

Onderzoek naar modellen voor Interaural Time Difference detectie in de Medial Superior Olive in zoogdieren

Wouter Kruijne

Afdeling Kunstmatige Intelligentie

Opleidingsinstituut voor Informatica & Cognitie, Rijksuniversiteit Groningen

Onder begeleiding van Ronald van Elburg

Abstract

Huidige modellen van MSO-cellen geven geen verklaring voor bijvoorbeeld het verband tussen het interaurale tijdsverschil waarbij een MSO-cel zijn maximale vuurfrequentie aanneemt (ITD_{best}) en de periode van de vuurfrequentie waar de cel maximaal op reageert (T_{best}). Ook is over de organisatie van cellen in de MSO nog weinig bekend. In dit onderzoek worden zowel een bipolair MSO-model met één excitatoire synaps als een puntmodel met 2 inhibitoire en 2 excitatoire inputs onderzocht, om te onderzoeken of de interne dynamica van MSO-cellen een rol speelt in ITD-detectie, en of de verschuiving van de piekrespons van MSO-cellen op celniveau teruggevonden kunnen worden. De resultaten geven indicatie dat interne resonanties geen rol spelen in de werking van de MSO-cellen, en dat de voorkeursfrequentie waarschijnlijk voortkomt uit een tonotopische organisatie. De verschuiving van de piekrespons is terug te leiden tot op celniveau, wat ook aanwijzingen geeft in de richting van een tonotopisch georganiseerde MSO.

1 Introductie

Intelligentie begint bij de zintuigen: in de keten van perceptie, verwerking en actie staat zij vooraan. In de neurowetenschappen wordt van alle zintuigen veruit het meeste onderzoek gedaan naar het visuele systeem. Hierdoor is over het auditieve systeem nog relatief weinig bekend. Dit terwijl het auditieve systeem vele interessante eigenschappen heeft. Zo speelt timing van vurende neuronen een grote rol in de samenwerking van de cellen om in detail informatie over de stimulus te behouden. Er zijn bijvoorbeeld sterke aanwijzingen dat tijdsverschillen in aankomsttijd van geluid tussen beide oren een grote rol spelen in het lokaliseren van stimuli. Dit artikel richt zich vooral op de rol van de Medial Superior Olive (MSO) in zoogdieren in het gebruiken van die nauwkeurig getimede samenwerking tussen neuronen om deze lokalisatie te realiseren, en met name op hoe de karakteristieke eigenschappen van MSO-cellen tot stand komen. Allereerst wordt een korte inleiding in het auditieve pad gegeven.

1.1 Lokalisatie van auditieve stimuli

Lokalisatie van stimuli is een zinnige eigenschap voor organismen om te overleven en voort te planten. De vaardigheid karakteristieke eigenschappen van vijanden, prooien of paringskandidaten te ontdekken en te lokaliseren maakt het aanzienlijk makkelijker respectievelijk te vluchten, toe te slaan of nakomelingen op

de wereld te zetten. Dit belang van lokalisatie is terug te vinden in varianten van topologische organisaties van verschillende gebieden in de hersenschors: Zo zijn er cellen in de primaire visuele cortex waarvan de activiteit direct afhangt van de plaats van een stimulus in het visuele veld (Kalat, 2007). Ook de verwerking van tactiele stimuli wordt topologisch georganiseerd: een aanraking op verschillende plaatsen op het lichaam correspondeert met verschillende plaatsen in de somatosensorische cortex (Gazanigga et al., 2009)

Auditieve stimuli echter zijn in de auditieve cortex *tonotopisch* georganiseerd. Deze organisatie vindt al in een vroeg stadium plaats: de haarcellen in de cochlea reageren op de resonantie van het membraan op verschillende plaatsen voor verschillende frequenties in de toon. Deze tonotopische ordening wordt behouden door het auditieve systeem tot in de auditieve cortex (Kalat, 2007; Borisjuk et al., 2005). Geluid draagt geen spatiële informatie met zich mee en wordt ook niet topologisch georganiseerd. Toch zijn dieren in staat een geluidsbron te lokaliseren door nauwkeurig getimede samenwerking van de paden vanuit beide oren. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van Interaural Time Differences (ITDs) en Interaural Intensity differences (IIDs) (Rayleigh, 1907).

ITD is het verschil in aankomsttijd van een geluid tussen beide oren. Het idee is dat een geluid eerder het oor gericht op de stimulus bereikt dan het andere oor, en dat dit verschil gedetecteerd kan worden om daarmee de bron te lokaliseren (de duplextheorie van Rayleigh (1907)). De eerste plaats in de menselijke hersenen die geassocieerd wordt met het detecteren van ITD-veranderingen is de Medial Superior Olive (Brughera et al., 1996). IID (ook wel ILD, Interaural Level Difference genoemd) is het verschil in intensiteit van hetzelfde geluid in beide oren. Dit leidt op vergelijkbare wijze tot spatiële informatie als ITDs: wederom volgens de duplex-theorie is het geluid in het ipsilaterale oor luider dan in het contralaterale oor, en dus geeft dit verschil een duidelijke aanwijzing voor lokalisatie.

Er zijn verschillende redenen te geven waarom dieren zowel gebruik maken van ITDs als van IIDs, die voornamelijk liggen in de eigenschappen van geluid zelf. Zo zijn twee geluidsgolven die exact één periode verschillen niet van elkaar te onderscheiden. ITD-

detectie biedt dus enkel betrouwbare informatie wanneer de geluidsgolf langer is dan de afstand tussen beide oren; wanneer de ITD een of meer periode van de trilling beslaat is er er geen verschil op te maken tussen dezelfde fase van twee verschillende golven. Een andere reden waarom ITD-detectie faalt voor hogere frequenties is het feit dat zodra de frequenties hoger zijn, en de golflengtes korter dan de afstand tussen beide oren, het hoofd een dempend obstakel wordt (Rayleigh, 1907). De frequenties waarvoor ITDs nog relevante informatie leveren variëren zijn daarom soortafhankelijk: Zo is de bovengrens voor mensen zo'n 1500Hz, maar loopt dit voor katten op tot wel 3000Hz en voor uilen zelfs tot 8000Hz (Borisyyuk et al., 2005).

1.2 Het auditieve systeem

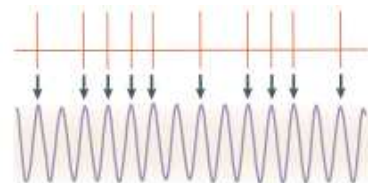
Voordat de details over MSO-cellen behandeld zullen worden, zal hier eerst een achtergrond worden geboden over hoe de stimuli verwerkt worden en uiteindelijk de MSO bereiken.

Wanneer een stimulus het oor bereikt en het basilaire membraan aan het trillen heeft gekregen detecteren de *haarcellen* de resonantie van dit membraan. Hiermee wordt in het brein direct de tonotopische organisatie gerealiseerd: de haarcellen zijn verspreid over het basilaire membraan, en verschillende frequenties doen het membraan op verschillende plaatsen trillen. Zo coderen verschillende haarcellen voor verschillende frequenties.

Vanuit de haarcellen wordt de stimulus vervoerd door de *Auditory Nerve* (AN). De AN bestaat uit zo'n 30.000 tot 55.000 banen, waarvan 95% vanuit de cochlea naar de cochleaire nucleï lopen. De functie van de overige 5% is nog onzeker. In de AN zijn een aantal fenomenen goed zichtbaar die aangeven hoe informatie over het geluid in het brein wordt gecodeerd. Zo wordt de tonotopische organisatie daar duidelijk behouden: bij verschillende frequenties worden duidelijk verschillende banen in de AN actief. Ook hebben de banen verschillende latenties voor verschillende frequenties vanwege de tijd die de geluidsgolf nodig heeft om over het basilaire membraan te reizen; haarcellen die reageren op hoge frequenties worden eerder gestimuleerd dan haarcellen die op lage frequenties reageren, en dit tijdsverschil is goed zichtbaar in de AN. Daarnaast is in de AN zichtbaar dat er verschillen in intensiteitstuning zijn per baan. Elk neuron heeft zijn eigen responsfunctie op verschillende intensiteiten. Meestal stijgt deze functie over een spreiding van 40–50 dB, en vakt dan af: een gebied dat 10^7 maal kleiner is dan het intensiteitsbereik van de mens (110dB). Om dit gehele bereik af te dekken zijn dus minstens 10^7 neuronen nodig per afzonderlijk te onderscheiden frequentie. Dit illustreert hoe klein de bijdrage van individuele neuronen aan het gehele auditieve systeem is om samen alle benodigde

auditieve informatie te kunnen verwerken. (Borisyyuk et al., 2005).

