

# Schalllokalisierung mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht?

## Einleitung

Es gibt nur wenige Beispiele für neuronale Strukturen, bei denen das Zusammenspiel von der Biophysik einzelner Neurone, der Anatomie von Mikroschaltkreisen und der Hirnfunktion in großen Teilen bekannt sind. Die meisten dieser Beispiele finden sich in sensorischen Arealen wie der Retina, wo etwa das Antwortverhalten von ON- und OFF- Bipolarzellen über die speziellen Kanaleigenschaften erklärt werden kann, und auch relativ klare Vorstellungen vorhanden sind, wie Ganglion-Zellen Eingänge von Bipolarzellen verarbeiten und aus eben diesen Erkenntnissen Aspekte der visuellen Wahrnehmung erklärt werden können [3].

Ein weiteres Beispiel für ein weitgehendes mechanistisches Verständnis der Funktion eines neuronalen Schaltkreises scheinen die binauralen Koinzidenzdetektorneurone in der medialen oberen Olive (von Säugern) bzw. der Nucleus laminaris (von Vögeln und Reptilien) zu sein, die ein neuronales Abbild des akustischen Raumes anhand ihrer Sensitivität für interaurale Zeitdifferenzen (ITDs) generieren. Fast jedes Lehrbuch zur Neurobiologie greift auf dieses Modellsystem zurück und stellt dies in Verbindung mit dem theoretischen Modell von Jeffress [16] (Abb. 1). Dieser postulierte, dass Koinzidenzdetektorneuronen in einer Reihe entlang einlaufender Axone angeordnet sind und die geometrische Beziehungen ihrer Nachbarschaft es ihnen er-

möglicht, graduell anwachsende axonale Laufzeitunterschiede zu nutzen. Erhält jede dieser Koinzidenzdetektorzellen Input von beiden Hemisphären (Ohren) mit leicht anderer Kombination von axonalen Längen (und damit Verzögerungen), kann damit eine neuronale Karte erzeugt werden, in der jedes Neuron mit seiner Aktivität eine bestimmten azimuthale Richtung (ITD) encodiert. Das Modell von Jeffress ist einfach und verführerisch mächtig, da es alle algorithmischen Probleme der azimuthalen Lokalisation löst: i) Die Jeffresssche Idee bietet sowohl Mechanismus (neuronale Koinzidenzdetektion und axonale Verzögerung) als auch einen leicht lesbaren Code (eine systematische neuronale Raumkarte, die sogenannte „labeled line“). ii) Der Code ist invariant gegenüber allen offensichtlichen akustischen Parametern (Lautstärke, Frequenz). iii) Das Jeffress – Modell liefert klare experimentell überprüfbare Vorhersagen. Letzteres wird in den Lehrbüchern meist nicht erwähnt, denn wenngleich es bei Vögeln klare Evidenzen für Elemente des Jeffress – Modells, wie eine topografische Raumkarte [43] und gestaffelte axonale Verzögerungen [30] gibt, wurden bei Säugern bislang die meisten dieser Vorhersagen nicht bestätigt oder sogar falsifiziert.

Modelle sind aber insbesondere hilfreich, wenn manche ihrer Vorhersagen nicht zutreffen. Gerade die Diskrepanz zwischen den Vorhersagen des Jeffress – Modells und experimenteller Daten haben in den letzten Jahren (und Jahrzeh-

ten) eine Reihe von neuen Hypothesen generiert, die weit über den speziellen neuronalen Schaltkreis hinaus interessant sind und zu neuen grundsätzlichen Erkenntnissen geführt haben. In diesem Aufsatz werden wir anhand des Schaltkreises der Säugetiere aufzeigen, welche Befunde dem Jeffress – Modell widersprechen, welche Alternativvorschläge dazu diskutiert werden, in wieweit diese Ideen experimentell überprüft und bestätigt wurden.

## Der Schaltkreis der binauralen Koinzidenzdetektion bei Säugern

Zunächst sollen die anatomischen Grundlagen beschrieben werden (Abb. 2), denn bereits hier gibt es mittlerweile wenig Zweifel, dass sie dem von Jeffress postulierten Schaltkreis nicht entsprechen.

Die Koinzidenzdetektorneurone der Säuger liegen im sogenannten oberen Olivenkomplex, einer Ansammlung von Neuronengruppen der aufsteigenden Hörbahn im Stammhirn der Säuger. Bei den Säugerarten, die gut tiefe Frequenzen (<2000 Hz) hören können, ist dort in transversalen Hirnschnitten ein Zellband mit bipolaren Neuronen unübersehbar. Einer ihrer Dendriten weist nach medial, der andere nach lateral. Diese Neurone bilden die mediale obere Olive (MSO), in

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

denen ITDs auf Einzelzellebene mit einer Präzision von ca. 30  $\mu$ s aufgelöst werden. Hierzu weisen sie sehr spezifische biophysikalische Eigenschaften auf, die weiter unten beschrieben werden. MSO – Zellen erhalten zwei Arten von direkten synaptischen, und mindestens einen modulierenden Eingang. Die weitläufig bekannten erregenden Eingänge erhält sie durch die Axone der spherical bushy cells, glutamatergen Neuronen im ventralen Nucleus cochlearis (VCN). Im ipsilateralen VCN liegende spherical bushy cells projizieren auf die ihnen zugewandten lateralen, contralateral liegende spherical bushy cells auf die ebenfalls ihnen zugewandten medialen Dendriten der MSO – Neurone. 3D-Rekonstruktionen einzelner dieser Axone z. B. in der Katze ergaben, dass hier keine systematischen axonalen Verzögerungsketten vorhanden sind [17]. Nur wenige der Projektionen der spherical bushy cells enden synaptisch auf den MSO – Zellkörpern. Diese sind überwiegend von im Jeffress – Modell nicht vorgesehenen hemmenden, glyzineren synap-

tischen Eingängen besetzt [18], die sie von Neuronen des lateralen und des medialen Trapezkörperkerns erhalten (LNTB bzw. MNTB). Da der LNTB von globular bushy cells des ipsilateralen, der MNTB von denen des contralateralen VCN innerviert wird, erhält somit jedes MSO – Neuron nicht nur erregende, sondern auch hemmende Eingänge von beiden Seiten. Die globular bushy cells, deren Axone und Synapsen, wie auch die nachgeschalteten Neurone in MNTB und LNTB zeigen auffällige strukturell-anatomischen Anpassungen für besonders schnelle und zeitlich präzise Weiterleitung von Aktionspotenzialen und synaptische Übertragung [7, 41]. Besonders bekannt ist die Heldsche Bechersynapse (Calyx of Held) im MNTB, die eine 1:1 Umschaltung ihres erregenden (glutamatergen) Einganges in einen hemmendem (glyzineren) Ausgang ermöglicht. Das exakte Zusammenspiel der vier Gruppen von synaptischen MSO – Eingängen ist seit zwei Jahrzehnten Gegenstand einer sehr kontrovers geführten Debatte [4, 33, 36].

Erst kürzlich beschrieben wurden zusätzliche GABAerge Eingänge in die MSO, die aus einer di-synaptischen Rückkoppelungsschleife kommen [42]. MSO-Neurone projizieren nicht nur als Teil der aufsteigenden Hörbahn ins Mittelhirn, sondern senden Kollaterale in eine GABAerge, benachbarte Neuronengruppe, den oberen paraolivären Kern (SPN). GABAerge Projektionen des SPN ziehen dann zurück in die MSO, wo sie präsynaptische GABA-B-Rezeptoren aktivieren. Diese reduzieren den Transmitterausstoß sowohl der erregenden, als auch der hemmenden MSO-Eingänge. Diese negative Rückkoppelungsschleife führt zu einer relativen Reduktion des MSO-Outputs, wenn diese bereits vorher aktiv war.

