АКУСТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ, 2014, том 60, № 5, с. 555–566

АКУСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ. БИОМЕДИЦИНСКАЯ АКУСТИКА

УДК 512.85

КОРРЕЛЯЦИЯ ОТВЕТОВ НЕЙРОНОВ КОХЛЕАРНОГО ЯДРА ЛЯГУШКИ С НИЗКОЧАСТОТНОЙ ШУМОВОЙ АМПЛИТУДНОЙ МОДУЛЯЦИЕЙ ТОНАЛЬНОГО СИГНАЛА

© 2014 г. Н. Г. Бибиков

ОАО "Акустический институт им. акад. Н.Н. Андреева"

117036 Москва, ул. Шверника 4

Тел.: (499) 723-63-11; Факс (495) 126-84-11

E-mail: nbibikov1@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.11.2012 г.

Исследованы ответы одиночных нейронов кохлеарного ядра травяной лягушки на длительные тональные сигналы, модулированные по амплитуде повторяющимися отрезками низкочастотного шума. Несущая частота всегда соответствовала характеристической частоте исследуемой клетки (диапазон: 0.2–2 кГц), модулирующим сигналом служил шум в диапазонах 0–15 Гц, 0–50 Гц или 0–150 Гц. Получены функции корреляции между циклической гистограммой, отражающей изменение вероятности генерации нейроном импульсного разряда на протяжении периода модуляции, и формой огибающей сигнала на том же периоде. Вид полученных корреляционных функций обычно качественно не менялся при изменении уровня несущей или глубины модуляции, однако мог существенно зависеть от частотного состава модулирующей функции. В большинстве случаев сопоставление циклической гистограммы реакции только с текущим значением амплитуды не позволяет адекватно выявить те временные особенности сигнала, которые определяют реакцию нейрона. Ответ определяется и другими особенностями звука, и прежде всего, скоростью изменения амплитуды. Исследованные нейроны различались между собой как по предпочтению к определенному диапазону модулирующих частот, так и по тем особенностям огибающей, которые вызывали ответ клетки.

Ключевые слова: корреляция, кодирование огибающей, нейроны, слуховая система, преобразование акустической информации.

DOI: 10.7868/S0320791914050025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все более твердым становится мнение, что основная функция нейронных структур слухового анализатора состоит в выделении временных изменений параметров звукового сигнала. Заметим, что именно эта точка зрения доминировала в подходе, развиваемом во второй половине прошлого столетия отечественной школой физиологов, руководимой Г.В. Гершуни [1, 2]. Однако до сих пор остается неясным, какие именно временные особенности сигнала ведут к возбуждению той или иной клетки слухового анализатора. Ясно только, что простая линейная связь амплитуды сигнала с вероятностью реакции нейрона реализуется весьма редко. Даже при исследовании начального участка реакции нейронов на тональные отрезки такая связь уже давно подвергается критике [3]. Можно допустить, что основная функция нейронных сетей слухового анализатора состоит в выделении определенных характерных изменений амплитуды в определенных частотных полосах. Это положение высказывалось уже в ранних работах [4] и находит свое подтверждение в современной литературе [5].

Дополнительные сложности в исследовании кодирования звука нейронами слухового пути определяются и тем фактом, что соответствующие механизмы могут принципиально изменяться в процессе адаптации. В наших предшествующих работах было показано, что свойства нейронов слухового анализатора могут радикально меняться при переходе системы от неадаптированного режима к адаптированному. Эти изменения проявлялись в резком подавлении ответа на сигналы постоянной амплитуды при многократном повышении чувствительности к малым косинусоидальным [6–8] и шумовым [9] изменениям амплитуды, в том числе даже и к ее декрементам [10].

Усиление реакции на слабые изменения сигнала в процессе адаптации является, по-видимому, универсальным механизмом слухового анализа, поскольку он был описан как у амфибий [6–8], так и у млекопитающих [11–13]. Наблюдается он

даже в реакции волокон слухового нерва на электрическую стимуляцию улитки [14].

Процессы адаптации, ведущие к подчеркиванию временных изменений сигнала, характеризуются весьма различными постоянными времени – от десятков миллисекунд (кратковременная адаптация) до многих минут и часов (долговременная адаптация, обучение). Снижение порогов обнаружения модуляции в адаптированном режиме отмечалось и в психоакустических экспериментах [15].

При анализе механизмов нейронного кодирования огибающей в адаптированном режиме в качестве стимулов нередко применялись тоны оптимальной частоты, синусоидально модулированные по амплитуде [16–20]. Целью таких работ обычно было получение частотной характеристики нейрона по огибающей. Многие авторы предполагали наличие в высших отделах слуховой системы набора нейронов, действующих как узкополосные фильтры огибающей, однако фактически узкополосных фильтров не было обнаружено ни у одного из исследованных объектов [19–21].

В последнее время изучение временных характеристик слуховых нейронов в адаптированном режиме осуществляется чаще всего так называемым методом обратной триггерной корреляции [22]. При такой методике выявление особенностей сигнала, ведущих к появлению ответа клетки, производится путем синхронного суммирования участка шумового входного сигнала, непосредственно предшествующего появлению спайка. Математически это соответствует корреляции единичного импульса со случайным процессом, реализациями которого являются участки сигнала, предшествующие возникновению импульса. Указанный методический прием был использован для изучения механизмов кодирования как непосредственно шумовых сигналов, так и шумовой огибающей тональных сигналов [23–26]. Если в качестве несущей использовали широкополосный шум, то изучалась корреляция ответа с огибающей сигнала в отдельных частотных полосах [27–31].

Нами был предложен несколько иной метод сопоставления динамики реакции нейрона с формой огибающей длительного тонального сигнала. В адаптированном режиме в качестве стимула использовались тоны, модулированные не непрерывным случайным шумом, а повторяющимися фиксированными отрезками шума. При этом распределение вероятности генерации спайка на длине этого отрезка сопоставлялось с известной экспериментатору динамикой изменения амплитуды сигнала на том же периоде. Такой подход был применен нами для нейронов слухового центра среднего мозга озерной лягушки [32].

Заметим, что, несмотря на методические различия, все рассмотренные подходы позволяли анализировать взаимосвязь вероятности генерации нейроном импульсного разряда исключительно с амплитудой сигнала. Между тем, как уже отмечалось ранее, ответ клетки зависит не только от этого параметра. Существует множество дополнительных факторов, влияющих на реакцию. Динамика входного сигнала, поступающего на нейрон, уже сама может существенно отличаться от огибающей звука. Кроме того, каждый исследуемый нейрон, несомненно, вносит ряд нелинейных преобразований, определяемых аккомодацией, эффектами прямой и обратной маскировки и, наконец, пороговым устройством [33].

Высказанные соображения определяют необходимость дальнейшего изучения механизмов кодирования временного течения огибающей в нейронной сети слухового анализатора. Целью данной работы являлось сопоставление временной динамики реакции слуховых нейронов с шумовыми низкочастотными изменениями амплитуды тонального сигнала. Работа велась на нейронах второго порядка, расположенных в дорсальном (кохлеарном) ядре продолговатого мозга амфибий. При этом нас интересовала не только связь ответа с предшествующей ему амплитудой сигнала, но и его связь с динамикой амплитуды – прежде всего, со скоростью ее изменения. Для модуляции использовались шумовые сигналы с различным спектральным составом: от весьма низкочастотного (0–15 Гц) до сравнительно высокочастотного (0–150 Гц).

Некоторые предварительные результаты исследований, использующих тот же подход применительно к нейронам среднего мозга, приведены в работах [36, 37].

