



UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta

# ZPRACOVÁNÍ ČASOVÝCH A FREKVENČNÍCH VLASTNOSTÍ ZVUKU VE SLUCHOVÉM SYSTÉMU

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

*v oboru Lékařská biofyzika*

Ing. Daniel Šuta, Ph.D.

Praha, 2016

**Název habilitační práce:** Zpracování časových a frekvenčních vlastností zvuku ve sluchovém systému

**Autor:** Ing. Daniel Šuta, Ph.D.

**Pracoviště autora:** Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky  
**3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze**  
Ruská 87, 100 00 Praha 10

Laboratoř neurofyzologie sluchu  
**Ústav experimentální medicíny**  
**Akademie věd České republiky**  
Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4

Oddělení kognitivních systémů a neurověd  
**Český institut informatiky, robotiky a kybernetiky**  
**České vysoké učení technické v Praze**  
Jugoslávských partyzánů 1580/3, 160 00 Praha 6

**Habilitační obor:** Lékařská biofyzika

**Forma habilitační práce:** Soubor publikovaných prací s komentářem

## **Poděkování**

Rád bych na tomto místě poděkoval panu prof. MUDr. Josefu Sykovi, DrSc. a panu prof. MUDr. Jozefu Rosinovi, Ph.D. za neocenitelnou pomoc a podporu při vědecké práci. Moje poděkování patří též všem spolupracovníkům a v neposlední řadě musím poděkovat mojí rodině za její podporu a trpělivost.

## Obsah

Použité zkratky.....	5
1. Úvod .....	6
1.1. Časové a frekvenční vlastnosti zvuku .....	7
1.2. Zvířecí modely ve výzkumu sluchového systému .....	14
2. Hemisférická lateralizace sluchových funkcí u potkana.....	18
3. Kódování komunikačních zvuků ve sluchové dráze morčete.....	24
3.1. Vokalizační zvuky u morčete.....	27
3.2. Reprezentace vokalizační zvuků v podkorových jádrech (CI, CGM) a ve sluchové kůře (AC) u morčete .....	30
4. Věkem podmíněné změny ve zpracování časových atributů zvuku u potkana .....	35
5. Závěr.....	41
Literatura .....	43
Seznam příložených publikací.....	49

## Použité zkratky

AC	sluchová kůra
AM	amplitudová modulace
CF	charakteristická frekvence
CI	colliculus inferior
CGM	corpus geniculatum mediale
F344	kmen Fischer 344
FDL	nejmenší rozlišitelný rozdíl pro frekvenci (frequency difference limen)
FFT	algoritmus pro výpočet Fourierovy transformace (fast Fourier transform)
FM	frekvenční modulace
fMRI	funkční magnetická rezonance
FRA	intenzitně frekvenční mapa odpovědí neuronu (frequency response area)
GDDL	nejmenší rozdíl v trvání pauzy, který je subjekt schopen rozlišit (gap detection difference limen)
GDT	nejkratší detekovatelná pauza v signálu (gap detection threshold)
Hz	hertz, jednotka frekvence
ITD	časový rozdíl mezi příchodem sluchu na levé a pravé ucho (interaural time difference)
MLR	střednělatentní vyvolaná odpovědi
MTF	časová modulační přenosová funkce (temporal modulation transfer function)
PET	pozitronová emisní tomografie
PSTH	časový histogram neuronové aktivity vzhledem k podnětu (peri-stimulus time histogram)
SPL	hladina akustického tlaku (sound pressure level)
TC	frekvenční prahová křivka (tuning curve)

## 1. Úvod

Sluchový systém je důležitým zdrojem informací z okolí, přičemž jeho role je naprosto nezastupitelná v případě komunikace mezi jedinci a je také velmi důležitá např. pro orientaci v prostoru, kdy je sluchový systém sice méně přesný než zrak, ale přesto je velmi přínosný vzhledem k jeho účinnosti ve všech směrech a také k možnosti lokalizace objektů mimo vizuální kontakt (např. skrytých za překážkou). Přirozené zvukové signály v našem okolí, včetně lidské řeči a komunikačních signálů zvířat, jsou typicky komplexní akustické signály, což znamená, že obsahují více frekvencí a jejich vlastnosti jako je frekvenční složení (spektrum) či intenzita se v čase mění. Schopnost subjektu identifikovat a lokalizovat zvukové podněty závisí právě na analýze jejich intenzitních, frekvenčních (spektrálních) a časových vlastností, ke které dochází ve sluchovém systému.

Výzkum zpracování informace ve sluchovém systému je výrazně interdisciplinární obor, který zasahuje jak do oblasti lékařských a přírodních věd (jako součást lékařské biofyziky, neurověd či otolaryngologie a v poslední době i molekulární biologie a genetiky) tak do oboru technických věd jako součást akustiky, biomedicínského inženýrství či kybernetiky.

Předložená habilitační práce je věnována otázkám kódování frekvenčních (spektrálních) a časových vlastností komplexních zvuků ve sluchovém systému a možnostem jejich studia u zvířecích modelů. V jednotlivých částech této práci jsou diskutovány tři aspekty zpracování časových a frekvenčních vlastností zvuku:

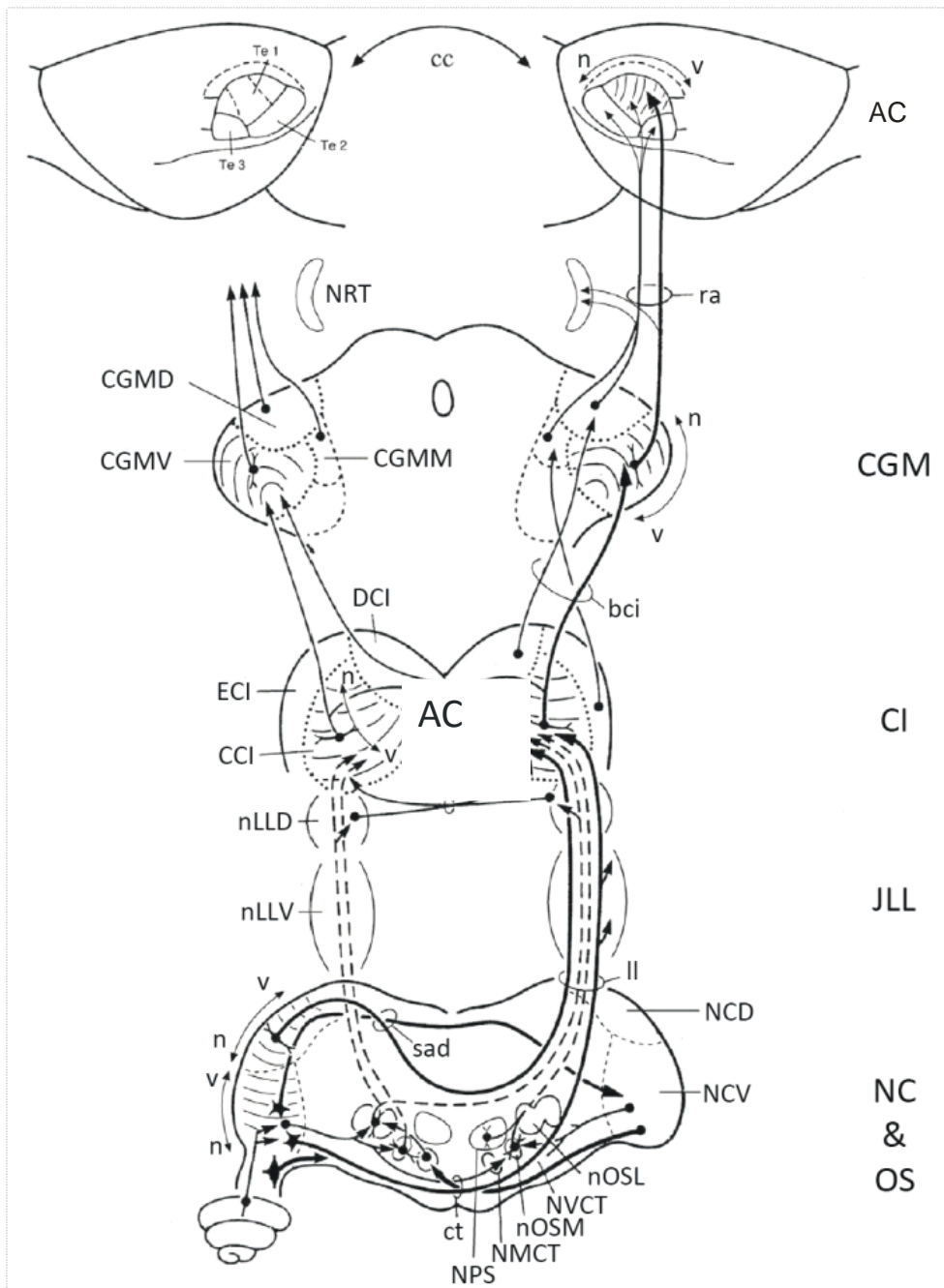
- Hemisférická lateralizace sluchových funkcí při zpracování komplexních zvuků
- Kódování komunikačních zvuků ve sluchové dráze
- Věkem podmíněné změny ve zpracování časových atributů zvuku

## 1.1.Časové a frekvenční vlastnosti zvuku

Sluch, který je jedním z pěti smyslů, je založený na percepci akustických (zvukových) podnětů. Z fyzikálního hlediska je zvuk mechanické vlnění vyvolané nějakým vnějším činitelem, které se šíří ve formě podélné vlny a vyznačuje se střídavým zahušťováním a zředováním molekul (tj. kolísáním akustického tlaku) v prostředí. Podstatou sluchu je pak transformace mechanických zvukových vln na signály nervového systému (tj. akční potenciály) a jejich další zpracování, což je společné všem vyšším živočichům, kteří jsou vybaveni speciálním smyslovým orgánem - uchem. Sluchový vjem je schopno vyvolat jen mechanické vlnění v určitém frekvenčním rozsahu a o dostatečné intenzitě. Tyto parametry se významně liší mezi jednotlivými živočišnými druhy a i v rámci jednoho druhu jsou do určité míry individuální. Pro lidský sluchový systém platí, že zdravý mladý člověk je schopen vnímat sluchem zvuky ve frekvenčním intervalu přibližně 20 Hz až 20 kHz, přičemž nejvyšší citlivost je v oblasti 2-5 kHz.

Hierarchicky organizovaná struktura sluchového systému (obr. 1) se vyvinula jako velmi efektivní nástroj pro zpracování přirozených zvuků (Theunissen & Elie, 2014). Jako přirozené zvuky bývají chápány zvuky v prostředí, které nejsou generovány lidmi vyrobenými stroji, patří sem tedy např. zvuk kroků, větru, ohně či deště, vokalizace zvířat i lidská řeč, či další zvuky generované při komunikaci zvířat (např. u cvrčka, cikád či chřestýše). Jak již bylo zmíněno v úvodu, jsou přirozené zvuky frekvenčně a časově komplexní signály, což znamená, že obsahují více frekvencí a jejich vlastnosti jako je frekvenční složení (spektrum) či intenzita se typicky v čase mění. Fyzikálním nosičem informace je tak mechanické vlnění, ale vlastní informace je získávána sluchovým systémem zejména z časových a frekvenčních vlastností zvuku.

Jako časové vlastnosti jsou označovány ty vlastnosti, které jsou patrné přímo ze signálu zobrazeného v časové oblasti tj. obvykle s časem na ose X. Mají často jednoduchou fyzikální interpretaci jako energie, amplituda apod. a patří sem např. modulační obálka zvuku (obr. 3) či rychlé změny ve struktuře časového průběhu (fine time structure, Smith et al., 2002). Situací, kde se uplatňují tyto faktory může být například porozumění řeči (Shannon et al., 1995) či lokalizace nízkofrekvenčních zvuků pomocí interaurálního časového rozdílu (Joris & Yin, 2007).

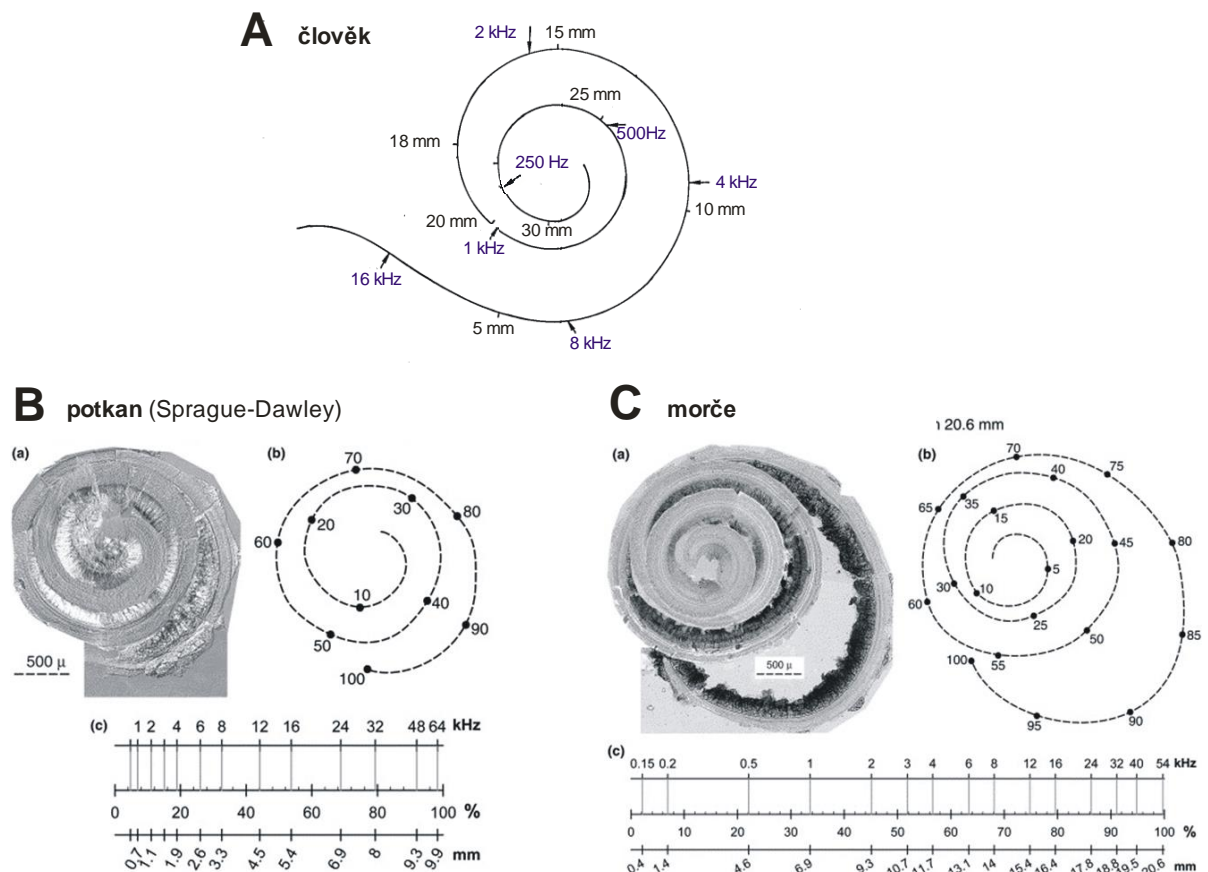


Obrázek 1. Schéma aferentních částí centrální sluchové dráhy. AC – sluchová kůra, cc – corpus callosum, ra – radiatio acustica, NRT – nucleus reticularis thalami, CGM – corpus geniculatum mediale, CGMD – dorzální část CGM, CGMV – ventrální část CGM, CGMM – mediální část CGM, bci – brachium colliculi inferioris, CI – colliculus inferior, DCI – dorzální kůra colliculus inferior, ECI – externí kůra colliculus inferior, CCI – centrální jádro colliculus inferior, JLL – jádra laterálního lemnisku, II – laterální lemniskus, nLLD – dorzální jádro laterálního lemnisku, nLLV – ventrální jádro laterálního lemnisku, sad – stria acustica dorsalis, OS – oliva superior, NC – kochleární jádro, NCD – dorzální kochleární jádro, NCV – ventrální kochleární jádro, ct – corpus trapezoideum, NPS – nucleus paraolivaris superior, NMCT – nucleus medialis corporis trapezoidei, NVCT – nucleus ventralis corporis trapezoidei, nOSM – nucleus olivaris superior medialis, nOSL – nucleus olivaris superior lateralis, „n“ – nízké frekvence, „v“ – vysoké frekvence. Tlusté čáry – silné spoje, čárkované čáry – slabé spoje. Upraveno z Malmierca a Merchan (2004).