In de AN is ook duidelijk waar te nemen dat het auditieve systeem (overigens al in de haarcellen) gebruik maakt van *phase locking* (Kalat, 2007; Borisyyuk et al., 2005; Grothe, 2003). Voor verschillende stappen in de verwerking van een stimulus loont het om de frequentie-informatie te behouden. Een probleem hierbij is echter dat de periode van de meeste voor ons relevante frequenties een stuk korter is dan de refractietijd van een neuron (ongeveer 1ms). De cellen kunnen dus niet altijd vuren met dezelfde frequentie als het geluid. Om toch frequentie-informatie te behouden werken clusters van neuronen samen. De cellen vuren, zekere precisie daar gelaten, voor elke periode óf op hetzelfde punt in de fase, óf helemaal niet. Wanneer voldoende cellen samenwerken kan een cluster van cellen, door het vuren af te wisselen, de frequentie die de stimulus had benaderen. Dit fenomeen, waarbij de cellen in fase vuren met het geluid, heet *phase locking*, en stelt het het brein in staat om in de auditory nerve frequentie-informatie te behouden tot wel 6kHz.



Figuur 1: het principe van phase locking. Onder is de stimulus-geluidsgolf getoond. De cellen vuren in fase. Afbeelding uit (Grothe, 2003)

Het grootste deel van de AN projecteert op de *cochleaire nucleï*, de Dorsolaterale (DCN) en de Ventrale Cochleaire Nucleus (VCN). Deze projecties verlopen deels via de grootste, snelste en meest betrouwbare synapsen in het brein, de calyxen van Held. Vooral de input van VCN-cellen van een bepaald type, de bushy cells ontvangen hun input via grote en betrouwbare synapsen. De tonotopische organisatie wordt behouden in de CN. (Borisyyuk et al., 2005)

De cellen in de DCN projecteren direct op de *Inferior Calliculus* (IC, die ook input vanuit de MSO ontvangt) en de *Ventrale Nucleus van de Laterale Lemniscus* (VNLL). Dit pad zal hier niet besproken worden. De cellen in de VCN projecteren op vier nucleï: de *Medial Superior Olive* (MSO, die wordt geassocieerd met ITD-detectie), de *Lateral Superior Olive* (LSO, die wordt geassocieerd met IID-detectie), en de *Mediale en Laterale Nucleï van de Trapezoid Body* (MNTB en LNTB) (Borisyyuk et al., 2005; Grothe, 2003). De laatste twee projecteren op hun beurt weer naar de MSO en LSO, maar meer daarover hieronder.

Zoals gezegd ontvangen de bushy cells in de VCN hun input vanuit de meest betrouwbare en snelle synapsen in het brein. Dit zorgt ervoor dat de frequentie van de stimulus tot aan de bushy cells zeer accuraat behouden is. De bushy cells verzorgen de excitatoire input van MSO-cellen. Daarnaast projecteren zij op de MNTB en de LNTB. De projectie op de MNTB verloopt ook via calyxen van Held, de projectie op de LNTB via de endbulbs van Held. De endbulbs zijn ook zeer betrouwbaar en maar net trager dan de calyxen, dus ook in de projecties op de MNTB en LNTB wordt de frequentie van de bron betrouwbaar en met weinig vertraging behouden.

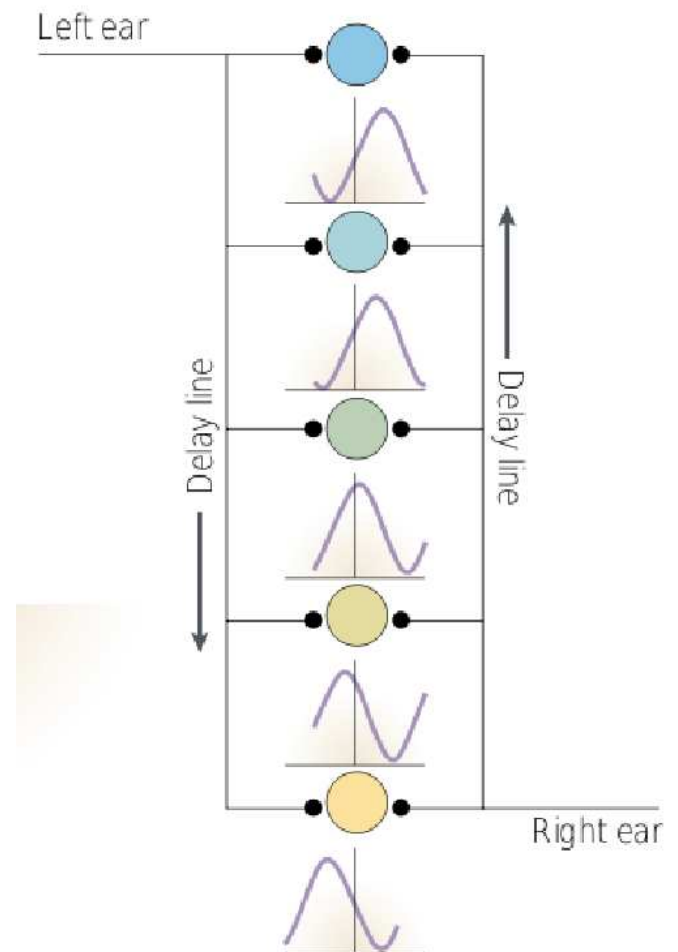
In de MNTB en de LNTB worden excitatoire spikes omgezet in inhibitoire. Deze spikes projecteren de MNTB en LNTB vervolgens direct op het soma van de MSO, die zo ook inhibitoire input ontvangt (Grothe, 2003; Borisjuk et al., 2005). Van alle nucleï die tot nu toe besproken zijn moet opgemerkt worden dat uit elke cochlea een auditief pad loopt waarin zich één van deze nucleï bevindt. De paden vanuit beide oren zijn gescheiden tot op het punt waar we nu aanbeland zijn. De bushy cells projecteren namelijk op de *ipsilaterale* LNTB, maar de *contralaterale* MNTB. De MSO en de LSO zijn de eerste plaatsen in het auditieve systeem waar de paden van beide oren samenkomen. Zo ontvangt een MSO-cel excitatoire input van zowel de ipsilaterale als de contralaterale VCN. De inhibitoire input komt van de ipsilaterale LNTB (vanuit de ipsilaterale VCN) en de ipsilaterale MNTB (vanuit de contralaterale VCN). Voor de LSO is dit net zo. Zo ontvangen deze cellen zowel hun inhibitie als excitatie vanuit beide oren.

Zowel de CN als de MSO en de LSO projecteren naar de IC in het middenbrein. In de IC wordt alle informatie die onttrokken is aan de stimulus verzameld. Opmerkelijk is wellicht dat de nauwkeurige timingsinformatie in de IC enigszins verloren gaat, evenals het feit dat phase-locking daar minder behouden wordt. De tonotopische organisatie wordt nog wel vastgehouden. Momenteel wordt gedacht dat de IC tevens veranderingen in ITDs en IIDs detecteert met behulp van de informatie die de MSO aanvoert. De IC projecteert op het auditieve deel van de thalamus, de laatste stop voor de cortex bereikt wordt (Borisjuk et al., 2005).

