

Habilitační práce

Neuronové mechanismy prostorového slyšení

Petr Maršálek

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha

2004

Petr Maršálek

v Praze, dne 17. listopadu 2004

Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha
U nemocnice 5, 128 53, Praha 2
telefon: ++(420) 224 965 865, 224 965 901, fax: ++(420) 224 912 834

Fyziologický ústav Akademie věd České republiky,
Václavská 1083, 142 00, Praha 4

e-mail: petr.marsalek@lf1.cuni.cz
<http://www.karlin.mff.cuni.cz/~marsalek>

Neuronové mechanismy prostorového slyšení

Obsah

Seznam zkratk	5
Seznam symbolů	6
Souhrn	7
1 Úvod	9
1.1 Motivace	9
1.2 Rozvržení práce	10
2 Experimenty a teoretické modely	12
2.1 Psychofyzikální základy prostorového slyšení	12
2.2 Anatomie sluchové dráhy a obvody prostorového slyšení	13
2.3 Jeffressova teorie a zpožďovací linka	16
2.4 Teorie lokalizace zvuku podle intenzity	18
2.5 Duplexní teorie lokalizace zvuku	19
2.6 Psychofyzika	20
2.7 Elektrofyziologické experimenty <i>in vivo</i>	22
2.8 Elektrofyziologické experimenty <i>in vitro</i>	24
2.9 Tonotopická organizace sluchové dráhy	25
3 Metody a jednotlivé použité modely	27
3.1 Leaky integrator	27
3.2 Rovnice Hodgkina a Huxleyho	28
3.3 Rovnice podle Morrisové a Lecara	30
3.4 Pravděpodobnostní modely	32

4 Výsledky	33
4.1 Nelinearity u detektorů koincidence	33
4.2 Akční potenciály jako výstup detektorů koincidence	38
4.3 Detekce koincidence na neuronu s excitačními vstupy, ECD	40
4.4 Detekce koincidence na neuronu s inhibičním vstupem, ICD	41
4.5 Odečítání frekvencí, SFR	43
4.6 Srovnání rychlostí mechanismů ICD a SFR	46
4.7 Výstupní zisk neuronů pro různé frekvence	48
5 Diskuse	52
5.1 Přehled výsledků	52
5.2 Srovnání s experimentálními studiemi	53
5.3 Srovnání s teoretickými studiemi	55
5.4 Co by bylo možné zjistit experimentálně	59
6 Závěr	61
Poděkování	63
Literatura	64
Přílohy - původní články	70
A Coincidence detection in the Hodgkin-Huxley equations	71
B Neural code for sound localization at low frequencies	81
C Sound localization at high frequencies and across the frequency range	91
D Spike encoding mechanisms in the sound localization pathway	101
E Proposed mechanisms for coincidence detection in the auditory brainstem	111

Seznam zkratek

AP	action potential	akční potenciál
AVCN	antero-ventral cochlear nucleus	antero-ventrální kochleární jádro
CNS	central nervous system	centrální nervový systém
ECD	excitatory coincidence detection	excitační detekce koincidence
EPSP	excitatory postsynaptic potential	excitační postsynaptický potenciál
HRTF	head shape related transfer function	přenosová funkce daná tvarem hlavy
ICD	inhibitory coincidence detection	inhibiční detekce koincidence
I*	interaural	interaurální, mezi levým a pravým uchem
IID	interaural intensity difference	interaurální intenzitní rozdíl, intenzitní klíč
ILD	interaural level difference	totéž, co intenzitní rozdíl, IID
IPD	interaural phase difference	interaurální fázový rozdíl
IPSP	inhibitory postsynaptic potential	inhibiční postsynaptický potenciál
ISD	interaural spectral difference	interaurální rozdíl ve spektrech, spektrální klíč
ITD	interaural time delay	interaurální časové zpoždění, časový klíč
LSO	lateral superior olive	oliva superior lateralis
MNTB	medial nucleus of trapezoid body	mediální jádro corpus trapezoideum
MSO	medial superior olive	oliva superior medialis
PSP	postsynaptic potential	postsynaptický potenciál
SFR	subtraction of firing rates	odečítání frekvencí akčních potenciálů

Seznam symbolů

C	kapacita
G	vodivost
R	odpor
I	proud
V	napětí
V_{TH}	práh
L	(leakage) pasivní proud přes membránu
K, K^+	draslík, draselný iont
Na, Na^+	sodík, sodný iont
V_K, V_{Na}, V_L	rovnovážné (reverzní) potenciály pro sodík, draslík a pasivní proud
$V_{K, half} \ V_{Na, half}$ atd.	napětí, kdy je aktivována polovina iontových kanálů
G_K, G_{Na}, G_L	vodivosti pro sodík, draslík a pasivní proud
$m_K, h_K \ m_{Na}, h_{Na}, w$, atd.	aktivační a inaktivační proměnné iontových kanálů
τ	časové konstanty
T_Z	perioda zvuku
f_Z	frekvence zvuku
f_G	maximální (limitní) výstupní frekvence neuronu, (750 Hz).
f_{ECD}, f_{ICD}	výstupní frekvence mechanismů ECD a ICD
p, P	pravděpodobnosti

Souhrn

V práci jsou studovány neuronové mechanismy prostorového slyšení pomocí počítačových modelů. Neuronový obvod pro prostorové slyšení je jedním z obvodů sluchové dráhy. První neuron sluchové dráhy je v ganglion spirale, druhý neuron je v komplexu kochleárních jader a třetí, případně čtvrtý neuron pro dráhu prostorového slyšení je v olivě superior. Malá část sluchové dráhy se po úrovni kochleárních jader odštěpuje jako zvláštní neuronový okruh olivárního komplexu v mozgovém kmeni, jehož výstupy potom konvergují do colliculus inferior a dále pokračují do corpus geniculatum mediale. Morfologicky se oliva superior skládá z mediální olivy superior, MSO, a laterální olivy superior, LSO. Morfologickému rozdělení odpovídá i rozdělení funkční: MSO zpracovává nízké frekvence, u člověka v rozsahu zhruba od 200 Hz do 2 kHz a LSO zpracovává vyšší frekvence, u člověka v rozsahu asi od 1 kHz do 16 kHz. Protože tato dvě jádra mají odlišné zapojení vstupů, teorie popisuje dva odlišné mechanismy zpracování signálu v obou jádrech. Na základě psychofyzikálních pokusů byly určeny binaurální parametry zvuku, s jejichž pomocí lze lokalizovat zdroj zvuku. Pro určení směru zvuku v horizontální rovině je to časové zpoždění, které se u nižších frekvencí projeví také jako rozdíl ve fázi, a dále je to binaurální rozdíl v intenzitách zvuku. Nejmenší detekovaný rozdíl ve fázi trvá řádově kratší dobu, než je trvání akčního potenciálu. Před více, než 50 lety byla postulována teorie zpožďovací linky, vysvětlující prostorové slyšení na základě detekce časové koincidence. V experimentálním výzkumu byly jednak katalogizovány odpovědi neuronů v nižších etážích sluchové dráhy a také byla hledána zmíněná zpožďovací linka. U ptáků bylo skutečně popsáno morfologické i funkční zapojení zpožďovací linky. Úvodní část práce podává přehled psychofyzikálních, morfologických a elektrofyziologických poznatků o sluchové dráze. V metodické části popisujeme jednotlivé neuronální modely použité v části Výsledky. V části Výsledky podáváme přehled vlastních modelů a teorií. Ukazujeme nelineární vlastnosti neuronálního mechanismu detekce koincidence

zpracovávajícího disparitu mezi vstupem z pravého a vstupem z levého ucha. Vysvětlujeme, jakým způsobem je prostorová informace překódována do posloupnosti akčních potenciálů. V analogii s neuronálním algoritmem násobení frekvencí u asynchronních posloupností akčních potenciálů popisujeme tři možné algoritmy zpracování binaurálních vstupů v jádrech MSO a LSO: jsou to excitační detekce koincidence, ECD, inhibiční detekce koincidence, ICD a odečítání frekvencí akčních potenciálů, SFR. Srovnáváme rychlost zpracování signálu v těchto algoritmech. Následuje Diskuse, Závěr a seznam literatury. Část Výsledky shrnuje hlavní body původních článků, které jsou v přílohách A až E. Jsou to: A) P. Maršálek: Coincidence detection in the Hodgkin-Huxley equations, *Biosystems*, 2000, 58:83-91. B) P. Maršálek: Neural code for sound localization at low frequencies, *Neurocomputing*, 2001, 38-40:1443-1452. C) P. Maršálek a J. Kofránek: Sound localization at high frequencies and across the frequency range, *Neurocomputing*, 2004, 58-60, 999-1006. D) P. Maršálek a J. Kofránek: Spike encoding mechanisms in the sound localization pathway, *Biosystems*, 2004, *V tisku*. a E) P. Maršálek, P. Lánský: Proposed mechanisms for coincidence detection in the auditory brainstem, *v recenzním řízení v Biological Cybernetics*.

1 Úvod

1.1 Motivace

Pro funkci pyramidových buněk mozkové kůry je důležité, s jakou časovou přesností je jednotlivý korový neuron schopen opakovaně vyslat akční potenciál v odpovědi na vstupní post-synaptické potenciály, přicházející s určitou danou časovou přesností. Tuto přesnost jsme odhadli teoreticky pomocí zjednodušeného analytického modelu, a dále jsme numerickou simulací na detailním modelu neuronu ověřili, že časová přesnost tohoto detailního modelu s řadou experimentálně naměřených parametrů je v souladu s analytickým výpočtem. Nakonec tatáž přesnost byla potvrzena analýzou experimentálních dat získaných *in vivo* od spolupracujícího pracoviště. Tyto výsledky jsme publikovali v [Maršálek et al., 1997]. Bylo přirozené se ptát, zda všechny neurony v centrálním nervovém systému reagují s podobnou přesností, anebo zda určité specializované neurony mohou reagovat s přesností ještě vyšší. Specializované neurony v dráze prostorového slyšení vysílají akční potenciály s přesností daleko vyšší, než neurony v jiných dráhách [Oertel et al., 2000]. Proto studujeme otázky časování akčních potenciálů v této dráze. Časová přesnost v řádu 20 mikrosekund dovoluje uskutečnit mechanismy zpracování akčních potenciálů, které jsou unikátní v celém centrálním nervovém systému. Dráha prostorového slyšení má jako předmět pro teoretické studium kromě jiných vlastností i tyto výhody:

- (1) Prostorové slyšení je zajišťováno částí sluchové dráhy, která je relativně funkčně nezávislá na jejích ostatních částech.
- (2) Neurony dráhy prostorového slyšení jsou dosti specializované, což se projevuje řadou morfologických znaků a výskytem menšího počtu druhů iontových kanálů ve srovnání s jinými savčími neurony. Přítomnost určité kombinace iontových kanálů je charakteristická jen pro tuto

nervovou dráhu.

(3) Relevantní stimulus lze jednoduše fyzikálně popsat.

(4) A konečně protože mechanismy prostorového slyšení jsou tradičně předmětem teoretických studií.

Nejznámější z těchto teorií, teorie zpožďovací linky, navržená Jeffressem, [Jeffress, 1948], je vedle Reichardtovy teorie pohybového detektoru ve složeném oku mouchy, [Reichardt, 1961], jedním z nemnoha tradičních a uznávaných výsledků výpočetních neurověd.

Výsledky našeho studia prostorového slyšení byly publikovány v těchto původních článcích: [Maršálek, 2000], [Maršálek, 2001], [Maršálek and Kofránek, 2004a] a [Maršálek and Kofránek, 2004b]. Poslední článek na toto téma je v současné době v recenzi.

1.2 Rozvržení práce

Tato práce shrnuje několik výsledků v teorii prostorového slyšení. V kapitole 2 Experimenty a teoretické modely podáváme výklad základních parametrů prostorového slyšení. Podle experimentální literatury popisujeme, jak je prostorové slyšení studováno pomocí psychofyzikálních pokusů. Na základě psychofyzikálních pokusů byly formulovány první teorie prostorového slyšení. K rozvoji těchto teorií potom přispěly záznamy akčních potenciálů z pokusů *in vivo* a *in vitro*. V kapitole 3 popisujeme metody použité v této práci. V jednotlivých oddílech kapitoly 4 jsou prezentovány vlastní výsledky, které byly poprvé uvedeny v původních článcích v mezinárodních časopisech v příloze této práce. V prvním oddíle kapitoly 4 je vyloženo, jaké musí být vlastnosti neuronů, aby mohly pracovat v režimu detektorů koincidence. Je zde ukázáno, proč jsou detektory koincidence základním funkčním prvkem neuronových obvodů prostorového slyšení. Další oddíl popisuje, jak fyzikální povaha zvuku a převod zvukového signálu do posloupnosti akčních potenciálů určují kódování signálu v dráze prostorového slyšení. Další oddíl ukazuje rozdělení obvodu prostorového slyšení na dvě pásma,

implementující jednotlivé mechanismy, studované v rámci předkládané teorie. Další oddíl se zabývá rychlostí zpracování informace o směru zvuku a konečně poslední oddíl této kapitoly prezentuje další doplňky k rozvíjené teorii. Jednotlivé oddíly prezentují novou, původní teorii o mechanismu zpracování akčních potenciálů v obvodech prostorového slyšení. Předpoklady této teorie a některé výpočty na ní založené již prošly recenzním řízením. Recenzované články jsou v přílohách A až D. Tato nová teorie je alternativou k tradičním výkladům mechanismů prostorového slyšení a nebyla dosud experimentálně ověřena. V kapitole 5, Diskuse, jsou vybrány některé výsledky jiných autorů a vlastní teorie je srovnávána s těmito výsledky. Kromě seznamu literatury jsou na konci práce též přiloženy již zmíněné původní články.

2 Experimenty a teoretické modely

2.1 Psychofyzikální základy prostorového slyšení

Vyjdeme ze subjektivního vjemu polohy zdroje zvuku. Abychom mohli udávat tuto polohu, zvolme souřadný systém. Je přirozené umístit počátek souřadnic tam, kde je střed hlavy. Umístění zdroje zvuku je subjektivně vnímáno ve třech prostorových rozměrech r , e , a ; (1) jako vzdálenost r zdroje zvuku od subjektu, (2) jako elevace e zdroje zvuku, neboli orientovaný úhel, který svírá zdroj zvuku s vodorovnou rovinou proloženou hlavou, a konečně (3) jako azimut a zdroje zvuku, neboli orientovaný úhel, který svírá zdroj zvuku s rovinou symetrie obou uší.

Psychofyzikálními pokusy při manipulaci s parametry binaurálního zvuku je možné určit, které charakteristiky zvuku odpovídají těmto subjektivním rozměrům umístění zdroje zvuku.

(1) K určení vzdálenosti r zdroje zvuku přispívá také to, že vysoké frekvence jsou při vedení zvuku vzduchem více tlumeny, než frekvence nízké. Čím delší dráhu tedy zvuk ve vzduchu urazil, tím má nižší podíl vysokých frekvencí. Při subjektivním odhadu vzdálenosti zdroje zvuku tedy hraje roli spektrální složení daného zvuku a samozřejmě také odhad očekávané hlasitosti zvuku.

(2) Při určení elevace e zvuku se uplatní tvar vnějšího ucha. Vnější ucho, složené ze zevního zvukovodu a ušního boltce funguje jako rezonanční prostor, filtr, který selektivně tlumí určité frekvence vzhledem ke směru, ze kterého zvuk přichází, a tím pomáhá určit jak elevaci, tak azimut zdroje zvuku. U některých živočichů napomáhá směrovému slyšení pohyb ušního boltce vzhledem k hlavě, u člověka tato schopnost zanikla jako atavismus. Při subjektivním odhadu umístění zdroje zvuku, zda je nahoře anebo dole vzhledem k vodorovné rovině vedené hlavou, ale také při odhadu orientace azimutální, zda je vepředu anebo vzadu vzhledem k rovině frontální, opět hraje roli

spektrální složení daného zvuku.

(3) Pro určení azimutu a zvuku je využito opoždění zvuku a zeslabení intenzity zvuku na straně protilehlé straně, odkud zvuk přichází. Zvuk ze zdroje, který není umístěn v rovině symetrie obou uší, dorazí k protilehlému uchu později. Pro právě ještě rozeznatelnou odchylku směru, což je u lidí v okolí roviny symetrie obou uší kolem 4° (úhlové stupně), je toto zpoždění v řádu desítek mikrosekund. Zejména u vyšších frekvencí je intenzita zvuku na protilehlé straně zeslabena. Dále, čím je akustický tlak nižší, tím jsou také později vybaveny akční potenciály (AP) v příslušném sluchovém nervu, tento efekt se tedy sčítá se zpožděním zvuku. Kromě toho nižší intenzitě zvuku také odpovídá nižší frekvence AP.

Charakteristikami zvuku, podle kterých subjektivně určujeme souřadnice r , e , a jsou tedy tyto interaurální, neboli meziušní rozdíly v parametrech zvuků vstupujících do levého a pravého ucha: IID (interaural intensity difference, interaurální intenzitní rozdíl, neboli intenzitní klíč), podílí se na určení azimutu a , dále ITD (interaural time delay, interaurální časové zpoždění, neboli časový klíč), podílí se také na určení azimutu a ; a ISD (interaural spectral difference, interaurální rozdíl ve spektrech, neboli spektrální klíč) podílí se na určení elevace e a vzdálenosti zvuku r , [Syka et al., 1981]. Dále bude vyloženo, že ITD se uplatňuje při nižších frekvencích a IID se uplatňuje při vyšších frekvencích. Předmětem této práce je mechanismus určování azimutu a , soustředíme se proto především na tento rozměr.