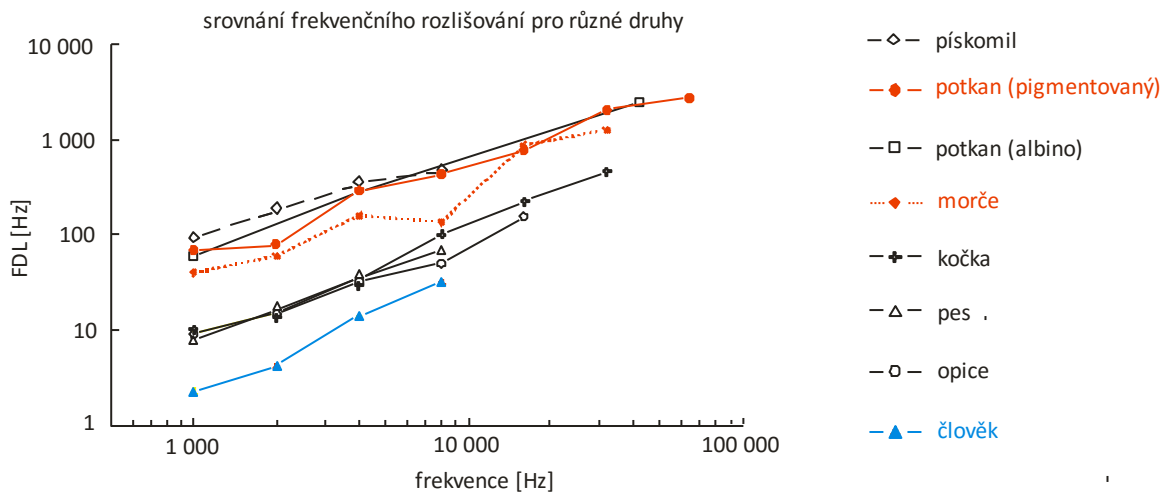


Schopnost zpracování časových vlastností zvuku bývá sledována pomocí několika faktorů, které lze obecně použít jak v případě elektrofyziologických měření (i na úrovni jednotlivých neuronů) tak pro psychofyzikální metody. Nejběžnějším z nich je časové rozlišení, což je nejkratší časový interval, který je možno rozlišit u zvukových signálů. Typicky se sleduje pomocí metody detekce pauzy v kontinuálním signálu např. šumu (obr. 8E, 14, 15, gap detection) nebo pomocí amplitudové modulace (modulation transfer function, MTF). U člověka je časové rozlišení asi 2-3 ms (obr. 14).

Další možnosti představuje analýza časového maskování (situace, kdy slabší zvukový podnět není vnímán subjektem v případě, když byl prezentován silnější podnět krátce před nebo i po slabším stimulu) nebo časové integrace, která odráží sumaci neuronální aktivity při delším trvání zvuku (Shinn, 2003). Lze ji například demonstrovat snižováním sluchových prahů v případě prodlužování prezentovaného zvuku na 200-300 ms (time-intensity trade off).

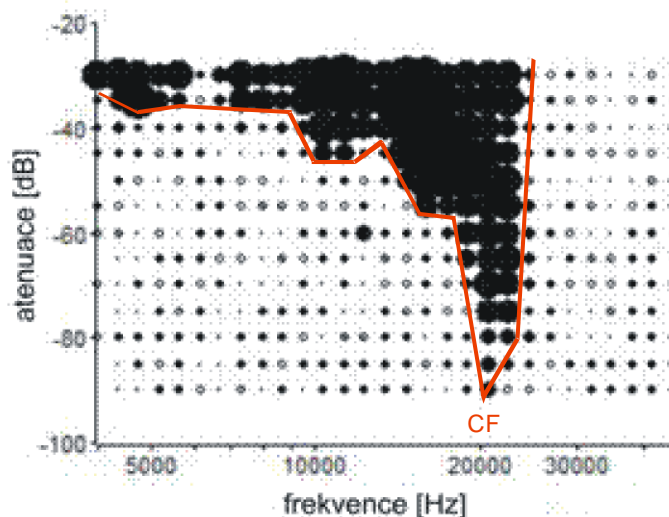


**Obrázek 2. Tonotopické uspořádání hlemýždě vnitřního ucha u člověka (A, upraveno podle Otte et al., 1978), potkana (B, upraveno podle Viberg & Canlon, 2004) a morčete (C, upraveno podle Viberg & Canlon, 2004).**



**Obrázek 3. Srovnání frekvenčního rozlišování u člověka a několika zvířecích modelů. Na ose Y vynesena hodnota FDL, tj. nejnižšího rozdílu ve frekvenci, kterou je schopen subjekt detekovat vzhledem k referenční frekvenci zobrazené na ose X. Upraveno podle Syka et al. (1996).**

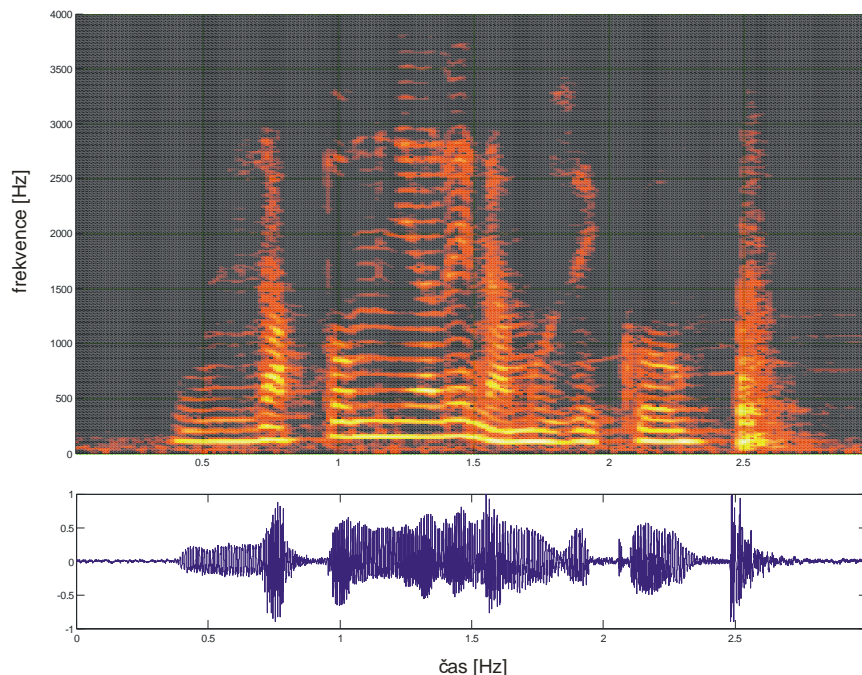
Základem pro analýzu frekvenčních vlastností je převod signálu do frekvenční oblasti označovaný jako Fourierova transformace. Frekvenční analýza zvuku začíná hned ve vnitřním uchu: nízké frekvence rozechvívají membránu v apikální části hlemýždě, vysoké frekvence v bazální části blízko oválného okénka. Výsledkem je spektrální rozklad zvuku na bazilární membráně a prostorové rozlišení (place code) jednotlivých frekvencí označované jako tonotopie (obr. 2), která je pak zachována v jednotlivých jádrech centrální sluchové dráhy (obr. 1) při postupném zpracování sluchové informace.



**Obrázek 4 Ukázka frekvenčně-intenzitní mapy (frequency-response area, FRA) odpovědí na čisté tóny neuronu v colliculus inferior (CI) u potkana. Plocha každého černého kolečka odpovídá velikosti odpovědi (počtu akčních potenciálů) při stimulaci tónem o dané frekvenci (osa X) a intenzitě (osa Y). Červeně je vyznačena prahová křivka (tuning curve, TC) tohoto neuronu. Frekvence, pro kterou je práh nejnižší, je označována jako charakteristická frekvence (CF).**

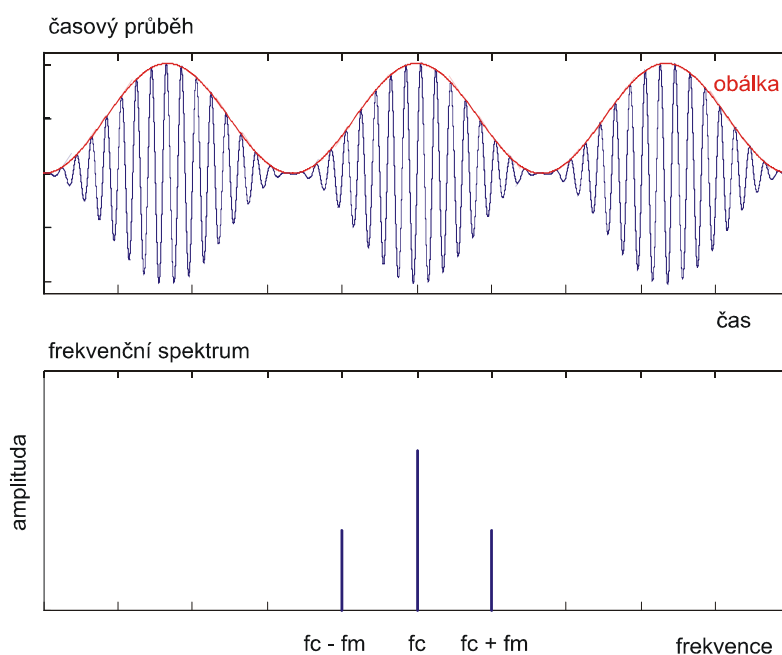
Atributy jako je výška a barva zvuku, formanty, melodie apod. jsou spojeny právě s frekvenční (spektrální) analýzou zvukových podnětů. Schopnosti sluchového systému při zpracování frekvenčních vlastností zvuku bývají charakterizovány frekvenční selektivitou vyjádřenou jako šíře sluchového filtru (critical band, auditory filter) nebo nejmenším rozlišitelným frekvenčním rozdílem mezi dvěma zvuky (obr. 3, frequency difference limen, FDL). Na úrovni neuronů je základní charakteristikou frekvenčně-intenzitní mapa odpovědí na čisté tóny (obr. 4, frequency response area, FRA) a z ní odvozená prahová křivka (tuning curve, TC). Prahová křivka také určuje práh neuronu (tj. minimální intenzitu tónu schopnou vyvolat odpověď neuronu) a charakteristickou frekvenci (CF, frekvence tónu schopného vyvolat odpověď neuronu při minimální intenzitě). Šířka prahové křivky může být charakterizována v oktávách nebo pomocí Q-faktorů, kdy např. faktor  $Q_{40}$  určuje frekvenční šířku 40 dB nad prahem neuronu.

Typickým způsobem pro vizualizaci komplexních zvuků je současné zobrazení spektrogramu (který ukazuje frekvenční spektrum zvuku a jeho změny v čase) společně se zobrazením časového průběhu signálu (obr. 5, 9, 10).



**Obrázek 5. Ukázka časového průběhu (dole) a spektrogramu (nahore) pro vzorek řečového signálu „zapomněli na muziku“.** Barevná škála ve spektrogramu vyjadřuje intenzitu příslušné frekvence v daném čase.

Význam časových a frekvenčních vlastností zvuku pro vytváření sluchového vjemu může být ilustrován na příkladu vhodných manipulací se zvukem, které selektivně ovlivňují jen určité vlastnosti zvuku, a tím jen určitý aspekt sluchového vjemu. Např. zrychleným přehráváním mluvené řeči zůstane zachována srozumitelnost obsahu řeči, avšak frekvenčně dojde k posunu směrem k vyšším frekvencím a tím se významně změní barva hlasu řečníka. Opačného efektu lze docílit časově invertovaným přehráním řeči, kdy obsah bude naprosto nesrozumitelný, zatímco frekvenční spektrum zůstává zachováno a tím i barva hlasu. Současně platí, že pro různé aspekty sluchového vjemu je důležitá i různá přesnost ve zvukovém signálu, např. změna polohy hlavy vůči zdroji způsobená třeba pootočením hlavy ovlivní časové zpoždění zvuku mezi pravým a levým uchem u člověka řádově o desetiny milisekund (tedy o významně kratší interval než je trvání jednoho akčního potenciálu), což je však již dostatečný časový posun pro určení směru zdroje zvuku, zatímco porozumění obsahu řeči nebude vůbec ovlivněno neboť je velmi robustní a takováto časová změna jej neovlivní.



**Obrázek 6. Časový průběh amplitudově modulovaného tónu (nahore) s vyznačením obálky zvuku (červeně) a jeho frekvenční spektrum (dole).  $f_c$  – frekvence nosné;  $f_m$  – modulační frekvence.**

Přestože jsou frekvenční a časové vlastnosti zvuku často diskutovány odděleně, nejsou úplně nezávislé. Toto lze ilustrovat na jednoduchém příkladu amplitudově modulovaného (AM) tónu (obr. 6). Tento signál byl vytvořen jako tón o frekvenci  $f_c$ , jehož amplituda se v čase periodicky mění s frekvencí  $f_m$ . Frekvenční spektrum takového signálu

pak bude obsahovat nejen nosnou frekvenci  $f_c$ , ale i další dvě frekvence  $f_c - f_m$  a  $f_c + f_m$  s nižší amplitudou. To znamená, že takový signál lze získat syntézou tří tónů s příslušnými frekvencemi a amplitudami. Pro odlišení amplitudově modulovaného tónu od konstantního čistého tónu tak může sluchový systém uplatnit dvě vodítka – časové, tj. zesilování a zeslabování intenzity v čase, a frekvenční, tj. jiná barva zvuku. Demonstrací lze snadno ukázat, že pro pomalou modulaci (tj. nízké frekvence  $f_m$ ) se uplatňuje časové rozlišení – vnímáme čistý tón o kolísající intenzitě, pro rychlou modulaci (tj. vysoké hodnoty  $f_m$ ) se uplatňuje frekvenční rozlišení – zvuk nevnímáme jako čistý tón a intenzita se zdá být konstantní.

Pochopení kódování informace ve sluchovém systému má i své přímé uplatnění v oblasti klinické medicíny a techniky. Prvním takovým příkladem je řešení velmi závažných případů oboustranné senzineurální poruchy sluchu pomocí kochleárních implantátů. Pochopení reprezentace zvuku na úrovni vnitřního ucha a sluchového nervu – konkrétní frekvenční analýza (place code) a kódování intenzity (rate code) – společně s poznatky o vlastnostech elektrické stimulace kochley a plasticitě sluchového systému otevřelo cestu k vývoji a použití kochleárních implantátů, které se ukázaly být velmi úspěšnou technologií a jsou velkým přínosem pro významnou skupinu pacientů s nejzávažnějšími poruchami sluchu. Úspěšnost tohoto přístupu se projevuje nejen v rostoucím počtu příjemců kochleárních implantátů, ale i ve stále více běžné oboustranné implantaci či v pokusech o přenos tohoto přístupu do dalších podob jako jsou sluchové kmenové implantáty či retinální implantáty pro zrakově postižené pacienty (Argus II).

Druhým příkladem úspěšného uplatnění poznatků o zpracování a vnímání zvukové informace je jejich aplikace v technických systémech. Zde lze jmenovat systémy pro automatické zpracování mluvené řeči nebo velmi rozšířené metody ztrátové komprese zvuku např. ve formě běžně používaných formátů jako je *aac*, *wma* či *mp3*, které využívají princip tzv. maskování.

Tyto dva příklady jsou ilustrací toho, že výzkum zpracování informace ve sluchovém systému má výrazně interdisciplinární charakter, který zasahuje do oblasti lékařských a přírodních věd, ale současně je řešen i v oboru technických věd jako součást akustiky, biomedicínského inženýrství či kybernetiky.

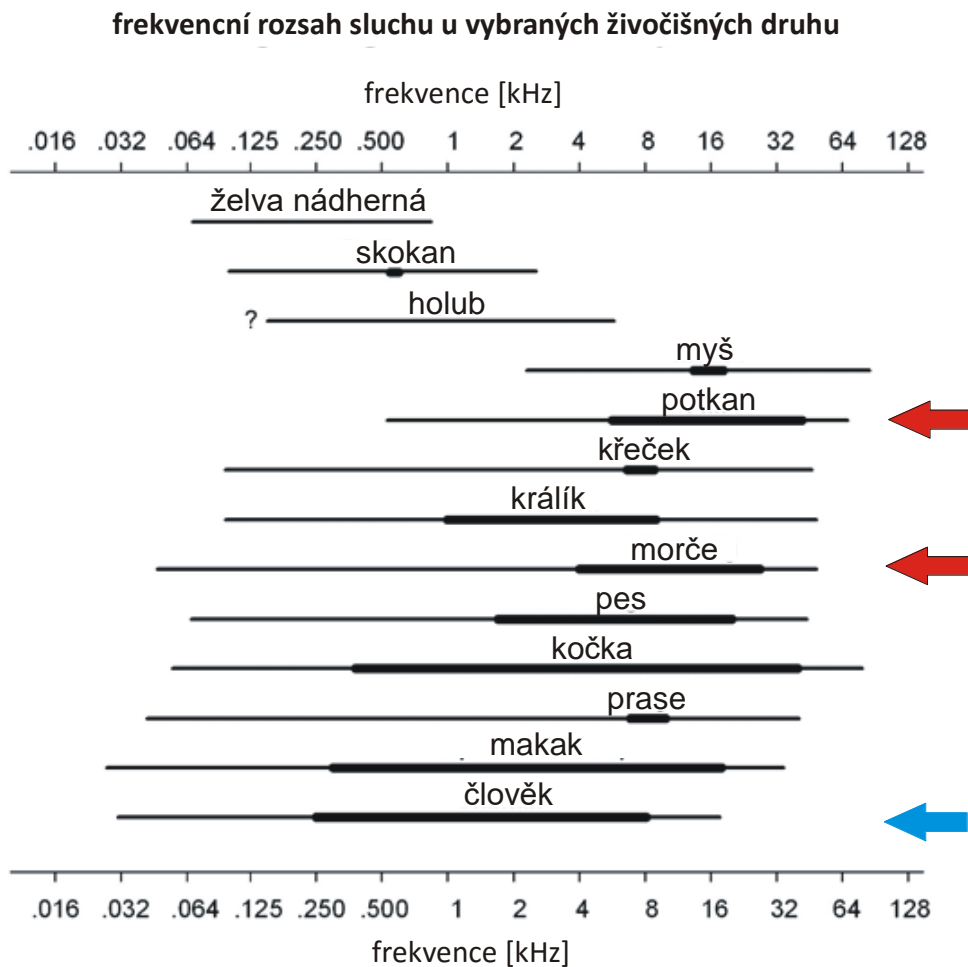
## 1.2. Zvířecí modely ve výzkumu sluchového systému

I ve výzkumu sluchu mají nezastupitelný význam zvířecí modely, které se uplatňují z podobných důvodů jako v dalších odvětvích neurověd či obecně medicíny. Pro výzkum sluchu jsou u zvířecích modelů kromě podobnosti se stavbou centrálního nervového systému člověka zohledňovány i další faktory - především frekvenční rozsah sluchu. Ale i takové faktory jako velikost hlavy zvířete či pohyblivost ušních boltců mohou být důležité vzhledem k fyzikálním aspektům zvuku, které se uplatňují v binaurálním slyšení a při lokalizaci zdroje zvuku.