### Charakteristische Phasen

Auf der physiologischen Seite gibt es eine zentrale Größe, die das Jeffress – Modell infrage stellt, die charakteristische Phase (CP). Sie beschreibt, grob gesagt, die frequenzabhängige Abweichung von der



**F · S · T**®  
FINE SCIENCE TOOLS

## Excellent Customer Service is Part of Every Instrument We Sell

If, for any reason, you are not completely satisfied with your purchase you may return it for a full refund. You deserve the best instruments, the most competitive prices, and you should always be satisfied with your purchase.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™  
Visit us at [finescience.de](http://finescience.de) or call ++49 (0) 6221 905050

axonalen Laufzeit. Dass Jeffress – Modell sagt voraus, dass das Feuern des Koinzidenzdetektorneurons ausschließlich von der axonalen Laufzeitdifferenz der Zelle zum rechten und linken Innenohr bestimmt ist. Eine Laufzeitdifferenz ist aber eine frequenzunabhängige Größe und demnach muss die ITD, bei der eine Zelle feuert, immer dieselbe sein, unabhängig von der Frequenz des Stimulus. Bislang zeigen aber alle physiologische Messungen bei Säugetieren [34, 46], dass die sogenannte Beste ITD, bei der die Koinzidenzdetektorzelle die höchste Feuerrate zeigt, frequenzabhängig ist und zwar ungefähr nach dem Zusammenhang: Beste ITD = CP/Frequenz + CD.

Die Konstante CD heißt hierbei charakteristische Verzögerung (Characteristic Delay) und entspricht dem frequenzunabhängigen Anteil des Laufzeitunterschieds (■ **Abb. 3**). Die Verteilung der CPs variiert von Spezies zu Spezies, ist aber immer so breit, dass man sie nicht durch eine reine Messungsgenauigkeit erklären kann. Bei der Wüstenrennmaus zum Beispiel sind die CPs nahezu gleichverteilt zwischen  $-1/4$  und  $1/4$  Zyklen [34].

Wenn es nun aber die CPs gibt, wie kommen sie zustande? Was bedeuten sie? Werden sie gelernt? Sind sie plastisch? Was ist ihr evolutiver Ursprung? Die Antworten auf alle diese Fragen sind, trotz vieler spannender Erklärungsansätze und einer Fülle von exzellenten Daten, nach heutigem Stand nicht vollständig und zweifelsfrei bekannt und in diesem Sinne ist die binaurale Koinzidenzdetektion eine offene und weitgehend umstrittene neurobiologische Fragestellung. Im Gegensatz zu anderen neuronalen Mikroschaltkreisen ist allerdings die funktionale Relevanz des binauralen neuronalen Schaltkreises völlig unbestritten (die Verarbeitung von ITDs), und deshalb ist dieser ein hervorragendes Modellsystem, um alle Ebenen neurowissenschaftlicher Forschung zu verknüpfen, von der Psychophysik über zelluläre Fragen bis hin zur Evolution. In der Folge wollen wir zusammenfassen, was unserer Meinung nach gezeigt wurde, und welche offenen Hypothesen es gibt.

Neuroforum 2015 · 21:2–11 DOI 10.1007/s12269-015-0002-8  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Leibold · B. Grothe

## Schalllokalisierung mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht?

### Zusammenfassung

Das Jeffress – Modell für die Berechnung und neuronale Repräsentation interauraler Zeitdifferenzen (ITDs) ist eines der bekanntesten theoretischen Modelle eines neuronalen Schaltkreises. In Archosauriern (Vögel und Reptilien) scheinen sich auch in der Tat einige Vorhersagen von Jeffress aus 1948 zu bestätigen, wie die topografische Raumkarte und axonale Verzögerungskaskaden. In Säugern sind allerdings die meisten Vorhersagen nicht bestätigt oder sogar widerlegt worden. Dies führte zu einem gegenwärtig andauernden Wettstreit alternativer Modelle und Hypothesen. Insbesondere die Rolle der direkten inhibitorischen Eingänge zu den binauralen Koinzidenzdetektorneuronen der medialen obe-

ren Olive (MSO) wird kontrovers diskutiert. Im vorliegenden Aufsatz fassen wir den gegenwärtigen Wissensstand zusammen und benennen die, unserer Meinung nach essenziellsten Lücken, die einem grundlegenden Verständnis des neuronalen Mikroschaltkreises bei Säugern noch entgegen stehen. Eine Klärung dieser Fragen verlangt einen integrativen Forschungsansatz der alle neurowissenschaftlichen Ebenen von der Zellbiophysik über das Verhalten bis hin zur Evolution umfasst.

### Schlüsselwörter

Schalllokalisierung · Mediale obere Olive · Binaurales Hören · Auditorischer Hirnstamm

## Sound localisation with microsecond precision in mammals: what is it we do not understand?

### Abstract

The Jeffress model for the computation and encoding of interaural time differences (ITDs) is one of the most widely known theoretical models of a neuronal microcircuit. In archosaurs (birds and reptiles) several features envisioned by Jeffress in 1948 seem to be implemented, like a topographic map of space and axonal delay lines. In mammals, however, most of the model predictions could not be verified or have been disproved. This led to an ongoing competition of alternative models and hypothesis, which is not settled by far. Particularly the role of the feed-forward inhibitory inputs to the binaural coinci-

dence detector neurons in the medial superior olive (MSO) remains a matter of debate. In this paper we review the present state of the field and indicate what in our opinion are the most important gaps in understanding of the mammalian circuitry. Approaching these issues requires integrating all levels of neuroscience from cellular biophysics to behavior and even evolution.

### Keywords

Sound localization · Medial superior olive · Binaural hearing · Auditory brainstem

## Problemfeld: Neuronale Repräsentation

Aufgrund des, dem Jeffress – Modell widersprechenden experimentellen Befundes relevanter charakteristischer Phasen, werden aktuell zwei unterschiedliche Ideen diskutiert, wie die azimuthale Position einer Schallquelle alternativ zu einem „Labeled line code“ neuronal repräsentiert sein könnte. Die historisch ältere Idee war ein hemisphärischer Differenzcode [29, 40] in dem die (eventuell normierte) Differenz der gesamten neuronalen Aktivitäten der MSO

beider Hemisphären in einer mathematisch ein-eindeutigen Beziehung zur ITD steht und damit eine vollständige neuronale Darstellung des Stimulusortes realisiert (■ **Abb. 4**). Die zweite Idee ist ein Populationsmustercode [6, 9], in dem der Populationsvektor der Feuerraten aller MSO – Zellen eine hochdimensionale Signatur der ITD enthält, die über Mustererkennungsalgorithmen ausgelesen werden kann. Offensichtlich ist der hemisphärische Differenzcode ein Spezialfall eines Populationsmusterscodes.

Im Weiteren sollen beide Ideen im Detail dargestellt und diskutiert werden.