1.3 Vogels en Zoogdieren

In 1948 beschreef Jeffress een model voor coincidence detection in het auditieve systeem (Jeffress, 1948). Het idee van het model van Jeffress is als volgt (zie ook figuur 2: zoals gezegd bereikt een geluid het ipsilaterale oor eerder dan het contralaterale oor. Het signaal wordt vrijwel direct doorgevoerd naar de ITD-detectiecellen. De input die deze cellen krijgen van het ipsi- en contralaterale oor volgen voor iedere cel zijn

eigen karakteristieke *delay-lines*. De delay-lines bepalen hoe lang het duurt voor een (excitatoire) signaal de cel bereikt. Meestal zijn deze delay-lines voor de signalen van beide oren niet gelijk. Wanneer dus een cel het contralaterale oor bereikt met een vertraging van x milliseconden, zal het excitatoire signaal vanuit beide oren tegelijk aankomen bij de cel die delay-lines heeft die samen een verschil van diezelfde x milliseconden tot stand brengen. Voor elke cel codeert de verhouding tussen de contralaterale en ipsilaterale delay-lines voor een karakteristieke ITD: de cel zal maximaal vuren wanneer een signaal die karakteristieke ITD heeft, omdat beide excitatoire stimuli dan tegelijkertijd de cel activeren. Zo vormen de cellen een (zeer beperkte) spatiële kaart zoals dat ook bij het visuele systeem en het tactiele systeem het geval is: de cel die maximaal vuurt geeft de plaats van de bron aan.



Figuur 2: Het Jeffress-model voor coincidentie-detectie

Lang is gedacht dat ITD-detectie in alle dieren tot stand kwam door middel van een Jeffress-achtig systeem. Onderzoek naar vogels leek dit te ondersteunen:

zo ontvangt de nucleus laminaris, die geassocieerd wordt met ITD-detectie in vogels, zijn input met systematisch variërende lengtes en delays. Ook lieten vele resultaten in onderzoek naar de MSO van zoogdieren zich verklaren door middel van een Jeffress-achtig systeem zoals de gevonden bilaterale excitatie vanuit AVCN, het feit dat er verschil is in reactietijd van de cel op een ipsi- of contralaterale stimulus, en dat dit verschil de best-ITD van deze cel voorspelt (Grothe, 2003).

Toch brachten anatomische studies in zoogdieren reden tot twijfel dat ITD-detectie bij alle dieren door middel van een Jeffress-achtig systeem werkt. Zo bleken onder andere de projecties op de MSO vaker niet dan wel de karakteristieken van delay-lines te vertonen. Wellicht nog opmerkelijker was dat nauwkeurig onderzoek naar de MSO in gerbils en cavia's aantoonde dat bij de meeste neuronen de piek van ITD-responsen, dus de ITD waarop de cel maximaal vuurde, buiten het fysiologisch relevante gebied lag. Bovendien is in cavia's waargenomen dat er een verband bestaat tussen de best frequency van de cel en de best ITD van de cel (hoe hoger de frequentie, hoe kleiner de best-ITD, meer hierover later). Het is dus niet vanzelfsprekend dat de MSO in zoogdieren een kaart van de omgeving maakt zoals het Jeffress-model impliceert. (Grothe, 2003)

Bij vogels lijkt het Jeffress-model dus een redelijke beschrijving te bieden hoe ITD-detectie in zijn werk gaat, maar bij zoogdieren lijkt het systeem een andere werking te hebben. Evolutionair gezien is dit opmerkelijk: in een systeem dat zo afgestemd is om samen te werken zodat het ITD's kan verwerken die kleiner dan $10\mu s$ zijn, terwijl de refractietijd van een neuron rond de 1ms ligt, is weinig variatie denkbaar, en is het moeilijk voor te stellen dat ooit een hybride vorm tussen beide systemen evolutionair voordeel zou hebben gehad. Het is dan ook niet het geval dat een van deze systemen uit het andere ontstaan is; ze hebben zich tegelijkertijd ontwikkeld. Zo'n 200 miljoen jaar geleden ontwikkelden zowel de voorgangers van de vogels als van de zoogdieren een tympanisch oor waarmee zij ITDs konden detecteren, maar met een verschillend mechanisme. ITD-detectie is daarmee een voorbeeld van een complex probleem waarvoor minstens twee verschillende oplossingen volstonden. (Grothe, 2003).

1.4 ITD-detectie in zoogdieren

Een MSO-cel is een bipolaire cel: de cel bestaat uit een soma met twee dendrieten; eentje verbonden met de ipsilaterale VCN en eentje met de contralaterale VCN. Zoals gezegd ontvangen deze dendrieten de excitatoire invoer. Direct op het soma zit de inhiberende input vanuit de MNTB en de LNTB. Er bestaat nog twijfel over de plaatsing van het axon: tekeningen van MSO-cellen lijken aan te tonen dat het axon niet bevestigd is aan het soma, maar aan het dendriet dat ipsilaterale

excitatie ontvangt. (Zhou et al., 2005; Smith, 1995) Recentelijk onderzoek naar 3D-reconstructies van MSO-cellen lijkt echter aan te tonen dat het axon wel aan het soma bevestigd zit maar enige afstand het ipsilaterale dendriet volgt. (Rautenberg & Felmy, 2009)

Voor een Jeffress-achtig systeem zou excitatie op zich voldoende moeten zijn. In zoogdieren ontvangen MSO-cellen echter naast nauwkeurig getimede excitatie ook nauwkeurig getimede en phase-locked inhibitie. Grothe (2003) heeft de rol van deze inhibitie onderzocht, door aan gerbils strychnine toe te dienen, een hormoon dat deze inhibitie onderdrukt. Hij merkt op (2003; 2008) dat er voor MSO-cellen zonder toediening van strychnine een verband bestaat tussen hun voorkeurs-ITD en hun voorkeursfrequentie. De voorkeurs-ITD, dus de ITD die maximale respons veroorzaakt in de cellen, ligt bij een ITD van ongeveer $0.12 \cdot T_{best}$, waarbij T_{best} de periode van de voorkeursfrequentie van de cel is. Er wordt geen aandacht besteed aan hoe deze relatie tot stand komt. De vorm van de ITD-responsecurve is dus als volgt: de maximale respons ligt bij $0.12 \cdot T_{best}$, en de helling van de curve is maximaal rond een ITD van 0, in het fysiologisch relevante gebied.

Wanneer het hormoon strychnine toegediend wordt is er een andere responscurve te zien. Allereerst ligt de responsfrequentie ligt een stuk hoger, iets dat te verwachten is wanneer inhibitie geremd wordt. De piek van de curve ligt nu echter bij een ITD van 0, in plaats van bij $0.12 \cdot T_{best}$. Hieruit is af te leiden dat er niet, zoals in een Jeffress-model verschil is in de delay van de contralaterale en ipsilaterale excitatie, aangezien bij een ITD van 0 de optelsom van de excitatie maximaal is, wat een maximale responsfrequentie teweegbrengt. Ook is eruit af te leiden dat de inhibitie ervoor zorgt dat de helling van de ITD-responscurve rond een ITD van 0 komt te liggen, en daarmee in het fysiologisch relevante gebied. In dat gebied zorgt dus, dankzij inhibitie, een verandering van ITD voor een maximale verandering in respons. Zo is de MSO de eerste stap in ITD-detectie. (Grothe, 2003)

1.5 Opgeworpen vragen

Wellicht komt het omdat metingen aan MSO-cellen lange tijd voor veel problemen zorgden (Smith, 1995; Batra et al., 1997), maar de informatie over de werking van MSO-cellen is nog niet compleet. Zo wordt uit de literatuur niet duidelijk wat de voorkeursfrequentie van MSO-cellen tot stand brengt. De oorzaak zou kunnen liggen in de tonotopische organisatie die door het gehele auditieve systeem behouden blijft, maar het is ook mogelijk dat deze voorkeursfrequentie ontstaat door interne resonanties binnen de cel zelf. Wanneer hier de oorzaak ligt zal een MSO-cel een voorkeursfrequentie hebben waar zij heftiger op reageert dan andere.

