

УДК 612.812.2

М.И. Рочева

Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург)

ВЫЯВЛЕНИЕ ТОПИЧЕСКОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА БИНАУРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СРЕДНЕМОЗГОВОГО ОТДЕЛА СЛУХА – ЗАДНЕГО ДВУХОЛМИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-04-01542).

Исследование посвящено одной из важнейших функций заднего двухолмия, связанных с локализацией источника звука. Работа направлена на изучение представительства в заднем двухолмии одного из факторов локализации источника звука – междушумных различий по времени прихода звука к правому и левому уху. Сделан акцент на выявлении закономерности распределения локализационных признаков звука внутри одного изочастотного слоя. Опыты проводились на наркотизированных морских свинках. Исследовалась импульсная активность одиночных нейронов заднего холма при бинауральном предъявлении низкочастотных тональных и шумовых сигналов (до 2 кГц) с различной величиной междушумной задержки (ΔT). Нейронная активность регистрировалась с помощью пучка из 16 микроэлектродов. Изучение топографической организации нейронов заднего холма, избирательных к величине междушумной задержки, показало, что величина оптимальной задержки постепенно возрастает при переходе от ростральной области заднего холма к его каудальной области.

Ключевые слова: заднее двухолмие; нейрофизиология; пространственный слух; локализация источника звука; междушумная задержка; *Cavia porcellus*.

Введение

Локализация источника звука является одной из важных сторон деятельности слуховой системы человека и животных, во многом способствующая правильной ориентации в пространстве и формированию на этой основе адекватного поведения. С этой точки зрения важным в теоретическом плане является исследование нейрофизиологических механизмов пространственного слуха. В настоящее время изучение нейрофизиологических механизмов локализации источника звука с помощью электрофизиологического метода исследования проводится достаточно интенсивно [1]. При регистрации активности одиночных нейронов получен обширный материал, характеризующий деятельность основных слуховых центров при стимуляции разными классами звуковых сигналов, содержащих те или иные характеристики пространственного расположения источника звука.

Заднее двухолмие (ЗД) занимает стратегически важное положение в центральной слуховой системе, выступая в роли концентратора, или интерфейса, между нижними слуховыми путями, слуховой корой и моторными системами

[2–5]. В ЗД заканчиваются восходящие волокна нейронов кохлеарных ядер, верхней оливы, латеральной петли и нисходящие волокна нейронов слуховой коры. Сюда же приходят комиссуральные волокна с противоположной стороны ядра. Таким образом, ЗД является центром слуховой интеграции на уровне среднего мозга.

ЗД участвует в формировании самых разных слуховых функций, и множество значимых свойств звуковых сигналов представлено на этом уровне слуховой системы. Одна из важнейших функций ЗД связана с локализацией источника звука [6–8]. Ведущую роль в локализации источника звука играют бинауральные механизмы анализа звуковых сигналов в слуховой системе.

Одним из бинауральных факторов, определяющих локализацию источника звука, являются междушные различия во времени прихода звука к правому и левому уху. Междушная задержка (ΔT) служит основным признаком локализации звука низкой частоты (до 2 кГц). Величина междушной задержки изменяется с изменением азимута источника звука. Диапазон этих изменений зависит от размеров головы наблюдателя.

К настоящему времени вопросы, относящиеся к пространственной организации системы нейронов бинаурального анализа звуков в ЗД, остаются малоизученными. ЗД обладает пластинчатой структурой, составляющей основу его тонотопической организации. Клеточные пластинки, объединяющие нейроны с близкими характеристическими частотами, представляют собой двумерные образования, вытянутые в rostroкаудальном и медиолатеральном направлениях. В пределах каждой из таких пластинок возможна упорядоченная организация нейронов, выделяющих разнообразные свойства звука, включая его локализационные признаки. Поскольку такого рода организация остается неизвестной, представлялось целесообразным провести исследование, направленное на изучение топографической организации нейронов ЗД, участвующих в бинауральном анализе звуковых сигналов.