## i) Hemisphärisches Differenzmodell (2-Kanal-Modell)

Interessanterweise gehen die Ursprünge dieses Modells auf eine Zeit vor der Publikation des Jeffress – Modells zurück. So schlug von Bekesy in seiner fundamentalen Arbeit „Zur Theorie des Hörens; über das Richtungshören bei einer Zeitdifferenz oder Lautstärkenungleichheit der beiderseitigen Schallwirkungen“ bereits 1930 vor, dass die psychophysikalisch gemessene verbesserte Winkelauflösung bei 0 Grad (vorne) dadurch erklärt werden könnte, dass in diesem Winkelbereich die meisten Neurone ihren Aktivitätszustand verändern, was bedeutet, dass dort die meisten Neurone am sensitivsten auf ITD-Änderungen reagieren sollten und nicht ihre maximal Feuerrate haben können. Diese Ideen wurden erst Anfang der 0er Jahre dieses Jahrhunderts wiederbelebt, als McAlpine et al. [29] beim Meerschweinchen zeigen konnten, dass die meisten ITD-sensitiven Zellen im Mittelhirn ihre maximale Feuerrate außerhalb des durch den Kopfdurchmesser vorgegebe-

ne „physiologischen“ ITD – Intervalls zu haben scheinen (auf der contralateralen Seite), statt dessen aber die größten Ratenänderungen der Einzelzellen um null Grad erfolgen. Ähnliche Daten gab es zuvor schon von der Katze und beinahe zeitgleich von der Wüstenrennmaus [4, 46]. Ein unmittelbar offensichtlicher Kritikpunkt des hemisphärischen Differenzcodes folgt aus der Periodizität der ITD-selektiven Antworten: Bei einer Reinton-Stimulation mit Frequenz  $f$  kann die Zelle offenbar nicht zwischen ITDs unterscheiden, die um Vielfaches der Periode  $1/f$  auseinander liegen. Ähnliches gilt auch näherungsweise bei durch die cochleare Filterung erzeugtem Bandpassrauschen. Wenn nun die Periodizität  $1/f$  in den Bereich des physiologischen ITD-Intervalls kommt, werden die Antwortkurven nicht-monoton und die Eineindeutigkeit zwischen ITD und Feuerraten-Differenz zerbricht (Abb. 4). Dies geschieht offenbar in besonderem Maße bei großen Kopfdurchmessern (großem physiologischem ITD – Intervall; 250  $\mu$ s bei der Wüstenrennmaus, 500  $\mu$ s bei der

Katze, 1,4 ms beim Menschen) und hohen Frequenzen. Damit bietet das einfache hemisphärische Differenzmodell nur eine Option für kleine Säugetiere mit Tieffrequenz-Hören wie zum Beispiel Wüstenrennmäuse. Wenn man Überlegungen zur optimalen ITD-Sensitivität auf größere Kopfdurchmesser erweitert, kann man zeigen, dass aus dem hemisphärischen Differenzcode ein mehrkanaliger und/oder komplexerer Code werden muss [9, 13], insbesondere wenn man in die Überlegungen auch die tieffrequenten Neuronen der lateralen oberen Olive (LSO) mit CPs  $> 0,25$  mit aufnimmt (Abb. 4).

## ii) Populationsmustermodell

Die Grundidee beim Populationsmustermodell ist zunächst keine Annahmen zu machen, wie die Aktivität der Zellen beider Hirnhemisphären ausgelesen wird, sondern mithilfe von Mustererkennungs-algorithmen ein Netzwerk zu trainieren, das in der Lage ist, die ITD-spezifischen Spuren zu erkennen und auszulesen [6, 9, 26]. Tatsächlich gibt es schon länger so-



# Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

## Electrodes



## Tetrodes

## Heptodes



100µm

## Microdrive Systems

## Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

Power Supplies

Computer Control

Complete Solutions!

200µm

## Thomas Spike Sorter

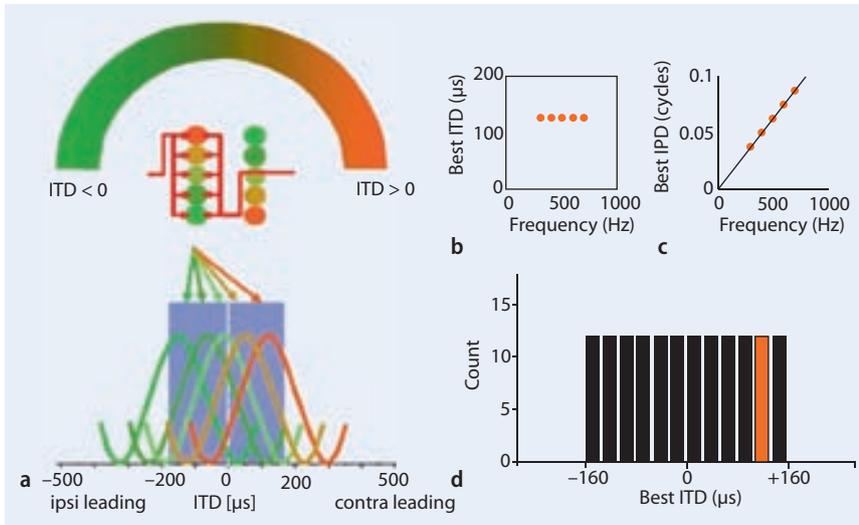


**NEW!**

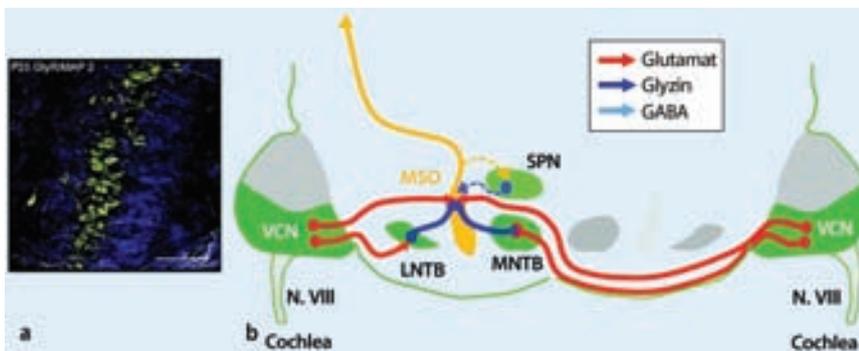
easy to use offline spike sorting software for classifying action potentials previously collected with electrodes, stereotrodes, tetrodes, etc.

For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

[www.ThomasRECORDING.com](http://www.ThomasRECORDING.com)



**Abb. 1** ▲ Das Jeffress-Modell und seine Vorhersagen. (a oben): Der Jeffresssche Schaltkreis besteht aus Koinzidenzdetektorneuronen (farbige Kreise) die über Axone (rot) vom linken und rechten Innenohr getrieben werden. Sie sind dabei so entlang der Axone angeordnet, dass die binauralen Laufzeitdifferenzen (ITDs) räumlich angeordnet werden (Farbskala von grün bis orange). (a unten) Die Laufzeitdifferenz zwischen den Eingängen von beiden Ohren bestimmt, zu welcher ITD eine Zelle maximal feuert. So feuert z. B. die orange Zelle maximal bei einer besten ITD von 120 µs (senkrechte Linie). (b) Die beste ITD einer Zelle ist im Jeffress-Modell unabhängig von der Stimulusfrequenz, da sie ausschließlich über eine axonale zeitliche Verzögerung realisiert wird. (c) Das Produkt aus bester ITD und Stimulusfrequenz heißt beste interaurale Phasendifferenz (best IPD) und liegt auf einer Ursprungsgerade als Funktion der Frequenz. Die Steigung dieser Gerade entspricht der besten ITD. (d) Das Jeffress-Modell sagt vorher, dass alle ITDs im physiologischen Bereich (blauer Balken in A; hier ± 160 µs) gleichmäßig vertreten sein sollten, da jede Zelle mit ihrer Aktivität genau eine ITD repräsentiert. © Mit freundlicher Genehmigung von Benedikt Grothe (A) und Christian Leibold (B-D).