Ook de waarneming van Grothe, de 0.12-relatie tussen voorkeursfrequentie en voorkeurs-ITD, blijft vooralsnog onverklaard. Mocht de interne dynamica van MSO-cellen een rol spelen in het tot stand brengen van een voorkeursfrequentie, zou onderzoek naar de interne dynamica in de cel ook verheldering kunnen bieden hoe de 0.12-relatie met ITDs tot stand komt, en welke ceileigenschappen hierin bijdragen.

Tot nu toe wordt in de literatuur aangenomen dat de samenwerking tussen de verschillende inhiberende en exciterende inputs uit niets meer bestaat dan slechts een optelsom die resulteert in de EPSP van de MSO-cel. Wanneer de dynamica van de cel echter interne resonanties teweegbrengt volstaat deze aanname niet meer. In het geval van resonanties zal de timing van excitatie en inhibitie niet slechts een rol spelen in de tijdsspan van één EPSP, maar ook over een langere tijdsspan, wanneer de pulsen in fase zijn met de interne dynamica. Wanneer de cel geen resonanties vertoont zal dit bevestiging zijn voor de aanname dat de excitatie en inhibitie slechts opgeteld worden, en in dat geval zal het samenspel van de synapsen en de delays uitkomst moeten bieden over de totstandkoming van de 0.12-relatie.

In dit onderzoek wordt aan de hand van een reeds bestaand model van de MSO (Zhou et al., 2005) onderzocht wat de invloed is van de verschillende parameters die een rol spelen in de interne dynamica op het responspatroon van de cel, en wordt uitgezocht of deze parameters interne resonantie teweeg kunnen brengen. Ook wordt onderzocht of deze celkarakteristieke eigenschappen daadwerkelijk een voorkeursfrequentie tot stand brengen.

Tevens wordt het model van Grothe en Brand (2002) geherimplementeerd om te zien of het mechanisme van ITD-detectie in zoogdieren, zoals beschreven door Grothe (2003; 2008; 2002), al op celniveau waarneembaar is. Met andere woorden: ligt de piekrespons van een cel zonder inhibitie bij een ITD-van 0, en verschuift deze voorkeurs-ITD onder invloed van inhibitie? Dit model biedt de mogelijkheid om op celniveau de interactie tussen excitatie en inhibitie te onderzoeken, en wanneer dit vergelijkbare resultaten levert als onderzoek naar de responsfrequenties van clusters cellen zal dit pleiten voor het momenteel aangenomen mechanisme voor ITD-detectie.

2 Methode

2.1 De NEURON-modelleromgeving

De modellen gebruikt in dit onderzoek zijn geïmplementeerd in de NEURON-modelleromgeving (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>). NEURON is een omgeving die zich richt op het modelleren van losse neuronen en netwerken van neuronen, waarbij ook anatomische en biofysische eigenschappen van de

cellen meegenomen kunnen worden.

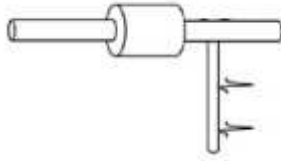
NEURON is gekozen om een aantal sterke punten die het biedt (Hines & Carnevale, 1997). Het biedt bijvoorbeeld veel meer biologisch realisme dan simulatieomgevingen voor generieke doeleinden. Zo kunnen de spatiële en temporele aspecten, die vooral op celniveau een grote rol spelen, geïntegreerd worden in het model. De mate van detail van het systeem kan door de gebruiker zelf in hoge mate bepaald worden: Zo is er de mogelijkheid om slechts een puntmodel van de cel te maken of te kiezen uit het apart modelleren van een axon, soma en dendriet. De ionkanalen kunnen per sectie gespecificeerd worden. Ook kan een sectie opgedeeld worden in meerdere segmenten, zodat bijvoorbeeld het verloop van een actiepotentiaal over een axon goed in kaart gebracht kan worden.

In NEURON wordt het verloop van een elektrisch signaal door elk compartiment beschreven door de kabelvergelijking, die het verband tussen stroom en spanning in een 1-dimensionele kabel beschrijft. Voor elk segment van een sectie, is de som van alle stroom die door het membraan het segment verlaat, gelijk aan de hoeveelheid stroom die netto vanuit naburige componenten binnenkomt. Door het het op deze manier discretiseren van de kabelvergelijking is het mogelijk morfologische informatie te behouden en het oplossen van de vergelijkingen te versimpelen.

2.2 Modellen

Model I: interne dynamica In NEURON is een model van een MSO-cel geïmplementeerd dat gebaseerd is op het werk van Zhou et al. (2005). Daar wordt een model gepresenteerd bedoeld om de resultaten van Grothe uit 2003 te herinterpreteren, waarbij tegelijkertijd gekeken wordt naar de morfologische eigenschappen van MSO-cellen, als reactie op het puntmodel van MSO-cellen van Brand et al. (2002). Zo is er rekening gehouden met de waarnemingen dat de inhibitoire synapsen (vanuit de MNTB en de LNTB) direct op het soma projecteren maar de excitatie op de dendriet plaatsvindt, en dat in MSO-cellen de axonheugel op het ipsilaterale dendriet lijkt te zitten in plaats van op het soma. Huidig onderzoek lijkt dit laatste zoals gezegd tegen te spreken (Rautenberg & Felmy, 2009) en daarom is de plaatsing van het axon gevarieerd.

Het model van de cel ontvangt van drie kanten input: de inhibitoire input komt van tien synapsen die direct op het soma geplaatst zijn, en op beide dendrieten bevinden zich nog tien excitatoire synapsen. Deze synapsen vuren volgens een probabilistisch model van de phase-locked input vanuit de MNTB en de AVCN met de frequentie van de input (het gesimuleerde geluid): iedere periode leveren zij hooguit één spike, en voor elke periode wordt de kans dat de cel vuurt met dezelfde gaussian met breedte T , de periode van



Figuur 3: structuur van het model van Zhou et al. (2005), gelijk aan model I

de stimulus, bepaald. Zo ontvangt de MSO-cel vanuit iedere synaps ongeveer in fase input –om phase-locked input te simuleren– met de frequentie van de stimulus, maar wordt ook het effect van ruizige input meegenomen in het model.

In het axon worden verschillende stromen geïnjecteerd om actiepotentialen te genereren: een snelle natriumstroom I_{Na} , een low-threshold kaliumstroom I_{LTK} , een high-threshold kaliumstroom I_{HTK} , een lekstroom I_L , en een inwaartse stroom bij hyperpolarisatie I_h . Een nauwkeurige beschrijving van het gedrag van deze ionkanalen is gegeven door Rothman and Manis (2003a). Deze stromen hebben zij geïsoleerd uit onderzoek naar type II-cellen van de AVCN van konijnen (Rothman & Manis, 2003b). Het is gebruikelijk in modellen van MSO-cellen om data van de AVCN te gebruiken omdat de specifieke membraaneigenschappen van MSO-cellen onbekend zijn maar ze hetzelfde nonlineaire gedrag als dat van bushy cells lijken te vertonen. (Brughera et al., 1996; Brand et al., 2002; Smith, 1995) Het soma heeft slechts natriumkanalen.

Het hier gebruikte model had voornamelijk tot doel de interne dynamica van de cel te onderzoeken. Daarom werd het grootste deel van de inputsynapsen verwijderd: slechts één excitatoire synaps op het contralaterale dendriet (waar het axon niet geplaatst was) werd bewaard. Het probabilistische inputmodel van deze synaps werd vervangen door een enkele excitatoire stimulus vanuit een kunstmatige cell die elke run een vaste vuurfrequentie had, door gebruik te maken van NEURON's functie NetStim. Deze kunstmatige cel vuurde vijfmaal.

Experimenten model I Om de interne dynamica van de cel te onderzoeken werden de beschikbare variabelen gevarieerd, en werd onderzocht welke invloed zij hadden op het gedrag van de cel. Uitgegaan is van de waarden die het model van Zhou heeft, omdat dit model reeds goede resultaten gegenereerd heeft.