Материалы и методики исследования

Выборку составили 9 здоровых морских свинок (*Cavia porcellus*), весом 350–670 г, с хорошо выраженным рефлексом Прейера. Морские свинки для опытов поставлялись из питомника лабораторных животных Российской академии медицинских наук ГП «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской области).

Исследование проведено в условиях острого опыта с применением наркоза, седативных и обезболивающих средств. Перед операцией проводили премедикацию атропином (0,06 мг/кг подкожно) и дексаметазоном (1 мг/кг внутримышечно). После премедикации через 15 мин животное наркотизировали смесью золетила и ксилазина (соответственно 40 и 10 мг/кг внутривентриально). В ходе операции оперативные участки тела животного обезболивали 2%-ным раствором лидокаина в смеси с адреналином. Во время опыта поддерживающие дозы наркоза вводили внутримышечно через каждые 45–60 мин в объеме 1/2 от вводимой дозы. С целью купирования энергетических и водно-солевых потерь внутривентриально вводили по 1 мл 10%-ного раствора глюкозы и физиологического раствора каждые 3–4 ч.

В качестве основного методического приема использовали метод многоканальной регистрации внеклеточной импульсной активности нейронов с помощью пучка микроэлектродов. Пучок состоял из 16 микроэлектродов, расположенных 4 рядами по 4 микроэлектрода в каждом с межэлектродным расстоянием 400–500 мкм. Опыты проводили в звукозаглушенной электрически экранированной камере. Параметры камеры: 106×72×61 см, характеристики заглушения: – 35 дБ на частоте 1 Гц. Исследование проводили на левом центральном ядре заднего холма. Перед началом опыта пучок микроэлектродов, закрепленный в держателе микропогружателя, подводили к поверхности заднего холма. Угловое положение пучка выбирали таким образом, чтобы обеспечить одновременную регистрацию нейронов с максимально близкими характеристическими частотами.

Регистрацию биопотенциалов осуществляли с помощью специально разработанной в лаборатории программы, выполненной в многооконной среде. Управление программой производили через элементы управления и функциональные кнопки интерфейса пользователя на экране монитора. В проведенном исследовании частота ввода данных (дискретизации) составляла 50 кГц, длительность предстимульного участка записи – 300 или 500 мс, длительность постстимульного участка записи изменялась в зависимости от длительности звукового сигнала (0,2–2 с) и периода повторения звуковой стимуляции (1–4 с).

Звуковые сигналы предъявляли на оба уха животного в режиме замкнутого объема. Излучателями служили конденсаторные микрофоны типа МК221 (Германия), работающие в обратном режиме. На каждом из микрофонов находилась конусообразная насадка, служащая звуководом. Звуковыми сигналами служили тональные посылки разной частоты и отрезки белого шума, различающиеся по частотной полосе. В набор шумовых сигналов входили: широкополосный шум с полосой 0,2–40 кГц, низкочастотный шум с полосой 0,2–1 кГц и полосовые шумы с частотными полосами 1–5, 5–10, 10–15, 15–20, 20–30 и 30–40 кГц. Сигналы формировали в цифровом виде в программе CoolEdit с плавными фронтами нарастания и спада длительностью 25 мс и изменением амплитуды на фронтах по закону квадрата косинуса.

В ходе работы проводилось картирование изочастотных слоев заднего двуххолмия по характеристикам избирательности нейронов к междушной задержке. Для этого по завершению обследования нейронов одного погружения через отдельный микроэлектрод (17-й в пучке) пропускали ток для создания электролитической метки. Метку наносили постоянным током величиной 10 мкА и длительностью 20 с. Затем пучок поднимали и вблизи поверхности ядра ставили вторую электролитическую метку. После этого пучок вынимали из ядра, перемещали в другую область и повторяли всю процедуру исследования.

Окончательную обработку экспериментальных данных проводили после опыта с помощью специализированной программы обработки нейронной активности NeuroExplorer (США). Программа NeuroExplorer предоставляла широкие возможности анализа импульсной активности нейронов по множеству функциональных характеристик, включая статистический анализ. В ходе

обработки данных анализировали постстимульные гистограммы, скрытый период импульсной реакции на звуковые сигналы, количественные изменения импульсной активности в разных промежутках времени, включая предстимульный участок, участок действия звукового сигнала и постстимульный участок.