**Abb. 2** ▲ Der neuronale Mikroschaltkreis. (a) Die MSO besteht aus einem Band bipolarer Neurone mit einer großen Dichte glyzinerger Rezeptoren (gelbe Färbung) auf dem Soma (aus [18]). (b) Die MSO (gelb) erhält vier Eingänge aus der aufsteigenden Hörbahn, zwei glutamaterge (rot) von den spherical bushy cells des ventralen cochlearen Nukleus (VCN, grün) und zwei glyzinerge (blau) vom LNTB (ipsilateral) und MNTB (contralateral). Sowohl LNT als auch MNTB werden glutamaterg über die globular bushy cells aus dem VCN getrieben. Zusätzlich erhalten MSO - Neurone einen rückgekoppelten modulatorischen Eingang aus dem SPN, der auf präsynaptische GABA-B-Rezeptoren wirkt. © Mit freundlicher Genehmigung von Benedikt Grothe.

gar Indizien für ein raum-positionsabhängiges zeitliches Aktivitätsmuster [20, 21, 31], wie auch umgekehrt die Struktur des Schalles die räumliche Selektivität einzelner Zellen beeinflusst [10]. Das elegante an diesem Ansatz ist, dass die Variabilität der Einzelzellen (unterschiedliche

Beste ITDs) die Qualität des Populationscodes dabei sogar unterstützt und insbesondere das Problem der Nicht-Monotonie der hemisphärischen Aktivitäten bei großem Kopfdurchmesser und höheren Frequenzen löst. Ein Nachteil dieser Idee ist jedoch, dass der eigentliche Code sehr

abstrakt bleibt und dadurch wenig Einsichten liefert, wie nachgeschaltete Strukturen damit umgehen könnten. Auch ist das Populationsmustermodell letztendlich so allgemein, dass es alle möglichen Codes beinhaltet (auch das hemisphärische Differenzmodell). Es ist somit eigentlich nicht falsifizierbar und damit, zumindest in voller Allgemeinheit, theoretisch wie experimentell schwer greifbar.

Ein generelles Problem bei der Evaluation von Codierungstheorien ist es, dass die Zielfunktion, der ein Code angepasst ist, in der Regel unbekannt ist. Selbst in einem so offensichtlichen Fall wie der akustischen Azimuth-Schätzung muss eine Minimierung des Ortungsfehlers nicht das wichtigste Ziel sein. Vielmehr kann auch die Quelltrennung oder die Ortungsgeschwindigkeit relevant sein, oder die (wie auch immer geartete) „Lesbarkeit“ des Codes für nachgeschaltete Areale, die flexible und kontextabhängig die räumliche Information nutzen [22].

### Problemfeld: Psychophysik

Ein weiterer Hinweis der dem klassischen Jeffress – Code widerspricht, rührt aus psychophysikalischen Adaptionsexperimenten [8, 42, 45]. Die Grundidee bei diesen Studien ist, dass in einem spärlichen Code, wie der Jeffressschen labelled line, in dem Neurone für nur wenige Stimulus-Orte codieren, einen lang anhaltenden Schall aus einer Richtung nur diese wenigen Neurone adaptiert und deren Erregbarkeit kurzfristig für darauffolgende Stimuli reduziert. Die Wahrnehmung von Schallen aus weit entfernten Richtungen sollten demnach, falls die Repräsentation spärlich ist, wenig von vorausgehenden Adapterschallen betroffen sein. Im Gegensatz dazu zeigen alle Experimente (und entsprechende neurophysiologische Messungen), dass es starke Einflüsse von Adaptionen über eine Hemisphäre und sogar darüber hinaus gibt. Da MSO – Neurone bevorzugt auf Schallquellen in der contralateralen Hemisphäre antworten, führen Stimuli in der contralateralen Hemisphäre zu einer geringeren Antwort auf Stimuli, die innerhalb weniger 100 ms bis wenige Sekunden später in der selben Hemisphäre auftreten. Dies führt bei menschlichen Probanden zu vorher-

sagbaren Fehlern bei der Lokalisation nachlaufender Schalle [42], was mechanistisch mit der Rückkopplung aus dem SPN verstanden werden kann. In wie weit die gefundenen Adaptionseffekte die unterschiedlichen nicht-spärlichen Codierungsmodelle eingrenzen, ist bislang nicht untersucht.

### **Problemfeld: Zellphysiologie und Mikro-Schaltkreis**

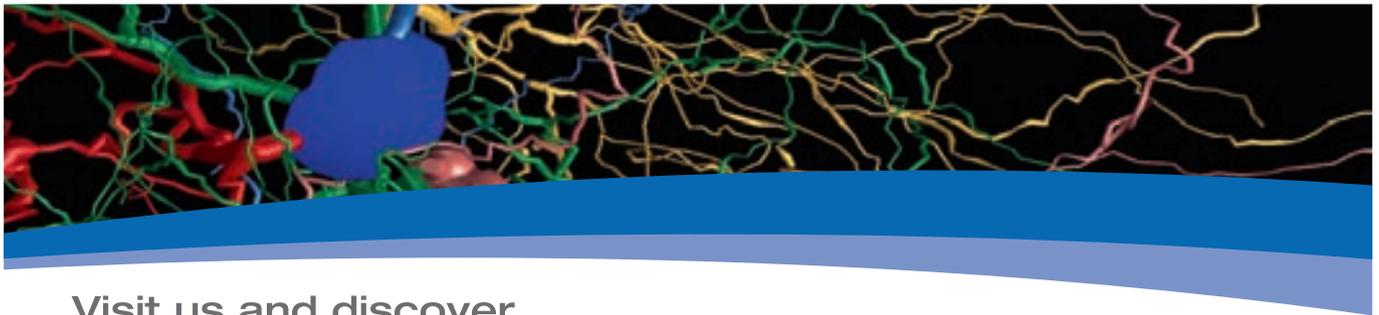
Die psychophysisch gemessene zeitliche Auflösung der binauralen Koinzidenzdetektion beträgt etwa zehn  $\mu\text{s}$  „just noticeable difference in ITD“. Dieser Wert ist etwa derselbe in Menschen und Wüstenrennmäusen [15, 25, 32]. Der geometrische Abstand der Ohren, der bei der Wüstenrennmaus sehr viel kleiner ist, erklärt demnach wahrscheinlich den Großteil der Spezies-Unterschiede in der Genauigkeit der Azimuthalortung in Winkelgraden, und nicht der unterliegende neuronale Mechanismus.

MSO – Neurone haben aufgrund ihrer enormen zeitlichen Präzisionsan-

forderungen sehr besondere Eigenschaften. Um Koinzidenzen auf dieser Mikrosekundenzeitskala detektieren zu können, muss das zelluläre zeitliche Gedächtnis (d. h. die Membranzeitkonstante) ungewöhnlich kurz sein. In der Tat misst man bei adulten MSO-Zellen *in vitro* Zeitkonstanten von nur etwa 300  $\mu\text{s}$  (entsprechend einem Eingangswiderstand von fünf Mega Ohm und darunter) [5, 38]. Die dazu nötigen hohen Membran-Leitfähigkeiten rühren von der Expression mindestens zweier im Ruhezustand teilweise offener Kanäle her, dem HCN1 – Kanal [1, 19] und einem schnellen Kalium (Kv1) – Kanal [28, 44]. Die Expression dieser Kanäle erhöht sich während der Ontogenese und parallel dazu nimmt der Eingangswiderstand drastisch ab (von etwa 40 Mega Ohm bei P14 auf besagte fünf Mega Ohm bei P60) [38]. Die daraus erwachsende „Schnelligkeit“ der Neurone bringt aber auch das Problem mit sich, dass diese weniger erregbar werden, und so ist es nicht verwunderlich, dass die Aktionspotenziale der MSO-Zellen im Soma in der Amplitude kaum von synapti-

schen Potenzialen unterschieden werden können. Die Nachhyperpolarisation, die einem Aktionspotenzial folgt, ist oft sogar der verlässlichste Indikator für eine überschwellige Erregung [5]. Die starken synaptischen Leitfähigkeiten erschweren die Aktionspotenzial-Generierung zusätzlich. Dies wirft die Frage auf, wie MSO-Axone überhaupt Aktionspotenziale generieren können. Eine theoretische Studie [23] zeigt, dass dies durchaus möglich ist, aber wahrscheinlich in sehr weiter Entfernung vom Soma passiert (am ersten oder sogar zweiten Ranvierschen Schnürring). Eine experimentelle Überprüfung dieser Vorhersage fehlt bislang. Diese Überlegungen legen nahe, dass sich die extrazellulären Feuerraten-Messungen *in vivo* nicht somatische Aktivierung widerspiegeln, sondern von axonalen Strömen her rühren (siehe auch Yin und Chan [46]).