- De geleiding van de low-threshold kaliumstroom G_{LTK} is gevarieerd tussen 0.01 en 0.07 S/cm^2 . De initele waarde was 0.03 S/cm^2 .
- De geleiding van de high-threshold kaliumstroom G_{HTK} is gevarieerd tussen 0.01 en 0.08 S/cm^2 . De

waarde in het model van Zhou was 0.02 S/cm^2 .

- De geleiding van de snelle natriumstroom G_{Na} is gevarieerd tussen 0.1 en 0.4 S/cm^2 . De waarde in het model van Zhou was 0.3 S/cm^2 .
- De plaats van de axonheuvel op de MSO-cel is nog onderwerp van discussie. Zoals gezegd lijken tekeningen van MSO-cellen uit te wijzen dat het axon uit het ipsilaterale dendriet komt. Volgens Zhou et al. (2005) speelt dit een grote rol in de timing van de inhibitie: ipsilaterale excitatie komt eerder aan dan ipsilaterale inhibitie. Recente 3D-reconstructies van de cellen spreken dit echter tegen, en plaatsen het axon op het soma (Rautenberg & Felmy, 2009). Het effect van plaatsing van het axon op het soma op de interne dynamica is daarom onderzocht.
- Om te verzekeren dat het responspatroon van de cel niet afhankelijk is van hoe sterk het invoersignaal is, is de synapssterkte tussen de kunstmatige input en de MSO-cel gevarieerd tussen 5 en 17 nS . Als initiële waarde werd de sterkte van de synapsen van Zhou, 11 nS , aangenomen.

Voor al deze variabelen is onderzocht hoe de cel reageerde op de vijf excitatoire spikes (gegenereerd door de NetStim-functie in NEURON) die binnenkwamen met periodes variërend tussen 1 en 4 ms met stappen van 0.25ms. Dit komt overeen met frequenties tussen 250 en 1000 Hz. De ondergrens van menselijk gehoor ligt bij 20 Hz, en tot frequenties van 1500Hz wordt gebruik gemaakt van ITD-detectie. Bij deze frequenties zou de werking van MSO-cellen goed zichtbaar moeten zijn.

Model II: de interactie tussen excitatie en inhibitie

Om op celniveau het mechanisme van ITD-detectie te bekijken is het model van Brand et al. (2002) geïmplementeerd. Dit is een puntmodel van de cel dat bilaterale excitatie en bilaterale inhibitie ontvangt, en gebaseerd is op het MSO-model van Brughera et al. (1996). De membraaneigenschappen van deze modellen zijn overgenomen van de membraaneigenschappen van AVCN-cellen uit het model van Rothman, Young, and Manis (1993). Voor het hier gebruikte puntmodel zijn weer de membraaneigenschappen uit het modellen van Rothman and Manis (2003a) gebruikt.

In het oorspronkelijke model ontvangt de cel input vanuit een model van de AN (Carney, 1993) en van de bushy cells, wat zorgt voor probabilistische phase-locked input. In het model hier gebruikt kwam de input voor alle vier de synapsen op het membraan van dezelfde kunstmatige cel door gebruik te maken van NEURON's functie NetStim, en bestond uit één spike. Voor de excitatoire synapsen werd de sterkte vastgesteld zodat één excitatoire puls onvoldoende was om een spike te genereren, maar twee pulsen samen dit wel

konden bewerkstelligen: dit was op 0.02 nS. De sterkte van de inhibitoire synapsen werd gevarieerd om het effect op de membraanpotential te onderzoeken.

In het model werden verschillen in aankomsttijd tussen de vier inputs gerealiseerd door verschillen in delays op de synapsen. De timing van de inhiberende synapsen was afhankelijk van de timing van de excitatoire synapsen. De contralaterale inhibitie kwam 200 μ s eerder dan de contralaterale excitatie (Grothe, 2003). Van de ipsilaterale inhibitie is bekend dat zij trager is dan de ipsilaterale excitatie, en hiervoor is eenzelfde verschil van 200 μ s gekozen. De onderlinge timing van contralaterale en ipsilaterale excitatie was afhankelijk van de ITD, die gevarieerd werd om het effect op de membraanpotential te onderzoeken.

Experimenten model II Zoals gezegd wordt voor model II onderzocht of het in de literatuur aangenomen mechanisme voor ITD-detectie al op celniveau waar te nemen is. Daartoe wordt onderzocht of inhibitie daadwerkelijk een verschuiving in de maximale respons kan bewerkstelligen, of deze verschuiving tot de 0.12-relatie zou kunnen leiden, en of dit mechanisme verschillend reageert op verschillende ITDs.

Het gewicht van de inhibitoire synapsen is hiertoe gevarieerd tussen 0 en 0.02 nS, met dus als maximum dezelfde sterkte als de excitatoire synapsen, waarmee zij het vuren geheel onderdrukken. Het effect op variatie van ITDs is onderzocht door deze te variëren tussen -700 en +700 μ s met stappen van 50 μ s. Dit is net iets ruimer genomen dan het fysiologisch relevante spectrum, aangezien het geluid er ongeveer 660 μ s over doet om het hoofd te passeren.

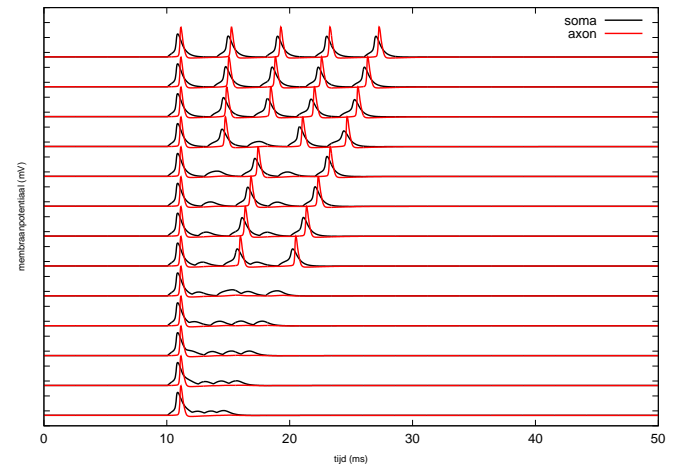
Interessant aan de membraanspanning was óf er gespiked werd, hoe sterk deze spike was en wanneer deze spike ingezet werd. Daarom werd aan de cel gemeten wat de maximale membraanspanning was, en of en wanneer de membraanspanning sterker werd dan -40 mV, wat een teken was dat hier een spike op volgde.

3 Resultaten model I

3.1 Initiele gedrag van de cel

Het vuurpatroon van de cel met de waarden uit het model van Zhou is gegeven in figuur 4.

Wat waarschijnlijk het eerst opvalt is dat bij niet alle frequenties evenveel spikes doorkomen. Pas bij trillingen met een periode van 3.50ms of meer volgt op elke invoerspike een EPSP. Dit komt overeen met een frequentie van ongeveer 287Hz, ver onder de frequentie tot waar zoogdieren gebruik maken van ITD-detectie. Voor de hoogste frequenties is te zien dat de refractietijd van de cel zo verhinderend werkt dat de cel na zijn eerste spike al helemaal niet meer aan vuren toekomt. Dit zou een indicatie zijn dat MSO-cellen, evenals andere cellen in het auditieve systeem,



Figuur 4: membraanpotential en axonpotential bij de initiële waarden van model I bij 5 inputspikes. De y -as laat stappen van 50mV zien, en de cel heeft een rustpotential van -65mV. De verschillende lijnenparen boven elkaar staan voor verschillende inputfrequenties: het onderste lijnenpaar laat het verloop zien bij een periode van 1ms, de bovenste bij een periode van 4ms.

samen gebruik maken van de phase-locked input die aangeboden wordt: de cellen kunnen zelf de frequenties niet aan, maar door zorgvuldig getimed input samen te verwerken kan ITD-detectie plaatsvinden. Er is dus geen voorkeursfrequentie binnen het relevante frequentiespectrum waar de cellen sterker op reageren dan op andere frequenties.