Obecně jsou i ve výzkumu sluchu za nejvhodnější model považováni primáti - jako zvířata v mnoha ohledech nejbližší člověku. Přestože výzkum sluchu na primátech jako je třeba kosman bělovousý (*Callithrix jacchus*; Wang, 2000; Zhou & Wang, 2010) či makak rhesus (*Macaca mulatta*; Kanwal & Rauschecker, 2007) je zdrojem mnoha významných poznatků zejména o zpracování komplexních zvuků, je používání primátů v experimentálním výzkumu problematické z etického, ale i z finančního hlediska. Místo primátů jsou tak často používány zvířecí modely zejména hlodavci (Abbott, 2010) – potkan či v poslední době stále běžnější myš, ale i další jako třeba morče či pískomil. Za zmínku stojí i dva zvířecí modely významné specificky ve výzkumu sluchu. Prvním specifickým modelem jsou netopýři, u nichž je přítomna schopnost emitovat a zpracovávat kromě komunikačních zvuků i echolokační zvuky sloužící k orientaci (Kanwal & Rauschecker, 2007). Druhým oblíbeným modelem jsou zpěvní ptáci (Bloomfield et al., 2011) a to vzhledem k jejich repertoáru komunikačních zvuků.

V následujících třech kapitolách jsou diskutovány studie, které byly realizované na modelu potkana a morčete. **Potkan** (*Rattus norvegicus*) je velmi často používaný zvířecí model v celé oblasti neurověd a to pro akutní i chronické pokusy. Z hlediska sluchu je velmi důležitý jeho frekvenční rozsah, který je oproti lidskému sluchu posunutý do oblasti vyšších frekvencí, kdy např. v práci Heffner et al. (1994) autoři uvádějí na intenzitě 70 dB SPL frekvenční rozsah 290 Hz – 70 kHz (obr. 2, 7). To znamená, že velká část frekvenčního rozsahu sluchu spadá do frekvenční oblasti ultrazvuku, a potkan proto není příliš vhodný model pro výzkum sluchu v oblasti nízkých frekvencí, které se typicky uplatňují např.

v oblasti lokalizace zdroje zvuku pomocí interaurálního zpoždění (ITD, interaural time difference).



**Obrázek 7. Frekvencní rozsah vybraných živočišných druhů. Tenká čára označuje frekvencní rozsah se sluchovým prahem nepřevyšujícím 60 dB SPL; tlustá čára vyznačuje nejcitlivější část se sluchovým prahem 10 dB SPL či méně. Červené šipky ukazují diskutované zvířecí modely, modrá šipka ukazuje data pro člověka. Zpracováno podle Heffner & Heffner (2007).**

Nejběžnější kmeny potkana jako Wistar albino, Sprague-Dawley albino či Long-Evans jsou běžně používány i ve výzkumu sluchu. U potkana však existuje i řada inbredních kmenů, jejichž počet dnes významně převyšuje 50. Tyto inbrední kmeny mohou sloužit jako vhodný model pro specifický výzkum; např. inbrední kmen Fischer 344 (či F344) je používán jako model rychlého stárnutí, a to i v oblasti sluchu (Syka, 2010).

Pro studium vývoje sluchového systému je důležitá skutečnost, že se potkaní mláďata rodí s nedovyvinutým sluchem, kdy je zvukovod uzavřen epiteliální zátkou a první reakce na zvukové podněty se objevuje kolem 10. postnatálního dne, kdy se otevírá zvukovod. K

dozrávání sluchové funkce dochází mezi čtvrtým a šestým postnatálním týdnem (Geal-Dor et al., 1993; Rybalko et al., 2015).

Dalšími výhodnými vlastnostmi potkana jsou výborné výsledky v behaviorálních testech s použitím jak operantního podmiňování tak měření úlekové reakce. Pro výzkum stárnutí je příhodná doba života potkana (2-3 roky), která umožňuje realizovat studie věkem podmíněných změn sluchu. Z hlediska komunikačních zvuků není potkan příliš oblíbeným modelem, vzhledem k tomu, že vokalizuje typicky v ultrazvukovém pásmu a má poměrně omezený repertoár komunikačních zvuků (Portfors, 2007). Ve frekvenční oblasti slyšitelného zvuku vokalizuje v případě akutního ohrožení či bolesti (Kao et al., 1997).

Druhým modelem použitým v popisovaných studiích je **morče** (*Cavia aperea*), což je tradiční model v oblasti neurofyzologie sluchu. Jeho předností je struktura hlemýždě vnitřního ucha s výhodným frekvenčním rozsahem sluchu (obr. 2, 7), který v oblasti nízkých frekvencí zasahuje pod 50 Hz a blíží se tak lidskému sluchu, v oblasti vyšších frekvencí pak dosahuje až k 50 kHz (Heffner et al., 1971). Na modelu morčete byly provedeny pionýrské práce Georga von Békésyho v oblasti studia mechanických vlastností kochley (Békésy, 1960) a i v současnosti zůstává morče důležitým experimentálním modelem např. pro výzkum možnosti regenerace vláskových buněk ve vnitřním uchu u savců (Rubel et al., 2013). Další výhodou je široký repertoár komunikačních zvuků, které se vyskytují v oblasti slyšitelného zvuku – tyto jsou podrobně diskutovány v kapitole 3. Naopak nevýhodou je obtížná proveditelnost behaviorálních studií s použitím operantního podmiňování; behaviorální studie je však možné u morčat provádět metodou měření úlekové reakce (Berger et al., 2013).

Vzhledem k tomu, že zvířecí modely obvykle slouží pro přímé srovnání se situací ve sluchovém systému člověka, je nutné brát vždy v úvahu možnou existenci rozdílů mezi lidským sluchovým systémem a sluchovým systémem použitých zvířecích modelů a zvážit zda případné rozdíly mohou ovlivnit studium dané problematiky, tedy např. v případě této práce výzkum kódování komplexních zvuků. Ačkoli obecné vlastnosti kochleárního aparátu a sluchové dráhy jsou u savců velmi podobné, lze nalézt kromě již zmiňovaného frekvenčního rozsahu sluchu (u morčete a potkana byl již zmíněn výše a pro některé další živočišné druhy je patrný z obr. 7) i další rozdíly a to i na úrovni hlemýždě. Rozdíly jsou přítomny např. v délce hlemýždě (Fay 1988, Greenwood 1990): kochlea morčete má 3 a půl závitů, zatímco potkan 2



a pŭl – tedy podobně jako ělověk (obr. 1). Další rozdĵly lze nalězt v poětu vlĀskovŭch buněk: u ělověka je kolem 3 000 vnitřnĵch vlĀskovŭch buněk (IHC) a 12 000 vnějřĵch vlĀskovŭch buněk (OHC); potkan mĀ asi 1000 IHC a 3500 OHC (Dannhof & Bruns, 1993). U ělověka je frekveněnĵ rozsah pŕibližně od 20 Hz do 15 kHz reprezentovĀn na 35 mm hlemŷždě a tŕeba u koěky je frekveněnĵ rozsah od pŕibližně 90 Hz do 60 kHz na 25 mm hlemŷždě. Tyto rozdĵly tak vyvolĀvajĵ otĀzku nakolik je frekveněnĵ selektivita u zvĵřecĵch modelŭ shodnĀ se situacĵ u ělověka a zda rozdĵly ve vŷledcĵch psychoakustickŭch studiĵ frekveněnĵho rozliřovĀnĵ mezi jednotlivŭmi zvĵřecĵmi druhy (obr. 3) mohou mĵt pŭvod jĵž na űrovni hlemŷždě. Tento nĀzor není v souěasně době jeřtě jednoznaěně potvrzen ěi vyvrĀcen (viz diskuze v Young, 2008), ale tato mořnost je brĀna v űvahu, a proto napŕ. pŕi pouřitĵ zvĵřecĵch modelŭ pro studium kŕdovĀnĵ lidskě řeěi je vhodně zvĀžit mořnost frekveněnĵ űpravy řeěovŭch signĀlŭ (Kieftě & Kluender, 2001).

## 2. Hemisférická lateralizace sluchových funkcí u potkana

Funkční asymetrie levé a pravé hemisféry označovaná jako lateralizace mozkových funkcí se projevuje i při zpracování zvukových podnětů. V případě sluchového systému je lateralizace tradičně spojována především se zpracováním řečových signálů u lidí, přičemž existuje mnoho důkazů o tom, že řeč je dominantně zpracovávána ve sluchových korových oblastech levé hemisféry. Již první klasické práce popisující pozorování pacientů s afázií (Brocka, 1865; Wernicke, 1874) ukázaly poškození porozumění a produkce řeči u pacientů s jednostranným poškozením mozkové kůry. Tyto studie ukázaly, že porucha porozumění řeči je spojena u naprosté většiny pacientů specificky s poškozením funkce (lézí) levé hemisféry, zatímco léze pravé hemisféry nezpůsobuje deficit ve zpracování řeči.

V prvních studiích pocházely poznatky od subjektů s mozkovou lézí. Později byly vypracovány i další metodiky, které umožnily studovat lateralizaci za fyziologických podmínek tj. u subjektů bez poškození mozku. Zde je třeba uvést především použití monaurální stimulace (tj. stimulace pouze jednoho ucha) či dichotické stimulace (tj. odlišná stimulace každého ucha), která vychází z faktu křížení vzestupné sluchové dráhy, kdy stimulace z jednoho ucha stimuluje především kontralaterální sluchovou kůru (obr. 1). Také byla rozpracována metodika hodnocení lateralizace řeči a paměťových funkcí po vyřazení jedné hemisféry podáním anestetik (amobarbitalu sodného) do karotické tepny označovaná po svém autorovi jako Wada test (Loring et al., 1992). Další významný posun v možnostech studia problematiky lateralizace mozkových funkcí přinesl rozvoj účinných zobrazovacích metod, kdy metody jako je pozitronová emisní tomografie (PET) a funkční magnetická rezonance (fMRI) výrazně rozšířily možnosti studia funkce sluchových struktur u lidí (Schirmer et al., 2012).

Využití uvedených metod ukázalo, že odlišné role jednotlivých hemisfér lze sledovat i při zpracování zvukových stimulů mnohem jednodušších než je řeč. V souvislosti se studiemi ukazujícími, že pro porozumění řeči jsou využívány především časové atributy řečového signálu jako je obálka (Shannon et al., 1995), bylo ukázáno, že levá hemisféra je dominantní při zpracování časového vzoru i v případě jednodušších zvukových signálů jako tónů či šumu (Johnsrude et al., 2000; Zatorre & Belin, 2001; Schönwiesner et al. 2005). Ve studiích byla také sledována úloha pravé sluchové kůry a ukázalo se, že léze pravé primární sluchové kůry zhoršuje vnímání frekvenčních vlastností jako je melodie, výška (pitch) a barva (timbre)

zvuku (a to i v případě řeči či hudby, Safer & Leventhal 1977; Sidtis 1980; Riecker et al. 2000) nebo třeba chybějící základní frekvence u harmonických kombinací tónů tzv. missing fundamental (Zatorre, 1988) či směr frekvenční modulace (Johnsrude et al., 2000). Tyto výsledky vedly k obecnému závěru, že pravá hemisféra se u člověka více uplatňuje při zpracování frekvenčních aspektů zvukových stimulů (a tedy i hudby), zatímco levá hemisféra je dominantní při zpracování časových aspektů zvukových stimulů (a tedy i řeči).

Protože řeč a hudba jsou velmi specifické zvukové signály, které nemají v živočišné říši plnohodnotný ekvivalent, otázky asymetrie mezi pravou a levou sluchovou kůrou u zvířat nebyla dlouho studována. A nebylo tedy dlouho známo, do jaké míry je specializace jednotlivých hemisfér popisovaná u lidí analogická se stavem v mozku ostatních savců. Vzhledem k analogii se zpracováním lidské řeči, byly první studie lateralizace u zvířat zaměřeny na zpracování komunikačních zvuků (vokalizací) a výsledek byl podobný jako u lidí – tedy, že levá hemisféra je pro zpracování druhově specifických vokalizací důležitější než pravá. Studie u makaků (Heffner & Heffner, 1984) ukázala, že pro vnímání druhově specifických vokalizací je důležitá temporální kůra levé hemisféry. Ehret pak v práci z roku 1987 (Ehret, 1987) demonstroval lateralizaci sluchové funkce i u hlodavců, konkrétně u myši. S využitím jednostranné stimulace ukázal, že komunikační zvuky myších mláďat jsou u matky přednostně zpracovávány také v levé hemisféře. Podobné výsledky přineslo i sledování c-Fos pozitivních buněk po stimulaci vokalizačními zvuky myších mláďat - tedy že větší aktivace byla nalezena v levé hemisféře (Geissler a Ehret, 1984).

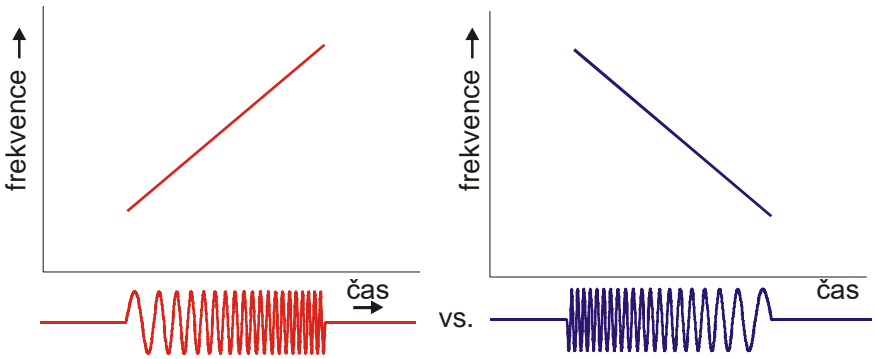
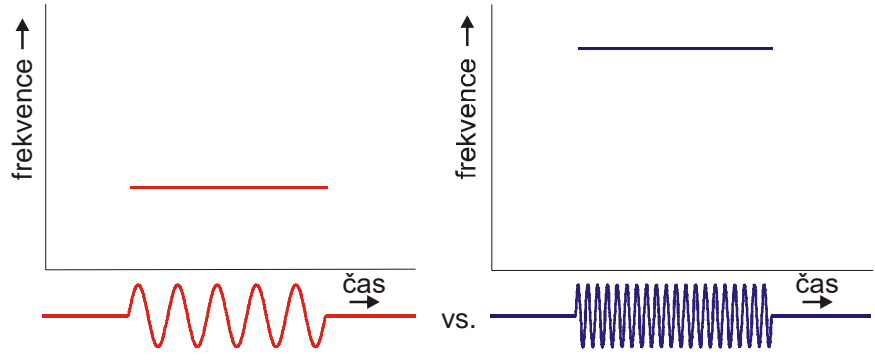
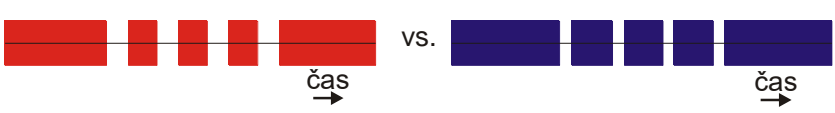
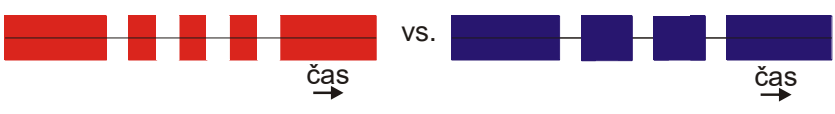
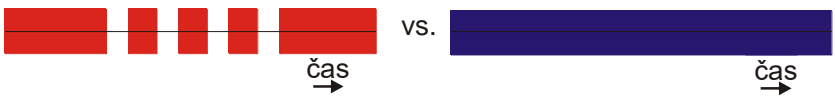
V rámci dvou příložených studií (Rybalko et al. 2006, 2010) byla analyzována hemisférická lateralizace na modelu potkana, kdy byla s použitím operantního podmiňování sledována výkonnost zvířat v behaviorálních testech zaměřených na rozlišování frekvenčních a časových vlastností zvuku po trvalém vyřazení sluchové kůry (AC) lézí nebo jen dočasné inaktivaci sluchové kůry pomocí aplikace muscimolu (agonista GABA<sub>A</sub> receptorů) na povrch sluchové kůry.