МЕТОДИКА

Подготовка животного и регистрация нейронной активности

Методика внеклеточной регистрации импульсной активности у нейронов дорсального ядра продолговатого мозга лягушек была в достаточной мере стандартной и подробно описана в предыдущих публикациях [6–10]. Экспериментальная работа велась на протяжении осенне-зимних периодов 2006–2010 гг. с травяными лягушками (*Rana t. temporaria*), сохраняемыми в холодильнике при температуре +2°С. Животному, находящемуся в состоянии холодового наркоза [38, 39], проводили перфорацию черепа для введения микроэлектрода. После фармакологического обездвижения (аллоферин) животное помещали в звукоизолированную камеру. Стеклянный микроэлектрод с диаметром кончика 2–3 мкм перемещался в дорсовентральном направлении каудально от мозжечка на стороне, ипсилатеральной барабанной перепонке объекта, на которую подавался акустический стимул от динамического телефона через звукопровод. Со-

блюдались этические правила обращения с животными, указанные в [40].

Вход микроэлектрода в дорсальное ядро легко отмечался по резкому возрастанию мультиклеточной импульсной активности, вызванной пробным стимулом – широкополосным сигналом длительностью 200 мс, предъявляемым раз в секунду. Смещение микроэлектрода в ядре осуществлялось с шагом в 4 мкм. Когда на фоне мультиклеточной активности возникали стандартные импульсы большой амплитуды, движение электрода останавливали. Импульсы регистрируемой клетки обычно превышали шумовой фон более чем в пять раз. На начальном этапе исследования, предъявляя тональные отрезки разного уровня и частоты, определяли характеристическую частоту и порог регистрируемой клетки.

После преобразования спайков в стандартную аналоговую (триггер Шмидта), а затем и цифровую (АЦП) форму, они вносились в компьютер. В процессе эксперимента фиксировались моменты возникновения всех импульсов нейрона, а также синхроимпульсов, соответствующих началу каждого отрезка амплитудной модуляции.

Характеристики сигнала

Сигналом служил тон, модулированный по амплитуде повторяющимися отрезками шума. Он формировался аналоговыми устройствами – генератором шумов фиксированной формы Г-5-54 и генератором синусоидальных колебаний Г-3-110, имеющим вход для осуществления амплитудной модуляции. Глубина модуляции, определявшаяся значением сигнала на выходе генератора шума при фиксированном уровне немодулированного синусоидального сигнала, предварительно калибровалась. Для простоты будем выражать интенсивность сигнала в децибелах относительно превышения его уровня без модуляции над порогом реакции нейрона на отрезки также немодулированного тона, хотя известно, что среднее значение уровня несколько растет с глубиной модуляции, а мгновенный уровень в течение каждого периода, естественно, меняется в соответствии с формой модулирующей функции. Глубину модуляции мы выражали в процентном отношении среднеквадратичного значения шумового сигнала к среднему значению амплитуды несущей. В связи с этим при указанной глубине модуляции 30% в определенных точках периода отклонения в каждую из сторон могли составлять 70–90% (до трех величин среднеквадратичного уклонения). Если измерять эти отклонения в логарифмическом масштабе, то в точках минимума уровень мог быть на 20 дБ меньше, чем в точке максимума.

Задачей настоящей работы являлось изучение взаимной корреляции двух функций: фиксированной формы одного периода модулирующего шумового сигнала и распределения вероятности появления нейронного ответа (спайка) на протяжении этого периода. Получаемую экспериментальную выборку указанного распределения будем называть циклической гистограммой, отличая ее от фазовой гистограммы, которая используется при исследовании синусоидальной модуляции. Всего было использовано три частотных диапазона модулирующих шумов (0–15 Гц; 0–50 Гц и 0–150 Гц) и в каждом из частотных диапазонов использовано по три сигнала, различающихся по своей длительности и по своей форме. Поскольку начальное и конечное значения модулирующих функций были согласованы, переходные эффекты отсутствовали. В качестве несущей всегда использовалась оптимальная частота исследуемого нейрона (обычно в диапазоне от 0.3 до 2.0 кГц). Наивысшая частота модулирующей функции была ниже несущей частоты по крайней мере в четыре раза.

Акустический сигнал поступал на барабанную перепонку, ипсилатеральную исследуемой области мозга, через звукопровод от динамического телефона и измерялся калиброванным телефоном с насадкой.

Обработка результатов

Как уже указывалось, во время действия звука фиксировались моменты возникновения всех спайков, а также синхроимпульсов, генерируемых в фиксированной точке каждого модулирующего отрезка. Параллельно каждые последующие две секунды контролировалась относительная устойчивость частоты импульсации. Регистрацию активности, вызванной тоном, модулированным повторяющимися шумовыми отрезками, начинали только тогда, когда средняя частота разрядов клетки стабилизировалась. Уже после эксперимента получали циклическую гистограмму, воспроизводящую зависимость вероятности генерации спайка нейроном от времени на протяжении одного периода модулирующей шумовой функции. Вычисляли корреляцию полученной циклической гистограммы с периодом использованного модулирующего сигнала, причем использовали циклический сдвиг, что позволяло избежать падения функции корреляции вследствие появления нулевых значений. Полученные корреляционные функции представляли в относительном масштабе, который был, однако, неизменен при изменении параметров сигнала. Сравнение численных оценок параметров реакции осуществлялось стандартными статистическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отличие от нейронов полукружного торуса, клетки кохлеарного ядра амфибий сравнительно однородны по характеристикам своего ответа на тональные отрезки, демонстрируя в большинстве случаев тоническую реакцию, продолжающуюся все время воздействия тонального отрезка длительностью в несколько сотен миллисекунд. После периода адаптации к действию непрерывного амплитудно-модулированного сигнала с достаточной глубиной модуляции импульсация большинства этих клеток остается стабильной.

В кохлеарном ядре имеется также популяция клеток фазического типа, которые в ответ на начало предъявления тональных отрезков реагируют только одним или несколькими спайками. Многие клетки этого типа не реагировали в течение длительного действия тонов даже с большой глубиной модуляции. Поэтому в анализ были включены только три фазических нейрона, стабильно отвечавших на длительный амплитудно-модулированный сигнал.

В целом, реакции на длительные тоны, модулированные повторяющими отрезками шума, в условиях полной адаптации были изучены у 32 клеток дорсального ядра. Как уже указывалось, исследовались только те клетки, которые стабильно отвечали на используемый сигнал после нескольких десятков секунд его предъявления, не проявляя выраженного тренда частоты импульсации.

На рис. 1а приведены циклические гистограммы типичного тонического нейрона кохлеарного ядра травяной лягушки, полученные при действии тона характеристической частоты, модулированного отрезками шума в полосе частот 0–50 Гц. Сигнал состоял из 48 идентичных отрезков модулирующей функции длительностью по 1024 мс. Среднее значение уровня сигнала на 20 дБ превышало порог реакции клетки, среднеквадратичное значение глубины модуляции составляло 20%. Серой линией показана форма огибающей. Видно, что ответы клетки возникают почти исключительно непосредственно после моментов максимумов амплитуды, причем в первом приближении величина пика примерно пропорциональна значению максимума. На вкладке к этому рисунку приведены функции корреляции сигнала и циклической гистограммы. Эти функции приведены для трех разных уровней несущей частоты. Все функции отражают факт тесной связи между изменениями сигнала и реакции. На рис. 1б результаты, полученные для того же нейрона при тех же частотных параметрах модулирующего шума и при той же глубине модуляции, приведены после изменения длительности и формы каждого отрезка модуляции. В данном случае сигнал включал 192 отрезка длительностью по 256 мс с модулирующей функцией, показанной серой линией. Изменение формы и длительности модулирующих отрезков не сильно влияет на основные параметры полученной корреляционной функции. При уровне 5 дБ над порогом величина задержки максимума корреляционной функции составила 4.5 мс, а при 30 дБ она едва достигала 3 мс.