Er lijken bij de initiële waarden van de cel geen resonanties op te treden. Wanneer de spikes ophouden is er zowel in het soma als in het axon geen activatie meer merkbaar. Dit pleit in het voordeel van de theorie over MSO-cellen die tot nu toe is aangenomen: het samenspel van excitatie en inhibitie speelt niet in op de interne dynamica, maar lijkt slechts een verschuiving in respons te bieden door middel van sommatie.

3.2 G_{KLT} , G_{KHT} en G_{Na}

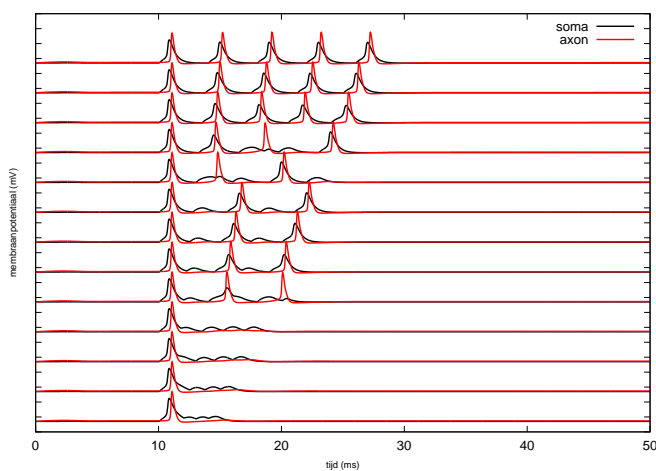
Om te kijken of variatie in de parameters die de interne dynamica regelen effecten opleveren die alsnog een alternatieve verklaring voor het gedrag van MSO-cellen kunnen geven werd de dichtheid, en daarmee de geleidbaarheid, van de drie belangrijkste ionkanalen gevarieerd.

De low-threshold kaliumstroom I_{KLT} is de kaliumstroom die het eerst geactiveerd wordt bij kleine veranderingen in de membraanspanning. Wanneer het systeem potentie tot interne resonanties bevat zou een variatie van de geleidbaarheid van deze kaliumstroom deze het meest waarschijnlijk blootleggen.

De verschillende dichtheden geven echter steeds vri-

jwel dezelfde uitkomsten. Het vuurpatroon blijft hetzelfde: pas bij een input met periodes van 3.5ms of meer komen alle spikes door, bij kleinere periodes hindert de refractieperiode van de cel de spikes. De cel vertoont, ook bij een hoge dichtheid van deze low-threshold kaliumkanalen geen interne resonanties als reactie op de invoer.

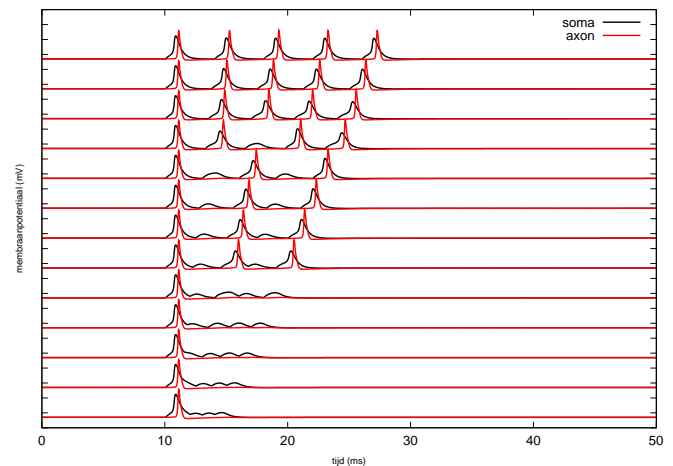
In figuur 5 is te zien dat bij $0.01 S/cm^2$ er wel een iets ander vuurpatroon ontstaat. Dat wil zeggen: bij de frequenties waarbij de refractietijd het vuren hindert, komen nog minder spikes door. Mogelijk verlengt het zo verlagen van de geleidbaarheid van low-threshold kalium de refractietijd van de cel na een spike: het duurt langer voor de cel weer naar zijn rusttoestand terugkeert en excitatie weer een spike teweeg kan brengen.



Figuur 5: membraanpotentiaal en axonpotentiaal bij een low-threshold-kaliumstroom met een geleidbaarheid van $0.01 nS$. De indeling van de grafiek is hetzelfde als figuur 4.

Variatie in de geleidbaarheid van de high-threshold kaliumstroom I_{KHT} geeft minimale veranderingen. Wanneer er effecten op zouden treden, waren deze vooral op de spikes verwacht, aangezien deze kanalen pas in werking treden bij een hoge membraanspanning. Veranderingen in het vuurpatroon van de cel bleven echter uit. Aan het patroon bij een geleidbaarheid van 0.08 is te zien dat de membraanspanning van het soma iets kleinere spikes vertoont dan het axon, maar grote verschillen blijven uit (figuur 6).

Variatie van de geleidbaarheid van de natriumstroom I_{Na} gaf eveneens minimale veranderingen. In het spectrum $0.1 - 0.4 S/cm^2$ verandert het vuurpatroon lichtelijk, wederom waarschijnlijk doordat de refractietijd van de cellen iets korter of langer wordt. Wel opvallend is dat het verhogen van de geleidbaarheid van Natrium vooral de membraanspanning van het soma



Figuur 6: membraanpotentiaal en axonpotentiaal bij een high-threshold-kaliumstroom met een geleidbaarheid van $0.08 nS$. De indeling van de grafiek is hetzelfde als figuur 4.

verhoogt, terwijl de actieve kanalen in het axon zitten. Dit geeft wel aan dat het geheel toch een dynamisch systeem is waarbij zowel het soma als het axon een rol spelen en invloed op elkaar uitoefenen. Resonanties treden echter niet op, ook niet door de wisselwerking tussen soma en axon.

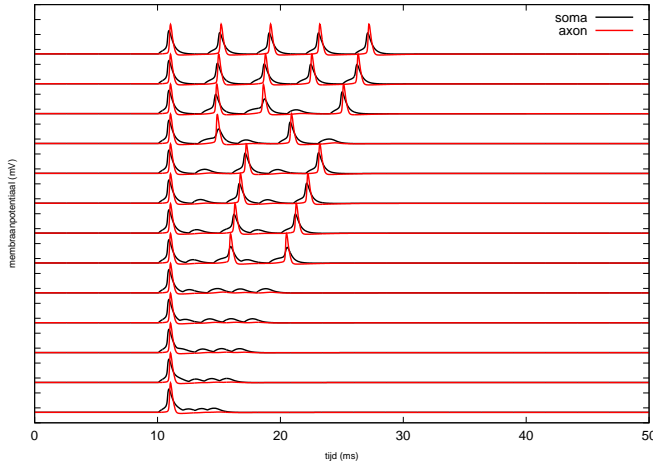
3.3 plaatsing van het axon

De plaats van het axon op een MSO-cel is tot op heden nog een punt van discussie. Daarom is onderzocht of deze plaatsing op het soma invloed had op het vuurpatroon van de cel. Deze bleef echter hetzelfde als in de eerdere experimenten.

Een opvallend verschil is wel dat het axon en het soma in een celmodel van deze vorm bijna niet meer verschillen van membraanspanning (zie figuur 7). Daar waar het soma eerst nog veel afweek van het axon is dit verschil nu zeer beperkt. De interactie tussen soma en axon brengt echter ook in deze situatie geen opmerkelijke uitkomsten.

3.4 Synapssterkte

Wanneer de synapssterkte gevarieerd wordt is het effect zoals te verwachten: Het aantal spikes dat doorkomt varieert. Daar waar spikes vanuit Net-Stim eerst onvoldoende waren om een EPSP te genereren, zijn ze bij een hogere synapssterkte wel hiertoe in staat. Wanneer de frequentie van de inkomende spikeserie hoog is maar de synapssterkte laag kan het voorkomen dat bij hogere frequenties wel een spike doorkomt, en bij lagere frequenties niet. Dit komt omdat bij een hogere frequentie temporele sommatie een rol speelt: twee opeenvolgende spikes kunnen elkaar



Figuur 7: membraanpotentiaal en axonpotentiaal bij nadat het axon aan het soma bevestigd is. De indeling van de grafiek is hetzelfde als figuur 4.

helpen thresholdwaarde te bereiken. Bij grotere periodes is dit temporele effect verdwenen.