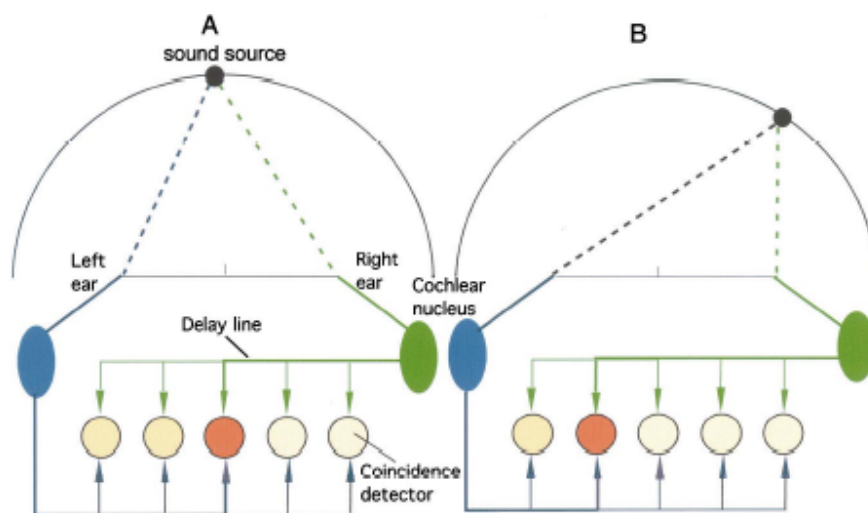
2.2 Anatomie sluchové dráhy a obvody prostorového slyšení

Stavba sluchové dráhy u savců je podobná, rozdíly jsou popsány v [Carr and Friedmann, 1999] a [Tollin 2003]. Budeme diskutovat uplatnění údajů od různých živočišných druhů u člověka. Vnější a střední ucho obsahují jen mechanická prostředí pro vedení zvuku, zvukovod a středoušní kůstky. Receptorovým orgánem, který převádí mechanické kmity na elektrické signály, je Cortiho orgán a

převodníky jsou vnitřní vláskové buňky. Každé vlákno sluchového nervu vychází z jedné vnitřní vláskové buňky. Vláskové buňky dají vzniknout akčním potenciálům, které se šíří po sluchovém nervu. Vlastní sluchová dráha začíná sluchovým nervem, který obsahuje u člověka asi 60×10^3 vláken. Neurony, z jejichž axonů je složen sluchový nerv, jsou uloženy v ganglion spirale. Prvními neurony sluchové dráhy jsou tedy tyto buňky - bipolární buňky spirálního ganglia. Axony sluchového nervu jsou zakončeny takzvanými Heldovými synapsemi, které patří k největším známým synapsím centrálního nervového systému savců [Awatramani et al., 2004]. Druhými neurony jsou buňky kochleárních jader, anteroventrálního a dorzálního kochleárního jádra. Z těchto jader se odštěpují dvě dráhy, hlavní, u většiny svazků zkřížená sluchová dráha, a vedlejší dráha pro prostorové slyšení. Fungování této vedlejší dráhy je založeno na anatomickém spojení vstupů z obou uší, neboli na binaurálním vstupu. Schématické zapojení této vedlejší dráhy je ukázáno na [obrázku 1](#). Jako další přepojovací stanicí za kochleárními jádry prochází hlavní část dráhy přes colliculus inferior. Předposlední přepojovací stanicí hlavní sluchové dráhy před kůrou je sluchová část jader thalamu a metathalamu. Tato sluchová část má název corpus geniculatum mediale. Konečně nejrozsáhlejším a koncovým jádrem hlavní dráhy je sluchová kůra, která je členěna na primární a na řadu sekundárních oblastí. Kromě tohoto hlavního svazku má sluchová dráha za kochleárními jádry více dalších nervových jader a spojení, ale z toho jen malá část připadá na dráhu sloužící prostorovému slyšení. Dráha prostorového slyšení je unikátní v rychlosti a přesnosti zpracování vstupních signálů. Co se týče časové přesnosti přenosu akčních potenciálů, je to nejpresnější ze všech specializovaných smyslových podsystémů u člověka i u řady dalších živočichů, [Oertel et al., 2000].



Dráha prostorového slyšení je schopna detekovat nejkratší časové intervaly z celého nervového systému. Ovšem subjektivně jsme schopni porovnat pouze časové úseky sto až tisíckrát delší, než jaké měří dráha prostorového slyšení. Tyto krátké časové úseky detekované dráhou prostorového slyšení potom tato dráha zpracovává a předává dále jako vnitřní signály k dalšímu zpracování. Subjektivní vjem umístění zdroje zvuku v prostoru je založen na dalším zpracování těchto signálů. Přehled synaptické organizace kochleárních jader i ostatních jader mozkového kmene (zejména MSO a LSO) lze nalézt například v [Young, 1998].



Obrázek 2: Zpožd'ovací linka a detektory koincidence

Detektory koincidence jsou neurony, které vyšlou AP pouze, pokud dostanou vstupy z obou dvou stran současně, či v krátkém časovém intervalu. Obě linky, které vycházejí z neuronů vlevo a vpravo, jsou axonální zpožd'ovací linky. Vzájemný poměr jejich délek se postupně mění podél řady neuronů, na kterých mají synaptické zakončení. V části A je zdroj zvuku přímo ve střední rovině. Na toto umístění odpovídá detektor koincidence přímo ve středu zpožd'ovací linky, vyznačený pomocí kontrastu. V části B odpovídá detektor koincidence umístěný více vlevo na zdroj zvuku umístěný vpravo, protože zpožd'ovací linka vyrovnává zpoždění ve vedení zvuku vzduchem do levého ucha a posléze neuronu v levé části schématu. Převzato z [Konishi, 2000].

2.3 Jeffressova teorie a zpožd'ovací linka

Klasickým modelem lokalizace zvuku v prostoru je Jeffressův model. Jeffressovu teorii zde popíšeme s použitím původního článku, [Jeffress, 1948] a také podle [Joris et al., 1998] a [Konishi, 2000]. Jeffress formuloval svou teorii o zpožd'ovací lince dávno předtím, než byla známa dostatečně detailní anatomie nervových okruhů pro prostorové slyšení. Elektrofyzilogické záznamy se v té době právě

začínaly nahrávat. Tak jemná preparace, která by zaznamenala aktivitu v dráze prostorového slyšení, nebyla pochopitelně ještě desítky let k dispozici. Jeffressova teorie vysvětluje, jak by mohlo být binaurální časové zpoždění, ITD, využito prostorovým slyšením po překódování do posloupnosti akčních potenciálů. Jeffressova teorie je založena na třech předpokladech:

- (1) Monoaurální spoje (tzv. sekundární vlákna), které vedou z levého a pravého kochleárního jádra, konvergují v binaurálním jádře (ze kterého vedou tzv. terciární vlákna) a časové zpoždění jejich AP je totožné s časovým zpožděním akustických vstupů.
- (2) Neurony binaurálního jádra jsou aktivovány pouze tehdy, pokud detekují koincidence z monoaurálních spojů z obou stran.
- (3) Binaurální jádro je anatomicky zapojeno tak, že monoaurální vlákna z jedné strany se postupně prodlužují a monoaurální vlákna z druhé strany se postupně zkracují, takže v celém binaurálním jádře je aktivována pouze ta malá skupina neuronů, kde časový rozdíl ve vedení mezi jedním a druhým vstupem odpovídá ITD.

Schéma zapojení zpožďovací linky a detektoru koincidence je na [obrázku 2](#). Časový rozdíl v axonálním vedení by tedy podle této teorie mohl být detekován zpožďovací linkou, která převádí signál zakódovaný časovým zpožděním na signál zakódovaný místem detekce v binaurálním jádře. U některých živočichů, u ptáků, byla později skutečně taková zpožďovací linka popsána anatomicky i ve fyziologickém experimentu, [\[Young and Rubel, 1983\]](#) a [\[Carr and Konishi, 1988\]](#). Pokud bude tonotopická organizace sluchové dráhy zachována i u zpožďovací linky, znamenalo by to dokonce dvojrozměrnou anatomickou strukturu daného obvodu. Jedním rozměrem by byly řady neuronů podle ITD a druhým rozměrem by byly řady neuronů pro jednotlivé frekvence. Časové zpoždění se projeví na začátku zvuku, anebo pro dostatečně malé frekvence může být detekováno během několika následujících cyklů zvuku jako binaurální rozdíl ve fázi zvuků.

2.4 Teorie o lokalizaci zvuku podle intenzity

Jeffressova teorie popisuje neuronální obvod detekující ITD. Podobně můžeme formulovat i vlastnosti, které musí splňovat neuronální obvod pro detekci ILD. Pro čisté tóny a pro tóny obsahující frekvence v úzkém pásmu spektra musí být porovnávány intenzity v tom daném frekvenčním pásmu. Obvod v LSO, o němž víme, že obsahuje inhibiční spoj z MNTB do LSO, má tedy podle anatomie a fyziologie následující vlastnosti:

- (1) Obvod v LSO porovnává vstupy z obou uší, přičemž ipsi-laterální vstup je excitační a kontra-laterální vstup je inhibiční.
- (2) Spektrální složení u těchto porovnávaných vstupů musí zůstat zachováno, protože obvod v LSO porovnává jak intenzity zvuků, tak i intenzity jejich amplitudových modulací, neboli obálek zvuků.
- (3) Obvod v LSO musí porovnávat odpovídající frekvence, bude mít tedy zachovánu tonotopickou organizaci.
- (4) Současně ovšem musí být v takovém obvodu zachovány a případně použity časové variace i u nízkofrekvenční obálky daných stimulů, jinými slovy obvod funguje i pro shodné vysokofrekvenční nosné frekvence a jejich rozdílné obálky.
- (5) Protože dané frekvence jsou kódovány tonotopicky a časová obálka v subharmonických frekvencích je kódována časovým kódem, obvod v LSO musí využívat obě tato zakódování.
- (6) Výše uvedené vlastnosti obvodu musí umožňovat porovnání binaurálních vstupů v rámci krátkých časových intervalů. (Krátkým časovým intervalem může být několik cyklů zvuku, anebo čas pro zpracování zvuku daný reakční dobou, tedy v řádu 50-200 ms.)
- (7) Výstup z LSO musí nějakým způsobem kódovat ILD obsažené ve stimulu.

Dále uvedená původní teorie o neuronálních mechanismech je v souladu s těmito vlastnostmi. Seznam těchto vlastností je zpracován podle [\[Tollin, 2003\]](#).

2.5 Duplexní teorie o lokalizaci zvuku

Jeffresova teorie o využití ITD a teorie o zpracování ILD v LSO jsou dvě teorie, které určují vlastnosti možných obvodů prostorového slyšení. Největší rozdíly ve fázi zvuku, ITD, jsou na nízkých frekvencích a největší ILD jsou na vyšších frekvencích. Protože tyto dva druhy diferencí jsou zpracovány v odlišných obvodech a v odlišných frekvenčních kanálech, sjednocující teorie může být nazývána duplexní teorií. Někteří živočichové mají daleko více rozvinutý jenom jeden z těchto dvou obvodů ve srovnání s druhým, [Tollin, 2003], například LSO je rozvinutější u myši, ježka, delfína a echolokujících netopýrů, kdežto výraznější MSO a malé LSO je u primátů a u člověka.

Důvody pro existenci těchto dvou obvodů jsou také fyzikální: Nízkofrekvenční systém pracuje s frekvencemi zvuku, pro něž je vlnová délka ve vzduchu srovnatelná s šířkou hlavy. Vysokofrekvenční systém potom pracuje s frekvencemi, pro něž podél délky hlavy proběhne jeden celý cyklus, anebo více cyklů zvuku. Pro tyto vysoké frekvence vytváří hlava akustický stín, ve kterém dochází k útlumu intenzity zvuku na odvrácené straně. Tato jednoduchá fyzikální motivace pro existenci dvou paralelních pod systémů musí být ovšem při experimentech i modelování znovu ověřována; při nových experimentech, [Brand et al., 2002], a [McAlpine et al., 2001] se ukázalo, že živočichové s malou hlavou, jako například morče, *cavies porcellus*, anebo pískomil, *meriones unquiculatus*, mají maximální odpověď v nízkofrekvenčním systému pro jiné fázové rozdíly, než které by odpovídaly velikosti jejich hlavy. Protože byla existence nízkofrekvenčního systému dávána do souvislosti s velikostí hlavy, tato souvislost musí být přezkoumána.

2.6 Psychofyzika

Vlastnosti stimulů mohou být zkoumány psychofyzikální metodou, která používá subjektivní výpovědi pokusné osoby o definované smyslové stimulaci. Metody tohoto výzkumu jsou v naprosté většině neinvazivní a výzkum normálního smyslového vnímání lidských subjektů je jednou z mála oblastí pokusů na lidech, které vyhovují i přísným etickým kritériím. [Schmidt, 1978] vymezuje psychofyziku následovně: Psychofyzika je část smyslové fyziologie, která se zabývá studiem kvantitativních vztahů mezi stimulací a smyslovými vjemy. Psychofyzika přemostňuje svými pozorováními mnoho úrovní popisu smyslového vnímání, od fyzikální definice stimulu, přes molekulární popis receptorové biofyziky až po popis smyslové dráhy jako hierarchie nervových jader. U binaurálního slyšení u lidí se na základě psychofyzikálních experimentů popisuje tyto jevy (1) až (4), které mají praktický význam při prostorovém slyšení. Jsou to:

- (1) **Binaurální sumace.** Při binaurálním poslechu se snižuje sluchový práh a zvyšuje se subjektivní hladina hlasitosti ve srovnání s poslechem monoaurálním.
- (2) **Binaurální maskování.** Pokud při binaurálním poslechu mají zdroj signálu a šum odlišnou lokalizaci v poslechovém prostoru, odstup signálu od šumu se zvýší, jinými slovy sluchový systém dokáže lépe extrahovat relevantní zvuk, pokud je zvukový signál v prostoru umístěn jinde, než maskující šum. Na této schopnosti se podílí i mozková kůra. Navíc, pokud jde o signál ekologicky relevantní, například řečový signál u lidí, při extrakci řeči maskované šumem je také využito pozornosti a sledování pohyblivého zdroje řeči. Je známo, že v otevřeném prostoru jsme schopni sledovat projev mluvčího i na větší vzdálenost, ve srovnání s řečí reprodukovanou a s řečí poslouchanou monoaurálně. Tento jev je též známý jako "cocktail party effect".
- (3) **Extrakce signálu z dozvuku.** Protože máme celoživotní zkušenost s ostrými dozvuky (echy) zvukového prostředí v místnostech, maskování nežádoucích ech příliš subjektivně nevnímáme. Echa

lze dobře studovat i pomocí krátkých zvuků (clicks) a je možné vyvolat různé iluze prostorového slyšení [Hari, 1995]. Stejně jako binaurální maskování je i extrakce signálu z dozvuku závislá na korovém zpracování a na předchozí zkušenosti s daným zvukem. Časové konstanty zpracování ech ale dosvědčují, že se na tomto zpracování podílejí i obvody prostorového slyšení a možná i zpětnovazebný olivokochleární svazek. Novější psychofyzikální experimenty nasvědčují, že binaurální a zpětnovazebné zpracování signálu má těchto jevů podstatnou funkci, [Tollin and Henning, 1998 and 1999].

(4) A konečně psychofyzikálně lze ověřit, že **Binaurální lokalizace zvuku** používá tři klíče, ITD, IID a ISD. Při stimulaci obou uší je možné systematicky mapovat minimální rozdíly ve směru zdroje zvuku pro různá ITD, a IID, pro jednotlivé frekvence čistých tónů, anebo i pro komplexní zvuky, kde je možné studovat i ISD. Takové psychofyzikální mapování potvrdilo existenci dvou systémů pro lokalizaci zvuku u člověka, nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního, [Mills, 1972]. Tyto binaurální psychofyzikální jevy (1) - (4) jsou podrobněji zmíněny v řadě učebních textů, viz [Sedláček, 1956], [Syka et al., 1981] a [Syrový, 2003].

V psychofyzikálních pokusech je možné nejen přesně určit práh vnímání, ale také tzv. "difference limen", to jest práh, o kolik se musí zvýšit fyzikální intenzita zkoumaného stimulu oproti referenčnímu stimulu, aby byla intenzita zkoumaného stimulu vnímána jako vyšší. Je možné také mapovat prostor odlišných zvuků podle trvání daného zvuku.

Řada údajů o lidském prostorovém slyšení pochází z pokusů, ve kterých bylo použito tónů s delším trváním. Řekli jsme, že pro lokalizaci zvuku při nízkých frekvencích je využíváno ITD, neboli časový rozdíl mezi binaurálními vstupy. Jaký je minimální časový rozdíl, který jsme schopni binaurálně rozlišit? Při frekvenci 800 Hz činí minimální rozdíl 15-20 μ s. Podobný rozdíl byl získán při stimulaci dvojicí impulsů (clicks). Nejlepší rozdíly po trénování dosahují i 10 μ s. I v případě krátkých zvuků,

jako jsou impulsy, záleží dosahovaný výsledek na frekvenčním obsahu těchto impulsů. Pokud se provede akustická filtrace tak, aby puls obsahoval pouze energii ve frekvencích pod 1 kHz, minimální rozdíl je pořád na úrovni 20-30 μ s. Jestliže je nízkofrekvenční složka odfiltrována vysokopásmovým filtrem tak, aby zůstaly frekvence vyšší než 4 kHz, minimální rozlišitelný rozdíl v čase stoupne na 100-200 μ s, [Syka et al., 1981].

Dejme jeden příklad na spojení psychofyzikální a neuronální úrovně popisu smyslového vnímání. Bylo ukázáno, že deset až sto neuronů mozkové kůry může tvořit akční jednotku, která ovlivňuje chování celého savčího organismu. U několika malých skupin neuronů v oblasti MT mozkové kůry makaka bylo překvapivě zjištěno, že celková odpověď organismu koreluje s odpovědí jedné z několika těchto malých skupin neuronů. V pokuse se současným nahráváním z elektrod a s elektrickou stimulací sousedních neuronů v MT, to jest v korové oblasti sloužící prostorovému vidění, bylo ukázáno, že taková malá skupina neuronů je v skutku zodpovědná za chování organismu jako celku, [Salzman et al., 1992]. V pokusech s prostorovým slyšením, pokud je nám známo, nebylo takové pozorování dosud demonstrováno, [Recanzone, 2000].