V první studii zaměřené na rozlišování frekvenčních parametrů zvuku (Rybalko et al., 2006) byla sledována schopnost potkanů rozlišovat mezi dvěma podněty, které se lišily směrem frekvenční modulace (FM): tón o rostoucí frekvenci vs. tón s klesající frekvencí (obr. 8A). Výsledky této studie ukázaly, že všichni potkani ať už s jednostrannou nebo bilaterální ablací AC byli schopni do určité míry rozlišovat mezi klesajícími a rostoucími tóny. Srovnání s kontrolními zvířaty ukázalo, že větší deficit ve schopnosti rozlišovat tóny s frekvenční

modulací byl pozorován u zvířat s lézí pravé AC a zvířat s oboustrannou lézí - úspěšnost těchto potkanů v testu byla výrazně horší než u potkanů s lézí levé AC. Další testy s použitím čistých tónů (obr. 8B) ukázaly, že korová léze nenarušila schopnost rozlišovat mezi dvěma čistými tóny o různé frekvenci u žádné ze skupin. Všechny skupiny spolehlivě rozlišovaly čisté tóny a výsledky navíc ukázaly, že k rozlišení mezi podněty lišícími se směrem frekvenční modulace mohou všechny skupiny využívat i rozdíl ve výšce tónu na začátku frekvenčně modulovaného podnětu. Proto byla zvířata testována pomocí upravených podnětů s rychlejší frekvenční modulací a podnětů se stejnou počáteční frekvencí, tedy stimulů kde je omezena možnost využít informaci o výšce tónu na počátku stimulů pro jejich rozlišení. V těchto dalších testech se ještě výrazněji projevil deficit ve výsledcích u zvířat s lézí pravé AC (tj. zvířat s jednostrannou lézí pravé AC a u zvířat s oboustrannou lézí) zatímco u skupiny se zachovanou pravou AC (tj. zvířat s jednostrannou lézí levé AC) byly výsledky na úrovni kontrolních zvířat.

Výsledky testů lze shrnout do konstatování, že pro rozlišování směru frekvenční modulace je dominantní pravá sluchová kůra (obr. 8A). Naopak všichni potkani v naší studii byli schopni spolehlivě rozlišovat frekvenci tónů (obr. 8B). To, že všichni potkani - bez ohledu na typ léze - spolehlivě rozlišovali frekvenci tónů, ukazuje, že jednoduchý úkol prostého rozlišování výšky tónu není závažně ovlivněn lézí sluchové kůry a je tedy řešen na úrovni podkorových jader na rozdíl od náročnější analýzy směru frekvenční modulace. Tyto výsledky tak souhlasí s dalšími studiemi ukazujícími, že pravá hemisféra je důležitá pro úkoly spojené s frekvenčním zpracováním zvuku jako je vnímání výšky složených tónů či rozlišování barvy zvuku (Sidtis, 1980; Zatorre, 1988; Van Lancker, 1997; Johnsrude a kol., 2000). Podobný vzorec specializace pravé hemisféry byl popsán i u pískomila, kde Wetzel et al. (1998, 2008) prokázali, že pískomilové s lézí pravé AC měli narušenu schopnost rozlišovat směr frekvenční modulace, zatímco výsledky u pískomilů s lézí levé AC byly shodné s kontrolami.

Druhý experiment (Rybalko et al. 2010) byl zaměřen na schopnost rozlišovat mezi dvěma různými stimuly lišícími se v časových atributech zvuku. Jako podnět byla použita sekvence několika pauz v kontinuálním šumu. Zvířata byla testována ve třech různých testech: v rozlišování dvou sekvencí, které se lišily délkou pauzy (obr. 8C), v rozlišování dvou sekvencí, které se lišily intervalem mezi pauzami – tedy rytmem výskytu pauz (obr. 8D) a také v jednodušším úkolu prosté detekce pauzy v šumu (obr. 8E).

úkol	dominantní hemisféra
<p><b>A</b> rozlišení směru frekvenční modulace</p> 	pravá (R)
<p><b>B</b> rozlišení výšky tónu</p> 	=
<p><b>C</b> rozlišení délky pauzy v šumu</p> 	levá (L)
<p><b>D</b> rozlišení délky mezi pauzami v šumu</p> 	levá (L)
<p><b>E</b> detekce pauzy v šumu</p> 	=

Obrázek 8. Schematické zobrazení jednotlivých testů s vyznačením dominantní hemisféry pro příslušný úkol (R - pravá, L - levá, znak = označuje, že nebyl významný rozdíl mezi hemisférami). Zpracováno podle Rybalko et al. (2006, 2010).

Výsledky této studie ukázaly významné funkční rozdíly mezi pravou a levou AC u potkana při zpracování časových vlastností zvuku. Inaktivace levé AC muscimolem téměř úplně znemožnila zvířatům rozlišovat podněty lišící se svými časovými charakteristikami (jak pro různou dobu trvání pauzy, tak i pro různé intervaly mezi pauzami, obr. 8C, D), zatímco vyřazení pravé AC způsobilo jen mírný pokles či vůbec neovlivnilo schopnost zvířete rozlišovat mezi těmito podněty. Výsledky pro obě varianty sérií pauz v šumu byly v podstatě totožné, což ukazuje, že dominance levé AC není specifická pro jeden konkrétní úkol, ale spíše odráží obecnou dominanci levé AC pro zpracování časového vzoru zvukového podnětu. Toto zjištění je v souladu s popisovanou asymetrií mozkové kůry u člověka, která se projevuje v dominanci levé hemisféry pro vnímání řeči a dalších podnětů vyžadujících přesné časové rozlišení (Fitch et al., 1997; Johnsrude et al., 1997; Zatorre & Belin, 2001; Schönwiesner et al., 2005; Möttönen et al., 2006). Důkazy o specializaci levé hemisféry pro zpracování komunikačních zvuků byla nalezena i u mnoha živočišných druhů jako u lachtanů (Böye et al., 2005), psů (Siniscalchi et al., 2008), opic (Heffner & Heffner, 1984; Petersen et al., 1984; Poremba et al., 2004), a také u hlodavců (Ehret, 1987). Naše data z pokusů s rozlišováním doby trvání mezery u potkanů jsou také v souladu s výsledky studie u pískomila (Wetzel et al., 2008), která ukazuje dominanci levé AC při rozlišování pauzy ve frekvenčně modulovaných tónech.

Za pozornost stojí i výsledky získané v případě testování schopnosti detekovat mezeru v šumu (obr. 8E). V tomto případě bylo pozorováno jen krátkodobé zvýšení prahu detekce pauzy v šumu (GDT, nejmenší doba trvání pauzy kterou je schopno zvíře detekovat) a to po dobu asi 1-2h po aplikaci muscimolu. Elektrofyzilogické sledování neuronové aktivity v mozkové kůře však ukázalo, že funkce sluchové kůry se obnovila až po více než 8 hodinách od aplikace muscimolu a v podobném časovém horizontu se obnovila i schopnost rozlišovat mezi stimuly lišícími se délkou či rytmem pauz v šumu. Toto pozorování je v souladu s dalšími studii (Wakita, 1996; Talwar et al., 2001), které ukazují jiný časový interval pro obnovu schopnosti detekce stimulu oproti schopnosti rozlišovat mezi stimuly. Tato zjištění naznačují, že primární AC je nezbytná pro složitější úkoly jako je rozlišení dvou podobných stimulů, zatímco při zpracování relativně jednoduchých úkolů jako třeba pouhá detekce výrazně nadprahových podnětů je rozhodující již aktivita podkorových jader sluchové dráhy. Jak ukázala již studie autorů Syka et al. (2002), i v případě permanentní

oboustranné léze sluchové kůry vzrostla u potkanů prahová hodnota rozlišování pauzy (GDT) jen nepatrně (z 1,6 ms před lézí na 1,8 ms po lézi).

Údaje z obou studií tak ukazují principiální rozdíl mezi pravou a levou sluchovou kůrou: levá sluchová kůra je dominantní při zpracování časových atributů zvuku (a tedy i řeči) zatímco pravá sluchová kůra je rozhodující pro zpracování frekvenčních náležitostí (a tedy i melodie a hudby). Vysvětlením podstaty těchto odlišností je podle některých autorů (Poeppel, 2003) to, že na levé straně AC dochází k časové integraci informace v rámci krátkého časového intervalu (20-40 ms) zatímco v pravé AC je informace získávána v mnohem delším (150-250 ms) časovém okně. Wetzel et al. (2008) se domnívají, že pravá a levá AC používají různé strategie při analyzování zvukových podnětů: pravá AC, pomocí globálního (paralelního) zpracování dobře funguje např. pro určení směru FM, zatímco levá AC využívá lokální (sekvenční) zpracování, které je účinné např. v případě rozlišení pauzy ve zvuku, ale neuplatní se pro určení směru frekvenční modulace.

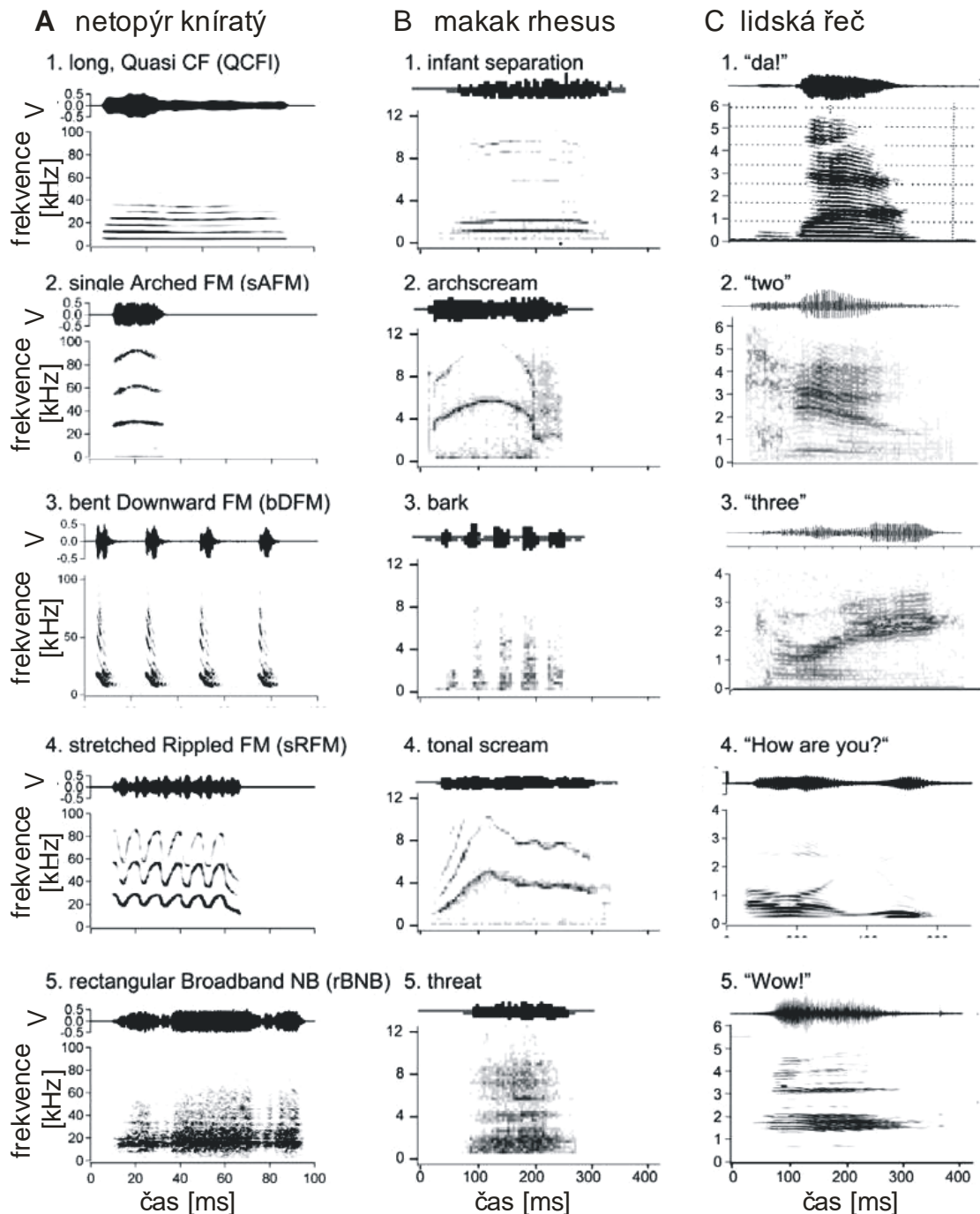
Pro úplnost je třeba doplnit, že vzor lateralizace levá vs. pravá hemisféra tak, jak je uveden v této kapitole popisuje typickou situaci, která je u většiny jedinců v populaci, ale ne nezbytně u všech. Podobně jako je preference pravé ruky převažující v populaci nad preferencí levé ruky, je možné u menší části populace (cca u 5%) nalézt buď obrácený vzor lateralizace než ten který je diskutován v této kapitole nebo je lateralizace jen nevýrazná (pro přehled např. Papadatou-Pastou M., 2011).

### 3. Kódování komunikačních zvuků ve sluchové dráze morčete

Komunikace mezi jedinci je u mnoha živočišných druhů založena na komunikačních zvucích. Typickými příklady komunikačních zvuků mohou být lidská řeč či druhově specifické vokalizace zvířat. Lidská řeč je v této oblasti unikátní, což souvisí jak s produkcí řeči a akustickými vlastnostmi řečového signálu (jsou dány možnostmi lidského hlasového traktu) tak i se zpracováním řečového signálu v CNS a tedy se stavbou a organizací neuronových struktur centrálního nervového systému (včetně mozkové kůry). Vokalizační zvuky zvířat jsou svojí strukturou významně jednodušší a netvoří například formantovou strukturu tak, jak ji známe u lidské řeči. Přesto lze nalézt mnoho společných rysů mezi řečí (obr. 9C) a vokalizačními zvuky zvířat (obr. 9A, B a obr. 10). Z akustického hlediska jsou komunikační zvuky složeny ze tří základních typů zvukových elementů: zvukové segmenty s konstantní frekvencí, zvukové segmenty s frekvenční modulací a šum. Přirozené zvuky mají jen velmi výjimečně charakter čistého tónu, ale mnoho komunikačních zvuků má harmonickou strukturu (tj. jsou složeny z více tónů, jejichž frekvence je vždy násobkem základní frekvence), která není frekvenčně modulována – viz např. zvuky na obr. 9 v 1. řádku nebo na obr. 10A). U velké většiny komunikačních zvuků se frekvenční spektrum v čase mění (hovoříme o frekvenční modulaci, obr. 9 - řádky 2-4, obr. 10B, D) a také obsahují segmenty mající charakter šumu (obr. 9 - řádek 5, obr. 10C). Jak ukazují obr. 9 a 10, vyskytují se tyto základní akustické prvky nejen v komunikačních zvucích různých živočišných druhů (obr. 9A, B, 10), ale mohou být vysledovány i u lidské řeči (obr. 9C).

Při porovnání více exemplářů stejného komunikačního zvuku je obvyklé, že jednotlivá opakování nejsou zcela identická, ale vykazují určitou míru vzájemných rozdílů. Tato variabilita se vyskytuje jak ve frekvenčním spektru, tak i v časových vlastnostech jako je trvání či rytmus těchto zvuků a lze ji najít i v případě, že všechny exempláře daného komunikačního zvuku pocházejí od stejného mluvčího. Větší variabilitu lze očekávat, pokud jsou komunikační zvuky proneseny různými subjekty (mluvčími), kdy systematické rozdíly lze nalézt zejména mezi jedinci různého pohlaví a významný vliv má také věk (Grimsley et al., 2011). Bez ohledu na variabilitu lze příslušný zvuk obvykle velmi dobře klasifikovat a má jasný behaviorální význam či je emitován za daných okolností. Rozdíly mezi jednotlivými vzorky stejného zvuku mohou sloužit např. k identifikaci mluvčího, avšak nemění behaviorální význam těchto zvuků.