Eine weitere, besonders kontrovers geführte Frage ist, in wieweit zelluläre Prozesse zu den charakteristischen Phasen und Verzögerungen beitragen können. Im Prinzip ist es vorstellbar, dass die Zellen an sich asymmetrisch sind, d. h., dass die



Visit us and discover...

## The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive, microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, including Neurolucida®360, our new software that will change the way you trace neurons from image stacks.

**Neurolucida®** > Neuroanatomical Analysis

**Stereo Investigator®** > Unbiased Stereology

**Neurolucida® 360** > Automated Neuron Tracing

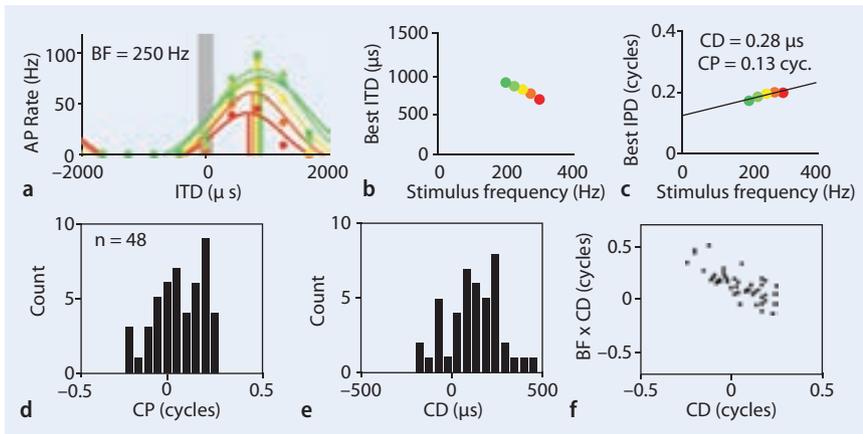
**Biolucida®** > Manage and Share Large Microscope Images



MicroBrightField Europe e.K.

web [www.mbfbioscience.com](http://www.mbfbioscience.com) | email [info@mbfbioscience.com](mailto:info@mbfbioscience.com) | phone +49 (0)391 732 6989

Providing solutions to neuroscience researchers for over 25 years



**Abb. 3** ▲ Charakteristische Phasen, charakteristische Verzögerungen. (a) Feuerraten einer MSO-Beispiel-Zelle aus der Wüstenrennmaus (Gerbil) als Funktion der ITD für unterschiedliche Frequenzen (Farben) eines Reinton-Stimulus. (b) Im Gegensatz zur Jeffersschen Vorhersage (Abb. 1) variiert die beste ITD (senkrechte Linien in a) mit der Stimulusfrequenz. (c) Die beste IPD als Funktion der Frequenz liegt auf einer Geraden, die nicht durch den Ursprung läuft. Die Geradensteigung hat den Namen charakteristische Verzögerung (CD), der y-Achsenabschnitt hat den Namen charakteristische Phase (CP) und ist im Allgemeinen von 0 verschieden. (d, e) Verteilung der CPs und CDs in einer Population von 48 MSO-Zellen aus Pecka et al. [34]. (f) CPs und CDs sind negativ korreliert, was einen Bias der besten ITDs in Richtung contralateral-führenden (positiven) ITDs reflektiert. Um Zellen mit unterschiedlicher Bestfrequenz (BF) besser vergleichen zu können, wurden hier die CDs mit der Bestfrequenz der Zelle skaliert. Alle Graphen beruhen auf Daten von Michael Pecka – aus Pecka et al. [34]. © Mit freundlicher Genehmigung von Christian Leibold.

beiden Dendriten, die ipsi- bzw. contralaterale Eingänge aufnehmen, diese unterschiedlich verarbeiten, sei es aufgrund morphologischer (z. B. Dendritenlängen) oder physiologischer Unterschiede (z. B. unterschiedliche Kanalverteilungen). Bislang sind derartige systematische Asymmetrien der MSO-Neurone aber nicht gefunden worden. Insbesondere nicht für die dendritische Anatomie [35]. So scheint es plausibel anzunehmen, dass die synaptischen Eingänge der MSO-Zellen (also der Mikroschaltkreis) asymmetrisch sind.

Bereits früh postulierte Schroeder [37], dass charakteristische Phasen durch einen Stereoausschlag zustande kommen können, indem die Eingänge vom contralateralen Ohr von einem leicht unterschiedlichen Ort der Cochlea stammen als die Eingänge vom ipsilateralen Ohr. Die unterschiedlichen cochlearen Orte entsprechen unterschiedlichen Phasen der cochlearen Wanderwelle, und deren Differenz wäre dann die charakteristische Phase. Es ist für die Einzelzelle sogar sehr wahrscheinlich, dass die beidseitigen Eingänge in ihrer charakteristischen Frequenz (cochlearen Ort) leicht variieren und dadurch zu den charakteristischen Phasen beitragen. Das Stereoausschlag-

dell verlangt jedoch darüber hinaus, dass es einen systematischen binauralen Frequenz-Unterschied geben muss, um den *in vivo* über alle untersuchten Säugerarten beobachteten contralateralen Bias der besten ITDs erklären zu können. Experimentelle Evidenzen für eine derartige systematische Verschiebung existieren nicht. Auch ist es schwierig, wenn nicht gar unmöglich, auf Einzelzellebene Unterschiede in der charakteristischen Frequenz der Eingänge zu kartieren. Umfangreichere Analysen von vielen MSO-Zellen in ein und derselben Tierart ergaben jedoch keinerlei diesbezügliche Hinweise (z. B. Pecka et al. [34]). Das Stereoausschlag-Modell wird uns somit noch lange als eine experimentell schwer greifbare, aber dennoch auf Einzelzellebenen nicht un-plausible mögliche Erklärung eines Teils der charakteristischen Phasen erhalten bleiben.

Ein zweites Modell, das den Ursprung der charakteristischen Phasen wie auch den contralateralen Aktivitäts-Bias über eine Mikroschaltkreis-Asymmetrie erklärt, stützt sich auf schnelle Phasengekoppelte Inhibition. Wie oben bereits erläutert, erhalten MSO-Zellen neben den beiden erregenden Afferenzen vom linken und rechten Ohr auch zwei glyziner-

ge, inhibitorisch Eingänge. *In vivo* zeigte sich, dass eine Blockade der glyzineren Inhibition die ITD der maximalen Erregung von der contralateralen Seite in Richtung Mittellinie (Null Grad Azimuth) schiebt und damit, dass diese Inhibition in den zeitlichen Koinzidenzmechanismus eingreift [4]. *In vitro* findet man synaptische inhibitorische Ströme in der MSO mit Zeitkonstanten von ein bis zwei Millisekunden [5, 27]. Dies ist zwar langsamer als die exzitatorischen Ströme, aber immer noch in einem Bereich, der Frequenzen unter 1 kHz auflösen bzw. die ITD-Präferenz von MSO-Neuronen verschieben kann [33]. Vom ipsilateralen Ohr her führt der inhibitorische Pfad zur MSO über den LNTB, vom contralateralen Ohr über den MNTB. Ein Asymmetrie dieser beiden inhibitorischen Eingänge in Latenz und Amplitude muss auf der Einzelzellebene im Normalfall eine charakteristische Phase und eine charakteristische Verzögerung erzeugen [24]. Dennoch bleibt die Idee, dass schnelle glyzinerge Inhibition eine wesentliche Rolle bei der Koinzidenzdetektion spielen, umstritten [14]. Ein wesentliches Gegenargument ist, dass die Inhibition die gemessenen charakteristischen Verzögerung bei hohen Frequenzen (800 bis 1500 Hz) aufgrund der langsameren synaptischen Kinetik nicht vollständig erklären kann [24, 33, 36] und deshalb weitere Mechanismen notwendig sind. Saubere Messungen der synaptischen Ströme *in vivo* sind jedoch bislang aus technischen und anatomischen Gründen nicht möglich, so dass diese Frage weiterhin einer finalen experimentellen Überprüfung harret. So bleibt festzuhalten, dass für Frequenzen um 500 Hz das Inhibitionsmodell den experimentell gemessenen Bereich an ITD-Antworten vollständig abdeckt [24, 33].