2.7 Elektrofyziologické experimenty *in vivo*

V 50. letech 20. století začaly být používány postupy pro nahrávání aktivity z jednotlivých neuronů, zkráceně jednotkové aktivity. Byla studována i dráha prostorového slyšení a přirozenou otázkou, která mohla být objasněna experimentálně, byla otázka neuronového mechanismu prostorového slyšení. Příkladem práce, studující tuto otázku, je [Goldberg and Brown, 1969]. Aparatura Goldberga a Browna používala špičkovou technologii té doby. Stimuly byly vytvářeny zákaznickým obvodem

kalibrovaným na zpoždění zvuků po krocích 0.2 μ s. Toto je i nejmenší velikost kroku používaná při počítačové simulaci. Dalo by se poněkud nepřesně říci, že to je nejmenší časový krok, potřebný pro studium "rychlé" fyziologie neuronů. Při popisu simulací budeme zmiňovat diferenciální rovnice Hodgkina a Huxleyho. Velikost kroku integrace při numerickém řešení těchto rovnic, pod níž se nemusí jít při modelování "rychlých" fyziologických potenciálů, je řádově srovnatelná s velikostí časového kroku aparatury Goldberga a Browna pro záznam neuronové aktivity. Zpracování neuronové aktivity se provádělo *on-line* a *off-line* na počítačích IBM 7094 a PDP 8. Goldberg a Brown v této práci ukazují popisy kódů prostorových map, kdy různé směry zdroje zvuku vyvolají různé frekvence akčních potenciálů. Podobné této práci na psu, *canis familiaris*, byly i práce na kočce, *felis silvestris*, a na malých opicích, které prezentoval též Rose a další, [Rose et al., 1966]. Koncept prostorových map byl později mnohokrát použit a experimentální výsledky byly reprodukovány pro širší výběr mozkových struktur u sov a u netopýrů, jako u živočichů, specializovaných na prostorové slyšení, ale i u dalších živočichů, zejména u vyšších savců. Jednotky, jejichž aktivita korespondovala s umístěním zvuku v prostoru, byly popsány u sovy pálené, *tyto alba*, např. v [Knudsen and Konishi, 1978]. Další neurony v dráze prostorového slyšení byly potom systematicky mapovány a byla zkoumána jejich odpověď s přihlédnutím k duplexní teorii. [Kuwada and Yin, 1983] popsali binaurální interakce u neuronů v colliculus inferior, soustředili se na nízkofrekvenční kanál a popsali binaurální přenosovou funkci. Dále pokračovali s popisem fázových rozdílů [Yin and Kuwada, 1983a], a se závislostí na frekvenci [Yin and Kuwada, 1983b]. Odpovědi okolo prahu a také to, do jaké míry se v dráze prostorového slyšení uplatňuje monaurální odpověď ve srovnání s odpovědí binaurální bylo studováno v [Kuwada et al., 1984]. [Caird and Klinke, 1983] studovali podobné otázky přímo v olivárním komplexu. Dále tito autoři systematicky mapovali další etáže sluchové dráhy, colliculus inferior v [Caird and Klinke, 1987a] a [Caird and Klinke, 1987b] popsali příspěvek tohoto jádra při vytváření binaurálního signálu pomocí záznamu vyvolaných potenciálů. Samotná metoda vyvolaných

potenciálů je ovšem neinvazivní, může být použita i u člověka a je tedy také dalším mostem mezi elektrofyziologickými a psychofyzikálními experimenty.

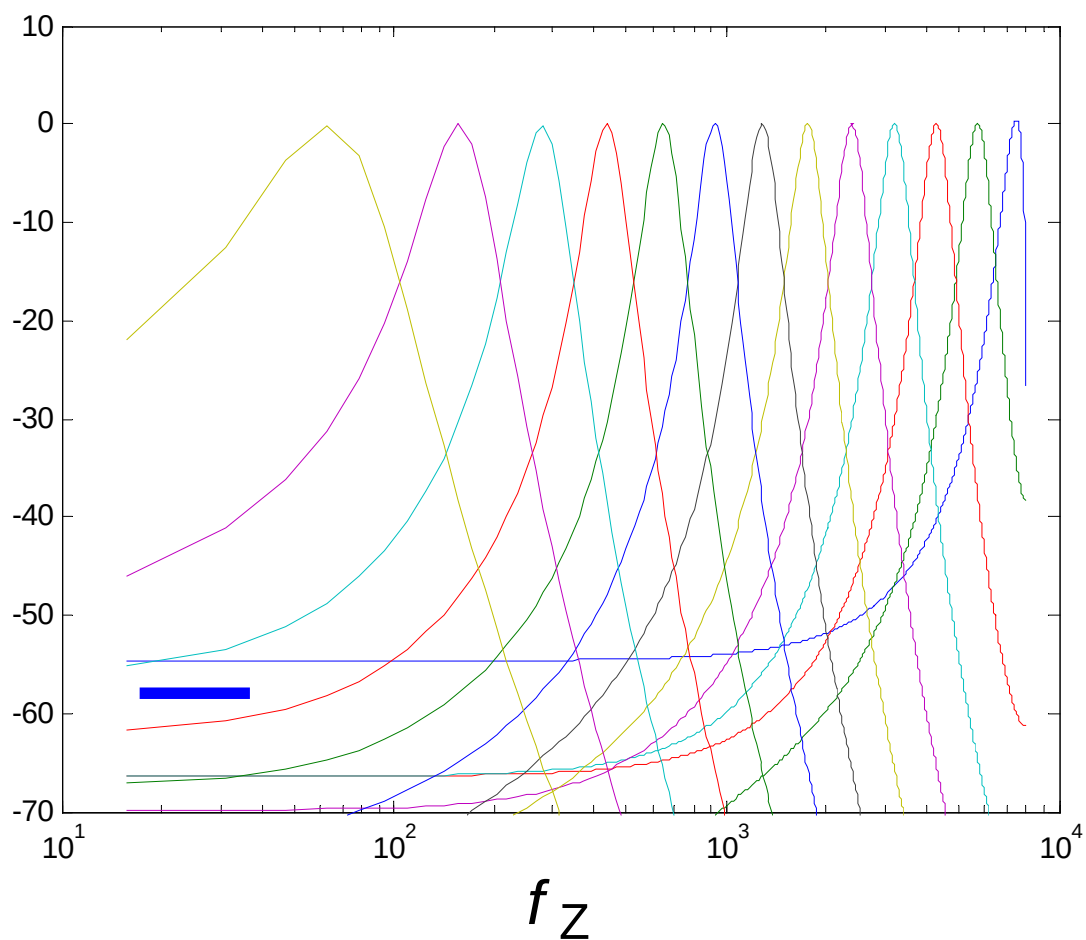
Většinu experimentálních dat o MSO a LSO jsme čerpali z prací Jorise, který pracoval ve skupině již zmíněného Dr. Yina. Joris a druzí studovali později také otázku, jakým způsobem odpovídají jednotlivé neurony dráhy prostorového slyšení, když rozdíl mezi binaurálními vstupy je frekvenčně a amplitudově modulován. Chronologicky uspořádáno, jsou to práce [Joris et al., 1994], [Joris and Yin, 1995], [Joris, 1996] a [Joris and Yin, 1998]. Joris současně systematicky zmapoval zpoždění podél drah vstupujících do MSO a do LSO. Modernější technologie jemu a jeho spolupracovníkům umožnila demonstrovat přesnost fázového závěsu nervové aktivity za zvukem pro vybraná jádra podílející se na prostorovém slyšení [Oertel et al., 2000].

2.8 Elektrofyziologické experimenty *in vitro*

Poté, co byly popsány stimuly, které vyvolají nejvyšší odpověď, a zaznamenány aktivity různých jader dráhy prostorového slyšení, je možné se ptát, jaké jsou jednotlivé iontové proudy a jakým způsobem jednotlivé neurony zpracovávají své vstupy. Jednotlivé iontové proudy se nejlépe zkoumají pomocí blokátorů iontových kanálů a případně nahrazením jednotlivých iontů ionty jiných prvků. Detailnější záznamy je možné získat užitím intracelulárních elektrod, i když životnost neuronů je potom více omezená, než při extracelulárních záznamech. Intracelulární záznamy a záznamy s blokátory jsou často použity u technik *in vitro*. Pro popis jednotlivých iontových proudů jsme použili data získaná z řízků z mozku kuřat, *gallus domesticus*, [Reyes and Rubel, 1994 and 1996] a z mozkových řízků různých hlodavců, [Svirskis et al., 2003] a [Szaliszno and Zalanyi, 2004].

2.9 Tonotopická organizace sluchové dráhy

Neurony ve všech jádrech sluchové dráhy jsou specializovány na určité frekvence. Tato specializace má původ ve stavbě a funkci vnitřního ucha a projevuje se již u prvního neuronu sluchové dráhy, u neuronu ganglion spirale. Dva základní parametry zvuku, základní frekvence a intenzita, jsou u neuronů ganglion spirale zakódovány po řadě jednak jako lokalizace nejvíce odpovídajících neuronů a dále jako intenzita, to jest frekvence odpovědi těchto neuronů s maximální odpovědí a frekvence ostatních neuronů sousedících s nimi v ganglion spirale. Pod určitou limitní frekvenci, f_G , (v dalším textu položíme $f_G = 750$ Hz, viz [Kral and Majernik, 1996]) je frekvence zvuku kódována analogově, to jest frekvence akčních potenciálů odpovídá frekvenci zvuku. Nad tuto frekvenci je frekvence kódována tonotopicky, to jest frekvenci zvuku odpovídá místo v ganglion spirale s největší aktivitou. Tato hranice není ostrá, v určitém rozmezí frekvencí oba kódy koexistují. U nízkých frekvencí jsou akční potenciály ve fázi se zvukem, směrem k vyšším frekvencím se stupeň synchronizace snižuje, [Maršálek, 2001]. Téměř všechna jádra sluchové dráhy jsou organizována tonotopicky, veškerá experimentální literatura *in vivo* vždy uvádí charakteristické frekvence studovaných neuronů, [Syka et al., 1981]. Tonotopickou organizaci ukazujeme na obrázku 3, představujícím zisk kochleárního modelu jako sady filtrů. Je to model podle [Patterson et al, 1992]. U většiny modelů prostorového slyšení je tonotopická organizace uvážena, jako například v [Yu and Young, 2000]. Biologicky realistické modely zpožďovací linky uvažují často zpožďovací linku jako dvourozměrnou strukturu, kdy jedním rozměrem je zpoždění a druhým charakteristická frekvence.



Obrázek 3: Tonotopická organizace sluchové dráhy

Zde jsou ukázány charakteristické frekvence frekvenčních pásem paralelního zpracování zvuku ve sluchové dráze na příkladě výstupu kochleárního modelu. Na ose x je frekvence zvuku v Hz v logaritmické stupnici a na ose y je zisk v decibelech (tato jednotka je logaritmus relativních zisků pro různé úrovně hlasitosti). Jednotlivé křivky ukazují zisk pro jednotlivé neurony, jejichž charakteristická frekvence postupně vzrůstá. Tučně vyznačená úsečka je interval jedné oktávy. Jednotlivé kochleární neurony jsou reprezentovány filtry, zde je ukázáno 13 neuronů s charakteristickými frekvencemi s krokem cca půl oktávy, $\sqrt{2}$, tj. 128 Hz, 181 Hz, 256 Hz, ..., 8192 Hz

3 Metody a jednotlivé použité modely

Při modelování neuronů jsme použili dva základní typy modelů - je to jednak leaky integrator, a jednak jsou to modely s použitím rovnic Hodgkina u Huxleyho.

3.1 Leaky integrator

Leaky integrator je jeden z nejjednodušších modelů neuronu, [Tuckwell, 1988]. Při správném nastavení několika málo parametrů ale může reprodukovat maximální frekvenci akčních potenciálů i odpověď na stimulaci proudem na vstupu. Je popsán následující rovnicí pro obvod složený z paralelně zapojeného odporu a kondenzátoru (RC-obvod), ke kterému je doplněná prahová podmínka, a na který je přiveden časově proměnný proudový vstup $I(t)$. Pokud napětí V dosáhne prahové hodnoty V_{th} , je resetováno zpět na počáteční hodnotu $V = 0$. Rovnice pro průběh napětí na leaky integratoru je:

$$\begin{aligned} \tau \frac{dV}{dt} &= -V + I(t)R & \text{pro } V < V_{th} \\ V &= 0 & \text{pro } V \geq V_{th} \end{aligned} \quad (1)$$

Když R je velikost odporu a C je kapacita kondenzátoru, časová konstanta určující rychlost změn je $\tau = RC$. Pokud by nebyla aplikována podmínka pro reset při dosažení prahové hodnoty, tato rovnice má při použití počáteční podmínky $V(0) = 0$ následující analytické řešení pro vstup $I(t)$:

$$V(I, t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \int_0^t \frac{I(u)}{C} \exp\left(\frac{u}{\tau}\right) du. \quad (2)$$

kde u je pomocná proměnná. Při použití podmínky pro reset získáme stejné řešení, jen integrace rovnice musí postupovat po částech, od jednoho resetu k dalšímu. Typické hodnoty pro neurony

centrálního nervového systému savců se pohybují řádově kolem: $\tau = 10 \text{ ms}$, $C = 1 \text{ }\mu\text{F}$, $R = 10 \text{ M}\Omega$ a napětí V je v řádu milivoltů.

3.2 Rovnice Hodgkina a Huxleyho

Model, ve kterém se berou v úvahu jednotlivé membránové iontové proudy, je model podle Hodgkina a Huxleyho, [Hodgkin and Huxley, 1952]. Pokud jsou pro daný typ neuronu známy jednotlivé proudy a prostorové parametry z měření *in vitro*, je možné k nim sestavit model, kde jednotlivé prostorové parametry, jako vodivost a kapacita membrány jsou nahrazeny celkovou vodivostí a kapacitou, takzvaný jednobodový model. Rychlosti aktivace jednotlivých iontových proudů jsou vyjádřeny jednotlivými časovými konstantami a takový model většinou dobře reprodukuje i různé nelineární jevy, které byly popsány v experimentu. Model podle Hodgkina a Huxleyho sestává z jedné hlavní rovnice, formulované jako rovnice zachování proudu na membráně, a z několika vedlejších rovnic, které popisují aktivace a inaktivace jednotlivých iontových kanálů. Rovnice Hodgkina a Huxleyho v jedné z adaptací podle J. Rinzela, jako například v [Agmon-Snir et al., 1998] jsou:

$$C \frac{dV}{dt} = G_{Na} m_{Na}^2 h_{Na} (V_{Na} - V) + G_K m_K^2 h_K (V_K - V) + G_L (V_L - V) + I$$

$$\frac{dj}{dt} = \frac{j_{ss}(V) - j}{\tau_j} \quad \text{pro } j = m_{Na}, h_{Na}, m_K, h_K,$$

$$j_{ss}(V) = \frac{1}{1 + \exp((V_{j, \text{half}} - V) / K_j)} \quad (3)$$

V tomto stručném zápise vystupuje hlavní rovnice jako první, ve druhé rovnici jsou zapsány čtyři vedlejší rovnice aktivace iontových proudů, po řadě aktivace (m) a inaktivace (h) iontového kanálu pro sodík, Na, a pro draslík, K. Třetí rovnicí jsou zapsány čtyři funkce, popisující pravděpodobnost otevření iontového kanálu při ustáleném stavu v závislosti na napětí V . Tato soustava pěti

diferenciálních rovnic spolu s příslušnými funkcemi obsahuje řadu parametrů, jejichž přehled je v následující tabulce.

konstanty	jednotky	m_{Na}	h_{Na}	m_K	h_K
$V_{j, half}$	mV	-40	-45	-54	-50
K_j	mV	3	-3	6.5	-6.5
τ_j	ms	0.05	0.5	0.43	1.2
G_{ion}	nS	200	200	120	120

Tabulka 1: Parametry pro proudy m_{Na} , h_{Na} , m_K , h_K

Parametry z této tabulky vstupují do čtyř vedlejších rovnic a do čtyř funkcí pro ustálený stav iontových proudů v soustavě (3).

Tyto další proměnné a parametry mají následující význam: Rovnice se řeší pro proměnné V , m_{Na} , h_{Na} , m_K , h_K . V je napětí (v mV, milivoltech), a zbylé proměnné nabývají hodnot od 0 do 1 a značí pravděpodobnost otevření iontových kanálů. V rovnicích vystupují tyto parametry: I je externě přiváděný proud, C je kapacita stejně jako u RC-obvodu, G_{Na} , G_K a G_L jsou po řadě maximální vodivosti sodíkových a draselných iontových kanálů, a index L označuje pasivní (leakage) vodivost. a V_{Na} , V_K a V_L jsou rovnovážné potenciály pro příslušné iontové proudy. U aktivačních funkcí $V_{m, Na, half}$, $V_{h, Na, half}$, $V_{m, K, half}$ a $V_{h, K, half}$ značí hodnotu napětí při aktivaci právě poloviny iontových kanálů. Vlastní aktivační funkce nabývají hodnot od 0 do 1, mají sigmoideální tvar a ve statistické fyzice jsou nazývány Boltzmannovými křivkami. K_j určuje hodnotu jejich derivace v bodě, kde $j_{ss} = 0.5$. Rychlosti, s jakými je dosaženo ustáleného stavu, určují časové konstanty τ_j . Pasivní vodivost $G_L = 1$ nS a rovnovážné potenciály jsou $V_{Na} = +50$ mV, $V_K = -95$ mV a $V_L = -66$ mV. Podobně jako u leaky integratoru, pokud na vstup hlavní rovnice není přiveden žádný proud a řešení je v blízkosti stabilního bodu určujícího klidový potenciál, dospěje řešení do tohoto stabilního bodu a tam setrvává.

Počáteční podmínky, po nichž se systém ustálí ve stabilním bodě klidového potenciálu, jsou $V(0) = 66 \text{ mV}$, $m_{Na} = 0$, $h_{Na} = 1$, $m_K = 0.05 \text{ mV}$ a $h_K = 0.97$. Zde uvedené parametry a rovnice byly použity pro modelování neuronů realizujících detekci koincidence v [Maršálek 2000].

Rovnice Hodgkina a Huxleyho reprodukuje věrně odpověď neuronů, pokud máme dostatečné informace o zastoupení jednotlivých iontových kanálů. U nižších živočichů (rovnice Hodgkina a Huxleyho byly jejich autory sestaveny podle pokusů na sépii) nebývá počet různých iontových proudů velký. U savců jsou často na membráně desítky různých iontových kanálů, ovlivněných různými neuromodulátory, [Maršálek and Santamaría, 1998] a [Maršálek, 1999]. Příznivá vlastnost studovaných neuronů dráhy prostorového slyšení je ta, že je u nich zastoupeno jen menší množství iontových kanálů. Informace o iontových proudech můžeme získat z experimentů *in vivo* a naše data pochází z [Reyes and Rubel, 1994 and 1996], [Svirskis et al., 2003] a ze [Szalisznyo and Zalanyi, 2004].