Изменение глубины модуляции даже при постоянном уровне несущей ведет к более радикальным изменениям характеристик реакции. На рис. 2 приведены примеры, иллюстрирующие свойства реакции еще двух нейронов кохлеарного ядра. Один нейрон (рис. 2а) по своим характеристикам был довольно близок к клетке, иллюстрированной на рис. 1, отличаясь, однако, необычно большим латентным периодом. Изменение глубины модуляции от 10 до 30% ведет к весьма заметному уменьшению групповой задержки (от 24 до 17 мс). Нейрон, иллюстрированный на рис. 2б, при действии коротких тональных отрезков отвечал почти исключительно на начало отрезка. Однако на сигналы, исследуемые в настоящей работе, реакция присутствовала во все время стимуляции. Большинство импульсов возникало на коротком участке циклической гистограммы, в районе выраженного максимума амплитуды, следующего непосредственно вслед за столь же выраженным минимумом примерно через 30 мс после условного начала модулирующего отрезка. Повышение значения глубины модуляции вызывало существенный рост частоты импульсации (1.13 имп/с при глубине модуляции 10%, 2.13 имп/с при глубине модуляции 20% и 9.73 имп/с при глубине модуляции 30%). При наибольшей глубине модуляции возрастает значение основного максимума и возникают ответы на другие максимумы огибающей. При этом ответы, вызванные основными максимумами сигнала, состоят из двух–трех четко выраженных пиков, разделенных небольшими интервалами, видимо, соответствующими жесткой рефрактерности клетки (рис. 2б). Несмотря на столь радикальные сдвиги в частоте импульсации и в характере циклических гистограмм, форма корреляционных функций качественно остается неизменной. Величина групповой задержки зависит от глубины модуляции, уменьшаясь от 4.5 до 2.5 мс при изменении глубины модуляции от 10 до 30%. После нормировки корреляционных функций в соответствии со средней частотой импульсации они почти полностью совпадают (не показано).

Представленный материал относился к реакциям на сигналы, модулированные шумом в полосе 0–50 Гц. Изменение спектрального состава модулирующей функции, как правило, ведет к радикальному изменению характеристик реакции. На рис. 3 соответствующие данные приведены для клетки, параметры которой при действии сигнала с огибающей в полосе 0–50 Гц были иллюстрированы на рис. 1. При более высокоча-

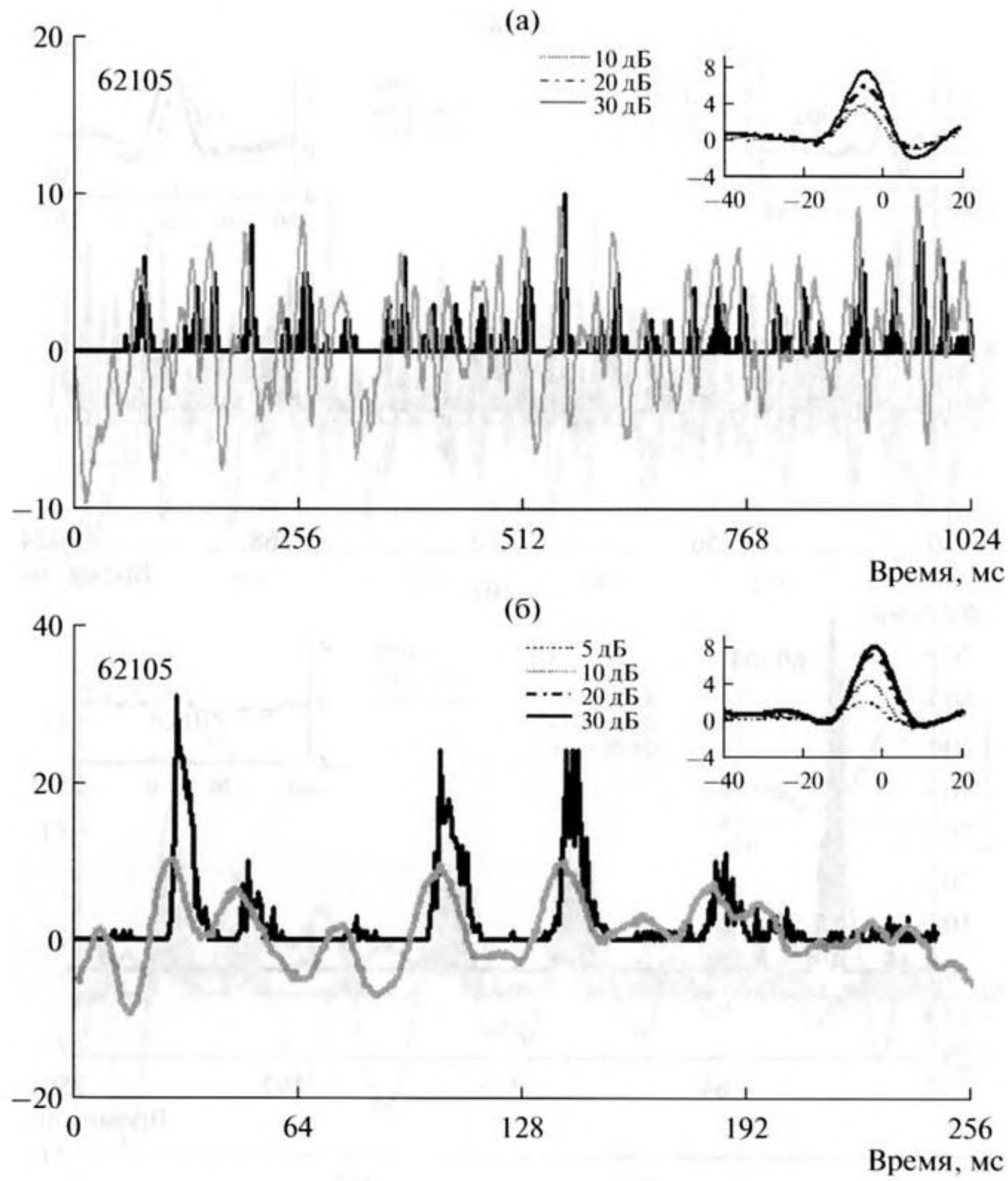

Рис. 1. Реакция нейрона дорсального ядра на тон характеристической частоты, модулированный на 30% шумом в полосе частот 0–50 Гц. (а) Длительность отрезка 1024 мс, (б) длительность отрезка 256 мс. На основных рисунках – форма огибающей (серая кривая в произвольном масштабе) и фазовая гистограмма реакции на сигнал уровнем 20 дБ над порогом (черная кривая). На оси абсцисс – время, отсчитываемое от начала периода в миллисекундах, на оси ординат – число импульсов в канале фазовой гистограммы. На вставках – корреляционные функции огибающей сигнала и реакции. На оси абсцисс – задержка циклической гистограммы относительно модулирующей функции в миллисекундах, на оси ординат – значения корреляционной функции в относительных единицах. Разные кривые соответствуют разным уровням несущей над порогом нейрона, как это указано слева от вставок.

стотной модуляции (0–150 Гц, рис. 3а) ответ продолжает воспроизводить положительную полуволну модулирующей функции. Однако ширина пика корреляционной функции резко сужается, при том что групповая задержка реакции возрастает до 6.5 мс. Так же, как и при частотном диапазоне 0–50 Гц (рис. 1), групповая задержка слабо зависит от уровня. В то же время зависимость средней частоты импульсации от этого параметра резко меняется. Если при модулирующих частотах в диапазоне 0–50 Гц увеличение уровня с 10 до 30 дБ над порогом приводило к возрастанию ответа в 1.5–2.5 раза, то при высокочастотной модуляции такое же возрастание уровня вызывает почти восьмикратное усиление ответа.