Unserer Meinung nach sind alle (gezeigten und noch nicht gezeigten) zellulären und anatomischen Asymmetrien in der Lage, zu den charakteristischen Phasen und charakteristischen Verzögerungen bei Säugern beizutragen, nicht zuletzt auch Jefferssche axonale Verzögerungen (wenn auch nicht als topografische labeled lines). Die direkte Inhibition hat dabei aber die besondere Rolle, dass a) ihr Einfluss experimentell gezeigt ist [4] und b) sie einen effizienten Mechanismus der

plastischen Regulation darstellt [39], was man von cochlearen Innervationsmustern (bei der Stereausis) und auch zellulär-anatomischen Asymmetrien plausibel nicht erwarten kann. Plastizitätsmechanismen der Inhibition erscheinen dagegen in der Lage zu sein, kurzfristig die ITD-Kodierung der individuellen Zelle zustands- oder historienabhängig anzupassen und den Populationscode dynamisch der Situation entsprechend zu verändern. Warum dies so ist, welchen Zielen eine derartige Adaption folgt, und welche Auswirkungen dies genau auf den neuronalen Code hat, ist bislang offen. Die psychoakustischen Arbeiten von Getzmann [8] werfen die Möglichkeit auf, dass dadurch kurzfristig in der Hemisphäre, in der „die Musik spielt“ die Schallquellen-trennung (nicht die absolute Lokalisation) verbessert werden könnte.

### Diskussion aus einem evolutionären Blickwinkel

Ein in der Literatur wie in der aktuellen Fachdiskussion meist nicht aufgelöstes

Problem ist die offensichtliche Diskrepanz zwischen Vögeln und einigen Reptilien einerseits, deren ITD – Verrechnung mit axonalen Verzögerungsketten und die daraus folgende Raumkarten den Ideen Jeffress zu großen Teilen zu entsprechen scheinen, und der Situation bei Säugern andererseits mit der umstrittenen Rolle der Inhibition sowie anderen Kodierungsstrategien. Allerdings werden die Dinge einfacher und klarer, wenn man sie aus einer phylogenetischen Perspektive betrachtet (wie so oft bei biologischen Fragestellungen) [12]. Hier sind zwei Befunde von Bedeutung:

1. Die Fossilien, die gerade für die Entstehung der Säuger und ihre unmittelbare Vorfahren recht umfangreich vorhanden sind, sprechen eine klare Sprache: Die gemeinsamen karbonischen Vorfahren von Vögeln und Säugern hatten keine tympanalen Organe, konnten also keinen Luftschall hören, und es ist schwer vorstellbar, dass ihnen eine so exakt arbeitender Koinzidenzdetektor wie Nuclius laminaris oder MSO von Nutzen gewesen wäre. Tatsächlich sind tympanale Ohren erst im

Trias, rund 100 Mio. Jahre nach der Trennung der amniotischen Tetrapodenlinien aufgetreten, also unabhängig bei Reptilien (und deren Vogelnachfahren) einerseits und den frühesten Säugern andererseits. Zudem haben die tympanalen Ohren einen fundamentalen Unterschied: Reptilien und Vögel hatten und haben immer noch nur einen Mittelohrknochen und gekoppelte Mittelohre. Das limitiert den Frequenzbereich, der effektiv übertragen werden kann auf tiefe Frequenzen und erzeugt Interferenzen zwischen den beiden Ohren, was den Effekt von ITDs verstärkt. Zudem waren sie gerade im Trias vergleichsweise größere Tiere, bei denen signifikante ITDs auftraten. Säuger dagegen waren extrem klein (maximale ITDs unter 50µs), hatten entkoppelte Mittelohren (ob von Anfang an, ist nicht ganz klar) und verfügten seit Entstehung des tympanalen Ohrs über drei Mittelohrknochen (die immer noch al-lenthalben verbreitete Idee, zwei Knochen wären nachträglich hinzugekommen, ist ein nicht plausibler Mythos, der allen fossilen Belegen widerspricht). Das Vorhan-

Make reliable and healthy slices with **Campden** Instrument **7000smz** or **5100mz** vibrating microtomes...



**npi provides complete rigs for electrophysiology**

**npi is distributing:**

- ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- Burleigh** micromanipulators and mounts
- Campden** vibrating microtomes
- DragonFly** commutators with up to 36 lines
- Lumen Dynamics X-Cite** fluorescence illumination
- Molecular Devices** Axon amplifiers and data acquisition
- NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- Scientifica** micromanipulators, mounts, SliceScope, 2P-Scope
- Sensapex** piezo driven micromanipulator
- TMC** vibration isolation tables and Faraday cages

...and apply your drug with **npi** drug application instruments

**PDES**

**Pneumatic Drug application**



**MVCS**

**Iontophoretic Drug Application**



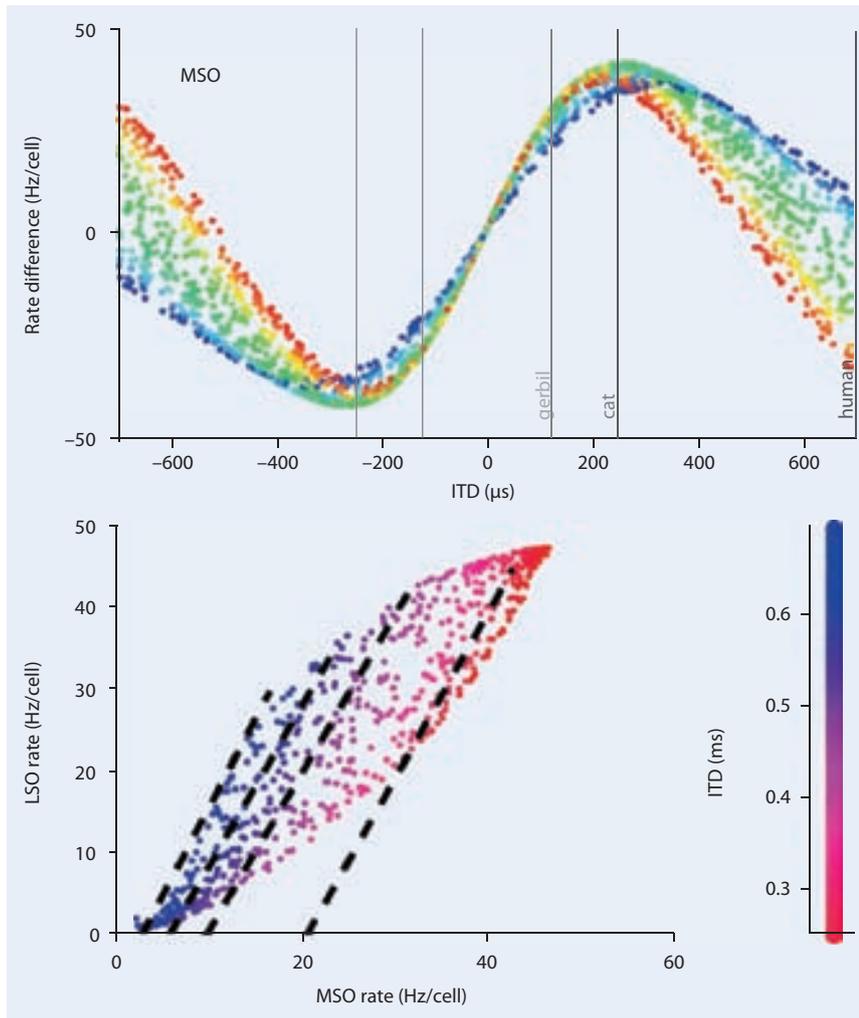
**npi**

Electronic Instruments  
for the Life Sciences

*made to measure*

**npi electronic GmbH**

Phone: +49-(0)7141-97302-30; Fax: +49-(0)7141-97302-40  
support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com