3.3 Rovnice podle Morrisové a Lecara

Analýza fázového prostoru rovnic Hodgkina a Huxleyho je ale dosti komplikovaná. Určitým kompromisem mezi detailním popisem jednotlivých iontových proudů a snahou sestavit soustavu s malým počtem dimenzí je model podle Morrisové a Lecara, [Morris and Lecar, 1981]. Tento model používá elektrické proudy dané pohybem sodíku a draslíku, stejně jako model Hodgkina a Huxleyho. U rychlejšího z těchto proudů, u sodíkového (sodíkový je v našem systému, proud u původního modelu u plže vilejše stvolnatého, *balanus nubilus*, byl vápníkový) se předpokládá, že okamžitě dosahuje ustáleného stavu. Soustava rovnic Morrisové a Lecara je složena ze dvou diferenciálních rovnic:

$$C \frac{dV}{dt} = G_{Na} m_{\infty}(V)(V - V_{Na}) + G_K w(V - V_K) + G_L (V - V_L) + I,$$

$$\tau_w(V) \frac{dw}{dt} = w_{\infty}(V) - w. \quad (4)$$

Funkce pro ustálené vodivosti jsou:

$$m_{\infty}(V) = \frac{0.5}{1 + \exp((V - V_{m, half}) / V_{m, K})},$$

$$w_{\infty}(V) = \frac{0.5}{1 + \exp((V - V_{w, half}) / V_{w, K})}. \quad (5)$$

Časová konstanta τ_w pro w je závislá na napětí V , což je zapsáno funkcí:

$$\tau_w(V) = \frac{V_{\tau, K}}{\cosh(V - V_{\tau, half})}. \quad (6)$$

Význam proměnných a parametrů je analogický, jako u rovnic Hodgkina a Huxleyho. Rovnovážné potenciály jsou $V_{Na} = +20$ mV, $V_K = -70$ mV a $V_L = -62.2$ mV a pasivní vodivost je $G_L = 7$ nS.

konstanty	m_{∞}	w_{∞}	τ_w
$V_{j, half}$	-42.2	-42	-60
$V_{j, K}$	-1	-4	64
G_{ion}	33	237	-

Tabulka 2: **Parametry pro proudy a časovou konstantu modelu podle Morrisové a Lecara**

Parametry z této tabulky vstupují do rovnic (4), (5), (6).

3.4 Pravděpodobnostní modely

Dosud uvedené modely neuronů jsou deterministické - při daných hodnotách počátečních podmínek a parametrů dávají jednoznačné řešení. Parametry modelu neuronu mohou být doplněny náhodnými veličinami, například vstup do rovnice pro leaky integrator může být doplněn o náhodnou složku:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + I(t)R + XR, \text{ kde } X \text{ je náhodný proces. Takový postup jsme použili například v [Maršálek$$

et al., 1997]. V modelech studovaných v této práci je zavedena náhodná složka fenomenologicky: neurony generují na výstupu akční potenciál s určitou pravděpodobností. U neuronů ve sluchové dráze to odpovídá generování akčních potenciálů jako odpověď na zvuky o frekvenci f_Z , která je vyšší než maximální frekvence akčních potenciálů, f_G , určující již zmíněnou oblast přechodu mezi analogovým a tonotopickým kódováním zvukového stimulu.

4 Výsledky

V této kapitole uvádíme výsledky modelování prostorového slyšení. V jednotlivých oddílech této kapitoly podáváme stručný přehled dílčích výsledků. Původní články jsou v přílohách na konci této práce a jsou řazeny chronologicky. Každý článek v příloze přináší určitý konkrétní výsledek, ale metodické části a diskuse se pochopitelně překrývají. Výsledky první práce, [Maršálek 2000] jsou v následujícím oddíle 4.1. Další práce, [Maršálek 2001], formulovala omezení maximální frekvence a byla v ní popsána míra synchronizace v závislosti na frekvenci zvuku. Tato práce připravila základy pro popis jednotlivých neuronálních algoritmů v člancích, které následovaly. V oddíle 4.2 začíná popis těchto algoritmů na základě adaptace asynchronního násobení frekvencí akčních potenciálů podle [Srinivasan and Bernard, 1976] na synchronní případ neuronálních algoritmů. Oddíly 4.3, 4.4, a 4.5 popisují po řadě tři tyto neuronální algoritmy, neboli mechanismy, ECD, ICD a SFR, jak byly uvedeny v [Maršálek and Kofránek, 2004] a v [Maršálek and Kofránek, 2004b]. V oddíle 4.6 jsou srovnány rychlosti, s jakou tyto tři mechanismy generují výstup. V oddíle 4.7 je diskutován výstupní zisk mechanismů ECD a ICD v závislosti na základní frekvenci zvuku. Některé naše poslední výsledky jsou v práci: Maršálek a Lánský, Proposed mechanisms for coincidence detection in the auditory brainstem, poslané do Biological Cybernetics a připojené v příloze E.

4.1 Nonlinearity u detektorů koincidence

Při modelování neuronů sloužících prostorovému slyšení vyjdeme z několika jednoduchých pozorování:

- (1) Akční potenciály vyvolané zvukovým stimulem se šíří přes jednotlivé přepojovací neurony, které

zpracovávají zvuky z jednoho ucha, monaurální neurony, až se dostanou jako vstupy, postsynaptické potenciály, PSP, na první neurony v řadě, které zpracovávají vstupy z obou uší, binaurální vstupy. Tyto první binaurální neurony jsou neurony dvou jader, MSO a LSO. Jednotlivý první binaurální neuron v řadě může zpracovávat signál po dobu několika cyklů zvuku a po vyslání akčního potenciálu se nějakou dobu nachází v refrakterní fázi. Toto bude dále vyjádřeno s použitím pravděpodobnosti vyslání akčních potenciálů. Zatím pro jednoduchost předpokládejme, že neuron je po každém cyklu zvuku zresetován a může vyslat akční potenciál během každého cyklu zvuku znovu.

(2) Pokud neleží zdroj zvuku přesně v rovině symetrie obou uší, dorazí zvuk do jednoho ucha se zpožděním (ITD). Pokud je rozdíl ve vzdálenosti od zdroje k oběma uším srovnatelný s délkou zvukové vlny ve vzduchu, bude binaurální dvojice zvuků posunutá ve fázi (IPD), intenzita zvuku bude nižší ve vzdálenějším uchu (IID) a toto oslabení intenzity může být různé pro různé frekvence (ISD).

(3) Jednotlivými neurony jsou vysílají série akčních potenciálů, AP. AP, jako výstup z předchozího neuronu vyvolá PSP, který je vstupem na následujícím neuronu.

Nechť se AP ze dvou stran porovnávají v MSO liší jen zpožděním ITD, označme je Δt . Uvažme pouze dva synaptické vstupy, jako abstraktní časově závislé excitační postsynaptické potenciály, EPSP, $\varepsilon(t)$, ze dvou stran, jeden začíná v čase T_I a druhý je zpožděný o Δt , označme je $I_R = \varepsilon(t - T_I)$ a $I_L = \varepsilon(t - T_I - \Delta t)$. Nechť mají na postsynaptický neuron takový účinek, že jeden EPSP způsobí podprahovou odpověď, tedy, že potenciál vyvolaný proudem I_R je podprahový $V(I_L) < V_{th}$, ale odpověď na oba EPSP je již nadprahová, $\max V(I_L + I_R) \geq V_{th}$, pokud je zpoždění menší, než prahové zpoždění $\Delta t \leq \Delta t_{th}$. Dále ještě předpokládejme, že pro $\Delta t > \Delta t_{th}$ je výstup podprahový,

$$V(I_L + I_R)(\Delta t) < V_{th}.$$

Nyní zkoumejme chování lineárního modelu (rovnice leaky integratoru) a nelineárního modelu (rovnice Hodgkina a Huxleyho) a dosažení prahu v těchto modelech v odpovědi na daný vstup. Nejprve uvažme

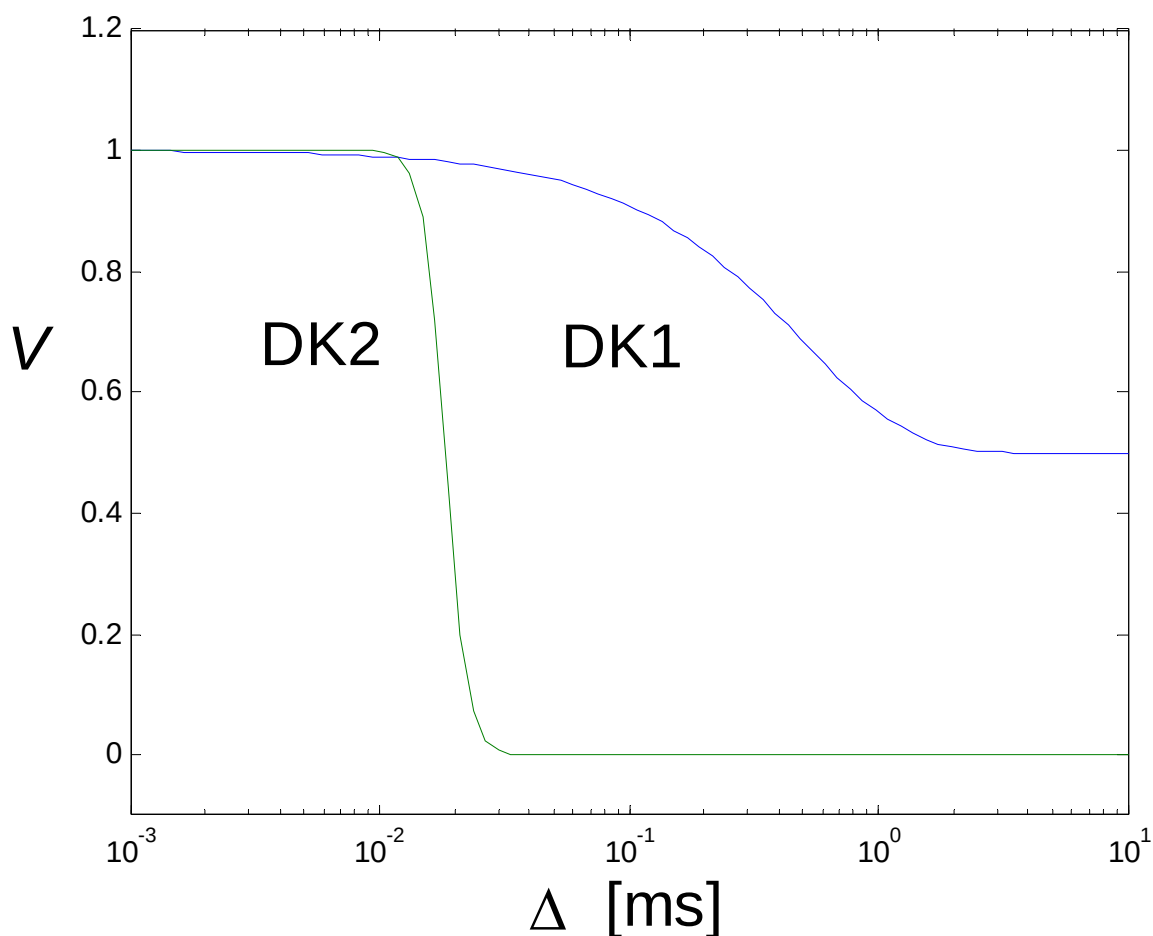
leaky integrator. Impulsovou odpověď systému spočteme tak, že dosadíme jako puls Diracovo delta δ za vstup do leaky integratoru, do rovnice pro analytické řešení. Rovnice (2) bude potom zapsána jako:

$$V(\delta) = H(t)R/\tau \exp(-t/\tau). \quad (7)$$

kde $H(t)$ je Heavisideova funkce, $H(t) = 0$ pro $t \leq 0$ a $H(t) = t$ jinak. Kdyby byly vstupem dva Diracovy pulsy δ , následující po sobě v časovém odstupu Δt , bude maximum z impulsové odpovědi systému:

$$\max V(\delta)(\Delta t) = \frac{1}{C}(1 + \exp(-\Delta t/\tau)). \quad (8)$$

Toto je funkce proměnné Δt a je ukázána na [obrázku 4](#) pro hodnotu $\tau = 2$ ms jako křivka DK1. Analogickou křivku můžeme sestavit pro model neuronu popsany rovnicemi Hodgkina a Huxleyho, je to křivka označená DK2, i když v tomto případě nebyla získána analytickým výpočtem, ale pouze numericky. Tyto dvě křivky ukazují rychlost změny a tím dynamický rozsah napětí v závislosti na zpoždění dvou pulsů, detekovaných detektorem koincidence.



Obrázek 4: **Detektory koincidence**

Zde jsou ukázány oblasti citlivosti dvou typů detektoru koincidence, DK1 a DK2. Na ose x je délka detekovaného časového intervalu Δt v logaritmických jednotkách a na ose y je normalizovaná odpověď detektoru koincidence. DK1 je leaky integrator, proto i odpověď na jeden puls ($\Delta t \rightarrow \infty$) začíná zprava od hodnoty 0.5 maximální odpovědi. DK2 je model podle Hodgkina u Huxleyho, kdy zprava začíná podprahová odpověď, takže model zůstává na klidovém potenciálu, posunutém zde do 0. Levé konce křivek ukazují, že DK1 nemůže spolehlivě, tedy při šumu, detekovat koincidence kratší, než 1 ms, zatímco tato minimální hodnota u DK2 je kolem 20 μ s.

Tento výsledek ukazuje, že detektor koincidence pro časové intervaly v řádu desítek mikrosekund, jehož hlavní časová konstanta je v řádu milisekund, musí obsahovat nelinearitu, jejíž dynamika je řádově rychlejší, musí mít tedy ještě nějakou další časovou konstantu. Leaky integrator, jehož jediná

časová konstanta je v řádu milisekund proto jako detektor koincidence pro prostorové slyšení nestačí.

Hodnota časové konstanty $\tau = 2$ ms odpovídá elektrofyzilogickým záznamům při měření na celém neuronu, [Koch, 1999]. Pokud bychom považovali dvojici Diracových δ za nefyziologický vstup do neuronu, tentýž výpočet můžeme zopakovat pro modelové PSP, zavedené před více, než 50 lety J. Jackem, [Jack et al., 1975], nazývané α -funkce, jejichž časový průběh odpovídá experimentálně zaznamenaným EPSP. Podle W. Ralla [Rall, 1962] je možné α -funkci zapsat dvojicí rovnic:

$$\begin{aligned}\frac{df}{dt} &= \frac{1}{\tau}(-f + H(V - V_{th})) \\ \frac{dg}{dt} &= \frac{1}{\tau}(-g + f)\end{aligned}\tag{9}$$

kde H je opět Heavisideova funkce. Řešení této soustavy je:

$$\alpha(t) = K(t/\tau^2)\exp(t/\tau),\tag{10}$$

kde K je vhodná konstanta. I pro tento vstup do leaky integratoru můžeme najít řešení analyticky, protože dva pulsy ve tvaru α -funkcí můžeme dosadit do řešení zapsaného pomocí integrální rovnice (2). Počáteční podmínky zvolíme tak, aby $\max V(0) = 1$, a dostáváme:

$$V(I) = \frac{\tau_2 G_{syn} k}{C} [(t - \tau_2 \exp(-\alpha t) + \tau_2 \exp(-\frac{t}{\tau}))],\tag{11}$$

kde $1/\tau_2$ položíme rovné $1/\tau - \alpha$, pro $t \geq 0$, a k může být normalizováno společně s G_{syn} a C . Tento postup můžeme ilustrovat algebraickým zápisem: pro dva proudové pulsy I_1 a I_2 jako pro vstup do lineární rovnice můžeme prohodit závorky v následujícím zápise:

$$\max V(I_1 + I_2)(\Delta t) = \max (V(I_1) + V(I_2)) = \max (V(\alpha(t)) + V(\alpha(t + \Delta t))).\tag{12}$$

Úplně vpravo je tedy určení maxima, které opět odpovídá křivce DK1, a tedy leaky integrator ani se dvěma Diracovými δ , ani se dvěma α -funkcemi na vstupu není schopen rozlišit časové intervaly kratší, než jeho časová konstanta.

4.2 Akční potenciály jako výstup detektorů koincidence

Ukázali jsme, že u námi studovaných detektorů koincidence se uplatňují nelinearity. Potom vhodná kombinace excitačních a inhibičních proudů umožní, aby časové okénko pro detekci koincidence bylo otevřené pouze po krátký časový interval. V dalším budeme používat takové okénko pro detekci koincidence jako základní prvek neuronálních výpočtů. Popíšme, jaké další vlastnosti budou mít tyto neuronální výpočty. Jedna vlastnost sluchové dráhy je generování AP v synchronizaci se zvukovým vstupem. Pokud zvyšujeme frekvenci zvuku, frekvence odpovědi se nemůže zvyšovat, protože refrakterní fáze trvající déle, než 1 ms, takové zvyšování znemožňuje. Proto generování AP na neuronu, který odpovídá na frekvenci zvuku vyšší, než maximální frekvence akčních potenciálů, musí vynechávat. Toto formalizujeme jako generování AP s určitou pravděpodobností p .

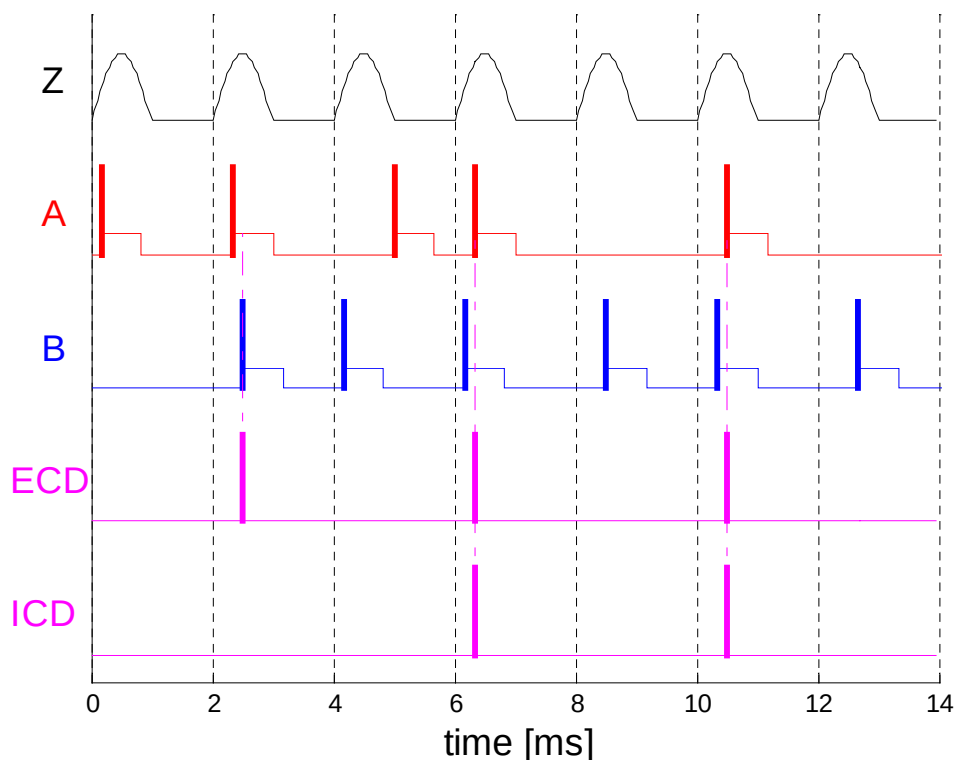
Jeden z klasických neuronálních algoritmů je algoritmus násobení frekvence akčních potenciálů v neuronech složeného oka kraba *limulus polyphemus*, popsané v práci [Srinivasan a Bernard, 1976]. Rozdílem mezi algoritmem, který tito autoři popsali, a našimi algoritmy je, že jejich vstupy jsou asynchronní a naše vstupy jsou synchronizovány se zvukovým vstupem. Naše algoritmy dále rozdělíme na excitační detekci koincidence, ECD a inhibiční detekci koincidence, ICD, podle toho, zda oba vstupy jsou excitační, jako v prvním případě, anebo zda jeden ze vstupů je inhibiční, jako v druhém případě. Algoritmus ICD potom srovnáme s klasickou teorií zpracování AP v LSO, která popisuje algoritmus na neuronech v LSO jako odečítání frekvencí, subtraction of firing rates, SFR.