На рис. 3б приведен ответ этой же клетки на сигнал, модулированный самой низкочастотной из исследуемых функций (0–15 Гц). Характер ответа вновь резко меняется. Воспроизведение положительной полуволны модуляции кажется почти идеальным, но приведенные на вкладке корреляционные функции вызывают некоторые вопросы. Групповая задержка реакции, оцененная из этих корреляционных функций, так же, как и в большинстве других примеров, почти не зависит от уровня, однако ее значения оказываются близкими к нулю или даже отрицательными. Исходя из элементарного закона причинности и зная значение латентного периода реакции клетки на тональный отрезок, составляющее около 8 мс (не

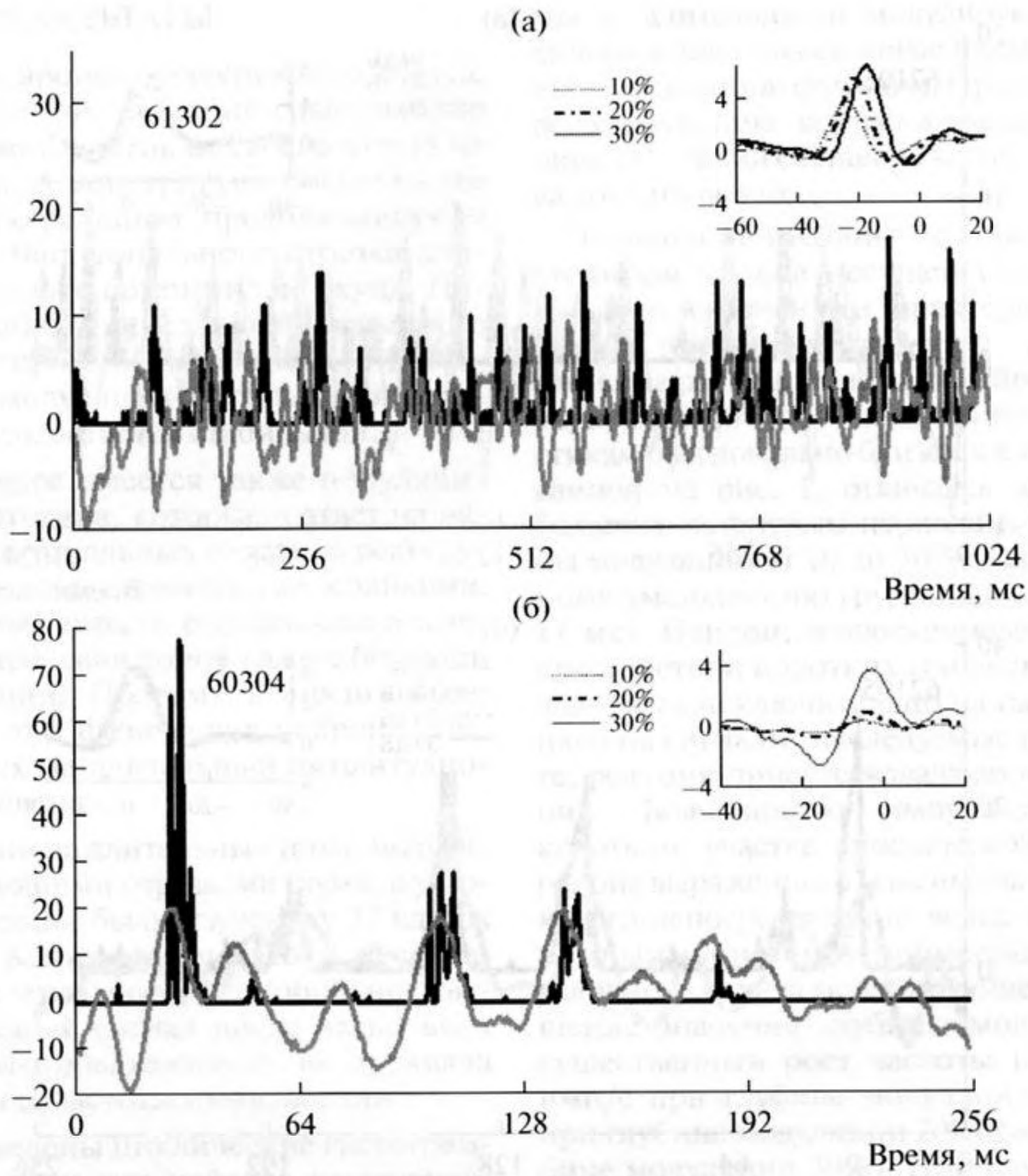

Рис. 2. Характеристики реакции двух нейронов дорсального ядра на тон характеристической частоты, с уровнем несущей 30 дБ над порогом шумом в полосе частот 0–50 Гц. (а) Нейрон 61302, длительность отрезка 1024 мс, (б) нейрон 60304, длительность отрезка 256 мс. На основных рисунках – форма огибающей (серая кривая) и фазовая гистограмма реакции на сигнал с глубиной модуляции 30% (черная кривая). На вставках – корреляционные функции огибающей сигнала и циклической гистограммы реакции. Разные кривые соответствуют разным среднеквадратичным значениям глубины модуляции, как это указано слева от вставок. Обозначения как на рис. 1.

показано), приходится заключить, что реакцию нейрона в адаптированном режиме трудно рассматривать как простое воспроизведение положительной полуволны модулирующей функции. Скорее, это ответ на те изменения сигнала, которые предшествовали максимумам огибающей.

Подобная зависимость корреляционных функций от частотных параметров модулирующего шума наблюдалась в значительной группе исследованных клеток. На рис. 4 приведен пример другого тонического нейрона. При использовании низкочастотного модулирующего шума исследуемая корреляционная функция характеризуется широким пиком с максимумом вблизи нулевой задержки. В диапазоне модулирующих частот 0–50 Гц ширина пика сужается, а максимум сдвигается в сторону задержки ответа относительно сигнала. В этих случаях на значение нулевой задержки приходится склон пика корреляционной функции (рис. 4б, см. также рис. 1 и 2б). При наиболее высокой частоте модуляции ширина минимальна, а его задержка резко возрастает (рис. 4в).

Следует заметить, что иллюстрированные примеры зависимости корреляционных функций от спектра модулирующих частот не охватывают всего разнообразия реакций нейронов на низкочастотную модуляцию. На рис. 5 приведены корреляционные функции, полученные при разных спектрах модуляции еще для четырех клеток. Поскольку нас интересовали временные особенности реакции, функции нормированы по отношению к основному максимуму. Один из нейронов демонстрировал весьма значительную задержку реакции даже при модуляции в диапазоне 0–15 Гц. При расширении