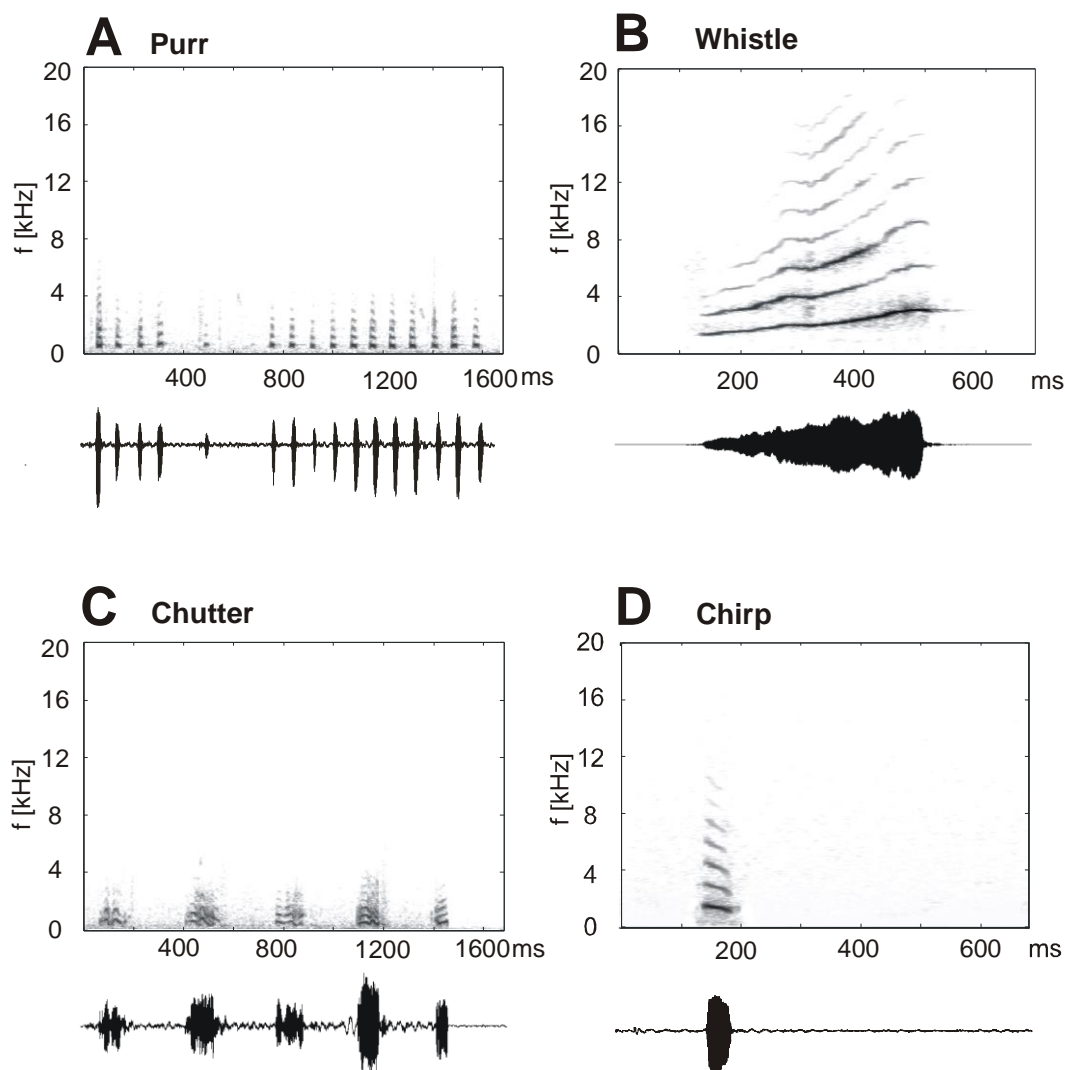




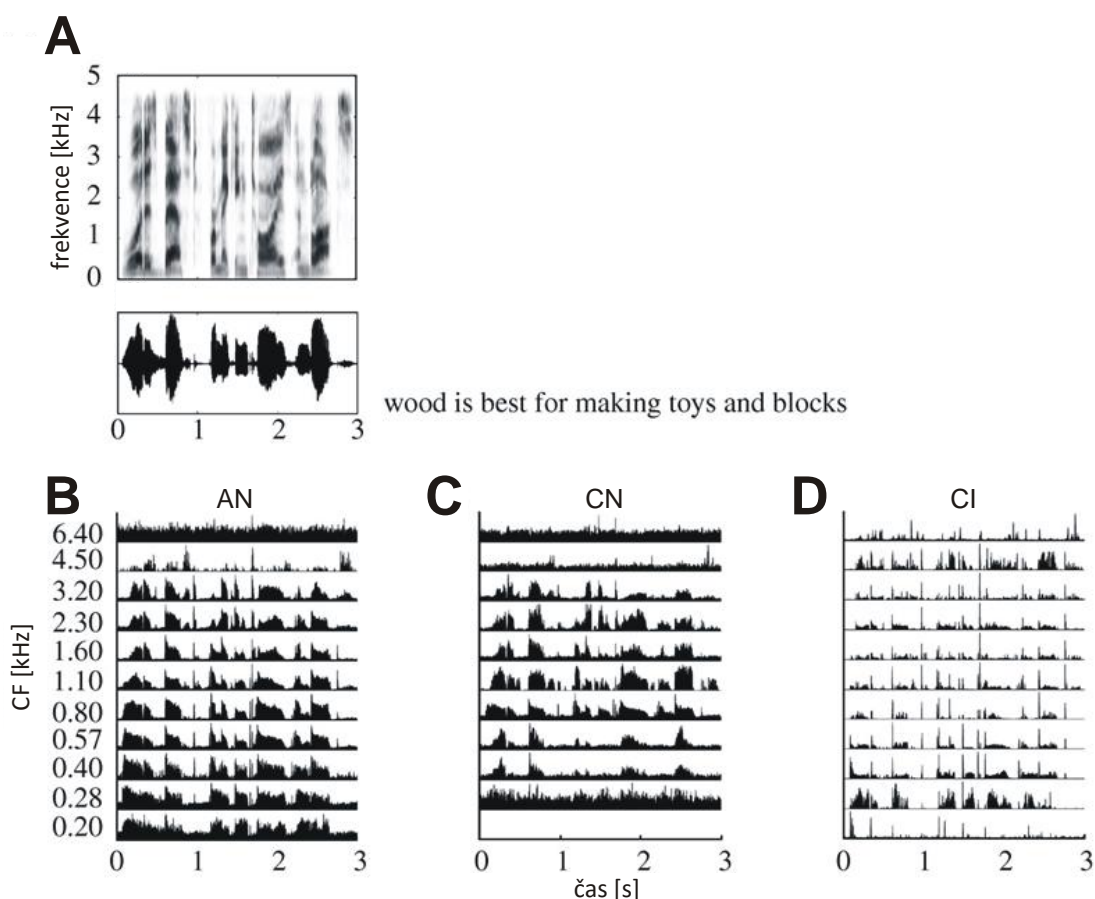
**Obrázek 9** Příklady podobných akustických komponent v komunikačních zvucích u netopýra kníratého (A, levý sloupec), makaka rhesus (B, prostřední sloupec) a v lidské řeči (C, pravý sloupec). Upraveno podle Kanwal & Rauschecker (2007).

Mezidruhové rozdíly v počtu druhů vokalizačních zvuků i ve frekvenci vokalizování jsou velké. Pro výzkum kódování komunikačních zvuků se proto používají zvířecí modely, které se vyznačují bohatostí repertoáru a častým vokalizováním. Mezi takové populární modely patří primáty (Wang, 2000), zpěvní ptáci (Woolley & Moore, 2011) či dále

diskutované morče, ale také kočka (Gehr et al., 2000) či myš (Portfors, 2007). Zvláštním modelem jsou netopýři (Kanwall et al., 2004), jejichž vokalizační zvuky jsou důležité nejen pro komunikaci, ale i pro orientaci v prostoru (echolokace). V další části je pozornost věnována hlavně vokalizačním zvukům u morčete, jejichž kódování jsme systematicky studovali na úrovni podkorových jader (colliculus inferior, corpus geniculatum mediale) a ve sluchové kůře - viz příložené práce Šuta et al. (2003, 2007, 2013).



**Obrázek 10.** Typické vokalizační zvuky morčat použité v diskutovaných studiích Šuta et al. (2003, 2007, 2013). Pro každý zvuk je ukázán spektrogram (horní panel) ukazující frekvenční spektrum zvuku (osa y) v čase (osa x) a pod ním je vždy doplněn časový průběh.



Obrázek 11. Srovnání odpovědí neuronů na řečový signál (horní panel A ukazuje spektrogram a oscilogram použitého řečového signálu). Dolní panely ukazují aktivitu vláken sluchového nervu (B), neuronů kochleárního jádra (C) a colliculus inferior (D) u kočky dle jejich charakteristické frekvence. Zpracováno podle Delgutte et al. (1998).

### 3.1. Vokalizační zvuky u morčete

Morče má poměrně bohatý repertoár komunikačních zvuků – uvádí se kolem 11 různých zvuků (Berryman, 1976 Harper, 1976). Jednotlivé zvuky se výrazně liší svými frekvenčními a časovými vlastnostmi. Pro studium kódování komunikačních zvuků jsme používali čtyři běžné vokalizační zvuky morčat (Syka et al., 1997), jejichž spektrogramy a časové průběhy (oscilogramy) jsou zobrazeny na obr. 10.

Zvuk označovaný jako *purr* (předení, obr. 10A) se skládá z řady pravidelných nízkofrekvenčních impulsů se základní frekvencí okolo 300 Hz a s několika vyššími harmonickými frekvencemi. Trvání jednotlivých pulsů je poměrně krátké, okolo 30 ms (Syka et al. 1997; Grimsley et al. 2011). Tyto jednotlivé impulsy jsou takřka identické jak z hlediska

trvání, tak z hlediska frekvenčního spektra, a mohou se částečně lišit svou intenzitou. Jednotlivé pulsy se vyskytují v řadě s opakovací frekvencí asi 13 pulzů za sekundu s celkovou dobou trvání i výrazně delší než 1 sekunda. Tento zvuk je vydáván zvířaty při páření a sociální interakci mezi zvířaty.

Jedním z nejběžnějších zvuků je *whistle* (pískání, obr. 10B). Je to poměrně dlouhý zvuk s trváním několik set milisekund (zvuk na obr. 10B má trvání asi 450 ms), který má harmonickou strukturu se základní frekvencí okolo 1 kHz. Zvuk bývá vzestupně frekvenčně i amplitudově modulovaný a z hlediska frekvenčního spektra obsahuje široké spektrum frekvencí. Tento zvuk lze běžně zaznamenat při příchodu chovatele a bývá velmi hlasitý.

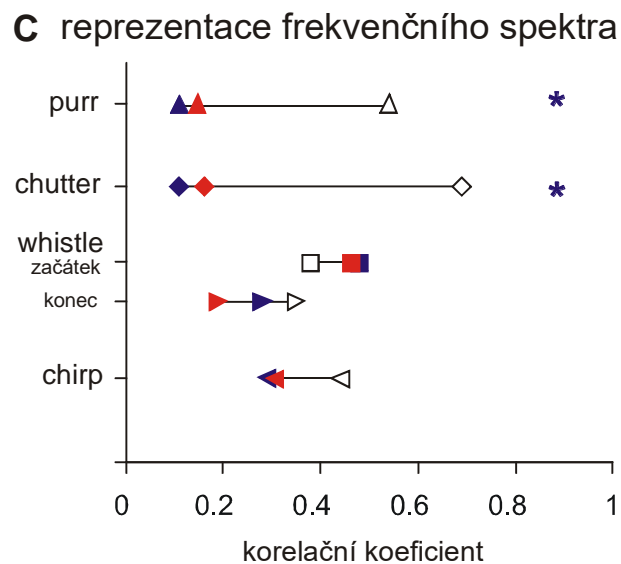
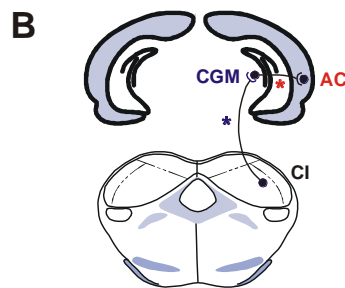
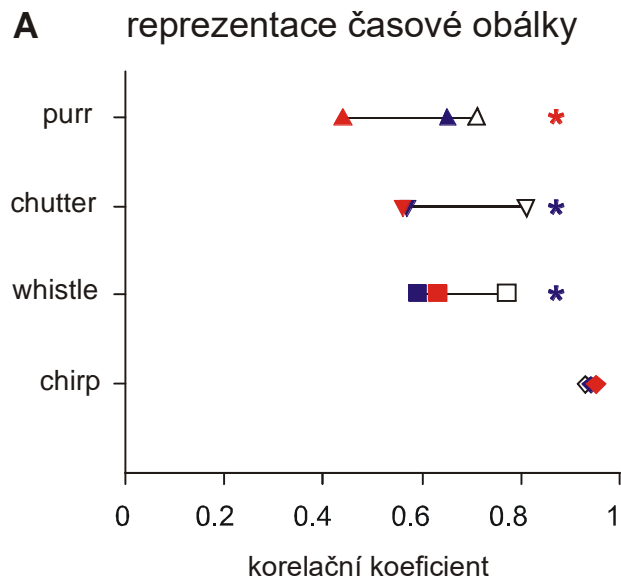
**Tabulka 1. Základní charakteristika 4 typů použitých vokalizací morčete**

	Počet segmentů	Délka segmentů	Frekvenční spektrum
<b>Purr</b>	> 1	Krátký (impuls)	Nízkofrekvenční
<b>Whistle</b>	1	Dlouhý	Širokofrekvenční
<b>Chutter</b>	> 1	Dlouhý	Nízkofrekvenční
<b>Chirp</b>	1	Krátký (impuls)	Širokofrekvenční

*Chutter* (obr. 10C) je řada několika nízkofrekvenčních nepravidelných a zašuměných pulsů. Tento zvuk je emitován zvířaty v případě běžného zkoumání prostředí v relaxovaném stavu a může přecházet v produkci zvuku *whistle*.

*Chirp* (pípnutí, písknutí, obr. 10D) je krátký izolovaný akustický impuls s délkou trvání 40-100 ms. Jeho frekvenční spektrum zasahuje do vyšších frekvencí a má jasnou harmonickou strukturu. Produkce tohoto zvuku bývá chovateli někdy označována jako zpěv, což je založeno na podobnosti s ptačím zpěvem (pro lidského posluchače).

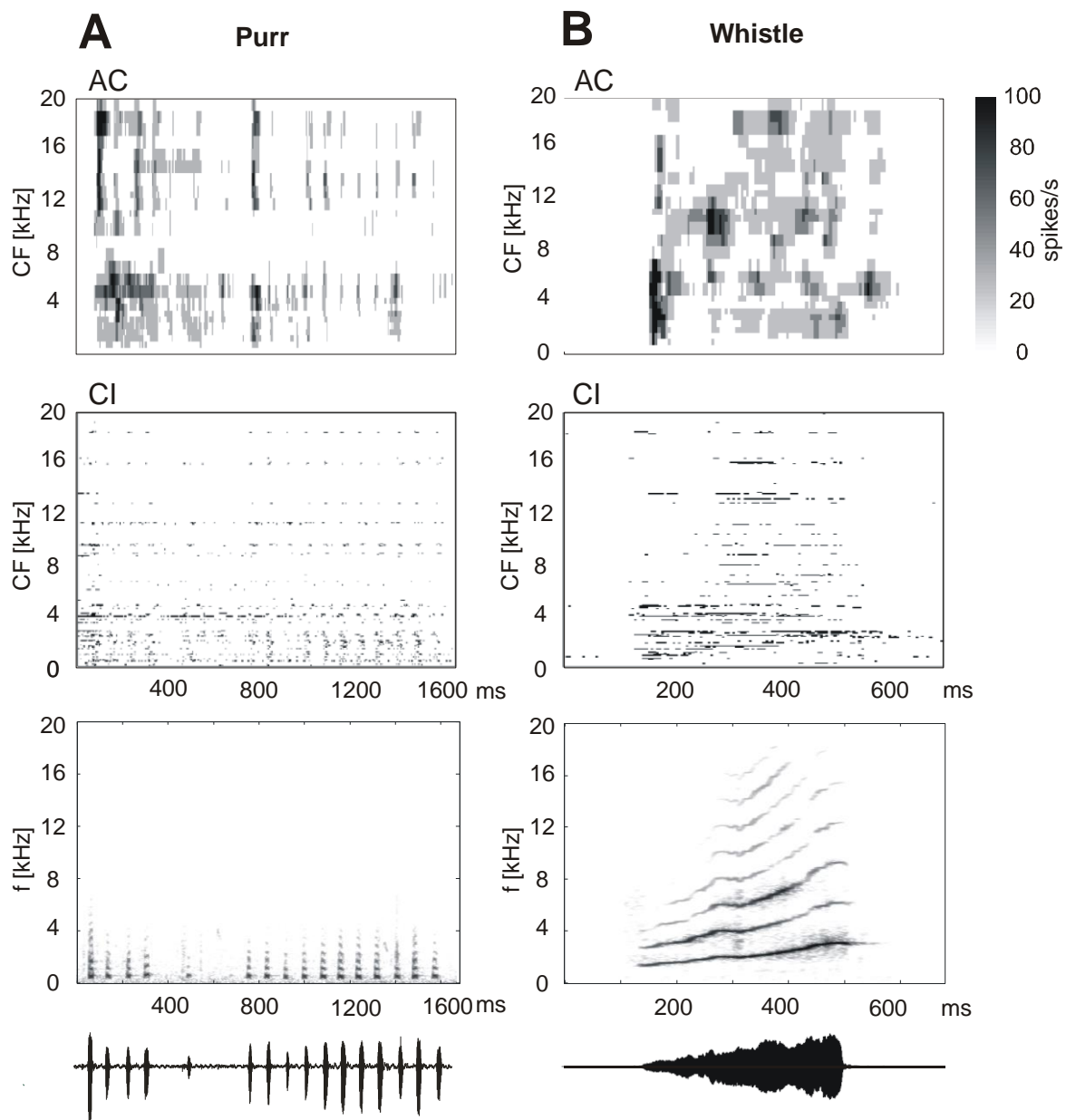
Tyto čtyři zvuky byly zvoleny vzhledem k jejich výrazně odlišným akustickým vlastnostem z hlediska trvání, počtu opakujících se segmentů ve zvuku i frekvenčního spektra jak je shrnuto v Tabulce 1.