На основе количественных характеристик импульсной активности определяли функциональную зависимость нейронных ответов от параметров звукового сигнала. По данным, полученным при варьировании частоты тонального сигнала, определяли частотную зону ответа нейронов и ее основные характеристики: оптимальную частоту (по положению максимума ответа), ширину частотной настройки, наличие и протяженность тормозных зон. Путем сопоставления частотных и бинауральных характеристик нейронов производили оценку взаимосвязи между частотно-избирательными и бинауральными свойствами нейронов. Для топографического анализа данных обследованные нейроны сортировали по значению характеристической частоты, т.е. по принадлежности к одному изочастотному слою. В пределах отдельной изочастотной группы нейронов, представляющих различные участки заднего холма, проводили анализ топического распределения бинауральных характеристик нейронов в рострокаудальном и медиолатеральном направлениях. На основании данных картирования множества изочастотных полосок анализировали пространственное распределение бинауральных свойств нейронов в направлении частотного градиента тонотопической организации заднего холма.

Результаты исследования и обсуждение

Топографическое представительство межшумной задержки в заднем двуххолмии было исследовано на 9 животных, во всех опытах наблюдалась воспроизводимость результата. На основе полученных данных и строились все дальнейшие выводы.

При погружении в ЗД разные электроды пучка могут одновременно регистрировать активность нескольких нейронов. При этом нейроны могут различаться между собой не только по настройке на шумную задержку, но и по величине оптимальной частоты. Различия по оптимальной частоте могли быть связаны с неточной ориентацией пучка относительно изочастотных полосок. Вместе с тем необходимо отметить, что полоски не являются плоскими и представляют собой изогнутые образования. Это, в частности, подтверждается тем, что разные электроды в пучке могли регистрировать нейроны с одинаковой оптимальной частотой на разной глубине погружения в ЗД. По этой причине принадлежность нейрона к определенному изочастотному слою устанавливалась по его оптимальной частоте.

Ламинарная организация центрального ядра является структурной основой его тонотопической организации, т.е. упорядоченное в пространстве расположение нейронов, настроенных на определенную частоту звуковых колебаний. Характерным для нейронов центрального ядра является узкая частотная зона ответа. При погружении микроэлектрода в направлении, перпендикулярном плоскости пластинок центрального ядра заднего двуххолмия (ЦЗД)

изменение характеристической частоты носит скачкообразный характер [9, 10]. На каждом скачке характеристическая частота изменяется в среднем на 0,28–0,3 октавы. Скачки повторяются с интервалом 150–175 мкм, соответствующим среднему расстоянию между фибродендритическими пластинками. Величина частотного скачка позволяет рассчитать количество пластинок, необходимых для кодирования в ЦЗД слухового диапазона звуковых частот. Концепция дискретного представительства звуковых частот в ЦЗД позволяет рассматривать каждую полосу клеток как функциональную единицу, представляющую собой отдельный полосовой фильтр.

Теперь обратимся к полученным данным и рассмотрим пространственное распределение настроек на межшумную задержку у нейронов с близкими оптимальными частотами при действии шума (рис. 1).

