabend M, Mayrhofer JM, Oram TB, Yizhar O, et al. Pathway-, layer- and cell-type-specific thalamic input to mouse barrel cortex. *Elife.* 2019;8:e52665.