Obrázek 12. Reprezentace obálky zvuku (A) a frekvenčního spektra (C) populací neuronů v CI (bílé symboly), CGM (modré symboly) a AC (červené symboly). Shoda neuronové odpovědi a zvuku je charakterizována korelací mezi obálkou zvuku a průměrným PSTH (A) a korelací mezi frekvenčním spektrem zvuku a profilem odpovědi neuronů dle jejich charakteristické frekvence (CF). Hvězdičky označují zvuky, kde byl rozdíl mezi jádry sluchové dráhy statisticky významný: modrá hvězdička označuje významný rozdíl v AC a CGM oproti CI; červená hvězdička označuje významný rozdíl v AC oproti CGM a CI. V části B jsou schematicky zobrazeny spoje v aferentní sluchové dráze. Upraveno z Šuta et al. (2013).

### 3.2. Reprezentace vokalizační zvuků v podkorových jádrech (CI, CGM) a ve sluchové kůře (AC) u morčete

Záznamy neuronové aktivity v CI, CGM i AC (Šuta et al., 2003, 2007, 2013) ukázaly, že jednotlivé neurony v naprosté většině reagují na více než jeden vokalizační signál a to ve všech těchto strukturách. To ukazuje, že zpracování vokalizačních zvuků není založeno na

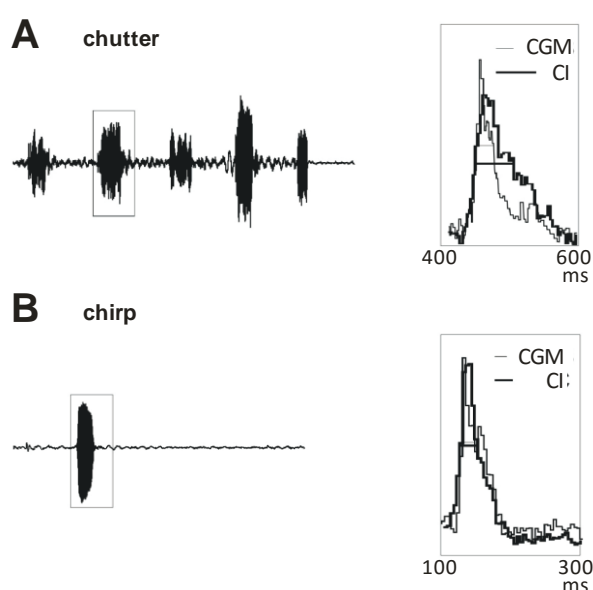


Obrázek 13 Kódování zvuků populací neuronů v CI a AC pro vokalizační zvuky purr (A) a whistle (B). Dolní panely ukazují spektrogram a obálku zvuků. Prostřední a horní panely ukazují aktivitu neuronů v CI a AC, kdy černá barva ukazuje aktivitu neuronů s danou CF (osa X) v příslušném čase (osa X). Upraveno podle Šuta et al. (2003, 2013).

existenci vysoce specifických neuronů specializovaných na jediný konkrétní zvuk. Místo toho jsou i v těchto vyšších jádrech sluchového systému komunikační zvuky reprezentovány aktivitou celé populace neuronů, v rámci které se analyzuje spektrální a časový vzor zvuku (Wang et al, 1995; Wang, 2000). Je známo, že na úrovni sluchového nervu jsou spektrální, časové i intenzitní vlastnosti zvuku velice přesně reprezentovány aktivitou jednotlivých vláken (Young, 2008), takže je možné velice přesně zpětně rekonstruovat zvukový podnět z aktivity vláken sluchového nervu (Delgutte et al., 1998). Jak je ilustrováno na obr. 11, dochází postupně v dalších strukturách sluchové dráhy ke změně charakteru odpovědi neuronů. Aktivita vláken sluchového nervu (obr. 11B) věrně kopíruje obálku (tj. okamžitou intenzitu) podnětu (obr. 11A) a charakter aktivity neuronů v kochleárním jádře (obr. 11C) zůstává velmi podobný sluchovému nervu, i když jsou patrné větší rozdíly mezi neurony lišícími se svojí charakteristickou frekvencí. Výrazný rozdíl je však patrný v aktivitě neuronů v CI (obr. 11D), kde je aktivita neuronů významně úspornější a vymizely delší časové úseky s kontinuální vysokou aktivitou. V průběhu zpracování zvuku v jednotlivých jádrech sluchového systému dochází k postupnému zpracování informace o akustických vlastnostech zvukového podnětu, kdy se zesilují podstatné údaje a naopak potlačují nezajímavé a redundantní aspekty. Výsledkem tohoto procesu je, že neuronová aktivita již není přesnou kopií akustického vzoru zvukového podnětu, ale některé atributy se posilují, zatímco jiné jsou zeslabeny. Toto bývá patrné především na postupném potlačování neuronové reprezentace jak velmi rychlých změn ve zvuku, tak i velmi pomalých změn či stálých komponent ve zvuku (Joris et al., 2004), které mají malou informační hodnotu. Naopak dochází k relativnímu zesilování reprezentace transientů s relevantní modulační frekvencí, které jsou důležité pro zpracování významných zvuků v prostředí např. pro identifikaci komunikačních zvuků (řeči) a jejích komponent.

Tento princip postupné transformace odpovědi je patrný ve studovaných odpovědích neuronů v CI, CGM a AC u morčete a to jak v případě kódování časového průběhu obálky zvuků, tak v případě reprezentace frekvenčního spektra zvuků. Shoda časového vzoru odpovědi neuronů (PSTH) a obálky zvuku kvantifikovaná pomocí korelačního koeficientu je souhrnně zobrazena pro jednotlivé zvuky v CI, CGM a AC na obr. 12A. V CI průběh neuronové aktivity poměrně dobře odpovídal obálce zvuku a hodnoty korelace se v případě průměrného PSTH pohybovaly nad 0,7 u všech vokalizačních zvuků. Pokud porovnáme situaci v CI s vyššími jádery (obr. 12A), je vidět, že postupně dochází k zeslabování korelace

mezi obálkou zvuku a časovým vzorem neuronové aktivity (PSTH) pro všechny zvuky s výjimkou zvuku *chirp*, což je krátký impuls, který vyvolává prakticky identickou odpověď ve všech sledovaných strukturách (obr. 14B ukazuje srovnání tvaru odpovědi na chirp v CI a CGM). V případě zvuků *whistle* a *chutter* (obr.12A) došlo k výrazné transformaci odpovědi neuronů, která se projevila snížením korelačního koeficientu u neuronové odpovědi v thalamu (CGM) a v případě zvuku *purr* pak ve sluchové kůře (AC). Toto snížení korelace



**Obrázek 14. Porovnání tvaru odpovědi neuronů v CI a CGM. Pro části zvuků *chutter* (A) a *chirp* (B) s trváním 200 ms je ukázána průměrná odpověď neuronů (vpravo) v CGM (tlustá čára) a CI (tenká čára). Vodorovné čáry charakterizují dobu trvání odpovědi měřenou na úrovni 50% maximální odpovědi. Zpracováno podle Šuta et al. (2003, 2007, 2008).**

odráží dva různé aspekty. Prvním aspektem je výrazná preference transientů v obálce zvuku, kdy u delších zvuků jako je *whistle* a *chutter* neurony v CGM a AC typicky reagují hlavně na začátek zvuku a mnohem slaběji na zbytek zvuku. Tento aspekt je ukázán na obr. 14A, na příkladu odpovědi na druhý segment zvuku *chutter* – v CI byla neuronová odpověď po celou dobu trvání zvuku (tonic response), zatímco v CGM bylo trvání neuronové odpovědi výrazně kratší a bylo vázáno na začátek zvuku (phasic response). Pro *purr*, tj. zvuk s poměrně rychlou opakovací frekvencí jednotlivých krátkých segmentů, je snížení korelačního koeficientu v AC oproti CGM a CI spojeno s druhým aspektem, a to že u neuronů dochází k adaptaci na rychle se opakující podněty a tak dochází k postupnému zeslabování odpovědi neuronu na rychle se opakující segmenty ve zvuku *purr*. Tento vliv je patrný na obr. 13A, kde v čase 700-1600 ms



jsou v populační odpovědi neuronů v CI patrné pravidelné odpovědi na všechny segmenty zvuku, zatímco v AC jsou odpovědi na některé segmenty chybějící či velmi slabé.

Pro posouzení reprezentace frekvenčního spektra zvuků v rámci tonotopické organizace sluchových jader byl vytvořen frekvenční profil neuronové aktivity v každém jednotlivém jádře, kdy neurony byly seřazeny podle jejich CF, a byla vypočítána velikost neuronální odpovědi pro každé frekvenční pásmo. Sestavený frekvenční profil neuronové aktivity pak byl vždy korelován s frekvenčním spektrem každého zvuku. Toto srovnání ukázalo, že z profilu neuronové aktivity lze identifikovat dominantní frekvence každého zvuku, ale současně není možné přesně identifikovat relativní intenzitu jednotlivých harmonických frekvencí obsažených ve frekvenčním spektru zvuku. Jak je ukázáno souhrnně pro všechny zvuky na obr. 12C, přesnost shody mezi frekvenčním spektrem zvuku a frekvenčním profilem neuronové aktivity buď zůstávala na úrovni situace v CI (pro širokospektrální zvuky *whistle* a *chirp*) nebo se snižovala směrem ke sluchové kůře (v případě nízkofrekvenčních zvuků *purr* a *chutter*). Pokles shody mezi frekvenčním spektrem zvuku a frekvenčním profilem neuronové aktivity je patrný na obr. 13A u zvuku *purr*, kdy v AC je mnohem výraznější odpověď u neuronů s vyšší CF (nad 7 kHz) než je tomu v CI. Vzhledem k tomu, že tyto vyšší frekvence nejsou v nízkofrekvenčním zvuku *purr* zastoupeny, jsou hodnoty korelačního koeficientu mezi frekvenčním profilem neuronové aktivity a frekvenčním spektrem zvuku v AC a CGM významně nižší než v CI. Naopak pro širokospektrální zvuk *whistle* (obr. 13B) byl frekvenční profil populační odpovědi neuronů podobný v CI, CGM i AC.

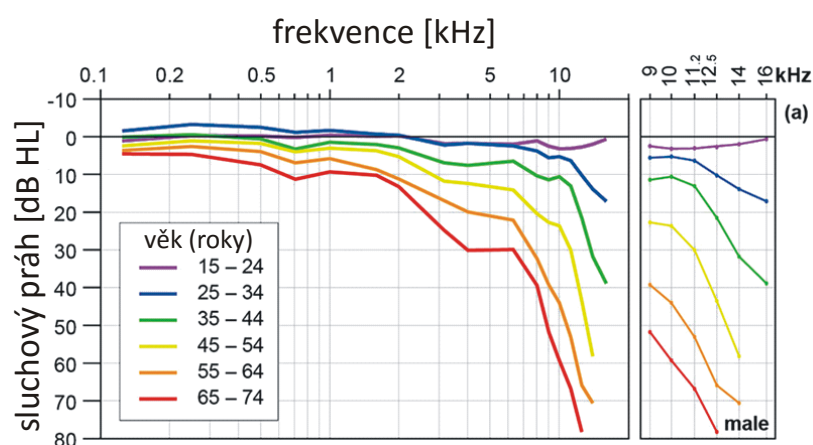
Analýzu zpracování vokalizačních zvuků u morčete lze shrnout do konstatování, že zvuky jsou kódovány ve sluchovém systému morčete populací neuronů, jejichž aktivita odráží základní frekvenční a časové vlastnosti zvukového podnětu. Ve vyšších jádrech dochází k postupné transformaci neuronové aktivity, kdy tato aktivita již není přesnou kopií akustického vzoru zvukového podnětu, ale jsou akcentovány transienty důležité pro rozpoznávání relevantních atributů komunikačních zvuků. Studované typy vokalizací u morčete byly výrazně odlišné ve svých časových a frekvenčních parametrech a také transformace neuronových odpovědí mezi CI, CGM a AC se významně lišila pro jednotlivé zvuky, kdy např. odpověď na *chirp* zůstávala konstantní, zatímco u dalších zvuků docházelo k výrazným změnám, jak je shrnuto na obr. 12 a uvedeno výše.

Ilustrované principy kódování komunikačních zvuků ve vyšších centrech sluchového systému u morčete je možné srovnávat i se situací u člověka na příkladu studie Pasley et al. (2012). Autoři studie se pokoušeli rekonstruovat řečový signál (slova) z vícekanálových záznamů aktivity snímané z povrchu mozkové kůry (ECoG). S použitím nelineárního modelu byli schopni celkem úspěšně rekonstruovat spektrogram řečového signálu. Tato rekonstrukce nebyla dokonalá, ale vysoké procento úspěšnosti (89%) při rozpoznání podnětu (ze souboru 47 slov) ukazuje, že korová aktivita zachovává informaci o attributech podnětu v rozsahu důležitém pro porozumění řeči. Tato studie tak dokazuje, že i na úrovni mozkové kůry se kódování komplexních zvuků opírá o vybrané časové a frekvenční aspekty zvukových podnětů, které jsou zakódovány populací neuronů. Pokusy o kvantitativní analýzu kódování a přenosu informace ve sluchovém systému s použitím teorie informace pak ukazují, že kódování ve sluchovém systému je velmi efektivní (Smith & Lewicki, 2006) a může se blížit pro přirozené zvuky teoretickému maximu, což jen podtrhuje velmi efektivní činnost obvodů centrální sluchové dráhy při kódování přirozených zvuků.

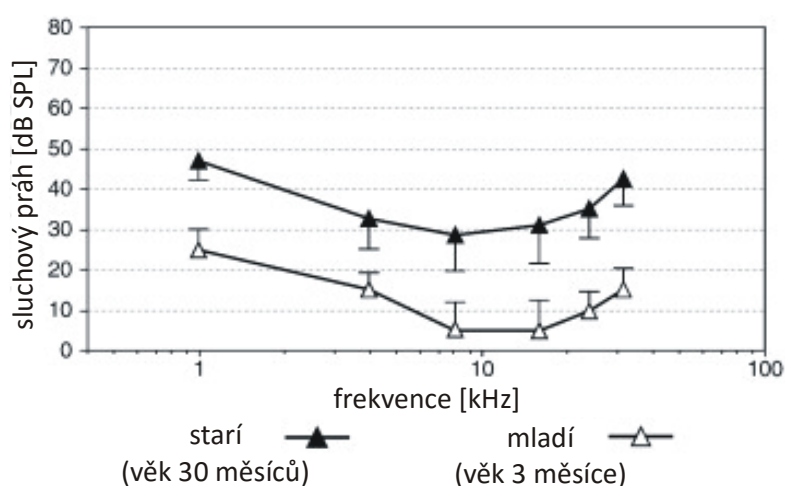
## 4. Věkem podmíněné změny ve zpracování časových atributů zvuku u potkana

Významnými změnami prochází sluchový systém během stárnutí. Zhoršení sluchové funkce spojené se stárnutím, presbyakuze, se stává jedním z nejčastějších zdravotních postižení u starších osob. Vývoj presbyakuze je určen kombinací genetických a environmentálních faktorů a navzdory intenzivnímu výzkumu nejsou změny sluchu spojené se stárnutím ještě dostatečně objasněny, což vzhledem k dlouhodobému stárnutí populace a s tím spojené narůstající závažnosti tohoto problému zvyšuje motivaci pro studium v této oblasti.

### A člověk (muži)



### B potkan (Long Evans)



Obrázek 15. Změny sluchových prahů s věkem u mužů (A, upraveno z Jilek et al., 2014) a potkana (B, kmen Long Evans, upraveno z Šuta et al., 2011). V panelu A jsou prahy vyneseny v dB HL, které jsou obvyklé v audiometrii a přímo ukazují sluchovou ztrátu. V panelu B jsou pro potkana prahy vyneseny v dB SPL a sluchová ztráta je patrná z posunu prahových křivek.

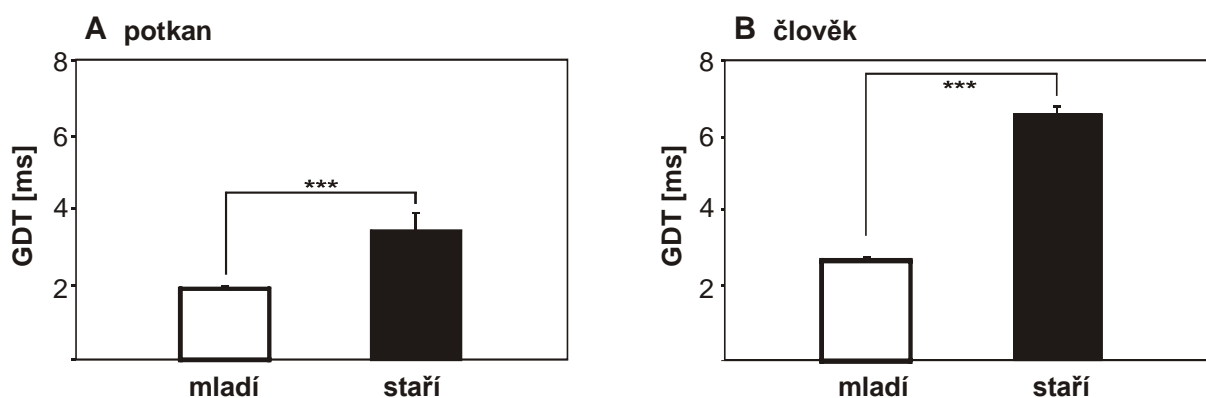
Ke změnám spojeným s presbyakuzí může docházet ve všech částech sluchového systému - jak na periférii sluchového systému, tak i v jádrech centrální sluchové dráhy (Ouda et al., 2015). Periferní komponenta je spojována především se ztrátou vláskových buněk, atrofií stria vascularis či degenerací na úrovni spirálního ganglia a sluchového nervu. Degenerace vláken sluchové nervu bývá vyvolána zánikem jejich synapse s vnitřními vláskovými buňkami (tzv. páskové synapse, ribbon synapse) obvykle na základě působení hluku (Kujawa & Liberman, 2009).