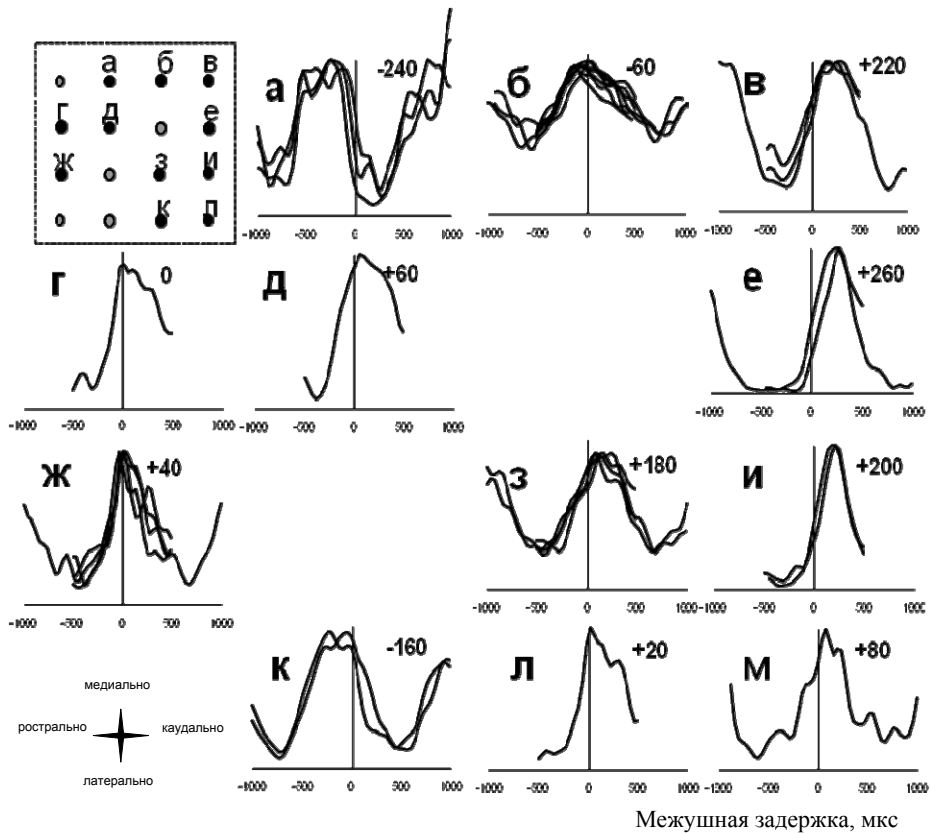


Рис. 1. Топография распределения оптимальной межшумной задержки в реакции на низкочастотный шум (0,2–1 кГц): ΔT -функции нейронов (а–м). Цифры – величина оптимальной межшумной задержки, мкс.

Диапазон изменения межшумной задержки и сторона опережения приведены внизу каждого графика. Слева вверху – схема микроэлектродного пучка; черные кружки – места регистрации нейронов; буквы – нейроны, данные которых приведены на графиках. Слева внизу – ориентация пучка относительно заднего холма. Данные одного животного

Каждая кривая представляет ΔT -функцию отдельного нейрона. Цифры у кривых показывают величину оптимальной задержки, соответствующей максимуму ответа. Можно видеть, что величина оптимальной задержки постепенно возрастает при переходе от ростральной области ЗД (слева на рис. 1) к его каудальной области (справа на рис. 1). Эта тенденция сохраняется как в медиальной части (вверху) ЗД, так и в латеральной его части (внизу). Определенная тенденция просматривается также в распределении оптимальных задержек относительно медиального направления. Изменения в этом направлении характеризуются увеличением значений оптимальной задержки при переходе от медиальной и латеральной частей ядра к центру.

При действии тонов низкой частоты до 2 кГц, несмотря на различия по величине оптимальной задержки, пространственное распределение нейронов обнаруживает сходную тенденцию возрастания оптимальной задержки в ростокаудальном направлении.

Следует отметить, что полученные данные по топографическому распределению оптимальных междушумных задержек не позволяют сделать окончательный вывод относительно организации представительства междушумной задержки в заднем холме. Так, нейроны с одинаковыми оптимальными задержками могут встречаться в разных участках ЗД. Из приведенного примера видно, что нейроны, настроенные на нулевую задержку, локализуемые в естественных условиях источник звука по средней линии головы, находятся в разных участках: как в ростральной (нейроны «г» и «ж»), так и в латеральной (нейрон «л») частях центрального ядра заднего двуххолмия. Если такие нейроны представляют центры распределения междушумной задержки, то можно предполагать, что в ЗД имеется не одна, а множество карт представительства междушумной задержки. Такое множественное представительство могло бы обеспечивать бинауральный анализ сигналов при выполнении различных задач, связанных с самыми разными слуховыми функциями.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о распределении оптимальной междушумной задержки в заднем двуххолмии: она обнаруживает тенденцию к увеличению в ростокаудальном направлении.