Označme posloupnost akčních potenciálů z jedné strany A a z druhé B , výstup označujme indexem AB . Trvání tohoto okénka označme Δ_{DK} . Náhodnou veličinu, popisující náhodné zpoždění AP, neboli neostrost v generování AP, označme J . Nechť má J rovnoměrné (uniformní) rozdělení dané funkcí

$y = 1/N$, od 0 do N , a $y = 0$ jinde, pak má střední hodnotu $E(J) = N/2$ a směrodatnou odchylku

$SD(J) = \frac{\sqrt{3}}{6} N$. Časová neostrost s rovnoměrným rozdělením byla též použita v [Maršálek et al. 1997]

a v [Feng, 1997], později jsme použili pro rozdělení veličiny J i Beta rozdělení.



Obrázek 5: Generování výstupní posloupnosti akčních potenciálů

Akční potenciály neuronů A a B následují vzestupnou část půlvlny zvuku Z, po určitém náhodném zpoždění, N_A a N_B . Akční potenciály jsou následovány okénkem pro detekci koincidence délky Δ_{DK} . Dolní dvě posloupnosti akčních potenciálů jsou generovány podle následujících pravidel: AP v posloupnosti ECD je generován vždy, pokud se okénka překrývají, a AP v posloupnosti ICD je generován, pokud se okénka překrývají a současně AP v B předchází AP v A.

Posloupnosti akčních potenciálů a postsynaptických potenciálů bude odpovídat posloupnost časových okének. Studované akční potenciály a okénka budou posunuta o tuto náhodnou neostrost J . Na [obrázku](#)

5 je znázorněno generování AP u mechanismů ECD a ICD, podle schématu použitého ve [Srinivasan and Bernard, 1976]. Možnou implementaci těchto mechanismů probereme v následujících dvou oddílech. Akční potenciál při detekci koincidence bude generován, pokud výstupní funkce při počítání s časovými okénky překročí určitou prahovou hodnotu.

4.3 Detekce koincidence na neuronu s excitačními vstupy, ECD

V tomto oddíle popíšeme implementaci excitační detekce koincidence s využitím prahové hodnoty V_{TH} . Obdélníkové okénko o výšce 1, začínající v čase 0 a trvající Δ budeme označovat $\rho(1, \Delta)(t)$. Například posloupnost těchto okének spouštěných v časech T_i trváním Δ_{DK} bude zapsána jako $W = \sum_{i=1}^n \rho(1, \Delta_{DK})(t - T_i)$. Excitační detekce koincidence generuje akční potenciál na výstupu, pokud akční potenciály z obou stran jsou bližší v čase, než trvání okénka pro detekci koincidence Δ_{DK} , to jest, pokud: $(t - J_{Ai} - iT_Z) - (t - J_{Bi} - iT_Z) = J_{Ai} - J_{Bi} \leq \Delta_{DK}$. Označme W_A a W_B posloupnosti okének s trváním Δ_{DK} , odpovídající stranám A a B. Pokud se tato okénka překrývají, koincidence je detekována, viz [obrázky 5 a 6](#). Posloupnost výstupních okének je:

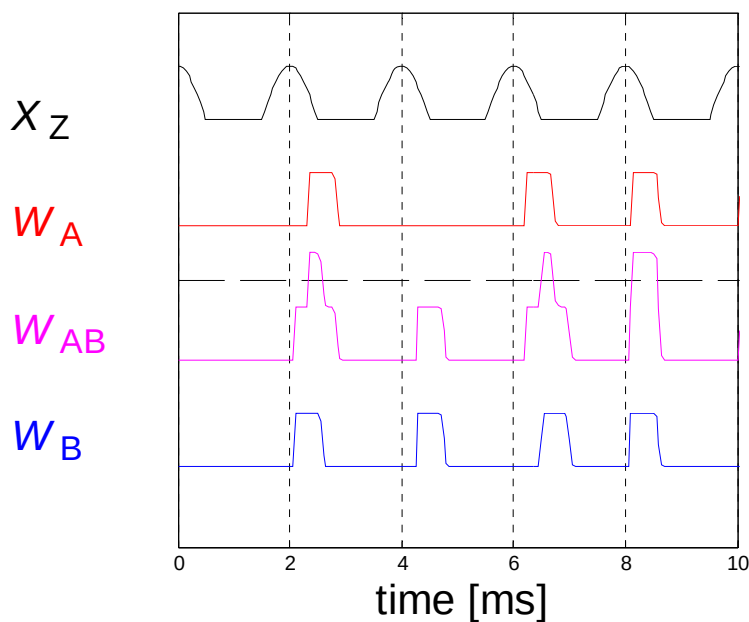
$$W_{AB} = W_A + W_B = \sum_{i=1}^n X_{Ai} \rho(1, \Delta_{DK})(t - J_{Ai} - iT_Z) + X_{Bi} \rho(1, \Delta_{DK})(t - J_{Bi} - iT_Z) \quad (13)$$

kde X_{Ai} a X_{Bi} jsou posloupnosti diskrétních náhodných veličin, které nabývají hodnoty 1 s pravděpodobností p a hodnoty 0 ve zbytku případů. Předpokládejme ještě, že $\Delta_{DK} \leq N$. Potom během jednoho pracovního cyklu okénko W_{AB} nabývá po jistou dobu hodnotu 2, pokud se okénka z obou stran potkají. Toto nastává s pravděpodobností $p^2 p_{DK}$, $p_{DK} = \text{Prob}(|J_A - J_B| \leq \Delta_{DK})$. Pokud nervový mechanismus používá pro detekci koincidence překročení prahu, hodnota prahu by měla být mezi 1 a 2, položme $V_{TH} = 1.5$. Nyní si položme otázku, jaká je pravděpodobnost p_{CD} , že dva akční

potenciály se potkají během časového okénka Δ_{DK} ? Pro nezávislé J_A a J_B má náhodná veličina $J_2 = J_A - J_B$ hustotu pravděpodobnosti $-N^2 t + N^I$ pro $t \geq 0$ a $N^2 t + N^I$ pro $t \leq 0$. Potom je pravděpodobnost:

$$p_{DK} = \text{Prob}(|J_A - J_B| \leq \Delta_{DK}) = 2 \int_0^{\Delta_{DK}} N^2 t + N^I dt = \Delta_{DK}(2N - \Delta_{DK})/N^2. \quad (14)$$

Tuto pravděpodobnost použijeme v dalších oddílech, kde bude počítána výstupní frekvence neuronů.



Obrázek 6: **Implementace excitační detekce koincidence, ECD**

Nahoře jsou půlvlny zvuku, označené X_Z . W_A a W_B jsou okénka pro detekci koincidence a prostřední křivka W_{AB} je součet těchto okének. Frekvence zvuku je $f_Z = 500$ Hz. Trvání okének v čase a náhodná zpoždění nejsou kvůli demonstraci proporcionální. Přerušovaná vodorovná čára ukazuje velikost výšky prahu, 1.5.

4.4 Detekce koincidence na neuronu s inhibičním vstupem, ICD

V mechanismu IDK se okénka pro detekci koincidence skládají z pozitivního a negativního pulsu. Tím modelujeme situaci v LSO, kde inhibiční synapse je aktivována synapsí excitační z předchozího

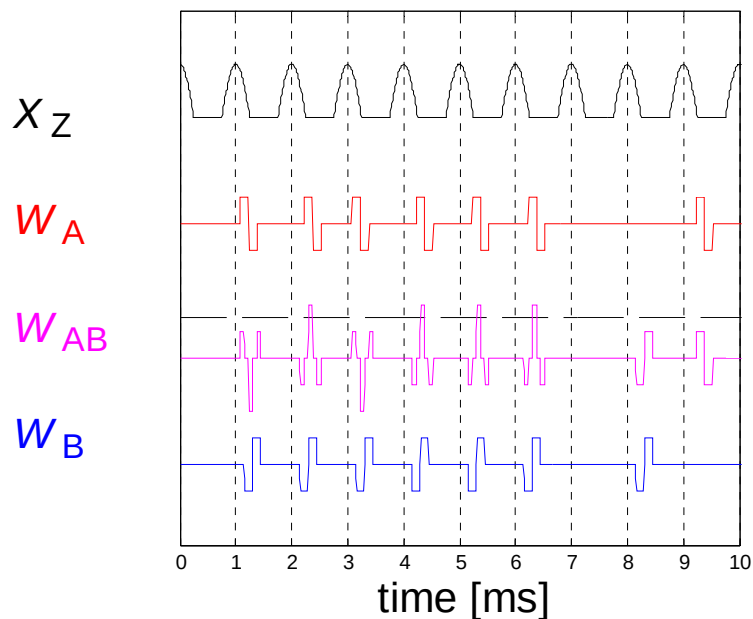
neuronu, viz [obrázek 7](#). Podrobněji je volba tohoto tvaru pulsu vyložena v [\[Maršálek and Kofránek, 2004b\]](#). Znovu použijme zápisu použitého pro ECD,

$$W_A + W_B = \sum_{i=1}^n X_{Ai} \rho(1, \Delta_{DK})(t - J_{Ai} - iT_Z) + X_{Bi} \rho(1, \Delta_{DK})(t - J_{Bi} - iT_Z),$$

tentokrát ovšem budou okénka pro ICD sestavena ze dvou následujících pravoúhlých pulsů s obrácenou polaritou: $\rho_A = -\rho_B = \rho(1, \Delta_{DK})(t) - \rho(1, \Delta_{DK})(t - \Delta_{DK})$. Pokud okénko ρ_B přijde dříve, než ρ_A o čas T_{AB} , potom $\rho_{AB} = \rho_A + \rho_B = -\rho(1, T_{AB})(t) + 2\rho(1, T_{AB})(t - \Delta_{DK}) - \rho(1, T_{AB})(t - \Delta_{DK})$. Pokud ρ_B přijde později, znaménko předchozího výrazu je obrácené, $\rho'_{AB} = -\rho_{AB}$. Tvar okének je takový, že práh je překročen jen v prvním případě, pokud je vhodně nastavený. Vhodná výše prahu je také stejná, $V_{TH} = 1.5$. Dále můžeme pokračovat analogicky, jako v případě ECD, jen hodnota p_{CD} bude při stejných hodnotách ostatních parametrů poloviční.

$$p_{DK} = \text{Prob}(J_A - J_B \leq \Delta_{DK}) = \int_0^{\Delta_{DK}} N^2 t + N^{-1} dt = \Delta_{DK}(2N - \Delta_{DK})/N^2. \quad (15)$$

Tuto pravděpodobnost opět použijeme v dalších oddílech, kde bude počítána výstupní frekvence neuronů.



Obrázek 7: Implementace inhibiční detekce koincidence, ICD

Nahoře jsou půlplyny zvuku, označené X_Z . W_A a W_B jsou okénka pro detekci koincidence a prostřední křivka W_{AB} je součet těchto okének. Frekvence zvuku je $f_Z = 1$ kHz. Trvání okének v čase a náhodná zpoždění nejsou kvůli demonstraci proporcionální. Přerušovaná vodorovná čára ukazuje velikost výšky prahu, 1.5.

4.5 Odečítání frekvencí, SFR

Jako neuronový mechanismus jádra LSO se tradičně uvádí SFR. Popišme tento mechanismus, abychom měli srovnání s ICD, viz předchozí [obrázek 6](#), pro ECD a [obrázek 7](#), pro ICD. SFR, na [obrázku 8](#), stejně jako předchozí mechanismy, využívá postsynaptické potenciály přicházející z obou stran. Znaménka těchto postsynaptických potenciálů jsou opět obrácená, stejně, jako v ICD. Tvarem jsou to jednoduché pulsy, jako v ECD.

Nejjednodušší model pro popis SFR je "perfect integrator", viz [\[Tuckwell, 1988\]](#), v analogii

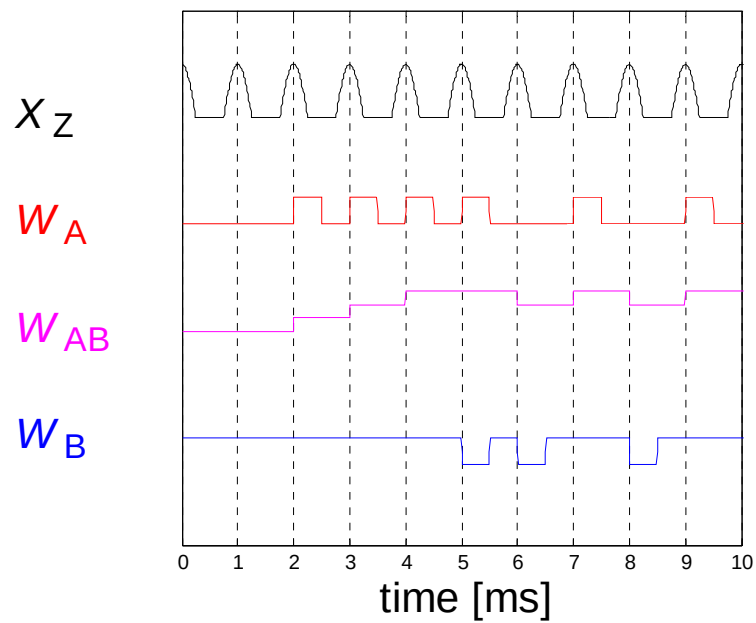
k interpretaci leaky integratoru jako elektrického obvodu můžeme načítání potenciálu a reset v perfect integratoru interpretovat jako nabíjení a vybití kondenzátoru. Potenciál perfect integratoru neklesá mezi jednotlivými vstupy. Zde nás bude zajímat dolní odhad času, za který se potenciál tohoto modelu dostane k prahu, a proto perfect integrator, který se blíží k prahu rychleji, než leaky integrator, bude vhodný model. Jinými slovy, perfect integrator má nekonečně dlouhou časovou konstantu $\Delta\tau \rightarrow \infty$, takže je také vhodným modelem mechanismu, jehož časová konstanta je delší, než časové konstanty vstupů. Použijeme vzorec pro určení hustoty pravděpodobnosti prvního průchodu přes práh pro perfect integrator s excitačními a inhibičními vstupy s Poissonovým procesem. Pro vstupní intenzity f_E a f_I a pro práh V_{TH} je hustota pravděpodobnosti dosažení prahu v čase t :

$$p(t) = \frac{V_{TH}}{t} (f_E / f_I)^{\frac{V_{TH}}{2}} \exp(-(f_E + f_I)t) I(2t\sqrt{f_E f_I}), \quad (16)$$

kde I je modifikovaná Besselova funkce, viz výpočet v [Tuckwell, 1988] a jeho shrnutí v [Maršálek and Kofránek, 2004b]. $p(t)$ má střední hodnotu $E = V_{TH}/(f_E - f_I)$. Střední hodnota výstupní frekvence je převrácená hodnota střední hodnoty E :

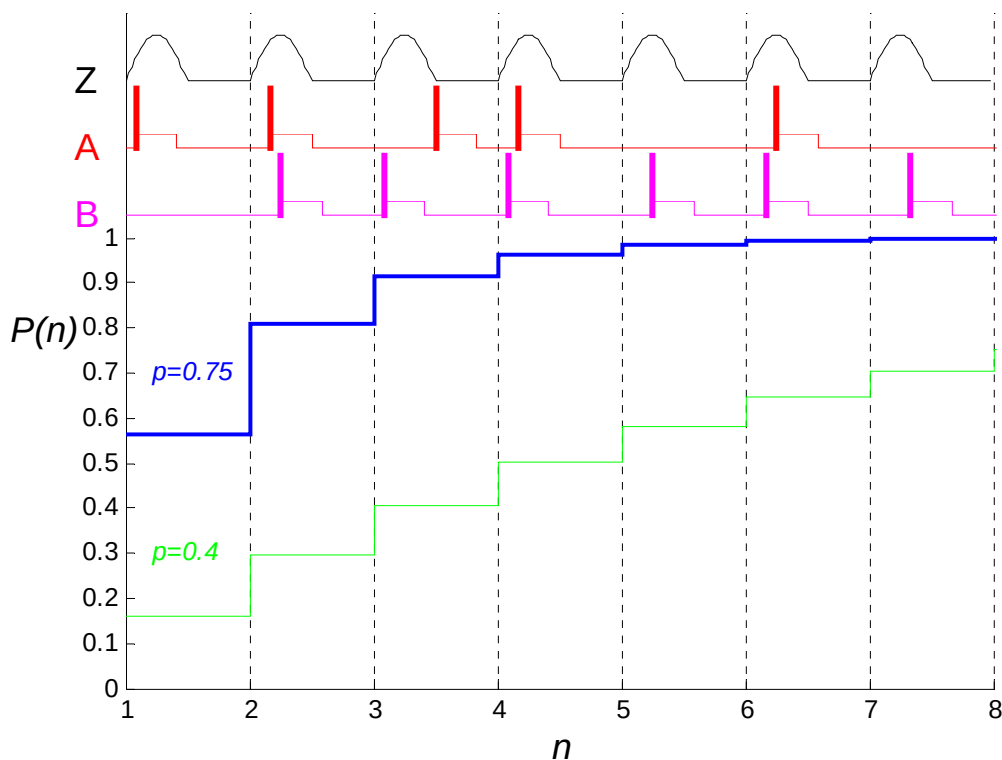
$$f_{SFR} = (f_E - f_I)/V_{TH}. \quad (17)$$

Odpověď perfect integratoru na stochastické a periodické vstupy je kromě [Tuckwell, 1988] popsána také v [Maršálek et al., 1997], [Koch, 1999] a v [Lánský, 1997].



Obrázek 8: Odečítání frekvencí, SFR

Nahoře jsou půlplny zvuku, označené X_Z . W_A a W_B jsou impulsové vstupy, dané po řadě EPSP a IPSP. Prostřední křivka W_{AB} je AB je náhodná procházka, jejíž kroky jsou posouvány směrem nahoru, anebo dolů podle vstupů W_A a W_B . Výše prahu není ukázána. Frekvence zvuku je $f_Z = 1$ kHz.