**Abb. 4** ▲ Populationcodes für den Ort einer Schallquelle. Oben: Populationsantwort als Funktion der ITD einer simulierten Population von 48 MSO – Zellen mit CPs, CDs und Bestfrequenzen aus **Abb. 3d–3f**. Die Farben entsprechen unterschiedlichen Stimulusfrequenzen (blau 600 Hz, rot 1000 Hz). Aufgetragen ist die Ratendifferenz zwischen der ipsilateralen Population und der (gespiegelten aber sonst identischen) contralateralen Population. Die grauen vertikalen Linien markieren den vom Ohrenabstand bestimmten physiologischen ITD-Bereich. Für ITDs über etwa 250  $\mu$ s ist der Populationscode nicht mehr eindeutig und nicht mehr frequenzinvariant. Unten: Hypothese zur Populationscodierung von ITDs 250  $\mu$ s. Aufgetragen ist die Summenfeuertate aller (ipsilateralen) MSO-Zellen von oben gegen die Summe einer „LSO“-Population mit identischen besten IPDs aber zufälligen CPs  $>$ ; 0,25 Zyklen. Punkte gleicher ITDs (Farben) liegen näherungsweise auf Geraden (gestrichelte schwarze Linien), die von einer auslesenden neuronalen Struktur (z. B. einem Perzeptron) leicht extrahiert werden können. © Mit freundlicher Genehmigung von Christian Leibold.

densein von drei Mittelohrknöchelchen ermöglichte bereits den frühen Säugern ein vergleichbar gutes Hören von hohen Frequenzen. Tatsächlich hören alle terrestrischen Säuger deutlich über 10 kHz und ist der von uns als „Ultraschall“ bezeichnete Frequenzbereich über 20 kHz ein für alle Kleinsäuger und fast alle größeren Säuger bestens hörbarer Bereich.

2. Die Tatsache, dass Reptilien/Vögel stets in einer akustischen „Tieffrequenz-Welt“ lebten, macht sie von ITDs abhän-

gig und deren Repräsentation ist bei diesen meist tagaktiven Tieren von Anfang an bestens als Karte an die visuelle Repräsentation von Raum angepasst. Bei kleinen Säugern spielen dagegen ITDs kaum eine Rolle. Bei hohen Frequenzen ist die Schalllokalisierung viel einfacher, denn der bei hohen Frequenzen auftretende Kopfschatten erzeugt massive interaurale Intensitätsdifferenzen (IID). Diese werden bei allen Säugern durch einen einfachen Subtraktionsmechanismus in der latera-

len oberen Olive (LSO) verrechnet. Spherical bushy cell Exzitation der ipsilateralen Seite wird mit der aus der MSO uns nun schon bekannten, glyzineren Inhibition vom MNTB, getrieben von der kontralateralen Seite verrechnet. Daraus resultiert ein Populationscode, der dem der MSO mehr als nur ähnlich ist. Es ist nicht überraschend, dass er bei den über Jahrmillionen nur kleinen und vermutlich nachtaktiven frühen Säugern nicht 1:1 als labeled-line code an das visuelle System angepasst ist. Sogar die GABAerge Rückkopplung via GABA-B-Rezeptoren ist in der LSO von gleicher Wirkung auf die Populationsantwort, wie wir es oben für die MSO beschrieben haben [12].

Aufgrund der evolutionären Aspekte ist es plausibel anzunehmen, dass ILD-Verrechnung der ursprüngliche Mechanismus der Schalllokalisierung bei Säugern ist und die später aufgrund der größeren Säugerköpfe zusätzlich genutzten ITDs nicht nach völlig neuen, sondern nach gleichen Prinzipien kodiert werden. Zudem liegt mit der LSO und ihren Verschaltungskomponenten, aus denen als Epiphänomen eine, wenn auch nicht ganz so präzise ITD – Sensitivität resultiert, quasi ein Muster für den Bau einer MSO vor (vgl. [11]). Wie MSO und LSO entwicklungsbiologisch und phylogenetisch genau zusammenhängen, bleibt zu klären. Konzeptionell scheinen sie aber mechanistisch sowie bezüglich der Kodierung ähnlich zu funktionieren. Das Verständnis des evolutionären Zusammenhangs beider Kerne wäre somit von grundlegender Bedeutung für das Verständnis der Schalllokalisierung bei Säugern.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. C. Leibold

Computational Neuroscience  
Department Biology II  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Großhaderner Straße 2  
82152 Planegg-Martinsried  
leibold@bio.lmu.de

**Prof. Dr. Christian Leibold.** studierte Physik an der TU München, wo er bei Leo van Hemmen über theoretische Modelle zur neuronalen Verarbeitung von interauralen Zeitdifferenzen promovierte. Nach einer kurzen Postdocphase in München in der damaligen DFG-Forschergemeinschaft Hörobjekte wechselte er nach Berlin in die Arbeitsgruppen

von Richard Kempter und Dietmar Schmitz. Seit 2006 ist er W2-Professor für Computational Neuroscience an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seine Forschung beschäftigt sich mit theoretischen und datenanalytischen Ansätzen zu neuronalen Repräsentationen des Raums in der hippocampalen Formation und in der Hörbahn.

**Prof. Dr. Benedikt Grothe.** studierte Biologie an der LMU München, wo er bei Gerhard Neuweiler und Marianne Vater mit einem Thema zur neuronalen Verarbeitung im auditorischen Stammhirn von Fledermäusen promovierte. Nach einem Jahr als Konservator am Museum Mensch und Natur in München ging er als Postdoc an die University of Texas at Austin und die New York University. 1996 habilitierte er an der Fakultät für Biologie der LMU. 1999–2003 leitete er eine unabhängige Arbeitsgruppe am MPI für Neurobiologie, ehe er auf den Lehrstuhl für Neurobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München berufen wurde. Dort gründete er unter anderem die Graduate School of Systemic Neurosciences (GSN-LMU) im Rahmen der Exzellenzinitiative und den SFB 870 „Neuronal Circuits“. Sein Lehrstuhl untersucht auditorische Verarbeitung bei Säugern auf unterschiedlichen Ebenen der aufsteigenden Hörbahn und beschäftigt sich hierbei von biophysikalischen Eigenschaften der Neurone über Struktur-Funktionsbeziehungen neuronaler Schaltkreise bis hin zur Psychoakustik.

**Danksagung.** Wir danken Michael Pecka für die Bereitstellung der Daten aus **Abb. 3 und 4**. Die Arbeiten der Autoren wurden von der DFG (SFB 870) unterstützt.