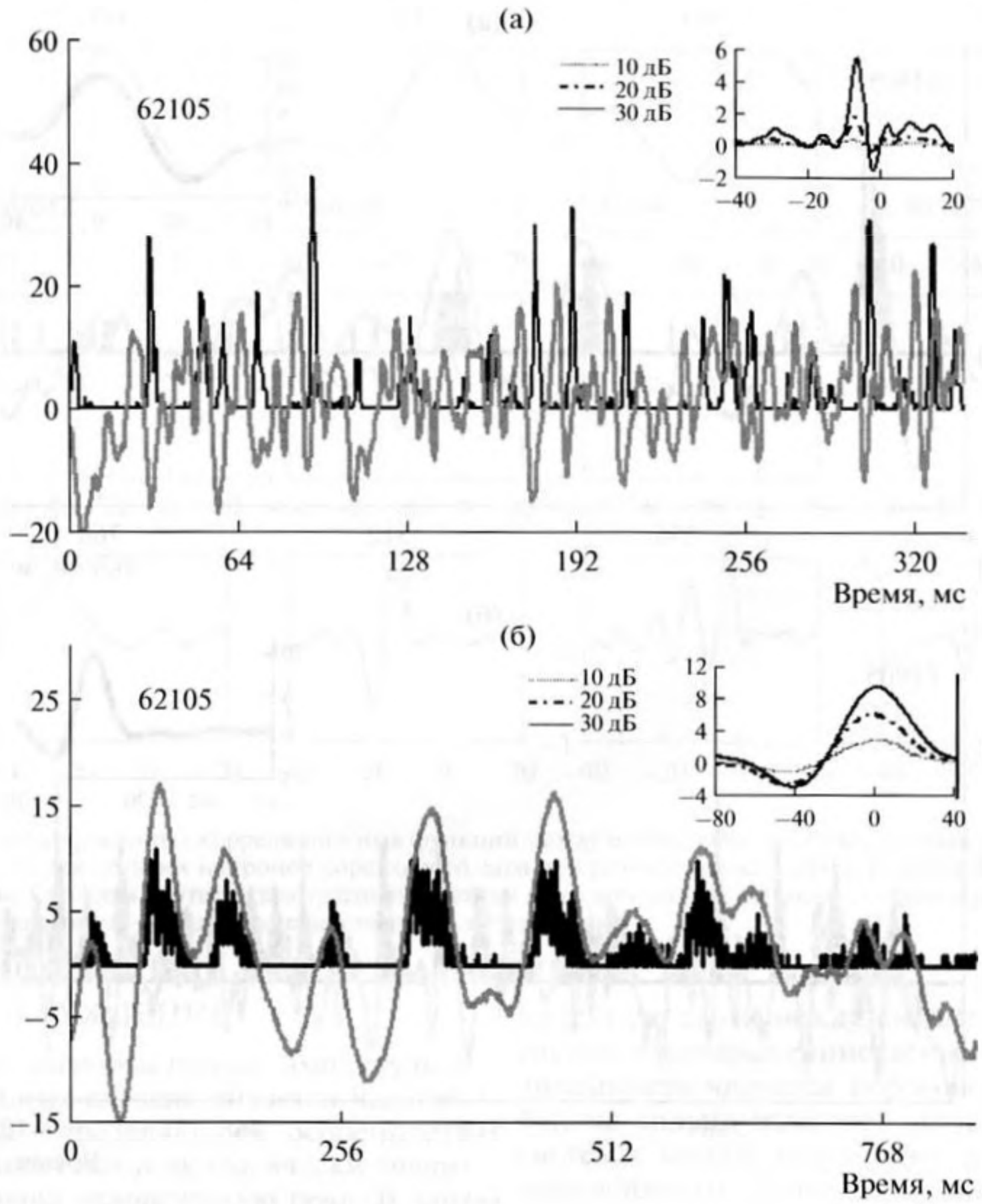

Рис. 3. Характеристики реакции нейрона 62105 на тон характеристической частоты, модулированный на 30% шумом. (а) Длительность отрезка 442 мс, полоса модулирующих частот 0–150 Гц, (б) длительность отрезка 855 мс, полоса модулирующих частот 0–15 Гц. На основных рисунках – форма огибающей (серая кривая) и фазовая гистограмма реакции на сигнал уровнем 30 дБ над порогом (черная кривая). На вставках – корреляционные функции огибающей сигнала и циклической гистограммы реакции. Разные кривые соответствуют разным уровням несущей, как это указано слева от вставок. Обозначения как на рис. 1.

полосы модулирующих частот групповая задержка меняется несущественно, причем ширина основного пика функции корреляции остается значительной даже при наиболее широком спектре модуляции (рис. 5а).

Для другой клетки (рис. 5б) было характерно наличие выраженного отрицательного пика корреляционной функции, предшествующего основному положительному пику. В данном случае выраженность этого пика растет с увеличением диапазона модулирующих частот. У третьей из иллюстрированных клеток (рис. 5в) отрицательное отклонение корреляционной функции также присутствует, но оказывается ярко выраженным только в случае низкочастотной модуляции. При использовании наиболее широкополосной модуляции обнаруживается осцилляторный характер корреляционной функции. Наконец, последняя из приведенных клеток (рис. 5г) относится к наиболее характерному типу, подробно описанному выше. В этом случае обращает на себя внимание, что при полосе модулирующих частот 0–15 Гц максимум корреляционной функции наблюдается даже на 2 мс ранее максимума амплитуды акустического сигнала. Таким образом, величина групповой задержки, определенная стандартным методом как временная разность максимумов реакции и сигнала, оказывается отрицательной.

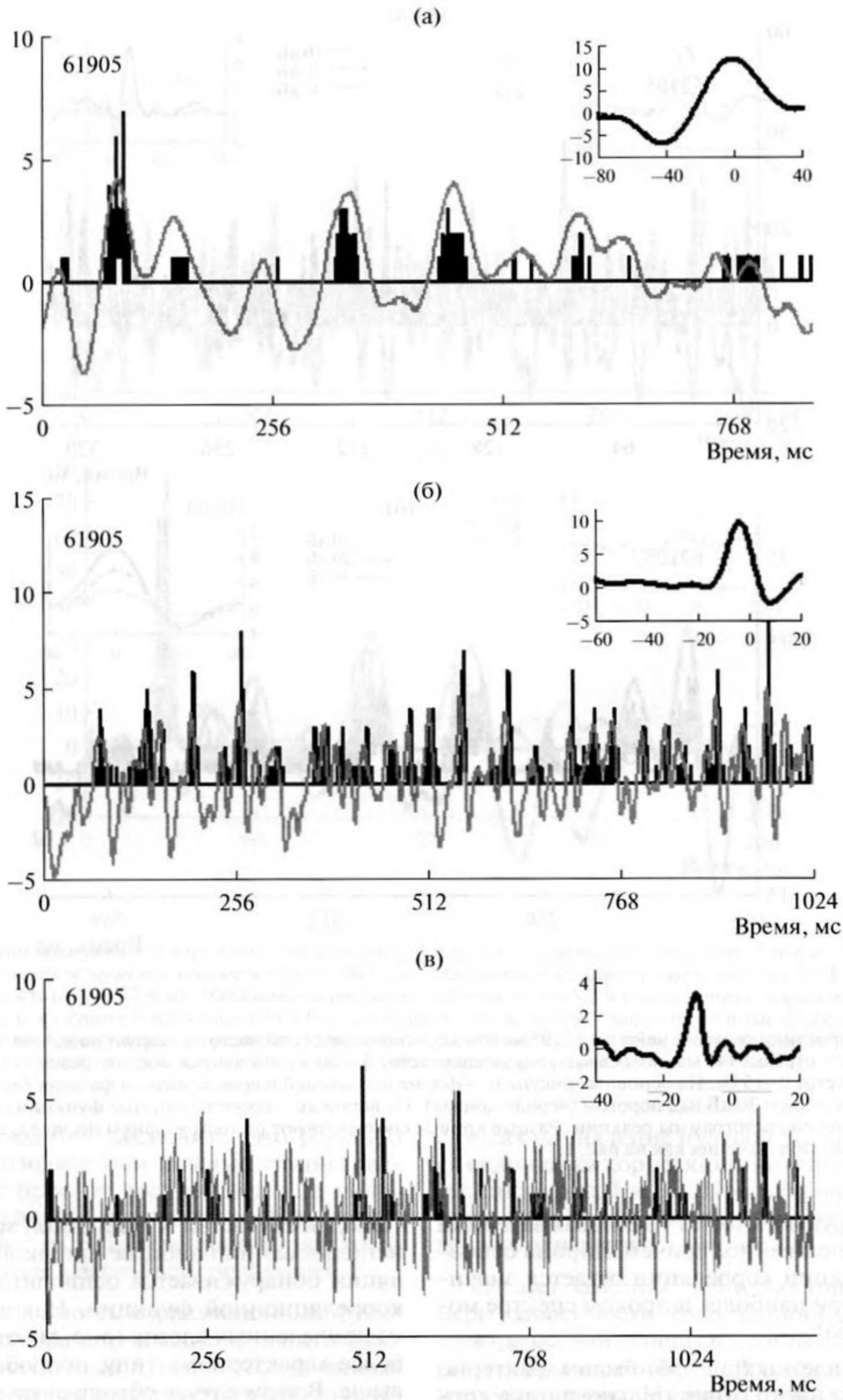

Рис. 4. Характеристики реакции нейрона 61905 на тон характеристической частоты, модулированный на 30% шумом. (а) Длительность отрезка 855 мс, полоса модулирующих частот 0–15 Гц, (б) длительность отрезка 1024 мс, полоса модулирующих частот 0–50 Гц, (в) длительность отрезка 1370 мс, полоса модулирующих частот 0–150 Гц. На основных рисунках – форма огибающей (серая кривая) и фазовая гистограмма реакции на сигнал уровнем 30 дБ над порогом (черная кривая). На вставках – корреляционные функции огибающей сигнала и циклической гистограммы реакции. Обозначения как на рис. 1.