Obrázek 9: Určení N_{50} , N_{95} , T_{50} , a T_{95} z funkce $P(n)$

Horní tři posloupnosti okének opakují kontext [obrázku 5](#). Dolní část obrázku ukazuje dvě varianty funkce $P(n)$, jednu pro $p = 0.75$ a druhou pro $p = 0.4$. Vzestup funkce je diskrétní a jeho časové kroky jsou dány délkou periody zvuku. Funkce

$P(n)$ roste postupně takto: $P(1) = p^2$, $P(2) = p^2 + (1 - p^2)p^2$, $P(n) = \sum_{i=0}^{n-1} (1 - p^2)^i p^2$, až $P(n) = 1$ pro $n \rightarrow \infty$. $P(n)$ dá po

úpravě levé strany nerovností [\(18\)](#) a [\(19\)](#).

4.6 Srovnání rychlostí mechanismů ICD a SFR

A nyní porovnáme, jak rychle mohou tyto dva zmíněné mechanismy, ICD a SFR, generovat svůj výstup. Počítejme dva časy, čas T_{50} , čas v němž je výstup spočítán s 50 % pravděpodobností, a čas 95 % pravděpodobnosti označme T_{95} . Při mechanismu ICD může být akční potenciál generován během

každého cyklu zvuku s pravděpodobností p^2 . Pokud se tato situace několikrát opakuje, nastává to s pravděpodobností danou binomiálním rozdělením pro pravděpodobnosti p^2 a $1 - p^2$. V prvním případě máme zadánu 50 % pravděpodobnost. n takové, že se n následujících akčních potenciálů nepotkalo, je dáno nerovností:

$$(1 - p^2)^n < 0.5 \quad (18)$$

V druhém případě bude v této nerovnosti na pravé straně $1 - 0.95 = 0.05$ pro 95 % pravděpodobnost:

$$(1 - p^2)^n < 0.05 \quad (19)$$

Z těchto nerovností můžeme spočítat n . Časy T_{50} a T_{95} potom vyjdou jako nT_Z , pro odpovídající n a periodu zvuku T_Z . Mechanismus SFR u perfect integratoru není závislý na frekvenci f_Z . Za optimální vstupní frekvence, které v experimentu dávají maximální dynamický rozsah výstupu, je možné považovat frekvence $f_E = 400$ Hz na excitační straně a $f_I = 200$ Hz na inhibiční straně, [Tuckwell, 1988]. Protože není známo, kolik kroků, neboli excitačních synaptických vstupů je potřeba, aby bylo dosaženo prahu v neuronech jádra LSO, ukažme časy T_{50} a T_{95} pro výšky prahu $V_{TH} = 1, 2$ a 10 , přičemž hodnota 2 je ta nejpravděpodobnější [Reyes et al., 1994 a 1996]. Pro všechny mechanismy ECD, ICD a SFR jsou časy T_{50} a T_{95} ukázány v následující tabulce.

čas v ms	ECD	ECD	ECD	ECD	ICD	ICD	ICD	ICD	SFR	SFR	SFR
f_Z	750 Hz	1.5 kHz	2.25 kHz	3 kHz	3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	$V_{TH}=1$	$V_{TH}=2$	$V_{TH}=10$
T_{50}	1.33	2	2.67	3.67	0.33	0.5	0.67	0.92	2.11	5.94	43.79
T_{95}	1.33	7.32	11.55	15.65	0.33	1.83	2.89	3.92	20	33	103

Tabulka 3: Časy zpracování pro mechanismy ECD, ICD a SFR

U mechanismů ECD a ICD se časy T_{50} a T_{95} prodlužují směrem k rostoucím frekvencím, u ECD a pro

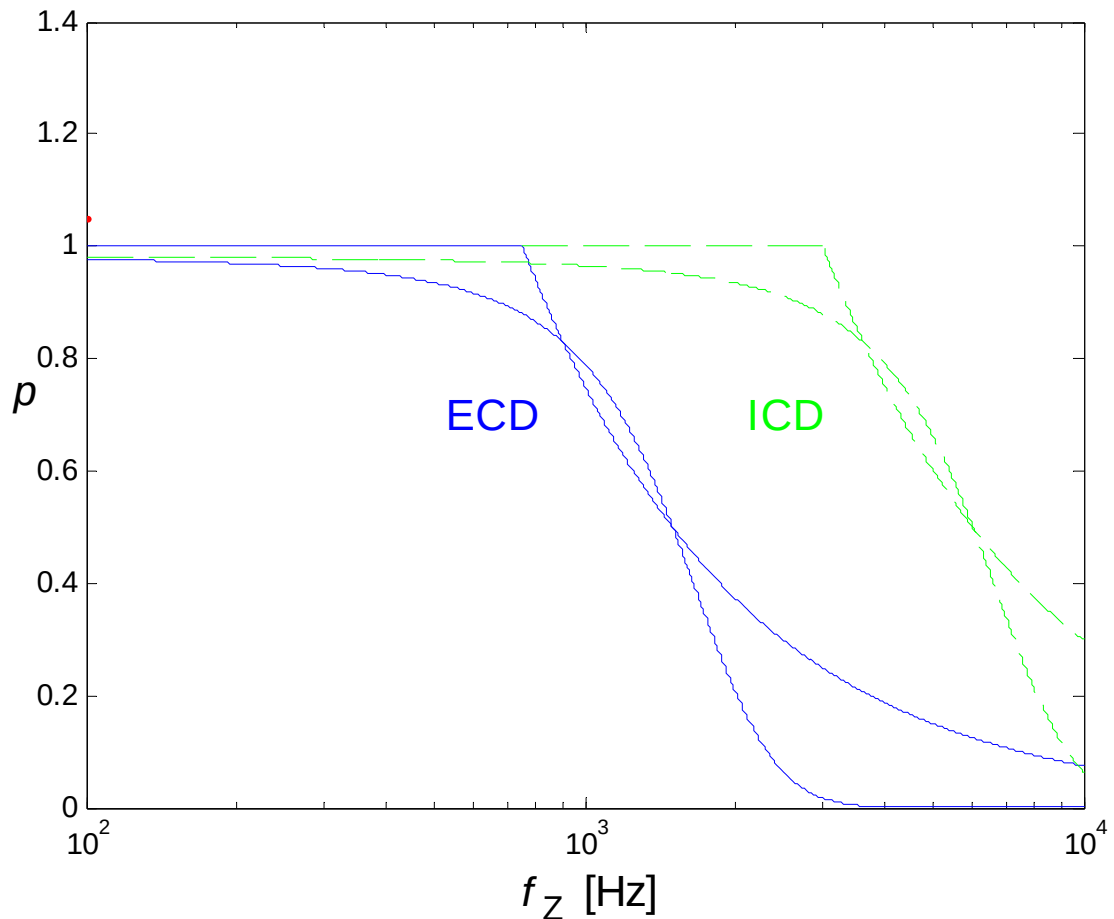
T_{95} nejvíce ze všech případů. To ukazuje malou efektivitu mechanismu ECD u vyšších frekvencí. Časy T_{50} a T_{95} pro mechanismus SFR jsou vybrány pro jednu sadu z mnoha možných voleb parametrů a pro (bezrozměrné) velikosti prahu 1, 2 a 10. I tento výběr však ukazuje, že časy T_{50} a T_{95} jsou delší než u srovnávaného mechanismu ICD. První akční potenciál, který ukazuje přibližný směr zdroje zvuku, za nímž následují další, které směrovou informaci zpřesňují, přijde u ICD dříve, než u SFR. Časům T_{50} a T_{95} neodpovídají žádné časy, které by šly přímo naměřit v psychofyzikálním pokuse. Abychom získali celkovou reakční dobu, bylo by nutné odhadnout další časy: přičíst časy vedení v dostředivé dráze, které budou srovnatelně krátké, tyto časy byly změřeny v experimentu na kočce, [Joris and Yin, 1998], a dále přičíst trvání dalšího zpracování ve vyšších centrech a v mozkové kůře, které trvá řádově déle. Pokus, který by rozhodl, zda se dané mechanismy uplatňují, by musel manipulovat s binaurálními vstupy tak, aby porušil binaurální interakci těchto mechanismů. Pokud by se celková reakční doba prodloužila a případně zhoršilo prostorové rozlišení pro určité trvání modifikovaného stimulu, bylo by demonstrováno, že se mechanismy ECD a ICD uplatňují.

4.7 Výstupní zisk neuronů pro různé frekvence

Nyní odhadněme výstupní frekvenci f_{ECD} mechanismu ECD. Spočítáme ji ze vstupní frekvence zvuku vynásobené pravděpodobnostmi jevů, které jsou nezávislé: Pravděpodobnost p závisí na frekvenci f_Z . Definujme tuto závislost následovně: Pro frekvence nižší, než určitá limitní frekvence f_G se všechny akční potenciál převádějí, tedy $p = 1$. Nad tuto limitní frekvenci položíme $p = f_G/f_Z$, [Maršálek, 2001]. V bodě $f_Z = f_G$ není p jako funkce f_Z hladká (nemá spojitou derivaci). Proto použijeme sigmoidální funkci, kterou proložíme bodem $p(f_Z) = 0.5$:

$$p(f_Z) = \frac{1}{1 + \exp((2f_Z - 4f_G)/f_G)} \quad (20)$$

Tato hladká funkce společně s původní verzí funkce se skokovou změnou v bodě $f_Z = f_G$ jsou zobrazeny na [obrázku 10](#).



Obrázek 10: **Pravděpodobnost p v závislosti na f_Z**

Na tomto obrázku je ukázána pravděpodobnost p na ose y v závislosti na frekvenci zvuku, f_Z na ose x v logaritmickém měřítku. Plná čára je pro mechanismus ECD a přerušovaná čára pro ICD. p je u obou mechanismů jednak jako hladká funkce a jednak jako funkce s nespojitou derivací.

Celková pravděpodobnost, že AP je emitován během jednoho cyklu zvuku je $p^2 p_{DK}$. Pro jednoduchost zde diskutujeme případ, kdy $p_{DK} = 1$. Výraz pro hladkou verzi $p(f_Z)$ vynásobíme f_Z a dostáváme:

$$f_{CD} = Kf_z / (1 + \exp((2f_z - 4f_G)/f_G))^2 \quad (21)$$

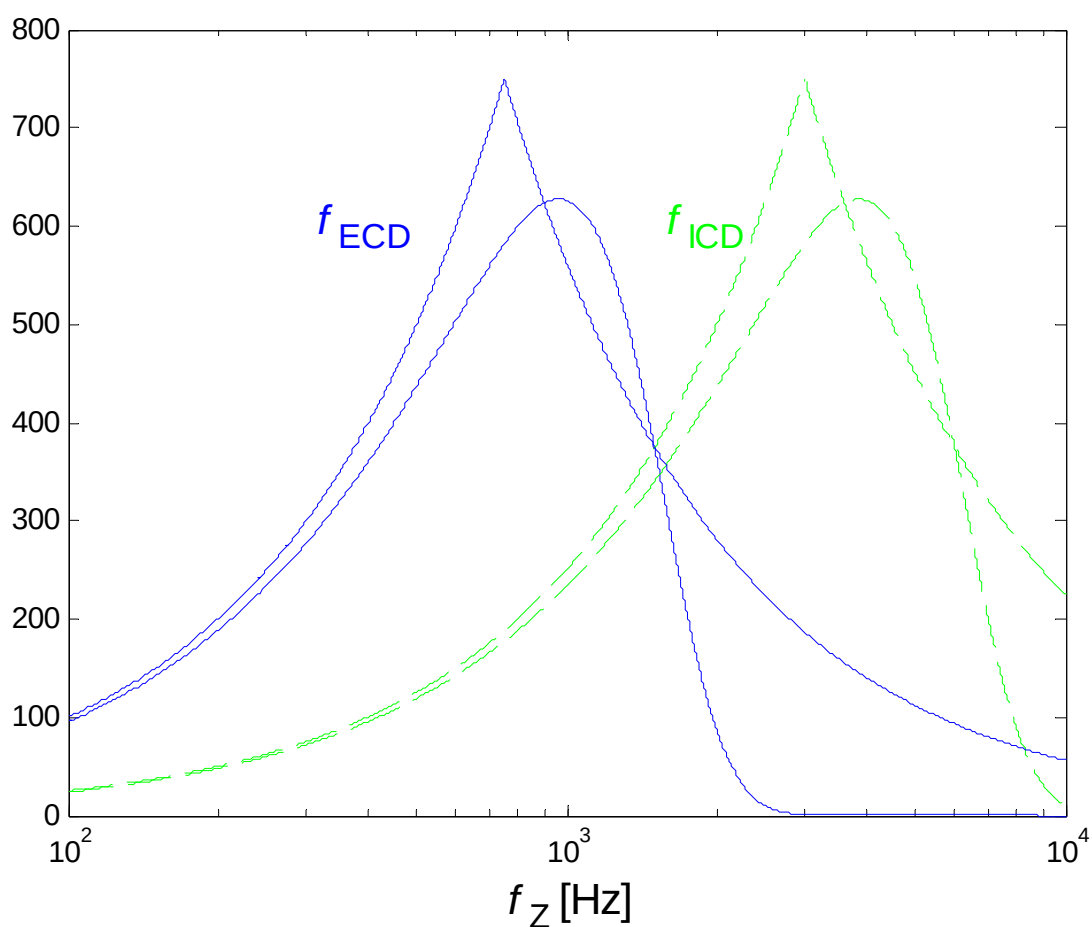
V tomto výrazu je navíc ještě konstanta K , která omezí maximální frekvenci f_{CD} , aby nepřesáhla f_G . Limitní frekvence pro ECD a pro ICD pro lidské posluchače jsou: $f_G = 750$ Hz pro ECD a $4f_G = 3$ kHz. Hodnoty těchto limitních frekvencí vycházejí z předpokladu, že idealizovaný neuron v pásmu frekvence zvuku od 20 do 750 Hz odpovídá vždy, v pásmu od 750 Hz až 1.5 kHz odpovídá na každou druhou půlvlnu zvuku, pak na každou třetí, atd. [Kral and Majernik, 1996] f_G pro ICD položíme rovno čtyřnásobku f_G pro ECD a konstantu K pro ICD položíme $K = 0.25$. Výstupní frekvence pro ECD bude:

$$f_{ECD} = f_z / (1 + \exp((2f_z - 4f_G)/f_G))^2 \quad (22)$$

a výstupní frekvence pro ICD bude:

$$f_{ICD} = f_z / 4(1 + \exp((2f_z - 16f_G)/4f_G))^2 \quad (23)$$

To jsou tedy hladké verze výstupních frekvencí. Tyto hladké funkce společně s původními verzemi těchto funkcí se skokovou změnou v bodě $f_z = f_G$ (použitými v článcích [Maršálek and Kofránek, 2004] a [Maršálek and Kofránek, 2004b]) jsou zobrazeny na **obrázku 11**. V článku odeslaném do *Biological Cybernetics* v příloze E je varianta tohoto obrázku ještě doplněna o normalizovaný vážený průměr výstupních frekvencí dvou diskutovaných mechanismů. Cílem tohoto zprůměrnování je získat jednu křivku pro všechny frekvence. Při každé jednotlivé frekvenci se totiž uplatní ten ze dvou mechanismů, jehož zesílení je větší. Jedno minimum křivky společné pro oba mechanismy je poblíž hodnoty $f_z = 1.5$ kHz. Tato hodnota byla popsána u lidí jako hodnota nejmenší přesnosti lokalizačního mechanismu [Mills, 1972].



Obrázek 11: Výstupní frekvence pro mechanismy ECD a ICD

Na tomto obrázku jsou ukázány zisky mechanismů ECD a ICD jako frekvence neuronů na ose y v závislosti na frekvenci zvuku, f_Z na ose x v logaritmickém měřítku. Plná čára je pro mechanismus ECD a přerušovaná čára pro ICD. Funkcím s nespojitou derivací pro p odpovídají funkce s nespojitou derivací.

5 Diskuse

5.1 Přehled výsledků

V této práci jsou studovány neuronální okruhy pro binaurální slyšení v mozковém kmeni. Pomocí modelování s použitím biofyzikálního popisu iontových proudů na membráně příslušných neuronů jsou popsány některé vlastnosti těchto neuronů. Jsou popsány vstupy a výstupy neuronů v jádrech LSO a MSO. Tyto neurony jsou unikátní mezi ostatními neurony CNS, protože mají poměrně omezený počet druhů iontových kanálů na membráně. Je také popsán stimulus, na který mají tyto neurony maximální odpověď. V práci je diskutována otázka, pomocí jakých algoritmů tyto neurony vypočítávají sekvenci akčních potenciálů, která se objeví na jejich výstupu. Experimentálně je prokázáno, že prostorové slyšení u člověka pracuje v oboru frekvencí zdroje zvuku od 100 Hz do 10 kHz. Frekvence akčních potenciálů jednotlivého neuronu jsou v rozmezí od 0 Hz do 750 Hz. Přesnost pro detekci časové koincidence signálů kódovaných akčními potenciály je asi 20 μ s, [Mills, 1972]. Jak je možné změřit tento časový interval pomocí akčních potenciálů, jejichž regenerace trvá kolem 2 ms, to jest zhruba stokrát déle? Podstatou této přesnosti je využití určitých nelinearit iontových proudů. Tyto nelinearity umožňují příslušným neuronům pracovat jako detektory koincidence v daných časových intervalech. V práci jsou popsány parametry pro řešení rovnic podle Hodgkina a Huxleyho, které v modelu reprodukuje tyto nelinearity a tedy schopnost neuronu fungovat v režimu detektoru koincidence. Detekce koincidence je dále studována ve dvou variantách jako excitační a inhibiční detekce koincidence, pro odlišení mechanismů využitých postupně v nízkofrekvenčním (u člověka kolem 200 Hz až 2 kHz) a ve vysokofrekvenčním obvodu (u člověka kolem 1 kHz až 16 kHz). Jsou studovány další podmínky, které implikují rozdílné mechanismy

detekce koincidence v nízkofrekvenční a ve vysokofrekvenční části obvodu pro prostorové slyšení. Tyto dva mechanismy studujeme pomocí formalismu, použitého ve starší teorii režimu neuronálního detektoru koincidence jako násobiče frekvencí akčních potenciálů [Srinivasan and Bernard, 1976]. Rozdělení detektorů koincidence na excitační a inhibiční detektory koincidence dále umožňuje odhadnout výstupní frekvence jednotlivých neuronů. Dále porovnááme inhibiční detekci koincidence, ICD, a odečítání frekvencí, SFR, jako dva alternativní mechanismy výpočtu směru zvuku ve vysokofrekvenční části dráhy prostorového slyšení, z hlediska rychlosti, s jakou je daný algoritmus schopen produkovat akční potenciál na výstupu. Protože diskuse k jednotlivým již publikovaným výsledkům je obsažena v diskusní části příslušných článků v příloze, probereme zde v dalších oddílech Diskuse tyto výsledky z hlediska experimentální literatury, která jim předcházela. Dále uvedeme porovnání výsledků s ostatními teoriemi, a nakonec budeme diskutovat návrh možných experimentů, kterými by mohla být předkládaná teorie potvrzena, anebo vyvrácena.