Литература

1. *Winer J.A., Schreiner C.E.* The Inferior Colliculus. N.Y. : Springer, 2005. 705 p.
2. *Irvine D.R.F.* Physiology of the auditory brainstem; in Popper AN, Fay RR (eds): Springer Handbook of Auditory Pathway Neurophysiology. N.Y. : Springer, 1992. P. 153–231.
3. *Oliver D.L., Huerta M.F.* Inferior and superior colliculi // Webster W.B., Popper A.N., Fay R.R. (eds): The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy. Berlin : Springer-Verlag, 1992. P. 168–221.
4. *Casseday J.H., Fremouw T., Covey E.* The inferior colliculus: a hub for the central auditory system // Oertel D., Popper A.N., Fay R.R. (eds): Springer Handbook of Auditory Research. N.Y. : Springer, 2002. P. 238–318.

5. *Oliver D.L.* Neuronal organization in the inferior colliculus // *Winer J.A., Schreiner C.E.* (eds): *The Inferior Colliculus*. N.Y. : Springer, 2005. P. 69–114.
6. *Альтман Я.А.* Локализация звука. Л. : Наука, 1972. 214 с.
7. *Альтман Я.А.* Локализация движущегося источника звука. Л. : Наука, 1983. 176 с.
8. *Альтман Я.А., Вартамян И.А., Андреева И.Г., Вайтулевич С.Ф., Малинина Е.С.* Тенденции развития физиологии слуха // *Успехи физиологических наук*. 2005. Т. 36, № 1. С. 3–23.
9. *Winer J.A., Schreiner C.E.* *The Inferior Colliculus*. N.Y. : Springer, 2005. 705 p.
10. *Malmierca M.S., Izquierdo M.A., Cristaudo S. et al.* A discontinuous tonotopic organization in the inferior colliculus of the rat // *J. Neurosci.* 2008. № 28(18). P. 4767–4776.

Поступила в редакцию 10.03.2011 г.

Marija I. Rocheva

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

EXPOSURE OF THE TOPOGRAPHIC REPRESENTATIVE OF BETWEENEARS' CHARACTERISTICS OF THE MIDDLEBRAIN SECTION OF THE HEARING (INFERIOR COLLICULUS)

The major function of the inferior colliculus is connected with the sound source localization. The leading role in sound source localization is played by binaural mechanisms of sound signals analysis in the auditory (aural, acoustic) system. Interaural differences in time of sound coming to right and left ears is one of binaural factors which define the sound source localization. Interaural delay (ΔT) serves as a basic sign of low-frequency sound localization (up to 2 kHz). By nowadays the problem of neuron's topical organization (neurons, which localize sound source) in colliculus inferior is not solved. Basic principles of nerve-element's spatial organization in binaural acoustic system are not clear. In this connection the present work was directed to establish topographical presentation of signs, which define the place of sound signal, in the acoustic system. The main attention is drawn to the revealing of the sound localization signs distribution regularity inside of one isofrequent layer.

The studying was held on healthy guinea-pigs with well-expressed Prayer's reflex, in the conditions of acute experiment with the application of narcosis, sedatives and anesthetics. The method of multichannel registration (by microelectrode beam) was used as the basic one in the investigation of neuron's extracellular impulse activity. Single neuron's impulse activity was analysed in binaural presentation of lowfrequency tonal and sound signals (up to 2 kHz) with different interaural delay magnitude. By the descriptions of neuronal selectiveness to interaural delay the mapping of inferior colliculus isofrequent layers was held during this work.

The investigation of inferior colliculus neuron's topical organization (of neurons, selective to interaural delay magnitude) showed, that by influence of broadband sound magnitude of optimal delay gradually increases while moving from the rostral to caudal area of the inferior colliculus. Despite the differences in the magnitude of optimal delay, when the influence of lowfrequency sounds occurs, the spatial distribution of neurons reveals the similar tendency to optimal delay increasing in the rostracaudal direction.

So, the distribution of optimal interaural delay in the inferior colliculus reveals the tendency to increase in the rostracaudal direction.

Key words: *inferior colliculus; neurophysiology; sound source localization; interaural delay.*

Received March 3, 2011