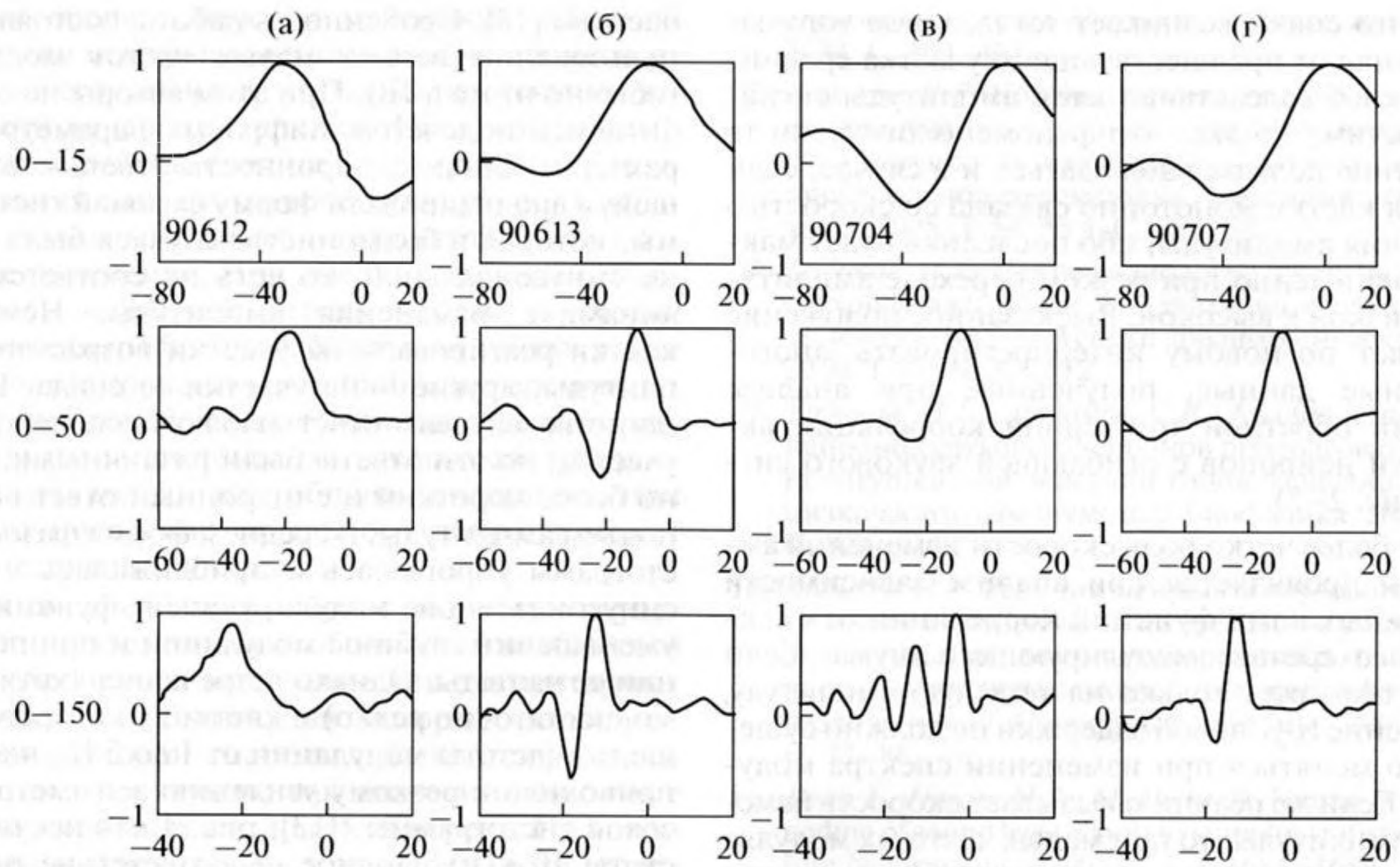

Рис. 5. Примеры нормированных корреляционных функций между огибающей звукового сигнала и циклической гистограммой реакции для четырех нейронов дорсального ядра при разных полосах шума. Полосы модулирующих частот указаны слева. Столбцы соответствуют разным клеткам кохлеарного ядра. Номера нейронов указаны в ряду, соответствующем диапазону 0–15 Гц. Обозначения как на вставке к рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что низкочастотная амплитудная модуляция во многих случаях является важнейшим параметром, определяющим особенности самых распространенных и экологически значимых звуков, включая человеческую речь. В данной работе изучалось, каким образом нейроны воспроизводят огибающую звукового сигнала. При этом фактически использовался подход, весьма близкий к общепринятому методу обратной триггерной корреляции. Однако мы придавали особое значение именно низким частотам модуляции, а главное – сопоставляли те корреляционные функции, которые были получены у одного и того же нейрона, но при разных параметрах сигнала. При этом выяснилось, что реакции клеток при разном спектральном составе модулирующей функции могут быть принципиально различны. Несмотря на сравнительно небольшой объем выборки, полученный материал ясно свидетельствует о том, что широко распространенные методы, использующие корреляцию ответа с текущей амплитудой сигнала, не всегда позволяют адекватно описать динамику воспроизведения низкочастотной модуляции.

Это может определяться несколькими причинами. Во-первых, нейронные системы являются существенно нелинейными. Тот факт, что обратная триггерная корреляция адекватно отражает линейную связь между сигналом и ответом для систем, в которых единственным источником нелинейности является пороговое устройство [22, 44], не сильно изменяет ситуацию. Нейронные системы имеют множество других источников нелинейности. Кроме того, допущение о прямой связи ответа с текущей амплитудой сигнала никак нельзя считать достаточно обоснованным. Результаты настоящей работы прямо показывают, что реакция клетки может определяться не только (а возможно, и не столько) предшествующей амплитудой сигнала, сколько скоростью ее изменения. Последняя возможность представляется не просто гипотезой, но имеет многочисленные прямые свидетельства. К таковым следует отнести наши данные по реакции нейронов амфибий на локальные декременты стимула. В адаптированном режиме временное косинусоидальное уменьшение амплитуды вызывает вполне четкую возбудительную реакцию [10]. В рамках этого подхода можно использовать и многочисленные данные, полученные при использовании методики обратной триггерной корреляции. В значительном большинстве случаев такие функции после начального максимума имеют задержанный (то есть возникающий в сигнале ранее) минимум, подобный тем, которые иллюстрированы на рисунках. Обычно это явление интерпретируют как проявление задержанного торможения, предпо-

лагая, что спайк возникает тогда, когда тормозной сигнал от предшествующего участка сравнительно слаб вследствие малой амплитуды сигнала. Заметим, однако, что феноменологически та же картина должна наблюдаться и в случае, если реакция клетки монотонно связана со скоростью изменения амплитуды, ибо последняя будет максимальна именно при резком переходе амплитуды от низкой к высокой. Высказанное положение позволяет по-новому интерпретировать многочисленные данные, полученные при анализе функций обратной триггерной корреляции активности нейронов с огибающей звукового сигнала (рис. 2–5).