## Literatur

- Baummann, V.J., Lehnert, S., Leibold, C., Koch, U. (2013) Tonotopic organization of the hyperpolarization-activated current (I<sub>h</sub>) in the mammalian medial superior olive. *Front. Neural Circuits*, 7:117
- von Bekesy G (1930) Zur Theorie des Hörens; über das Richtungshören bei einer Zeitdifferenz oder Lautstärkenungleichheit der beiderseitigen Schallwirkungen. *Physik Zeitschr* 31:824–835, 857–868
- Borst, A., Euler, T. (2011) Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71:974–994
- Brand A, Behrend O, Marquardt T, McAlpine D, Grothe B (2002) Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature* 417:543–547
- Couchman K, Grothe B, Felmy F (2010) Medial superior olivary neurons receive surprisingly few excitatory and inhibitory inputs with balanced strength and short-term dynamics. *J Neurosci* 30:17111–17121
- Day, M.L., Delgutte, B. (2013) Decoding sound source location and separation using neural population activity patterns. *J. Neurosci.* 33:15837–15847
- von Gersdorff, H., Borst, J.G. (2002) Short-term plasticity at the calyx of held. *Nat. Rev. Neurosci.* 3:53–64
- Getzmann, S. (2004) Spatial discrimination of sound sources in the horizontal plane following an adapter sound. *Hear. Res.* (1-2):14–20
- Goodman DF, Benichoux V, Brette R (2013) Decoding neural responses to temporal cues for sound localization. *Elife* 2:e01312
- Grothe B, Covey E, Casseday JH. (1996) Spatial tuning of neurons in the inferior colliculus of the big brown bat: effects of sound level, stimulus type and multiple sound sources. *J Comp Physiol A.* 179:89–102
- Grothe B, Pecka M, McAlpine D. (2010) Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev.* 90:983–1012
- Grothe B, Pecka M (2014) The natural history of sound localization in mammals – a story of neuronal inhibition. *Front Neural Circuits* 8:116
- Harper, N.S., McAlpine, D. (2004) Optimal neural population coding of an auditory spatial cue. *Nature* 430:682–686
- van der Heijden, M., Lorteije, J.A., Plauška, A., Roberts, M.T., Golding, N.L., Borst, J.G. (2013) Directional hearing by linear summation of binaural inputs at the medial superior olive. *Neuron* 78:936–948
- Heffner, R.S., Heffner, H.E. (1988) Sound localization and use of binaural cues by the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Behav. Neurosci.* 102:422–428
- Jeffress L (1948) A place theory of sound localization. *J Comp Physiol Psychol* 41:35–39
- Karino, S.; Smith, P.H.; Yin, T.C.; Joris, P.X. (2011) Axonal branching patterns as sources of delay in the mammalian auditory brainstem: a re-examination. *J. Neurosci.* 31: 3016–3031
- Kapfer, C., Seidl, A.H., Schweizer, H., Grothe, B. (2002) Experience-dependent refinement of inhibitory inputs to auditory coincidence-detector neurons. *Nat. Neurosci.* 5:247–253
- Khurana, S., Liu, Z., Lewis, A.S., Rosa, K., Chetkovich, D., Golding, N.L. (2012) An essential role for modulation of hyperpolarization-activated current in the development of binaural temporal precision. *J. Neurosci.* 32:2814–2823
- Koch, U.; Grothe, B. (1997) Azimuthal position affects analysis of complex sounds in the mammalian auditory system. *Naturwiss.* 84:160–162
- Koch, U.; Grothe, B. (2000) Interdependence of spatial and temporal coding in the auditory midbrain. *J. Neurophysiol.* 83:2300–2314
- Lee, C.C.; Middlebrooks, J.C. (2011) Auditory cortex spatial sensitivity sharpens during task performance. *Nat. Neurosci.* 14:108–114
- Lehnert S, Ford MC, Alexandrova O, Hellmundt F, Felmy F, Grothe B, Leibold C (2014) Action potential generation in an anatomically constrained model of medial superior olive axons. *J Neurosci* 34:5370–5384
- Leibold C (2010) Influence of inhibitory synaptic kinetics on the interaural time difference sensitivity in a linear model of binaural coincidence detection. *J Acoust Soc Am* 127:931–942
- Lesica N, Lingner A, Grothe B (2010) Population coding of interaural time differences in gerbils and barn owls. *J Neurosci* 30:11696–11702
- Lüling H, Siveke I, Grothe B, Leibold C (2011) Frequency-invariant representation of interaural time differences in mammals. *PLoS Comput Biol* 7:e1002013
- Magnusson, A.K., Kapfer, C., Grothe, B., Koch, U (2005) Maturation of glycinergic inhibition in the gerbil medial superior olive after hearing onset. *J. Physiol.* 568(Pt 2):497–512
- Mathews PJ, Jercog PE, Rinzel J, Scott LL, Golding NL (2010) Control of submillisecond synaptic timing in binaural coincidence detectors by K(v)1 channels. *Nat Neurosci* 13:601–609
- McAlpine D, Jiang D, Palmer AR (2001) A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nat Neurosci* 4:396–401
- McColgan, T., Shah, S., Köppl, C., Carr, C.E., Wagner, H. (2014) A functional circuit model of interaural time difference processing. *J. Neurophysiol.* 112:2850–2864
- Middlebrooks, J.C.; Clock, A.E.; Xu, L.; Green, D.M. (1994) A panoramic code for sound location by cortical neurons. *Science* 264:842–844
- Mills AW (1958) On the minimum audible angle. *J Acoust Soc Am* 30:237–246
- Myoga M, Lehnert S, Leibold C, Felmy F, Grothe B (2014) Glycinergic inhibition tunes coincidence detection in the auditory brainstem. *Nat Commun* 5:3790
- Pecka M, Brand A, Behrend O, Grothe B (2008) Interaural time difference processing in the mammalian medial superior olive: the role of glycinergic inhibition. *J Neurosci* 28:6914–6925
- Rautenberg, P.L., Grothe, B., Felmy, F. (2009) Quantification of the three-dimensional morphology of coincidence detector neurons in the medial superior olive of gerbils during late postnatal development. *J. Comp. Neurol.* 517:385–396
- Roberts, M.T., Seeman, S.C., Golding, N.L. (2013) A mechanistic understanding of the role of feedforward inhibition in the mammalian sound localization circuitry. *Neuron* 78:923–935
- Schroeder, M.R. (1977) New viewpoints in binaural interactions. In: *Psychophysics and physiology of hearing* (Evans, E.F., Wilson, J.P., eds), pp 455–467. New York: Academic
- Scott LL, Mathews PJ, Golding NL (2005) Posthearing developmental refinement of temporal processing in principal neurons of the medial superior olive. *J Neurosci* 25:7887–7895
- Siveke I, Leibold C, Schiller E, Grothe B (2012) Adaptation of binaural processing in the adult brainstem induced by ambient noise. *J Neurosci* 32:462–473
- Skottun BC, Shackleton TM, Arnott RH, Palmer AR (2001) The ability of inferior colliculus neurons to signal differences in interaural delay. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:14050–14054
- Spirou GA, Rowland KC, Berrebi AS (1998) Ultrastructure of neurons and large synaptic terminals in the lateral nucleus of the trapezoid body of the cat. *J Comp Neurol* 398:257–272
- Stange A, Myoga MH, Lingner A, Ford MC, Alexandrova O, Felmy F, Pecka M, Siveke I, Grothe B (2013) Adaptation in sound localization: from GABA(B) receptor-mediated synaptic modulation to perception. *Nat Neurosci* 16:1840–1847
- Sullivan, W.E., Konishi, M. (1986) Neural map of interaural phase difference in the owl's brainstem. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 83:8400–8404
- Svirskis, G., Kotak, V., Sanes, D.H., Rinzel, J. (2002) Enhancement of signal-to-noise ratio and phase locking for small inputs by a low-threshold outward current in auditory neurons. *J. Neurosci.* 22:11019–11025
- Vigneault-MacLean, B.K., Hall, S.E., Phillips, D.P. (2007) The effects of lateralized adaptors on lateral position judgements of tones within and across frequency channels. *Hear Res.* 224:93–100
- Yin TC, Chan JC (1990) Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J Neurophysiol* 64:465–488