5.2 Srovnání s experimentálními studiemi

Diskutované experimentální výsledky rozdělme do těchto pěti skupin: (1) psychofyzika a otázka umístění zpožďovací linky, (2) mozkový kmen, (3) colliculus inferior, (4) vyšší mozková centra a (5) *in vitro* studie.

(1) Psychofyzika a otázka umístění zpožďovací linky. [Jeffress 1948] svou teorii o zpožďovací lince založil na psychofyzikálních experimentech, jejichž počátky jsou u lorda Rayleigha [Rayleigh, 1907]. Zpožďovací linka byla později demonstrována v mozkovém kmeni v jádru nucleus laminaris u sovy pálené, [Carr and Konishi, 1988], i u dalších živočichů, ale nikoli u savců, přehled lze nalézt v [Carr and Friedmann, 1999] a zpracování informace analogické zpožďovací lince bylo popsáno i u elektrické ryby rodu *eigenmania* [Konishi, 1990].

(2) Mozkový kmen zahrnuje kochleární jádra a olivární komplex u savců a kochleární jádro nucleus magnocellularis a první binaurální jádro nucleus laminaris u ptáků. Hledání zpoždovací linky u savců je dosud otevřeno. Místo toho, aby bylo u savců popsáno zpoždovací větvení axonů, jako u sovy pálené a u kuřete, u pískomila [Brand et al., 2002] byla popsána neuronální odpověď jako aktivita kanálů s širokým pásmem pro vstupy s více různými hodnotami ITD.

(3) Colliculus inferior je další struktura, kde se nacházejí neurony s odpovědí závislou na disparitě binaurálních vstupů. V colliculus inferior byly popsány jednotky odpovídající na lateralizaci zdroje zvuku, jak u sovy pálené [Knudsen and Konishi, 1978], tak u psa [Goldberg and Brown, 1969] i u kočky [Rose et al., 1966]. U neuronů v colliculus inferior u kočky byla studována odpověď na měnící se parametry prostorového zvuku, ITD a IID, [Kuwada and Yin, 1983], odpověď na manipulaci interaurální fáze pomocí záznějových tónů [Yin and Kuwada, 1983a] a odpověď v závislosti na charakteristickém zpoždění a na charakteristické frekvenci [Yin and Kuwada, 1983b]. Současně také [Kuwada, Yin, Syka et al., 1984] provedli studii porovnávající monoaurální a binaurální odpovědi těchto neuronů. Podobná série studií se zabývala odpovědí v colliculus inferior na stimulaci šumu s definovaným frekvenčním obsahem s cílem demonstrovat vlastnosti prostorového slyšení závislé na korelaci binaurálních signálů. Širokopásmový šum byl použit v [Yin et al., 1986], dále v [Chan et al., 1987] byl použit šum s definovaným pásmem a v [Yin et al., 1987] byly popsány odpovědi neuronů v závislosti na korelaci zvuku. [Caird and Klinke 1987a] také studovali odpověď na časově posunuté korelované širokopásmové šumové stimuly, a jejich binaurální rozdíly jsou nazývány OTD, ongoing time differences. U morčete [McAlpine et al., 2001] byly hledány odpovědi neuronů v colliculus inferior, které by korespondovaly charakteristickým zpožděním ITD daným rozměrem hlavy morčete, ale nebyly nalezeny.

(4) Vyšší mozková centra. Účinky lézí v colliculus inferior na vyvolané potenciály v mozkovém kmeni s binaurální odpovědí byly studovány v [Caird and Klinke, 1987b]. Sluchové vyvolané potenciály

ukazují postup sériového zpracování sluchového stimulu od periferie až do mozkové kůry. Podle časování jednotlivých vyvolaných potenciálů lze poznat latence, které se podílejí na celkové reakční době, [Hrubý and Maršálek, 2003]. Současným záznamem vyvolaných potenciálů by tedy bylo možné zpřesnit hypotetický psychofyzikální pokus, jehož cílem by bylo manipulovat časy zpracování T_{50} a T_{95} . Vyvolanými potenciály lze stopovat stimulus až do mozkové kůry. U mozkové kůry bylo studováno, jak je zakódována prostorová lokalizace zdroje zvuku v mozkové kůře, jak se mozková kůra podílí na extrakci prostorové informace a jak koresponduje reprezentace lokalizace zvuku s reprezentací zevního prostoru. Prostorová lokalizace zdroje zvuku je patrně v mozkové kůře zakódována pomocí omezeného počtu prostorových kanálů, které jsou laděné na široká pásma prostorových vstupů. Prostorová informace je na cestě z primární sluchové kůry do korových asociačních oblastí zjemňována, jak dosvědčují záznamy z neuronů s binaurální odpovědí z těchto oblastí. Kód prostorové lokalizace v těchto sekundárních korových oblastech je distribuovaným kódem a nebyly popsány neurony, jejichž nejlepší stimulus by byl pouze dán binaurální disparitou [Stecker and Middlebrooks, 2003]. Otázka, jakým způsobem je sjednocena sluchová prostorová informace s ostatními korovými reprezentacemi vnějšího prostoru zůstává otevřenou, [Recanzone, 2000].

(5) Studie *in vitro*. Při hledání neuronálních mechanismů prostorového slyšení byly ovšem studovány i subcelulární struktury, mnohé práce popisují skladbu iontových kanálů, specifickou pro neurony v dráze prostorového slyšení, některé u hlodavců [Szaliszno and Zalanyi, 2004], jiné u kuřat, [Reyes et al., 1994 and 1996]. Data o iontových kanálech z těchto prací jsme použili při detailním biofyzikálním modelování neuronů v dráze prostorového slyšení.

5.3 Srovnání s teoretickými studiemi

V tomto oddíle diskutujeme pouze výběr teoretických prací, protože jinak by seznam literatury

neúměrně narostl. Citace některých teoretických pramenů, důležitých z historických důvodů, je možné nalézt v seznamu literatury u přílohy B. Kromě lorda Rayleigha [Rayleigh, 1907] jsou historicky významné práce L.A. Jeffresse, jehož poslední teoretické i psychofyzikální články je možné najít v archivu Journal of American Acoustical Society (JASA) až do konce šedesátých let. Modely s použitím matematických formalismů a počítačové simulace rozdělme do několika skupin, (1) až (7), kde poslední skupinou budou jinde nezařazené modely:

(1) Varianty Jeffressova modelu zpožďovací linky. Zpožďovací linka implementuje paralelní operaci diskrétní korelace dvou signálů na vstupu. Pokud bychom použili zjednodušení, že jeden z binaurálních vstupů je zpožděnou, anebo předcházející verzí druhého, jedná se o diskrétní autokorelaci. Korelační modely se také mohou objevit ve verzi bez zpožďovací linky. Často jsou modely neuronálních obvodů formulovány jako implementace určitých operací s frekvencemi AP, například násobení, [Peña and Konishi, 2001], anebo odečítání, SFR, [Tollin, 2003], anebo jako několik nelineárních mechanismů pracujících s AP v řadě za sebou, jako například usměrnění a laterální inhibice, [Albeck and Konishi, 1995]. Příkladem obvodu, používajícího jako jednotlivé prvky takové operace, je také Reichardtův detektor pohybu u prostorového vidění v aparátu složeného oka mouchy, historicky je tento model důležitým příkladem, stejně jako jiný model pro složené oko, [Srinivasan and Bernard, 1976], jenž byl inspirací pro zavedení mechanismů studovaných v této práci.

(2) Modely excitační části neuronového obvodu. Jako příklad uveďme [Colburn et al., 1990] a [Han and Colburn, 1993]. Mechanismus ECD je dalším příkladem takového modelu.

(3) Modely s excitací a inhibicí. Zapojení inhibičních neuronů uvažují například [Yin and Chan, 1990]. Některé modely používají současně inhibici i hyperpolarizační proudy, jsou to často detailní modely z následující skupiny. Zde ukázaná varianta implementace mechanismu ICD původ hyperpolarizační části okének pro detekci koincidence nespecifikuje, můžeme ji tedy zařadit i sem.

(4) Biofyzikálně detailní modely. Takové modely obsahují jednotlivé iontové proudy, jako například

[Reyes et al., 1996], [Maršálek, 2000] a [Svirskis et al., 2003], atd. Tyto modely často zahrnují i podbuněčné struktury. Často se modeluje detekce koincidence na dendritech, existuje o tom rozsáhlá teoretická literatura, protože pochopitelně experimentálně je obtížné něco takového demonstrovat, viz například [Agmon-Snir et al., 1998]. *In vitro* experimenty samozřejmě ukazují, že funkce podbuněčných struktur dosud nejsou zdaleka popsány, [Awatramani et al., 2004]. Přehled jednotlivých úrovní modelů vzhledem k podrobnosti biofyzikálních parametrů lze nalézt ve [Wünsch, 1998].

(5) Blokovaná schémata, která nepoužívají akční potenciály. Tyto modely používají různé obvody diskrétního zpracování signálu. Takové modely jsou často publikovány v již zmíněném časopise JASA a často slouží pro identifikaci modelů s modelem stereofonního poslechu. Diskretizace zvuku ve vnitřním uchu bývá často modelována elektrickým obvodem a dalšími stupni zpracování jsou další nelineární obvody, [Patterson et al., 1992]. Tyto modely jsou založeny na psychofyzikálních datech a někdy i na datech elektrofyziologických, jako například [Yu and Young, 2000].

(6) Pravděpodobnostní modely. Sem můžeme zařadit naši variantu mechanismu SFR a výpočty výstupního zisku neuronů. Tyto modely jsou důležité zejména kvůli metodickému přínosu, [Maršálek et al., 1997], i když někteří autoři poukazují na obtížnou interpretaci těchto modelů a upřednostňují modely deterministické, [Wilson, 1999]. Při jednotlivých výpočtech jsem použil [Anděl, 1985].

(7) Ostatní dosud nezařazené modely. Jsou to buďto fenomenologické modely, anebo modely některých elektrofyziologických projevů. Jako příklad modelu podle elektrofyziologických dat uveďme model latence prvního AP v závislosti na hlasitosti, [Krishna, 2002]. Tento monoaurální model by mohl být vhodným doplňkem výpočtu trvání mechanismů ICD a SFR, a možná i jiných modelů prostorového slyšení.

Dále zmiňme některé autory jmenovitě a nakonec budeme podrobněji diskutovat pouze několik vybraných prací. M.C. Reed ve spolupráci s J. Blumem navrhli několik modelů, které reprodukuje detailní aktivitu neuronů v jádrech dráhy protorového slyšení včetně inhibičních neuronů, [Reed and

Blum, 1990]. H.S. Colburn a Y. Han modelovali detekci koincidence pomocí jednobodových neuronálních modelů, například v pracích [Colburn et al., 1990] a [Han and Colburn, 1993]. D.H. Johnson vyšel z experimentálních dat a produkoval studie o zpracování signálu a informačně-teoretických aspektech nervového přenosu ve sluchové dráze včetně prostorového slyšení. Jednobodové i detailní modely a jejich zapojení v dráze prostorového slyšení studoval W.E. Sullivan, který pracoval u M. Konishiho. A.D. Reyes a E. Rubel svá měření *in vitro* doprovodili počítačovou simulací. T. C. Yin a S. Kuwada se také podíleli na modelování, například v [Sujaku et al., 1981]. Minimálně 10 dalších prací by bylo třeba citovat od J. Rinzela, kterého zde zmiňujeme jen výběrem: [Agmon-Snir et al., 1998], [Rinzel and Ermentrout, 1998] a [Svirskis et al. 2003]. Spolu s J. Rinzelem modelovali neurony sluchové dráhy a prostorové slyšení H. Agmon-Snir, C. Carr, A. Borisjuk, M.N. Semple, S. Shamma a K. Szalisznyo. R. Kempter, W. Gerstner a J.L. van Hemmen podrobně studovali vlastnosti leaky integratoru a možnosti detekce koincidence leaky integrátorem, nikoli ale možnosti detekce pomocí nelineárních iontových proudů. Bylo to v práci [Kempter et al., 1998] a tito autoři dospěli k obdobné a podrobnější formulaci řešení daného problému, vysvětlující, proč leaky integrator s anou časovou konstantou nestačí. R. Kempter a spol. proto v této práci zavedli pojem efektivní časové konstanty, které daný model dosahuje, pokud je k dosažení prahu potřeba dostatečně málo EPSP (ideální počet je podle nich dva - což by v případě binaurální stimulace byl jeden z každé strany). K dosažení efektivní časové konstanty samozřejmě přispívá i blízkost potenciálu na leaky integratoru k hodnotě prahu a rychlost náběžné hrany EPSP. Pravděpodobnostní generování AP s dalšími zde diskutovanými výsledky shrnuli W. Gerstner s R. Kempterem a společně s H. Wagnerem v [Gerstner et al., 1996], kde také diskutují možné užití těchto výsledků při studiu modelů mozkové kůry. V [Kempter et al., 2001] je též studováno možné nastavení spojů mezi neurony MSO pomocí pravidel pro synaptické učení neuronové sítě. Tato práce zároveň nabízí další teoretické řešení otázky zpožďovací linky - zpožďovací linka nemusí být patrná anatomicky a odpovídající zapojení synapsí

může vzniknout během ontogeneze jednoduchým posilováním synapsí podle Hebbova pravidla.

5.4 Co by bylo možné zjistit experimentálně

Pozorování, která jsme učinili na modelech, jsou shrnuta v člancích v přílohách. Projděme nyní návrhy experimentů podle jednotlivých teoretických výsledků. Jaký by byl experimentální doplněk ke článku o detekci koincidence pomocí rovnic Hodgkina a Huxleyho [Maršálek, 2000], v příloze A? Experimentální rozpracování otázek studovaných v této práci by spočívalo zejména v blokování sodíkových proudů pomocí tetrodotoxinu (TTX), případně draslíkových proudů pomocí dalších blokátorů. Toto se dělá rutinně na různých preparacích, nás by však zajímaly mozkové řízky z olivárních komplexů, podobně, jako řízky z kuřecího mozkového kmene v pracích [Reyes et al., 1994 a 1996] a z krysího olivárního komplexu, [Szalisznoy and Zalanyi, 2004]. Experimentální práce [Oertel et al., 2000], která vyšla ve stejném roce, jako [Maršálek, 2000], demonstruje přesnost fázového závěsu akčních potenciálů chobotnicových buněk ventrálního kochleárního jádra (VCN). Tato práce jde podél experimentální linie za podobnou otázkou, jako teoretická práce [Maršálek, 2000]: jaká je maximální přesnost fázového závěsu dosažitelná na jednotlivém neuronu dráhy prostorového slyšení. Teoretický článek o podmínkách koexistence nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního systému a o některých vlastnostech nízkofrekvenčního systému [Maršálek, 2001] se objevil nezávisle a zhruba ve stejnou dobu jako podobně nazvaná experimentální práce v časopise *Nature* [McAlpine et al., 2001]. Tato experimentální práce reviduje koncepci zpoždovací linky u savců a současně znovu nastoluje otázku po multiplexování informace mezi nízkofrekvenčním a vysokofrekvenčním podsystémem. Experimentální práci, která by doplňovala tyto dvě práce, by mohl být pokus, který by zablokoval jeden ze dvou podsystémů a demonstroval případně multiplexování prostorové informace v těchto dvou podsystémech.

Práce v příloze C [Maršálek and Kofránek, 2004] se zabývá hlavně diskuzí mechanismů IDK a ODF, stejně, jako práce [Maršálek and Kofránek, 2004b]. Pokus, který by rozhodnul, zda se ve skutečnosti uplatňuje mechanismus IDK místo ODF by nebylo možná těžké udělat. Mohl by být dokonce navržen jako psychofyzikální pokus, viz diskuze u tohoto článku, podobně, jako například, [Tollin and Henning, 1998 and 1999], anebo [Hari, 1995]. Podobný pokus by mohl být proveden i na zvířeti. Práce v příloze D, [Maršálek and Kofránek, 2004b] by mohla být rozvinuta ukázkou charakteristických frekvencí jednotlivých neuronů tak, jak je to na [obrázku 11](#) a jak už bylo zčásti ukázáno v [Joris and Yin, 1995], [Joris, 1996] a [Joris et al., 1998].

6 Závěr

Vlastními výsledky předkládané práce jsou modely neuronů s parametry, odpovídajícími neuronům v mozkovém kmeni a výsledky simulací mechanismů prostorového slyšení s těmito modely. Cílem těchto simulací je reprodukovat výstupy neuronů, které byly popsány v experimentech a navrhnout vlastnosti a implementace neuronálních algoritmů, diskutovaných v experimentální a teoretické literatuře. Konkrétní výsledky jsou shrnuty v následujících bodech:

- (1) Bylo popsáno, jakým způsobem mohou binaurální neurony pracovat jako detektory koincidence. Ukazujeme, které parametry neuronových modelů rozhodují o tom, zda mohou tyto neurony pracovat jako detektory koincidence. U detektorů koincidence jsou důležité ty parametry, které určují trvání časového okna pro detekci koincidence. Je to tedy rychlost nástupu akčního potenciálu a rychlost nástupu repolarizačního proudu, který následuje akční potenciál, anebo rychlost nástupu repolarizace navozené inhibicí. Protože rychlost změny je derivace, parametry repolarizačních proudů jsou na pravých stranách rovnic pro aktivaci proudů, auxiliary equations, v systému rovnic podle Hodgkina a Huxleyho.
- (2) Dále studujeme, jakým způsobem se na detekci koincidence podílí nelineární odpověď neuronu při generování akčního potenciálu. Kdyby byla odpověď neuronu lineární, jako u leaky integratoru, ukazujeme, které jeho parametry ovlivní časovou přesnost při generování výstupního akčního potenciálu. Nelineární vlastnosti neuronů umožní, aby rozsah amplitud napětí měl oblast pro detekci koincidence v řádu časových intervalů srovnatelných s jeho časovou konstantou. Rychlost nástupu prvního akčního potenciálu, který vstupuje do dráhy prostorového slyšení, také závisí na hlasitosti stimulu a přesnost jeho nástupu je dána přesností náběžné hrany excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů, které se podílejí na jeho generování. Aby nebyla tato přesnost ztracena,

timing jitter, neboli neostrost propagovaných akčních potenciálů musí být udržována pod určitou hodnotou.