Еще более четко роль скорости изменения амплитуды проявляется при анализе зависимости полученных нами функций корреляции от спектрального состава модулирующего шума. Если клетка реагирует только на текущую амплитуду, то значение групповой задержки не должно существенно меняться при изменении спектра модуляции. Если же реакцию вызывает скорость изменения амплитуды, то при малых частотах модуляции, когда момент максимальной скорости наступает значительно раньше максимума амплитуды, кажущаяся групповая задержка может быть крайне малой или даже приобретать отрицательное значение. Именно такая ситуация и наблюдалась в большинстве исследованных нами клеток. Таким образом, мы приходим к выводу, что клетки слуховой системы могут реагировать как на мгновенное значение амплитуды сигнала, так и на текущее значение скорости ее изменения. Как следует из наших данных, уже на сравнительно периферическом уровне слуховой системы амфибий (кохлеарное ядро) часть клеток слуховой системы предпочитает первую из этих стратегий, а часть – вторую. Конечно, возможны и промежуточные варианты, когда клетка реагирует оптимально при определенном сочетании амплитуды и скорости ее изменения. Кроме того, возможна и перемена стратегии при изменении спектра модуляции (рис. 3б, 4, 5). Именно эти особенности и позволяют нейронным сетям слухового анализатора выявлять весьма тонкие различия во временном течении сигнала, которые нередко являются определяющими в классификации сложных звуков.

В последние годы ряд авторов начал более подробное изучение механизмов временного кодировании именно сигналов с малыми частотами модуляции. При этом наиболее прямой, хотя и весьма затратный по времени метод, состоит в возвращении к исследованию сигналов с синусоидальной модуляцией амплитуды. Так, в одной из работ подробно анализировалась реакция нейронов слуховой коры бодрствующей обезьяны на синусоидально модулированные по амплитуде тональные сигналы характеристической частоты [13]. Особенность работы состояла в использовании весьма малых частот модуляции (обычно ниже 5 Гц). При этом авторы не ограничивались подсчетом цифровых параметров, характеризующих синхронность ответа с огибающей, а анализировали форму фазовой гистограммы, которая в большинстве случаев была далеко не синусоидальной, то есть не соответствовала динамике изменения амплитуды. Некоторые клетки реагировали на участки возрастания амплитуды, другие – на участки ее спада. В большинстве случаях ответ наблюдался на оба эти участка, но эти ответы были различными. Обычно более короткий и синхронный ответ вызывал подъем амплитуды. В среднем форма фазовых гистограмм упрощалась и приближалась к форме синусоидальной модулирующей функции при уменьшении глубины модуляции и при повышении ее частоты. Однако встречались (хотя, видимо, достаточно редко) и клетки, у которых повышение частоты модуляции от 1 до 5 Гц, наоборот, приводило к резкому усилению асимметрии фазовой гистограммы ([13], рис. 4 для несущей частоты 10 кГц). Полное несоответствие постстимульной гистограммы реакции на низкочастотную синусоидальную амплитудную модуляцию с формой модулирующей функции можно видеть и на рисунках, иллюстрирующих ответы нейронов первичной слуховой коры макак [45].

Интересный подход к проблеме был применен в работе, выполненной недавно на первичной слуховой коре бодрствующей обезьяны [46]. Авторы использовали довольно короткие (0.5 с) отрезки тонального сигнала характеристической частоты с фиксированной формой низкочастотной шумовой амплитудной модуляции. Затем они разбивали этот отрезок на фрагменты, соответствующие включению сигнала, участкам нарастания амплитуды, стационарным участкам, участкам уменьшения амплитуды и, наконец, участку, соответствующему выключению звука. Корреляция циклической гистограммы клетки осуществлялась как со всей огибающей сигнала, так и отдельно с каждым из указанных фрагментов. При этом выяснилось значительное разнообразие нейронов коры по тем особенностям сигнала, которые являлись оптимальными для их возбуждения. В частности, для некоторых клеток оптимальными оказались даже участки, соответствующие уменьшению амплитуды сигнала. Однако подавляющее число клеток предпочитало участки нарастания амплитуды.

Другое близкое к нам исследование недавно было выполнено на нейронах слухового центра переднего мозга зебровой амадины [47]. Для шумовой модуляции авторы использовали один фиксированный сигнал в полосе до 50 Гц. Степень влияния каждого из параметров на ответ нейронного элемента определялась, исходя из довольно

сложной оценки значения максимума взаимной корреляции между мгновенными значениями соответствующего параметра и изменением текущей вероятности генерации спайка. Предварительный вывод этой работы сводился к тому, что при низких уровнях сигнала главенствующую роль играют не только мгновенная амплитуда, но и скорость ее изменения. При высоких уровнях основную роль начинают играть первая и вторая производная огибающей. Учитывая многократно продемонстрированное разнообразие временных свойств нейронов, расположенных в высших отделах слуховой системы, этот вывод следует рассматривать только как общую тенденцию, при том, что поведение отдельного нейрона может быть совершенно иным.

Можно надеяться, что более подробное изучение именно временных особенностей огибающей может обеспечить выявление тех элементарных акустических событий, на которые реагируют нейроны слуховой системы при классификации таких сложных звуков, как коммуникационные сигналы животных и человеческая речь. При этом необходимо иметь в виду, что особенности, определяющие классификацию, вероятнее всего, являются не только видоспецифическими, но и существенно различаются у разных представителей одного и того же вида. Более того, современные данные явно заставляют предположить, что эти особенности формируются в результате индивидуального развития и могут видоизменяться под влиянием нового внешнего опыта.

Материалы, на которых основана публикация, получены при поддержке грантов РФФИ №№ 08-04-00660 и 12-04-01370. Написание работы поддерживалось грантом РФФИ № 12-04-01370. Программное обеспечение осуществлялось С.В. Низамовым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гершуни Г.В., Альтман Я.А., Вартанян И.А., Радионова Е.А., Попов А.В., Шмигидина Г.Н.* О функциональной классификации нейронов слухового отдела четверохолмия по временным характеристикам // Нейрофизиология. 1969. Т. 1. С. 137–146.
2. *Радионова Е.А.* Функциональная характеристика нейронов кохлеарных ядер и слуховая функция. Л.: Наука, 1971. 196 с.
3. *Heil P.* Auditory cortical onset responses revisited. I. First-spike timing // J. Neurophysiol. 1997. V. 7. P. 2616–2641.
4. *Swarbrick L., Whiteld I.C.* Auditory cortical units selectively responsive to stimulus 'shape' // J. Physiology. 1972. V. 224. P. 68P–69P.
5. *Eggermont J.J.* Context dependence of spectro-temporal receptive fields with implications for neural coding // Hearing Research. 2011. V. 271. P. 123–132.
6. *Бибиков Н.Г.* Выделение амплитудно-модулированных отрезков в непрерывном тоне нейронами слуховой системы лягушки // Акуст. журн. 1988. Т. 34. С. 400–401.
7. *Бибиков Н.Г.* Количественная оценка изменения синхронизации реакции нейронов кохлеарного ядра лягушки с огибающей звукового сигнала в процессе долговременной адаптации // Акуст. журн. 2008. Т. 54. № 4. С. 669–681.
8. *Бибиков Н.Г.* Нейрофизиологические механизмы слуховой адаптации. I. Адаптация в течение действия стимула // Успехи физиологических наук. 2010. Т. 41. № 3. С. 72–91.
9. *Бибиков Н.Г., Низамов С.В.* Анализ активности нейронов слуховых нейронов продолговатого мозга лягушки при действии тонов, модулированных низкочастотным шумом // Биофизика. 2009. Т. 54. С. 921–934.
10. *Бибиков Н.Г.* Реакция нейронов слухового центра среднего мозга лягушки на временное уменьшение амплитуды сигнала – некоторые нейрофизиологические корреляты слуховой иллюзии и фонемного различения // Сенсорные системы. 2007. Т. 21. С. 72–86.
11. *Dean I., Harper N.S., McAlpine D.* Neural population coding of sound level adapts to stimulus statistics // Nature Neuroscience. 2005. V. 8. P. 1684–1689.
12. *Wen B., Wang G.I., Dean I., Delgutte B.* Time course of dynamic range adaptation in the auditory nerve // J. Neurophysiol. 2012. V. 108. № 1. P. 69–82.
13. *Malone B.J., Scott B.H., Semple M.N.* Dynamic amplitude coding in the auditory cortex of awake rhesus macaques // J. Neurophysiol. 2007. V. 98. P. 1451–1474.
14. *Hu N., Miller C.A., Abbas P.I., Robinson B.K., Woo J.I.* Changes in auditory nerve responses across the duration of sinusoidally amplitude-modulated electric pulse–train stimuli // J. Assoc. Res. Otolaringol. 2010. V. 11. P. 641–656.
15. *Бибиков Н.Г. Макеева И.П.* Слуховые адаптации и пороги обнаружения амплитудной модуляции // Акуст. журн. 1989. Т. 35. № 6. С. 1004–1010.
16. *Møller A.R., Rees A.* Dynamic properties of the responses of single neurons in the inferior colliculus of the rat // Hearing Research. 1986. V. 24. № 3. P. 203–215.
17. *Møller A.R.* Responses of units in the cochlear nucleus to sinusoidally amplitude-modulated tones // Experimantal Neurology. 1974. V. 45. № 1. P. 105–117.
18. *Бибиков Н.Г., Городецкая О.Н.* Реакция нейронов слухового центра среднего мозга лягушки на действие амплитудно-модулированных тонов // Нейрофизиология. 1980. Т. 12. № 3. С. 264–270.
19. *Krishna B.S., Semple M.N.* Auditory temporal processing: responses to sinusoidally amplitude-modulated tones in the inferior colliculus // J. Neurophysiol. 2000. V. 84. P. 255–273.
20. *Malone B.J., Scott B.H., Semple M.N.* Temporal codes for amplitude contrast in auditory cortex // J. Neuroscience. 2010. V. 30. P. 767–784.
21. *Langner G.* Periodicity coding in the auditory system // Hearing Research. 1992. V. 60. P. 115–142.
22. *De Boer E., Kuyper P.* Triggered correlation // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1968. V. 15. P. 169–179.