Hoewel variatie in de synapssterkte dus wel degelijk een verandering in het vuurpatroon van de cel teweegbrengt, blijven merkbare resonantie-effecten uit: de cel blijft vuren, en keert daarna terug naar zijn rustpotentiaal zonder verdere vormen van activatie te vertonen zonder input.

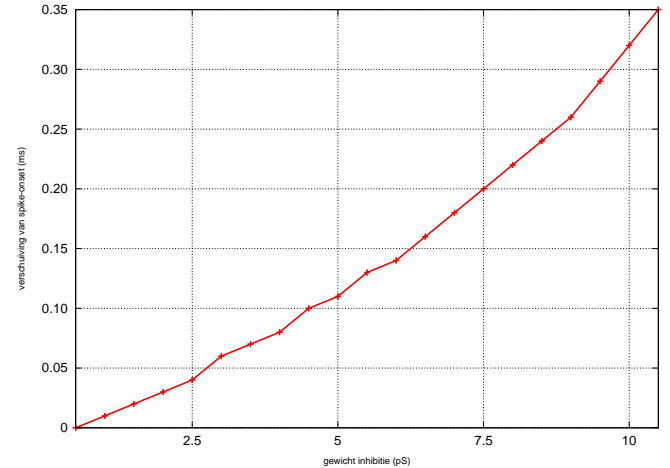
Zelfs wanneer uitgegaan wordt van het best-case scenario in het model van Zhou, wanneer alle 22 excitatoire synapsen tegelijkertijd vuren en inhibitie uitblijft, wat overeenkomt met een synapssterkte van $20 \cdot 11nS = 220nS$ komen nog steeds bij te hoge frequenties, die nog duidelijk binnen het gebied vallen van frequenties waarbij gebruik wordt gemaakt van ITD-detectie, niet alle spikes door.

4 Resultaten Model II

4.1 Verschuiving door inhibitie

Om te onderzoeken of het mechanisme van ITD-detectie op celniveau terug te vinden is, is allereerst onderzocht of inhibitie daadwerkelijk een verschuiving van de spike van het neuron teweeg kan brengen. Daartoe is gekeken naar de situatie bij een ITD van 0 en is de synapssterkte van beide inhibitoire verbindingen gevarieerd.

Zoals te zien is zorgt een verhoging van inhibitie inderdaad voor een verschuiving van het tijdstip van de spike. Deze verschuiving kan oplopen tot 1.23ms voordat inhibitie zo sterk is dat de cel niet meer aan spiken toekomt in dit model. Ook is te zien dat de helling van de curve toeneemt met de inhibitesterkte. Dit pleit voor het mechanisme zoals beschreven door Pecka et al. (2008): inhibitie verschuift de timing van de spike



Figuur 8: verschuiving van spike-onset bij verschillende inhibitiersterktes

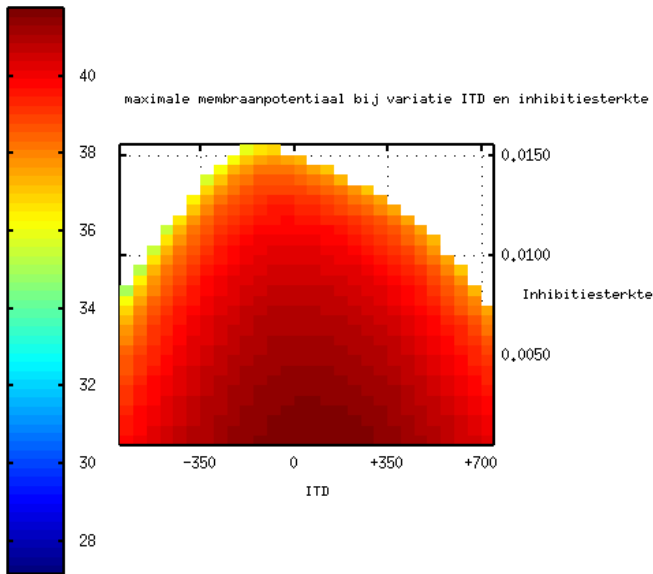
van de cel, en hiermee verschuift de piekrespons weg bij ITDs van 0. De rol die inhibitie speelt in het proces van ITD-detectie wordt door deze resultaten ondersteund.

4.2 ITD-detectie bij verschillende inhibitiersterktes

In figuur 9 is te zien wat de invloed is van verschillende inhibitiersterktes op de maximale membraanpotentiaal bij verschillende ITDs. Zoals verwacht ligt de maximale membraanspanning bij een inhibitiersterkte van 0 ook bij een ITD van 0: de timing van de excitatie is dan optimaal, beide signalen komen tegelijkertijd ongeremd aan. Ook is, zoals te verwachten is, te zien dat het aantal ITDs waarbij spikes optreden en de heftigheid van die spikes afnemen bij sterkere inhibitie: de excitatie wordt hier immers geremd.

Ook is hier het effect van de verschuiving van de spike bij inhibitie te zien. Zoals de figuur duidelijk laat zien ligt bij sterkere inhibitie de voorkeurs-ITD niet meer bij 0, maar verschuift deze tot een ITD van ongeveer $-150 \mu s$. Dit zou een verschuiving van $0.12 \cdot T_{best}$ zijn bij een frequentie van zo'n 725 Hz, en dit valt zeker in het spectrum van frequenties waarbij ITD-detectie plaatsvindt. In de metingen van Grothe (2003) lag het maximum bij een ITD van $200 \mu s$, wat overeenkomt met de verschuiving die hier gevonden is.

Figuur 10 toont de verschuiving van de spike ten opzichte van een ITD van 0 en geen inhibitie onder invloed van verschillende ITDs en inhibitiersterktes. Dit om te zien of de timing van de spike ook informatie bevat die ITD-detectie mogelijk maakt. De globale vorm van deze grafiek is zoals te verwachten: de verschuiving is minimaal —dat wil zeggen: negatief— bij



Figuur 9: De maximale membraanpotentiala (mV) bij verschillende ITDs (μs) en inhibitiesterkte (nS)

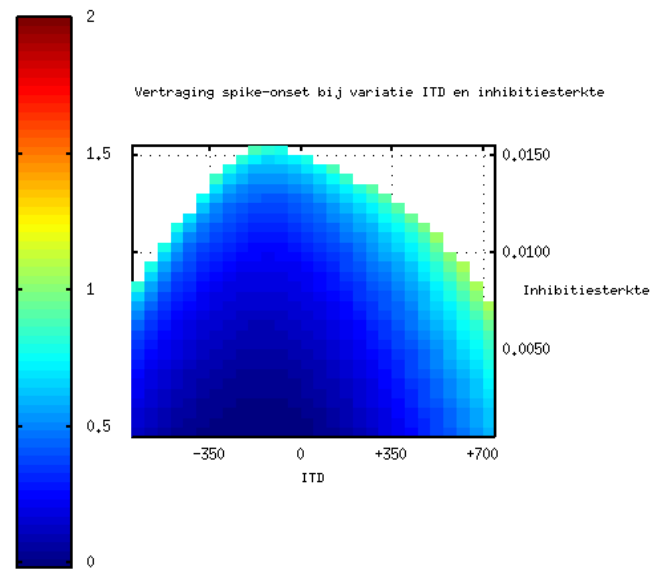
negatieve, kleine ITD's. Daar komt namelijk de contralaterale spike eerder binnen, en de activatie die deze exciterende input 'achterlaat' zorgt ervoor dat de ipsilaterale excitatie eerder tot een spike kan leiden. Ook is te zien dat inhibitie de spike-onset vertraagt, zoals al gezien was bij een ITD van 0.