(3) Pro popis aktivity neuronů v dráze prostorového slyšení byla použita hodnota maximální (limitní) frekvence $f_G = 750$ Hz. Tato frekvence (a její násobky) určují typ zakódování a tedy i zpracování informace v MSO a v LSO. U nízkofrekvenčního systému v MSO do frekvence zvuku rovné této frekvenci je generován výstupní akční potenciál během každého cyklu zvuku. Nad touto frekvencí a u vysokofrekvenčního systému v LSO je výstupní akční potenciál generován pouze s určitou pravděpodobností. Popis pomocí pravděpodobnostní odpovědi umožňuje popsat výstupní frekvence obvodů v MSO a v LSO.

(4) Dalším výsledkem je formulace a vlastnosti mechanismu inhibiční detekce koincidence, ICD. Pro rozlišení je tedy klasická detekce koincidence zde nazývána excitační detekcí koincidence, ECD, pokud oba vstupy do detektoru koincidence jsou excitační, a alternativní mechanismus, kde jeden ze vstupů je inhibiční, je pak nazýván ICD.

(5) Dále srovnáváme rychlosti, s jakou jednotlivé mechanismy získají informaci o umístění zdroje zvuku. Původní teorie neuronálního mechanismu v LSO je nazývána SFR, odečítání frekvencí. Ukazujeme že ICD získává tuto informaci rychleji, než SFR, synchronní výpočet pomocí ICD je rychlejší, než asynchronní výpočet pomocí SFR.

(6) Ukazujeme křivku výstupních zisků neuronů v závislosti na základní frekvenci zvuku. Pokud se křivky pro ECD a pro ICD uvažují dohromady, obsahují lokální minimum zisků kolem frekvence 1.5 kHz, což odpovídá psychofyzikálně demonstrovanému zhoršenému prostorovému rozlišení kolem této základní frekvence.

Poděkování

Poděkování patří agenturám za podporu studia prostorového slyšení v rámci různých grantů a projektů: byly to GAČR (Grantová agentura České republiky), MŠMT (ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy České republiky), NIMH (National Institute of Mental Health), NSF (National Science Foundation) a NATO (North Atlantic Treaty Organization). Čísla grantů jsou zmíněna ve člancích v přílohách A až E).

Děkuji členům komise, oponentům a všem, kteří se nějak podíleli, anebo dosud podílejí na habilitačním řízení, jsou to zejména: J. Buczková, doc. ing. F. Kadlec, CSc., prof. MUDr. A. Král, PhD., doc. RNDr. J. Pešák, CSc., prof. ing. V. Syrový, CSc., prof. MUDr. M. Šámal, DrSc., doc. MUDr. P. Škeřík, DrSc., prof. MUDr. V. Tesař, DrSc., prof. RNDr. F. Vítek, DrSc. a doc. MUDr. Z. Wünsch, CSc.

Děkuji MUDr. E. Kuriščákovi, PhD. a ing. D. Šutovi, PhD., za první i další kritická čtení postupných verzí tohoto textu. Jednu verzi také přečetl můj otec ing. J. Maršálek. Děkuji jemu i ostatním z mé rodiny za podporu a shovívavost.

V Praze dne 17. listopadu 2004

Petr Maršálek

Literatura

- [Agmon-Snir et al., 1998] Agmon-Snir, H., Carr, C. E., and Rinzel, J. (1998). The role of dendrites in auditory coincidence detection. *Nature*, 393:268–272.
- [Albeck and Konishi, 1995] Albeck, Y. and Konishi, M. (1995). Responses of neurons in the auditory pathway of the barn owl to partially correlated binaural signals. *J of Neurophysiology*, 74:1689–1700.
- [Anděl, 1985] Anděl, J. (1985). *Matematická statistika*. SNTL, Praha.
- [Awatramani et al., 2004] Awatramani, G. B., Turecek, R., and Trusell, L. O. (2004). Inhibitory control at a synaptic relay. *J. Neuroscience*, 24:2643–7.
- [Brand et al., 2002] Brand, A., Behrend, O., Marquardt, T., McAlpine, D., and Grothe, B. (2002). Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*, 417:543–547.
- [Caird and Klinke, 1983] Caird D. and Klinke R. (1983). Processing of binaural stimuli in superior olivary complex of the cat. *Exp. Brain Res.* 52, 385-399.
- [Caird and Klinke, 1987a] Caird D. and Klinke R. (1987). Processing of interaural time nad intensity differences in the cat inferior colliculus. *Exp. Brain Res.* 68, 379-392.
- [Caird and Klinke, 1987b] Caird D.M. and Klinke R. (1987). The effect of inferior colliculus lesions on auditory evoked potentials. *Elect. Clin. Neurophysiol.* 68, 237-240.
- [Carr and Friedman, 1999] Carr, C. E. and Friedman, M. A. (1999). Evolution of time coding systems. *Neural Comput.*, 11:1–20.
- [Carr and Konishi, 1988] Carr, C. E. and Konishi, M. (1988). Axonal delay lines for time measurement in the owl's brainstem. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85:8311–5.
- [Chan et al., 1987] Chan J.C., Yin T.C. and Musicant A.D. (1987). Effects of interaural time delays of noise stimuli on low-frequency cells in the cat's inferior colliculus. II. Responses to band-pass filtered noises. *J Neurophysiol.* 58, 543-561.
- [Colburn et al., 1990] Colburn, H. S., Han, Y., and Culotta, C. P. (1990). Coincidence model of MSO responses. *Hearing Research*, 49:335–346.
- [Feng, 1997] Feng, J. F. (1997). Behaviors of spike output jitter in the integrate-and-fire model. *Physical Review Letters*, 79:4505–4508.
- [Gerstner et al., 1996] Gerstner, W., Kempter, R., van Hemmen, J. L., and Wagner, H. (1996). A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. *Nature*, 383:76–78.

- [Goldberg and Brown, 1969] Goldberg, J. M. and Brown, P. B. (1969). Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: Some physiological mechanisms of sound localization. *J. Neurophysiol.*, 32:613–636.
- [Han and Colburn, 1993] Han, Y. and Colburn, H. S. (1993). Coincidence model for binaural interaction in MSO. *Hearing Research*, 68:115–130.
- [Hari, 1995] Hari, R. (1995). Illusory directional hearing in humans. *Neurosci Letters* 189:29-30
- [Hodgkin and Huxley, 1952] Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *reprinted* in (1990) *Bulletin of Math. Biol.*, 52:25–71, originally published in 1952. *J. Physiol. (London)*, 117:500–544.
- [Hrubý and Maršálek, 2003] Hrubý, T. and Mašálek P.(2003). Event-related potentials-the P3 wave. *Acta Neurobiol Exp.* 63(1):55-63.
- [Jack et al., 1975] Jack, J. J. B., Noble, D., and Tsien, R. W. (1975). *Electric current flow in excitable cells*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- [Jeffress, 1948] Jeffress, L. A. (1948). A place theory of sound localization. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 41:35–39.
- [Joris, 1996] Joris, P. X. (1996). Envelope coding in the lateral superior olive. II. Characteristic delays and comparison with the responses in the medial superior olive. *J. Neurophysiol.*, 76(4):2137–56.
- [Joris et al., 1994] Joris, P. X., Carney, L. C., Smith, P. H., and Yin, T. C. T. (1994). Enhancement of neural synchronization in the anteroventral cochlear nucleus. I. Responses to tones at the characteristic frequency. *J. Neurophysiol.*, 71(3):1022–1036.
- [Joris et al., 1998] Joris, P. X., Smith, P. H., and Yin, T. C. T. (1998). Coincidence detection in the auditory system: 50 years after Jeffress. *Neuron*, 21:1235–1238.
- [Joris and Yin, 1995] Joris, P. X. and Yin, T. C. (1995). Envelope coding in the lateral superior olive. I. Sensitivity to interaural time differences. *J. Neurophysiol.*, 73(3):1043–1062.
- [Joris and Yin, 1998] Joris, P. X. and Yin, T. C. (1998). Envelope coding in the lateral superior olive. III. Comparison with afferent pathways. *J. Neurophysiol.*, 79(1):253–69.
- [Kempler et al, 1998] Kempler R., Gerstner W. and van Hemmen J.L. (1998). How the threshold of a neuron determines its capacity for coincidence detection. *Biosystems*, 48:105-112.
- [Kempler et al, 2001] Kempler R., Leibold C., Wagner H., and van Hemmen J.L.(2001). Formation of temporal-feature maps by axonal propagation of synaptic learning.*Proc Natl Acad Sci U S A.*, 98(7):4166-71
- [Koch, 1999] Koch, C. (1999). *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press, New York.

- [Knudsen and Konishi, 1978] Knudsen E.I. and Konishi M. (1978). A neural map of auditory space in owl. *Science* 200, 795-797.
- [Konishi, 1990] Konishi, M. (1990). Similar algorithms in different sensory systems and animals. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, pages 575–583. CSH Laboratory, New York.
- [Konishi, 2000] Konishi, M. (2000). Study of sound localization by owls and its relevance to humans *Comparative Biochemistry and Physiology*, A126: 459–469.
- [Kral and Majernik, 1996] Kral, A. and Majernik V. (1996). Neural networks simulating the frequency discrimination of hearing for non-stationary short tone stimuli. *Biol Cybern* 74, 359-366.
- [Krishna, 2002] Krishna, B. S. (2002). A unified mechanism for spontaneous-rate and first-spike timing in the auditory nerve. *J. Comput. Neurosci.*, 13:71–91.
- [Kuwada and Yin, 1983] Kuwada S. and Yin T.C. (1983). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. I. Effects of long interaural delays, intensity and repetition rate on interaural delay function. *J Neurophysiol.* 50, 981-999.
- [Kuwada et al., 1984] Kuwada S., Yin T.C.T., Syka J., Buunen T.J.F. and Wickesberg R.E. (1984). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. IV. Comparison of monaural and binaural response properties. *J Neurophysiol.* 51, 1306-1325.
- [Lánský, 1997] Lánský, P. (1997). Sources of periodical force in noisy integrate-and-fire models of neuronal dynamics. *Physical Review E*, 55(2):2040–2043.
- [Maršálek, 1999] Maršálek, P. (1999). *Biophysical models of neurons*. PhD thesis, Charles University Prague, Faculty of Mathematics and Physics, Prague, Czech Republic.
- [Maršálek, 2000] Maršálek, P. (2000). Coincidence detection in the Hodgkin-Huxley equations. *Biosystems*, 58(1-3):83–91.
- [Maršálek, 2001] Maršálek, P. (2001). Neural code for sound localization at low frequencies. *Neurocomputing*, 38-40(1-4):1443–1452.
- [Maršálek et al., 1997] Maršálek, P., Koch, C., and Maunsell, J. (1997). On the relationship between synaptic input and spike output jitter in individual neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:735–740.
- [Maršálek and Kofránek, 2004] Maršálek, P. and Kofránek, J. (2004). Sound localization at high frequencies and across the frequency range. *Neurocomputing*, 58-60:999–1006.
- [Maršálek and Kofránek, 2004b] Maršálek, P. and Kofránek, J. (2004). Spike encoding mechanisms in the sound localization pathway. *In Press in Biosystems*.

[Maršálek and Santamaría, 1998] Maršálek, P. and Santamaría, F. (1998). Investigating spike backpropagation induced Ca^{2+} influx in models of hippocampal and cortical pyramidal neurons. *BioSystems*, 48(1-3):147–156.

[McAlpine et al., 2001] McAlpine, D., Jiang, D., and Palmer, A. R. (2001). A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nat. Neuroscience*, 4(4):396–401.

[Mills, 1972] Mills, A. W. (1972). Auditory Localization. In Tobias, J.V., editor, *Foundations of Modern Auditory Theory*, pages 303–348. Academic Press, New York.

[Morris and Lecar, 1981] Morris, C. and Lecar, H. (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.*, 35:193–213.

[Oertel et al., 2000] Oertel, D., Bal, R., Gardner, S. M., Smith, P. H., and Joris, P. X. (2000). Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:11773–9.

[Patterson et al., 1992] Patterson, R.D, Robinson, K., Holdsworth, J, McKeown, D, Zhang C., and Allerhand, M.H., (1992) Complex sounds and auditory images, In *Auditory Physiology and Perception*, (Eds.) Y Cazals, L. Demany, K.Horner, Pergamon, Oxford, pp. 429-446.

[Peña and Konishi, 2001] Peña, J. L. and Konishi, M. (2001). Auditory spatial receptive field created by multiplication. *Science*, 292:249–252.

[Rayleigh, 1907] Rayleigh, Lord (1907). On our perception of sound direction. *Philos. Mag.*, 13:214–232.

[Recanzone, 2000] Recanzone, G. H. (2000). Spatial processing in the auditory cortex of the macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:11829–11835.

[Reichardt, 1961] Reichardt, W. (1961). Autocorrelation, a principle for evaluation of sensory information by the central nervous system. In Rosenblith, W. A., editor, *Principles of Sensory Communication*, pages 303–317. John Wiley, New York.

[Reyes et al., 1994] Reyes, A. D., Rubel, E. W., and Spain, W. J. (1994). Membrane properties underlying the firing of neurons in the avian cochlear nucleus. *J. Neuroscience*, 14:5352–5364.

[Reyes et al., 1996] Reyes, A. D., Rubel, E. W., and Spain, W. J. (1996). *In-vitro* analysis of optimal stimuli for phase-locking and time-delayed modulation of firing in avian nucleus laminaris neurons. *J. Neuroscience*, 16:993–1007.

[Rall, 1962] Rall, W. (1962). Theory of physiological properties of dendrites. *Annals NY Acad. Sci.* 96:1071–1092.

[Reed and Blum, 1990] Reed, M.C. and Blum, J.J. (1990) A model for the computation and encoding of azimuthal information by the lateral superior olive, *J. Acoust. Soc. Am.* 88:1442–1453.

- [Rinzel and Ermentrout, 1998] Rinzel, J. and Ermentrout, B. (1998). Analysis of neural excitability and oscillations. In Koch, C. and Segev, I., editors, *Methods in Neuronal Modeling 2nd ed.*, pages 250–291. MIT Press.
- [Rose et al., 1966] Rose, J. E., Gross, N. B., Geisler, C. D., and Hind, J. E. (1966). Some neural mechanisms in the inferior colliculus of the cat which may be relevant to localization of a sound source. *J. Neurophysiol.*, 29:288–314.
- [Salzman et al., 1992] Salzman, C. D., Murasugi, C. M., Britten, K. H., and Newsome, W. T. (1992). Microstimulation in visual area MT: Effects on direction discrimination performance. *J. Neuroscience*, 12:2331–2355.
- [Schmidt, 1978] Schmidt, R. F., editor (1978). *Fundamentals of Sensory Physiology*. Springer-Verlag, London, UK.
- [Sedláček, 1956] Sedláček, K. (1956). *Základy audiologie*. SZdN, Praha.
- [Srinivasan and Bernard, 1976] Srinivasan, M. V. and Bernard, G. D. (1976). A proposed mechanism for multiplication of neural signals. *Biol. Cybernetics*, 21:227–236.
- [Stecker and Middlebrooks, 2003] Stecker, G.C. and Middlebrooks J. C. (2003) Distributed coding of sound locations in the auditory cortex. *Biol Cybernetics*, 89(5):341-9
- [Sujaku et al., 1981] Sujaku, Y., Kuwada S. and Yin T.C.(1981). Binaural interaction in the cat inferior colliculus: comparison of the physiological data with a computer simulated model. In Syka J., Aitkin L., editors, *Neuronal Mechanisms of Hearing*, pages 233–238. Plenum Press, New York.
- [Svirskis et al., 2003] Svirskis, G., Dodla, R., and Rinzel, J. (2003). Subthreshold outward currents enhance temporal integration in auditory neurons. *Biol. Cybernetics*, 89(5):333–340.
- [Syka et al., 1981] Syka, J., Voldřich, L., and Vrabec, F. (1981). *Fyziologie a patofyziologie zraku a sluchu*. Avicenum, Praha.
- [Syrový, 2003] Syrový, V. (2003). *Hudební akustika*. skripta Akademie Múzických umění, Praha.
- [Szaliszno and Zalanyi, 2004] Szaliszno, K. and Zalanyi, L. (2004). Role of hyperpolarization-activated conductances in the auditory brainstem. *Neurocomputing*, 58-60:401–407.
- [Tollin and Henning, 1998] Tollin, DJ, and Henning GB (1998) Some aspects of the lateralization of echoed sound in man. I. The classical interaural-delay based precedence effect. *J Acoust Soc Am*. 104(5):3030-8.
- [Tollin and Henning, 1999] Tollin, DJ, Henning GB (1999) Some aspects of the lateralization of echoed sound in man. II. The role of the stimulus spectrum. *J Acoust Soc Am*. 105:838-49.
- [Tollin, 2003] Tollin, D. J. (2003). The lateral superior olive: A functional role in sound source localization. *The Neuroscientist*, 9(2):127–143.

- [Tuckwell, 1988] Tuckwell, H. C. (1988). *Introduction to theoretical neurobiology, volumes 1 and 2*. Cambridge University Press, New York.
- [Wilson, 1999] Wilson, H. R. (1999). *Spikes, decisions and actions*. Oxford University Press, New York.
- [Yin and Chan, 1990] Yin, T. C. and Chan, J. C. (1990). Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J. Neurophysiol.*, 64(2):465–88.
- [Yin and Kuwada, 1983a] Yin T.C. and Kuwada S. (1983). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. II. Effects of changing rate and direction of interaural phase. *J Neurophysiol.* 50, 1000-1019.
- [Yin and Kuwada 1983b] Yin T.C. and Kuwada S. (1983). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. III. Effects of changing frequency. *J. Neurophysiol.* 50, 1020-1042.
- [Yin et al., 1986] Yin T.C. Chan, J.C. and Irvine D.R. (1986). Effects of interaural time delays of noise stimuli on low-frequency cells in the cat's inferior colliculus. I. Responses to wideband noise. *J. Neurophysiol.* 55, 280-300.
- [Yin et al., 1987] Yin T.C., Chan J.C. and Carney L.H. (1987). Effects of interaural time delays of noise stimuli on low-frequency cells in the cat's inferior colliculus. III. Evidence for cross-correlation. *J Neurophysiol.* 58, 562-583.
- [Young, 1998] Young, E. D. (1998). Cochlear nucleus. In Shepherd, G. M., editor, *Synaptic Organization of the Brain*, pages 121–157. Oxford University Press, New York.
- [Young and Rubel, 1983] Young, S. R. and Rubel, E. W. (1983). Frequency-specific projections of individual neurons in chick brainstem auditory nuclei. *J Neuroscience*, 3:1373–8.
- [Yu and Young, 2000] Yu, J. J. and Young, E. D. (2000). Linear and nonlinear pathways of spectral information transmission in the cochlear nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:11980–11986.
- [Wünsch, 1998] Wünsch, Z. (1998). Dendrity, neuronu a simulační modely. *Časopis lékařů českých*, 137:131–6.

Přílohy - původní články