Na úrovni centrální sluchové dráhy je obecně popisována atrofie šedé mozkové hmoty. Celkový objem sluchové kůry se zmenšuje, ale úbytek celkového počtu neuronů v neocortexu není ve stáří tak výrazný (cca do 10 %) a pravděpodobně nedochází ani k výraznému poklesu počtu neuronů v dalších etážích sluchové dráhy (colliculus inferior, corpus geniculatum mediale, Burianová et al., 2014). Pomocí imunohistochemických metod či NMR spektroskopie lze však sledovat pokles histochemických markerů v systému inhibičních GABAergních neuronů (Ouda, 2009; Profant et al. 2013), což ukazuje na ovlivnění funkce inhibičního systému s narůstajícím věkem.

Nejběžnějším projevem presbyakuze je zvýšení sluchových prahů (obr. 15). Změna sluchových prahů s věkem je popsána pro člověka ve frekvenčním rozsahu konvenční audiometrie 125 – 8 000 Hz v dokumentu ISO 7029 (2000) a pro vyšší frekvence do 16 kHz byly sluchové prahy popsány např. v příložené studii Jilek et al. (2014), která je založena na datech získaných v České republice na souboru 411 subjektů. Obecně platí, že stárnutím je ovlivněno zprvu vnímání vysokých frekvencí, postupem času je však narušeno i vnímání zvuků o střední a nižší frekvenci. Většina prací také ukazuje na větší sluchové ztráty u mužů než u žen (ISO 7029, 2000).

Presbyakuze se projevuje nejen jedno- či oboustrannou nedoslýchavostí, která je dáována do souvislosti s periferními změnami, ale i dalšími projevy jako je tinnitus či zhoršené porozumění komplexních zvukových signálů, které souvisí spíše se změnami v centrální sluchové dráze. U starších lidí se často objevuje zejména zhoršené porozumění mluvené řeči (zvláště v případě poslechu řeči v šumu či při současném poslechu několika mluvčích) a to i u subjektů, kteří nemají významně zvýšené sluchové prahy. V úvahu je nutno brát i obecný úbytek kognitivních schopností během stárnutí, který se může projevovat ve zhoršeném porozumění řeči či v psychofyzikálních testech.

Mnoho studií ukázalo, že deficit v porozumění řeči souvisí s vnímáním a rozlišováním časových atributů zvuku (viz diskuse v Šuta et al. 2011). Jako model se pro vyšetření schopnosti časového rozlišování používá metodika detekce pauzy v šumu (obr. 8E, gap in noise), kdy se nejčastěji hodnotí minimální doba trvání pauzy, kterou je subjekt schopen ještě detekovat (gap detection threshold, GDT). Méně běžné je sledování nejmenšího rozdílu v trvání pauzy oproti referenční době trvání pauzy, který je subjekt ještě schopen rozlišit (obr. 8C, gap detection difference limen, GDDL). Oba tyto parametry – GDT i GDDL – je možno sledovat a vyšetřovat nejen u lidí, ale s použitím behaviorálních metodik i u laboratorních zvířat.

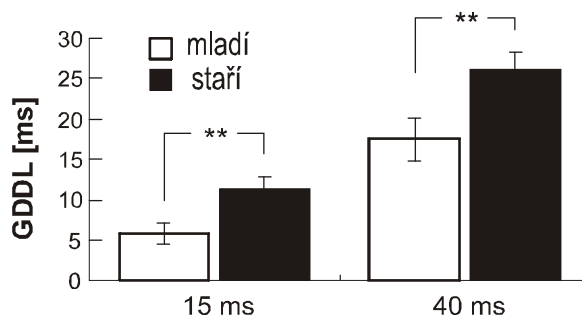


**Obrázek 16.** Srovnání časového rozlišování - minimální doby trvání pauzy v šumu detekovatelné subjektem (GDT, v ms) pro mladé (bílé sloupce) a staré subjekty (černé sloupce). Levý panel zobrazuje výsledky u potkana (Šuta et al. 2011); pravý panel jsou data naměřená u lidí (Mazelová et al., 2003).

V příložené studii (Šuta et al., 2011) byla hodnocena schopnost časového rozlišování behaviorální metodikou detekce pauzy v šumu u potkanů nejprve v mládí (ve věku 3 měsíců) a poté ve stáří (ve věku 30-34 měsíců). U starých zvířat byly oproti mladým zvířatům významně zvýšené sluchové prahy v průměru o 20-25 dB ve frekvenčním rozsahu 1-32 kHz (obr. 15). Jak je ukázáno na obr. 16A byly hodnoty GDT u starých potkanů významně větší než u mladých (tzn. horší schopnost detekce pauzy v šumu u starých potkanů), když se zvýšily téměř na dvojnásobek (o 89%, obr. 16A). Nárůst v prahu detekce pauzy (z 1,8 ms u mladých na 3,4 ms u starých potkanů) tak dosahoval podobných hodnot, jaké byly nalezeny ve studiích provedených na myších (Barsz et al., 2002), pískomilech (Hamann et al., 2004) ale také u lidí (obr. 16B, Strouse et al., 1998; Snell, 1997; Snell & Frisina, 2000; Mazelová et al., 2003). Například střední hodnoty GDT u pískomilů byly 2,6 ms pro mladá zvířata a 4,3 ms pro

stará zvířata (Hamann et al., 2004); průměrné hodnoty GDT u lidí v případě mladých subjektů 2,8 ms a u starších subjektů byly zvýšeny na 6,7 ms (obr. 16B, Mazelová et al., 2003). Zvýšení střední hodnoty GDT bylo u starých potkanů doprovázeno také zvýšením individuální variability GDT, která byla podstatně větší u mladých potkanů. Podobný trend zvýšené variability v GDT u starších subjektů byl rovněž pozorován u pískomilů (Hamann et al., 2004), myší (Barsz et al., 2002) i lidí (Barsz et al., 2002). Tato data tak podporují představu, že věkem podmíněný deficit v detekci pauzy v šumu má společné mechanismy u savců různých druhů.

Zhoršení časového rozlišování bylo u starých potkanů patrné nejen u hodnot GDT, ale i u hodnot GDDL (obr. 17). Schopnost rozlišovat mezi pauzami různého trvání byla významně lepší u mladých potkanů: průměrný Weberův poměr byl u mladých potkanů 0,39 (pro pauzu 15 ms) a 0,44 (pro pauzu 40 ms), zatímco u starých potkanů 0,74 a 0,65. Tyto výsledky korespondují s výsledky psychofyzikálních studií u lidí, které také ukazují na věkem sníženou schopnost rozlišovat mezi pauzami s různou délkou trvání (Lister et al., 2002; Grose et al., 2001, 2006; Fitzgibbons & Gordon-Salant, 1994, 2001; Fitzgibbons et al., 2007). Např. Fitzgibbons a Gordon-Salant (2001) publikovali u lidí Weberovy poměry (pro tónové podněty) 0,33-0,45 u mladších jedinců a 0,52 - 0,64 u starších jedinců, což jsou podobné hodnoty, které byly získány v přiložené studii u potkanů.



**Obrázek 17. Srovnání časového rozlišování - minimální rozdíl v době trvání pauzy v šumu detekovatelné subjektem (GDDL, v ms) pro mladé (bílé sloupce) a staré subjekty (černé sloupce). Upraveno z Šuta et al. (2011).**

Zajímavé je také, že relativně horší hodnoty časového rozlišování (tj. větší Weberův poměr) byl zjištěn u starých potkanů v případě kratší referenční doby trvání pauzy (15 ms). Zatímco hodnoty Weberova poměru pro referenční doby trvání pauzy 15 ms a 40 ms byly u mladých potkanů podobné, lišily se u starých zvířat, kde byl Weberův poměr pro 15 ms významně větší než pro 40 ms. Podobné závěry svých psychofyzikálních studií u lidských

posluchačů publikovali i Fitzgibbons s kolegy, kteří také našli největší změny věkem podmíněných změn v případě nejkratší referenční doby (Fitzgibbons & Gordon-Salant, 2001; Fitzgibbons et al., 2007).

V naší studii na potkanech byla prováděna i elektrofyziologická měření středně latentních korových potenciálů (MLR) vyvolaných akustickou stimulací, kdy podnětem byla série krátkých širokopásmových zvukových impulsů (kliků). Věkem podmíněné změny v časovém zpracování zvukových podnětů byly nalezeny také v elektrofyziologické části experimentů. Amplitudy MLR odpovědí obecně klesaly s rostoucí opakovací frekvencí kliků. Toto snížení amplitud MLR odpovědí bylo u starých potkanů mnohem větší a vyskytovalo se již na nižších opakovacích frekvencích kliků než u mladých zvířat. Zatímco MLR odpověď byla zcela potlačena u starých potkanů už při opakovací frekvenci 4-10 kliků/s, u všech mladých potkanů bylo možné detekovat hlavní komponenty MLR pro opakovací frekvenci 15 kliků/s. Toto zjištění ukazuje, že korové zpracování rychle se opakujících zvuků je vážně narušeno s věkem.

Výsledky této studie také ukázaly, že žádný z analyzovaných časových parametrů (GDT, GDDL ani MLR) u starších zvířat nekoreloval s posunem sluchového prahu. I když některé studie poukázaly na zvýšení GDT u subjektů se ztrátou sluchu (např. Rybalko & Syka, 2005), další studie neodhalily statisticky významnou míru korelace mezi hodnotami GDT a posuny prahu a to i ve studiích s lidskými subjekty (Heinrich & Schneider, 2006; Snell & Frisina, 2000). Také pro test rozlišování délky pauzy v šumu (GDDL) výsledky studií provedených u lidí ukazují, že velikost GDDL nekoreluje s velikostí sluchové ztráty u mladších jedinců (Fitzgibbons & Gordon-Salant, 1994) ani u starších subjektů (Fitzgibbons et al, 2007).

Nesignifikantní korelace mezi parametry charakterizujícími časové zpracování a sluchovým prahem ukazuje, že s věkem spojené změny v časovém zpracování zvukových podnětů jsou alespoň do určité míry nezávislé na prahu slyšení a jsou ovlivněny dalšími faktory, jako jsou změny ve funkci centrálního nervového systému. Stále ještě není známo, zda věkem podmíněné změny v centrálním sluchovém systému jsou přímo závislé na změnách v aktivitě periferní části sluchového systému a primárně tedy následují zhoršení sensorických vstupů v průběhu stárnutí, nebo zda spíše vyplývají z věkem podmíněných změn v rámci centrálního sluchového systému (Caspary et al, 2008; Syka, 2002). Sluchový systém je komplexní, hierarchicky organizovaný systém (obr. 1) a s věkem související

patologické změny tak mohou nastat na všech úrovních – od vnitřního ucha až do mozkové kůry (Ouda et al., 2015).

Statisticky významné korelace mezi změnami v MLR a GDDL (na 15 ms i 40 ms) a současně statisticky nevýznamné korelace mezi změnami MLR a GDT ukazují na rozdíl mezi významem jednotlivých parametrů charakterizujících časové rozlišování. Protože MLR odráží aktivitu především primární sluchové kůry (Barth a Di, 1990), dá se předpokládat, že změny v MLR ukazují na změny v časovém zpracování na korové úrovni. Vzhledem k výše diskutovanému deficitu v rozlišení trvání pauzy v případě vyřazení kůry (Rybalko et al., 2010), lze předpokládat, že rozlišení trvání pauzy v šumu (GDDL) u potkana závisí na korovém zpracování (specificky v levé hemisféře), zatímco detekce pauzy (GDT) je založena převážně na zpracování v podkorových strukturách. Proto je možné se domnívat, že významná korelace mezi výsledky MLR a výsledky GDDL pozorovaná v experimentech souvisí s tím, že oba tyto parametry charakterizují časové zpracování na korové úrovni.

Srovnání posunu prahových křivek s mírou zhoršení časového rozlišování u jednotlivých subjektů neukázalo žádnou korelaci, což svědčí pro existenci změn v centrálním sluchovém systému, které souvisejí s věkem, ale které současně nejsou přímo určeny změnami ve vnitřním uchu.

Možnost pozitivního ovlivnění centrálních změn podmíněných věkem ukázala studie de Villers-Sidani et al. (2010), kde autoři demonstrovali, že věkem podmíněné změny na úrovni sluchové kůry je možné u potkana pozitivně ovlivnit intenzivním tréninkem (test sluchové diskriminace) a to dokonce obnovit prakticky až na úroveň mladých subjektů. Tyto výsledky ukazují na velkou plasticitu věkem podmíněných změn na úrovni mozkové kůry.

Naopak další studie ukazují, že poškození na úrovni periferie sluchové dráhy je nevratné (Kujawa & Libermann, 2009; Libermann et al., 2015). V mnoha případech se takové poškození dokonce ani nemusí projevit ve zvýšení sluchových prahů, ale přesto může mít vliv na vnímání nadprahových zvukových podnětů (Bharadwaj et al., 2014; Šuta et al., 2015).



## 5. Závěr

V předložené práci jsou diskutovány tři aspekty kódování časových a frekvenčních vlastností zvuku v centrálních jádrech sluchové dráhy. Ve všech těchto případech mohou zvířecí modely velmi dobře posloužit i pro pochopení funkce sluchového systému u lidí.

Hemisférická lateralizace, která je již od 19. století známá u člověka pro vysoce specifické procesy se uplatňuje i ve funkci sluchového systému u mnoha dalších živočišných druhů. I obecný vzor této lateralizace, kdy zpracování časových parametrů zvukových signálů je lokalizováno vlevo (dominance pravého ucha), zatímco pro frekvenční vlastnosti je dominantní pravá hemisféra, je stejný u člověka i u dalších živočišných druhů. Výsledky přiložených studií přímo dokazují existenci tohoto principu rozdílných funkcí hemisfér u potkana, který by tak mohl sloužit jako zvířecí model pro výzkum principů zpracování informace v podmínkách funkční asymetrie hemisfér či pro výzkum souvislosti mezi některými neurokognitivními poruchami a mírou rozvinutí funkční asymetrie hemisfér.

Na příkladu morčecích vokalizací jsou ukázány obecné principy kódování komunikačních zvuků v centrálních jádrech sluchového systému. Přiložené studie ukázaly, že na úrovni colliculu inferior, sluchového thalamu (corpus geniculatum mediale) i sluchové kůry jsou populací neuronů kódovány základní frekvenční a časové atributy vokalizačních zvuků. Současně bylo ukázáno, že mezi jednotlivými zvuky je výrazný rozdíl v jejich sekvenčním zpracování v jednotlivých jádrech sluchového systému, což souvisí s jejich výrazně odlišnými akustickými charakteristikami. Vzhledem k velké podobnosti struktury sluchového systému morčete s dalšími zvířecími druhy včetně člověka, se dá předpokládat, že diskutované poznatky mohou posloužit i pro pochopení některých aspektů zpracování např. řečových signálů.

Problematika zhoršování sluchových funkcí s věkem nabývá na důležitosti s ohledem na postupné stárnutí populace. S věkem se nejen zvyšují sluchové prahy, ale objevují se i potíže jako je tinnitus nebo zhoršení časového rozlišování, což se může projevat i ve zhoršeném porozumění řeči. Jak ukazují diskutované studie, je možno sledovat schopnosti časového rozlišování i u stárnoucích potkanů, přičemž parametry časového rozlišování se u tohoto modelu velmi blíží hodnotám získaným u lidského sluchového systému. Tyto výsledky ukazují, že potkana lze použít i jako experimentální model při studiu centrálních projevů presbyakuze a jejich spojitosti s věkem podmíněnými změnami na periférii sluchového

systemu. Experimentální výsledky získané u potkana tak mohou významně přispět k lepšímu pochopení těchto dějů a jejich kauzality, případně i přispět k výzkumu možností jejich pozitivního ovlivnění (de Villers-Sidani et al. 2010).