23. *Rees A., Møller A.R.* Stimulus properties influencing the responses of inferior colliculus neurons to amplitude-modulated sounds // Hearing Research. 1987. V. 27. № 2. P. 129–143.

24. *Бибиков Н.Г.* Корреляционные методы анализа реакций одиночных нейронов слуховой системы / В сб. "Сенсорные системы. Слух". Л.: Наука, 1982. С. 58–72.

25. *Бибиков Н.Г.* Корреляционный анализ кодирования амплитудной модуляции в кохлеарном ядре озерной лягушки // Сенсорные системы. 1987. Т. 1. С. 353–361.

26. *Joris P.X., Van de Sande B., Van der Heijden M.* Temporal damping in response to broadband noise. I. Inferior colliculus // J. Neurophysiol. 2005. V. 93. P. 1857–1870.

27. *Aertsen A.M.H.J., Johannesma P.I.M., Hermes D.J.* Spectrotemporal receptive fields of auditory neurons in the grassfrog. II. Analysis of the stimulus–event relation for tonal stimuli // Biological Cybernetic. 1980. V. 38. P. 235–248.

28. *Eggermont J.J., Aertsen A.M.H.J., Johannesma P.I.M.* Prediction of the responses of auditory neurons in the midbrain of the grass frog based on the spectro-temporal receptive field // Hearing Research. 1983. V. 10. P. 191–202.

29. *Kim P.J., Young E.D.* Comparative analysis of spectro-temporal receptive fields, reverse correlation functions, and frequency tuning curves of auditory-nerve bers // J. Acoust. Soc. Am. 1994. V. 95. P. 410–422.

30. *Depireux D.A., Simon J.Z., Klein D.J., Shamma S.A.* Spectro-temporal response field characterization with dynamic ripples in ferret primary auditory cortex // J. Neurophysiol. 2001. V. 85. P. 1220–1234.

31. *Versnel H., Zwiers M.P., van Opstal A.J.* Spectrotemporal response properties of inferior colliculus neurons in alert monkey // J. Neuroscience. 2009. V. 29. P. 9725–9739.

32. *Бибиков Н.Г.* Реакции нейронов слухового центра среднего мозга лягушки на тоны, амплитудно-модулированные псевдослучайным шумом // Нейрофизиология. 1990. Т. 22. С. 227–235.

33. *Nelken, I., Kim P.J., Young E.D.* Linear and nonlinear spectral integration in type IV neurons of the dorsal cochlear nucleus. II. Predicting responses with the use of nonlinear models // J. Neurophysiol. 1997. V. 78. P. 800–811.

34. *Xu L., Thompson C.S., Pfingst B.E.* Relative contributions of spectral and temporal cues for phoneme recognition // J. Acoust. Soc. Am. 2005. V. 117. P. 3255–3267.

35. *Ranasinghe K.G., Vrana W.A., Matney C.J., Kilgard M.P.* Neural mechanisms supporting robust discrimination of spectrally and temporally degraded speech // J. Assoc. Research Otolaringol. 2012. V. 13. P. 527–542.

36. *Бибиков Н.Г., Низамов С.В.* Временная динамика реакции нейронов слуховой системы на повторяющиеся отрезки шумовой модуляции / Труды 24-й Акустической конференции Саратов: ГЕОС, 2011. С. 103–106.

37. *Бибиков Н.Г., Низамов С.В.* Корреляция ответов нейронов слуховой системы с периодически повторяющейся шумовой огибающей тонального сигнала / Труды XVI-го Конгресса "Достижения нейронауки для современной медицины и психологии". Судак: МАКС-Пресс, 2011. С. 87–88.

38. *Kaplan H.M.* Anaesthesia in amphibian and reptiles // Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 1969. V. 28. P. 1541–1546.

39. *Suckow M.A., Terril L.A., Grigdesby C.F., March P.A.* Evaluation of hypothermia-induced analgesia and influence of opioid antagonists in leopard frogs (Rana pipiens) // Pharmacol Biochem. Behav. 1999. V. 63. P. 39–43.

40. *Zimmermann M.* Ethical principles for maintenance and use of animals in neuroscience research // Neurosci. Lett. 1987. V. 73. P. 1.

41. *Grafe T.U., Döbler S., Linsenmair K.E.* Frogs flee from the sound of fire // Proc. Biol. Sci. 2002. V. 269. P. 999–1003.

42. *Neuert V., Pressnitzer D., Patterson R.D., Winter I.M.* The responses of single units in the inferior colliculus of the guinea pig to damped and ramped sinusoids // Hearing Research. 2001. V. 159. P. 36–52.

43. *Lu T., Liang L., Wang X.* Neural representations of temporally asymmetric stimuli in the auditory cortex of awake primates // J. Neurophysiol. 2001. V. 85 P. 2364–2380.

44. *De Boer E., De Jongh H.R.* On cochlear encoding: potentialities and limitations of the reverse-correlation technique // J. Acoust. Soc. Am. 1978. V. 63. № 1. P. 115–135.

45. *Yin P., Johnson J.S., O'Connor K.N., Sutter M.L.* Coding of amplitude modulation in primary auditory cortex // J. Neurophysiol. 2011. V. 105. P. 582–600.

46. *Zhou Y., Wang X.* Cortical processing of dynamic sound envelope transitions // J. Neuroscience. 2010. V. 30. P. 16741–16754.

47. *Sharpee T.O., Nagel K.I., Doupe A.J.* Two-dimensional adaptation in the auditory forebrain // J. Neurophysiol. 2011. V. 106. P. 1841–1861.