Het gevolg van de onsetverschuiving door inhibitie is goed te zien aan de asymmetrische vorm van de grafiek. De minimale verschuiving van respons ligt met meer inhibitie meer in de richting van positieve ITDs dan zonder inhibitie. Doordat de inhibitie de spike doet verschuiven, zorgen andere ITDs voor de maximale optelling die tot snel vuren leidt.

5 Discussie

De resultaten lijken in het voordeel te pleiten voor het mechanisme van ITD-detectie zoals aangenomen is. (Grothe, 2003; Pecka et al., 2008). Het onderzoek naar model I laat zien dat de reactie op enkel excitatie behoorlijk rechtstreeks is: excitatie leidt tot spiking, en daarna keert de dynamica al snel terug naar de rustpotentiala. Verschillende variaties in de interne dynamica kunnen geen resonanties tot stand brengen, en de hypothese dat deze resonanties een rol zouden spelen in de voorkeursfrequentie van de cel, en daarmee de voorkeurs-ITD van de cel, lijkt onjuist.

Wanneer een voorkeursfrequentie niet voort lijkt te komen uit de ceileigenschappen is het aannemelijk dat zij voortkomt uit óf simpelweg de tonotopische organisatie van het auditieve systeem, óf uit het samenspel van de inhiberende en exciterende synapsen. Het feit



Figuur 10: de verschuiving (ms) van de spike-onset bij verschillende ITDs (μs) en inhibitiesterkte (nS)

dat de tonotopische organisatie door het hele auditieve systeem behouden lijkt te worden —van de haarcellen tot in de auditieve cortex— pleit voor die eerste mogelijkheid. Ook is duidelijk te zien dat de MSO-cellen niet alle frequenties 'aan lijken te kunnen' die relevant zijn voor ITD-detectie. Ook daaruit lijkt de MSO gebruik te maken van phase-locking en tonotopische organisatie, zodat de cellen samen werken in de juiste frequenties signalen door te geven.

Toch kan de mogelijkheid van een rol van interne resonanties in het ITD-detectie-mechanisme niet geheel uitgesloten worden. Zo moet rekening gehouden worden met het feit dat de interne dynamica in deze modellen grotendeels bepaald wordt door ionkanaalvergelijken die ontleend zijn aan metingen aan de membraaneigenschappen van de bushy cells in de AVCN, en dus niet aan die van MSO-cellen zelf. Eerder onderzoek (Smith, 1995) toont aan dat deze membraaneigenschappen sterk overeenkomen, maar verdere argumentatie dat regelrechte overname van deze stromen en hun vergelijkingen terecht is is nooit gegeven.

Ook moet opgemerkt worden dat voor model I uitgegaan is van de initiële waarden uit het model van (Zhou et al., 2005). Echter is in de laatste fase van dit onderzoek ontdekt dat de vergelijking voor de geleidbaarheid van de natriumstroom verkeerd overgenomen van de beschrijvingen van Rothman and Manis (2003a) lijkt te zijn. De vergelijking in de modellen van Rothman en Manis beschrijven dat $g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h$, terwijl in de aanpassing door Zhou $g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^2 \cdot h$ geïmplementeerd is. Vervolgens zijn de waarden in het model

geoptimaliseerd om het juiste gedrag te krijgen met een incorrecte vergelijking, wat dus waarschijnlijk niet tot de juiste waarden heeft geleid. Het model levert dus wel de juiste uitkomsten, maar de onderliggende dynamica zou onjuist kunnen zijn.

Toch maken ook de resultaten van onderzoek naar model II het aannemelijk dat MSO-cellen afzonderlijk gebruik maken van tonotopisch georganiseerde phase-locked input. Dit omdat de effecten van inhibitie op het spikinggedrag van clusters MSO-cellen in respons op meerdere spikes ook op celniveau in reactie op een enkele spike terug te vinden is. Dit zou aangeven dat niet verschillende cellen anders reageren op dezelfde input van alle tonen, maar dat de verschuiving voor die geactiveerde cellen die voor de stimulusfrequentie coderen op die cel zelf plaatsvindt en het resulterende effect een collectieve verschuiving van de piekrespons is.

Hoe deze verschuiving de 0.12-relatie tussen voorkeurs-ITD en voorkeursfrequentie teweegbrengt zou onderzocht kunnen worden door model II uit te breiden door groepen van deze MSO-cellen allen een (probabilistisch) inputmodel te geven met dezelfde frequentie, en kijken of dit, onafhankelijk van de ceileigenschappen een verschuiving van $0.12 \cdot T$ teweegbrengt. Dit zou ook een sterke indicatie geven dat voorkeursfrequentie enkel uit tonotopisch georganiseerde input voortkomt. Wanneer dit niet zo is zouden ceileigenschappen of synapseigenschappen de verschuiving kunnen variëren. Zo kan uitgezocht worden hoe uiteindelijk in de MSO de 0.12-relatie tussen voorkeursfrequentie en voorkeurs-ITD tot stand komt.

Referenties

- Batra, R., Kuwada, S., & Fitzpatrick, D. (1997). Sensitivity to interaural temporal disparities of low- and high-frequency neurons in the Superior Olivary Complex. I. heterogeneity of responses. *Journal of Neurophysiology*, 78, 1222-1236.
- Borisjuk, A., Ermentrout, G., Friedman, A., & Terman, D. (2005). *Tutorials in mathematical biosciences I: mathematical neuroscience*. Springer Berlin / Heidelberg.
- Brand, A., Behrend, O., Marquardt, T., McAlpine, D., & Grothe, B. (2002). Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*, 417, 543 - 547.
- Brughera, A., Stutman, E., Carney, L., & Colburn, H. (1996). A model with excitation and inhibition for cells in the Medial Superior Olive. *Auditory Neuroscience*, 2, 219-233.
- Carney, L. (1993). A model for the responses of low-frequency auditory-nerve fibers in cat. *The Journal of the Acoustic society of America*, 93, 401-417.
- Gazanigga, M., Ivry, R., & Mangun, G. (2009). *Cognitive neuroscience* (3rd ed.). W.W. Norton.
- Grothe, B. (2003). New roles for synaptic inhibition in sound localization. *Nature Reviews*, 4, 1-11.
- Hines, M., & Carnevale, N. (1997). The NEURON simulation environment. *Neural Computation*, 9, 1197-1209.
- Jeffress, L. (1948). A place theory of sound localization. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 1.
- Kalat, J. (2007). *Biological psychology* (9th ed.). Thomson Wadsworth.
- Pecka, M., Brand, A., Behrend, O., & Grothe, B. (2008). Interaural Time Difference Processing in the Mammalian Medial Superior Olive: The Role of Glycinergic Inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 28, 6914-6925.
- Rautenberg, P., & Felmy, F. (2009). Quantification of the three dimensional morphology of coincidence detector neurons in the medial superior olive of gerbils during late postnatal development. *Journal of Computational Neuroscience*, In press.
- Rayleigh, L. (1907). On our perception of sound direction. *The London, Edinburgh and Dublin philosophical magazine and journal of science*, 13, 214.
- Rothman, J., & Manis, P. (2003a). Kinetic analyses of three distinct potassium conductances in Ventral Cochlear Nucleus Neurons. *The Journal of Neurophysiology*, 89, 3083 - 3096.
- Rothman, J., & Manis, P. (2003b). The role potassium currents play in regulating the electrical activity of Ventral Cochlear Nucleus neurons. *The Journal of Neurophysiology*, 89, 3097 - 3113.
- Rothman, J., Young, E., & Manis, P. (1993). Convergence of Auditory Nerve Fibers Onto Bushy Cells in the Ventral Cochlear Nucleus: Implications of a Computational Model. *The Journal of Neurophysiology*, 70, 2562 - 2583.
- Smith, P. (1995). Structural and functional differences distinguish principal from nonprincipal cells in the guinea pig MSO slice. *The Journal of Neurophysiology*, 73, 1653 - 1667.
- Zhou, Y., Carney, L., & Colburn, H. (2005). A model for interaural time difference sensitivity in the Medial Superior Olive: Interaction of excitatory and inhibitory synaptic inputs, channel dynamics, and cellular morphology. *The Journal of Neuroscience*, 12, 3046-3058.