## Literatura

- Abbott A. The rat pack. *Nature* 2010, 465: 282-283.
- Barsz K, Ison JR, Snell KB, Walton JP. Behavioral and neural measures of auditory temporal acuity in aging humans and mice. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 565–578.
- Barth DS, Di S. Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. *J Neurophysiol* 1990; 64: 1527–1536.
- Békésy G. *Experiments in Hearing*. McGraw-Hil, New York, 1960.
- Berger JJ, Coomber B, Shackleton TM, Palmer AR, Wallace MN. A novel behavioural approach to detecting tinnitus in the guinea pig. *J Neurosci Methods* 2013; 213: 188-195.
- Berryman JC. Guinea-pig vocalizations: their structure, causation and function. *Z Tierpsychol* 1976; 41: 80–106.
- Bharadwaj HM, Verhulst S, Shaheen L, Liberman MC, Shinn-Cunningham BG. Cochlear neuropathy and the coding of supra-threshold sound, *Front Syst Neurosci* 2014; 8: 26.
- Bloomfield TC, Gentner TQ, Margoliash D. What birds have to say about language. *Nature Neurosci* 2011; 14: 947-948.
- Böye M, Güntürkün O, Vauclair J. Right ear advantage for conspecific calls in adults and subadults, but not infants, California sea lions (*Zalophus californianus*): hemispheric specialization for communication? *Eur J Neurosci* 2005; 21:1727–1732.
- Broca P. Sur le siege de la faculte du langage articule. *Bull. Societe d'anthropologie* 1865; 6: 337–93.
- Burianová J. Vliv stárnutí na centrální část sluchového systému laboratorního potkana. *Doktorská dizertační práce, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, 2014.*
- Caspary DM, Ling L, Turner JG, Hughes LF. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol* 2008; 211: 1781–1791.
- Dannhof BJ, Bruns V. The innervation of the organ of Corti in the rat. *Hear Res* 1993; 66: 8-22.
- de Villers-Sidani E, Alzghoul L, Zhou X, Simpson KL, Lin RC, Merzenich MM. Recovery of functional and structural age-related changes in the rat primary auditory cortex with operant training. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 13900-13905.
- Delgutte B, Hammond BM, Cariani P. Neural coding of the temporal envelope of speech: relation to modulation transfer functions. In *Psychophysical and physiological advances in hearing* Palmer A.R, Rees A, Summerfield A.Q, Meddis R. Eds. London, UK:Whurr Publishers. 1998; pp. 595–603
- Ehret G. Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing ultrasonic communication calls. *Nature* 1987; 325: 249–51.
- Fay RR. Comparative psychoacoustics. *Hear Res* 1988; 34: 295-305.
- Fitch RH, Miller S, Tallal P. Neurobiology of speech perception. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20: 331–353.

- Fitzgibbons PJ, Gordon-Salant S. Age effects on measures of auditory duration discrimination. *J Speech Hear Res* 1994; 37: 662–670.
- Fitzgibbons PJ, Gordon-Salant S. Aging and temporal discrimination in auditory sequences. *J Acoust Soc Am* 2001; 109: 2955–2963.
- Fitzgibbons PJ, Gordon-Salant S, Barrett J. Age-related differences in discrimination of an interval separating onsets of successive tone bursts as a function of interval duration. *J Acoust Soc Am* 2007; 122: 458–466.
- Geal-Dor M, Freeman S, Li G, Sohmer H. Development of hearing in neonatal rats: air and bone conducted ABR thresholds. *Hear Res* 1993; 69: 236-242.
- Gehr DD, Komiya H, Eggermont JJ. Neuronal responses in cat primary auditory cortex to natural and altered species-specific calls. *Hear Res* 2000; 150: 27-42.
- Geissler DB, Ehret G. Auditory perception vs. recognition: Representation of complex communication sounds in the mouse auditory cortical fields. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1027-1040.
- Greenwood DD. Comparing octaves, frequency ranges, and cochlear-map curvature across species. *Hear Res* 1996; 94: 157-162.
- Grimsley JM, Palmer AR, Wallace MN. Age differences in the purr call distinguished by units in the adult guinea pig primary auditory cortex. *Hear Res* 2011; 277: 134-42.
- Grose JH, Hall III JW, Buss E. Gap duration discrimination in listeners with cochlear hearing loss: Effects of gap and marker duration, frequency separation, and mode of presentation. *J Assoc Res Otolaryngol* 2001; 2: 388-398
- Grose JH, Hall III JW, Buss E. Temporal processing deficits in the pre-senescent auditory system. *J Acoust Soc Am* 2006; 119: 2305-2315.
- Hamann I, Gleich O, Klump GM, Kittel MC, Strutz J. Age-dependent changes of gap detection in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *J Assoc Res Otolaryngol* 2004; 5: 49–57.
- Harper LV. Behavior. In: *The Biology of the Guinea Pig*, edited by Wagner JE and Manning PJ. New York: Academic Press, 1976; p. 31–51.
- Heffner HE, Heffner RS. Temporal lobe lesions and perception of species-specific vocalizations by macaques. *Science* 1984; 226: 75-76.
- Heffner HE, Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007, 46: 11-13.
- Heffner HE, Heffner, RS, Contos C, Ott T. Audiogram of the hooded Norway rat. *Hearing Research* 1994; 73: 244-248.
- Heffner R, Heffner H, Masterton RB. Behavioral measurement of absolute and frequency-difference thresholds in guinea pig *J Acoust Soc Am* 1971; 49: 1888-1895.
- Heinrich A, Schneider B. Age-related changes in within – and between-channel gap detection using sinusoidal stimuli. *J Acoust Soc Am* 2006; 119: 2316–2326.
- ISO 7029. Acoustics—Statistical Distribution of Hearing Thresholds as a Function of Age (International Organization for Standardization, Geneva). 2000.

- Jilek M, Šuta D, Syka J. Reference hearing thresholds in an extended frequency range as a function of age. *J Acoust Soc Am* 2014; 136: 1821-30.
- Johnsrude IS, Penhune VB, Zatorre RJ. Functional specificity in the right human auditory cortex for perceiving pitch direction. *Brain* 2000; 123: 155–163.
- Johnsrude IS, Zatorre RJ, Milner BA, Evans AC. Left-hemisphere specialization for the processing of acoustic transients. *Neuroreport* 1997; 8: 1761–1765.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev* 2004; 84: 541–577.
- Joris P, Yin TC. A matter of time: internal delays in binaural processing. *Trends Neurosci* 2007; 30: 70-78.
- Kanwal JS, Peng JP, Esser KH. Vocal communication and echolocation in the mustached bat: computing dual functions within single neurons. In: Thomas JA, Vater M, Moss CJ (eds) *Advances in The Study of Echolocation in Bats and Dolphins*. University of Chicago Press. 2004.
- Kanwal JS, Rauschecker JP. Auditory cortex of bats and primates: managing species-specific calls for social communication. *Front Biosci* 2007; 12: 4621-4640.
- Kao MC, Poon PW, Sun X. Modeling of the response of midbrain auditory neurons in the rat to their vocalization sounds based on FM sensitivities. *Biosystems* 1997; 40: 103-109.
- Kieft M, Kluender KR. Synthetic speech stimuli spectrally normalized for nonhuman cochlear dimensions. *Acoust Res Lett Online* 2001; 3: 41–46.
- Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 2009; 29: 14077-14085.
- Liberman LD, Suzuki J, Liberman MC. Dynamics of cochlear synaptopathy after acoustic overexposure. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2015;16: 205-219.
- Lister J, Besing J, Koehnke J. Effects of age and frequency disparity on gap discrimination. *J Acoust Soc Am* 2002; 111: 2793–2800.
- Loring DW, Meador KJ, Lee GP, King DW. *Amobarbital Effects and Lateralized Brain Function: The Wada Test*. New York: Springer-Verlag, 1992.
- Malmierca MS, Merchan MA. Auditory System. In: *The Rat Nervous System*, Paxinos G (ed). San Diego, California: Elsevier Academic Press. 2004.
- Mazelová J, Popelář J, Syka J. Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes. *Exp Gerontol* 2003; 38: 87-94.
- Möttönen R, Calvert GA, Jääskeläinen IP, Matthews PM, Thesen T, Tuomainen J, Sams M. Perceiving identical sounds as speech or non-speech modulates activity in the left posterior superior temporal sulcus. *Neuroimage* 2006; 30: 563–569.
- Otte J, Schunknecht HF, Kerr AG. Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *Laryngoscope* 1978; 88:1231-1246.

- Ouda L. Presbyakuze: imunocytochemické a neurochemické změny ve sluchovém systému, farmakologické ovlivnění. Doktorská dizertační práce, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, 2009.
- Ouda L, Profant O, Syka J. Age-related changes in the central auditory system. *Cell Tissue Res.* 2015; 361: 337-358.
- Papadatou-Pastou M. Handedness and language lateralization: Why are we right-handed and left-brained? *Hellenic Journal of Psychology* 2011; 8: 248-265.
- Pasley BN, David SV, Mesgarani N, Flinker A, Shamma SA, Crone NE, Knight RT, Chang EF. Reconstructing Speech from Human Auditory Cortex. *PLoS Biol* 2012; 10: e1001251.
- Petersen MR, Beecher MD, Zoloth SR, Green S, Marler PR, Moody DB, Stebbins WC. Neural lateralization of vocalizations by Japanese macaques: communicative significance is more important than acoustic structure. *Behav Neurosci* 1984; 98: 779-90.
- Poeppel D. The analysis of speech in different temporal integration windows: cerebral lateralization as 'asymmetric sampling in time'. *Speech Commun* 2003; 41: 245-255.
- Poremba A, Malloy M, Saunders RC, Carson RE, Herscovitch P, Mishkin M. Species-specific calls evoke asymmetric activity in the monkey's temporal poles. *Nature* 2004; 427: 448-451.
- Portfors CV. Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 46: 28-34.
- Profant O, Balogová Z, Dezortová M, Wagnerová D, Hájek M, Syka J. Metabolic changes in the auditory cortex in presbycusis demonstrated by MR spectroscopy. *Exp Gerontol* 2013; 48: 795-800.
- Riecker A, Ackermann H, Wildgruber D, Dogil G, Grodd W. Opposite hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *Neuroreport* 2000; 11: 1997-2000.
- Rubel EW, Furrer SA, Stone JS A brief history of hair cell regeneration research and speculations on the future. *Hear Res.* 2013; 297: 42-51.
- Rybalko N, Chumak T, Bureš Z, Popelář J, Šuta D, Syka J. Development of the acoustic startle response in rats and its change after early acoustic trauma. *Behav Brain Res* 2015; 286: 212-221.
- Rybalko N, Syka J. Effect of noise exposure on gap detection in rats. *Hear Res* 2005; 200: 63-72.
- Rybalko N, Šuta D, Nwabueze-Ogbo F, Syka J. Effect of auditory cortex lesions on the discrimination of frequency-modulated tones in rats. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1614-22.
- Rybalko N, Šuta D, Popelář J, Syka J. Inactivation of the left auditory cortex impairs temporal discrimination in the rat. *Behav Brain Res* 2010; 209: 123-30.
- Safer MA, Leventhal H. Ear differences in evaluating emotional tones of voice and verbal content. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1977; 3: 75-82.
- Sidtis JJ. On the nature of the cortical function underlying right hemisphere auditory perception. *Neuropsychologia* 1980; 18: 321-330.

- Siniscalchi M, Quaranta A, Rogers LJ. Hemispheric specialization in dogs for processing different acoustic stimuli. *PLoS ONE* 2008; 3:e3349.
- Shannon RV, Zeng FG, Kamath V, Wygonski J, Ekelid M. Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 1995; 270: 303-304.
- Shinn JB. Temporal processing: The basics. *Hearing Journal* 2003; 56: 52.
- Schönwiesner M, Rübsem R, von Cramon DY. Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1521–8.
- Schirmer A, Fox PM, Grandjean D. On the spatial organization of sound processing in the human temporal lobe: a meta-analysis. *Neuroimage* 2012; 63: 137-147.
- Smith EC, Lewicki MS. Efficient auditory coding. *Nature* 2006; 439: 978-982.
- Smith ZM, Delgutte B, Oxenham AJ. Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature* 2002; 416: 87–90.
- Snell KB. Age-related changes in temporal gap detection. *J Acoust Soc Am* 1997; 101: 2214–2220.
- Snell KB, Frisina DR. Relationships among age-related differences in gap detection and word recognition. *J Acoust Soc Am* 2000; 107: 1615–1626.
- Strouse A, Ashmead DH, Ohde RN, Grantham DW. Temporal processing in the aging auditory system. *J Acoust Soc Am* 1998; 104: 2385–2399.
- Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 2002; 82: 601–636.
- Syka J. The Fischer 344 rat as a model of presbycusis. *Hear Res* 2010; 264: 70-78.
- Syka J, Popelář J, Kvašňák E, Šuta D, Jilek M. Processing of species-specific vocalizations in the inferior colliculus and medial geniculate body of the guinea pig. In: *Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System*, Syka J (Ed.), Plenum Press, 431-441, 1997.
- Syka J, Rybalko N, Brožek G, Jilek M. Auditory frequency and intensity discrimination in pigmented rats. *Hear Res.* 1996; 100: 107-113.
- Syka J, Rybalko N, Mazelová J, Druga R. Gap detection threshold in the rat before and after auditory cortex ablation. *Hear Res.* 2002; 172: 151-159.
- Šuta D, Rybalko N, Shen DW, Popelář J, Poon PWF, Syka J. Frequency discrimination in rats exposed to noise as juveniles. *Physiol Behav* 2015, 144: 60-65.
- Šuta D, Kvašňák E, Popelář J, Syka J. Representation of species-specific vocalizations in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Neurophysiol* 2003; 90: 3794-808.
- Šuta D, Popelář J, Kvašňák E, Syka J. Representation of species-specific vocalizations in the medial geniculate body of the guinea pig. *Exp Brain Res* 2007; 183: 377-88.
- Šuta D, Popelář J, Burianová J, Syka J. Cortical representation of species-specific vocalizations in guinea pig. *PLoS ONE* 2013; 8: e65432.
- Šuta D, Popelář J, Syka J. Coding of communication calls in the subcortical and cortical structures of the auditory system. *Physiol Res* 2008; 57(SUPPL. 3): S149-159.

- Šuta D, Rybalko N, Pelánová J, Popelář J, Syka J. Age-related changes in auditory temporal processing in the rat. *Exp Gerontol* 2011; 46: 739-46.
- Talwar SK, Musial PG, Gerstein GL. Role of mammalian auditory cortex in the perception of elementary sound properties. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2350–2358.
- Theunissen F, Elie JE. Neural processing of natural sounds. *Nature Rev Neurosci* 2014. 15: 355-66.
- Van Lancker D. Rags to riches: our increasing appreciation of cognitive and communicative abilities of the human right cerebral hemisphere. *Brain Lang* 1997; 57: 1–11.
- Viberg A, Canlon B. The guide to plotting a cochleogram. *Hear Res* 2004; 197: 1-10.
- Wakita M. Recovery of function after neonatal ablation of the auditory cortex in rats (*Rattus norvegicus*). *Behav Brain Res* 1996; 78: 201–209.
- Wang X. On cortical coding of vocal communication sounds in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 11843-11849.
- Wang X, Merzenich MM, Beitel R, Schreiner CE. Representation of a species-specific vocalization in the primary auditory cortex of the common marmoset: temporal and spectral characteristics. *J Neurophysiol*. 1995;74: 2685-2706.
- Wernicke C. Der aphasische symptom-complex: eine psychologische studie auf anatomischer basis. In: Eggert GH, editor. *Wernicke's works on aphasia: A sourcebook and review*. Hague: Mouton; 1874/1977.
- Wetzel W, Ohl FW, Scheich H. Global versus local processing of frequency-modulated tones in gerbils: an animal model of lateralized auditory cortex functions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 6753-8.
- Wetzel W, Ohl FW, Wagner T, Scheich H. Right auditory cortex lesion in Mongolian gerbils impairs discrimination of rising and falling frequency-modulated tones. *Neurosci Lett*. 1998; 252: 115-118.
- Woolley SM, Moore JM. Coevolution in communication senders and receivers: vocal behavior and auditory processing in multiple songbird species. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1225: 155-165.
- Young ED. Neural representation of spectral and temporal information in speech. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008; 363: 923-45.
- Zatorre RJ. Pitch perception of complex tones and human temporal-lobe function. *J Acoust Soc Am* 1988; 84: 566–572.
- Zatorre RJ, Belin P. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 2001;11: 946-53.
- Zhou Y, Wang X. Cortical Processing of Dynamic Sound Envelope Transitions. *J Neurosci* 2010; 30: 16741-16754.



## Seznam příložených publikací

ke kapitole 2:

1. Rybalko N, Šuta D, Nwabueze-Ogbo F, Syka J. Effect of auditory cortex lesions on the discrimination of frequency-modulated tones in rats. *Eur J Neurosci.* 2006; 23(6): 1614-22. IF = 3,709/2006
2. Rybalko N, Šuta D, Popelář J, Syka J. Inactivation of the left auditory cortex impairs temporal discrimination in the rat. *Behav Brain Res.* 2010; 209(1): 123-30. IF = 3,393/2010

ke kapitole 3:

3. Šuta D, Kvašňák E, Popelář J, Syka J. Representation of species-specific vocalizations in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Neurophysiol.* 2003; 90(6): 3794-808. IF = 3,876/2003
4. Šuta D, Popelář J, Kvašňák E, Syka J. Representation of species-specific vocalizations in the medial geniculate body of the guinea pig. *Exp Brain Res.* 2007; 183(3): 377-88. IF = 2,027/2007
5. Šuta D, Popelář J, Burianová J, Syka J. Cortical representation of species-specific vocalizations in guinea pig. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e65432. IF = 3,534/2013

ke kapitole 4:

6. Šuta D, Rybalko N, Pelánová J, Popelář J, Syka J. Age-related changes in auditory temporal processing in the rat. *Exp Gerontol.* 2011; 46(9): 739-46. IF = 3,741/2011
7. Jilek M, Šuta D, Syka J. Reference hearing thresholds in an extended frequency range as a function of age. *J Acoust Soc Am.* 2014; 136(4): 1821-30. IF = 1,555/2013